UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par

LAIDET Thomas Pierre Michel

Présentée et soutenue publiquement le 5 novembre 2021

« French Paradox » : revue de trente ans de littérature

-

Le vin protège-t 'il le cœur des français ?

Directeur de thèse : Monsieur COUHAULT Pierre, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service de médecine intensive et réanimation

Président du jury : Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur LLORCA Pierre-Michel, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GERBAUD Laurent, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur STRUB Pascal, Docteur en médecine générale

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par

LAIDET Thomas Pierre Michel

Présentée et soutenue publiquement le 5 novembre 2021

« French Paradox » : revue de trente ans de littérature

-

Le vin protège-t 'il le cœur des français ?

Directeur de thèse : Monsieur COUHAULT Pierre, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service de médecine intensive et réanimation

Président du jury : Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur LLORCA Pierre-Michel, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GERBAUD Laurent, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur STRUB Pascal, Docteur en médecine générale

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

_____

PRESIDENTS HONORAIRES	: **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **DOLY** Michel
	: **TURPIN** Dominique
	: **VEYRE** Annie
	: **DULBECCO** Philippe
	: **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES	: **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **FONTAINE** Jacques
	: **BOUTIN** Christian
	: **MONTEIL** Jean-Marc
	: **ODOUARD** Albert
	: **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et	
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **FOGLI** Anne
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

✧✧✧✧✧

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice
	: **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOUX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AVAN Paul	Biophysique et traitement de l'image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mle BARTHELEMY lsabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie – Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

2ème CLASSE

M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
M.	GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M.	LACHAL Thomas	Pédopsychiatrie
M.	MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale

2ème CLASSE

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	PIZON Franck	Santé Publique
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie

Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale

Au Président du Jury :

Monsieur ESCHALIER Romain,

Professeur des universités – Praticien Hospitalier 2ème Classe,

CHU Clermont-Ferrand, service de cardiologie.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et pour la pédagogie dont vous faites preuve lors de vos enseignements auprès des internes de médecine générale.

Aux membres du jury :

Monsieur LLORCA Pierre-Michel,

Professeur des universités – Praticien Hospitalier Classe Exceptionnelle,

CHU Clermont-Ferrand, service de psychiatrie adulte B.

Je vous remercie d'apporter votre expertise dans les domaines de l'addictologie et des troubles psychiques au sein de ce jury.

Monsieur GERBAUD Laurent,

Professeur des universités – Praticien Hospitalier 1ère Classe,

CHU Clermont-Ferrand, service d'épidémiologie, d'économie de la santé et de prévention.

Je vous remercie d'avoir bien voulu porter votre regard d'épidémiologiste et de médecin de santé publique sur ce travail.

Monsieur STRUB Pascal,

Docteur en médecine générale.

Je vous remercie de m'avoir montré à quel point la médecine rurale est à la fois simple, humaine et passionnante et pour votre influence préceptorale sur le docteur que j'espère devenir.

A mon directeur de thèse :

Monsieur COUHAULT Pierre,

Docteur en Médecine,

CHU Clermont-Ferrand, service de médecine intensive et réanimation.

Je vous remercie de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce manuscrit et pour tous nos échanges si enrichissants, quel qu'en soit le domaine.

A tous ceux qui ont un jour pris le temps de m'apprendre, lors de mon cursus médical ou ailleurs, je vous remercie d'avoir partagé votre savoir, il est notre seul allié.

Le candidat, Monsieur Thomas LAIDET

Dédicaces validées le 14/09/2021, le directeur de thèse, Docteur Pierre COUHAULT



Table des matières

Introduction : un paradoxe français 13
1. Méthodologie 16
2. Les hypothèses 17
2.1 Le vin comme agent protecteur coronarien 17
2.2 *Time Lag* 19
2.3 Sous-déclaration et biais de survie 20
2.4 Causalité inverse 21
2. 5 Le régime alimentaire 21
2. 6 « French Paradox » et régime méditerranéen 22
3. Alcool et santé 24
3.1 Alcool et pathologie coronarienne, les données épidémiologiques 24
3.2 Autres effets cardiovasculaires et métaboliques 28
3.3 Cancers, morts non-naturelles et troubles psycho-sociaux 29
3.4 Mortalité globale 30
4. Le vin et ses composants 32
4.1 Les polyphénols 34
4.1.1 Flavonoïdes 34
4.1.2 Resvératrol 36
4.1.3 Données expérimentales in vivo 38
4.1.4 Autres effets 39
4.2 L'éthanol 41
4.3 Les essais thérapeutiques 42
4.4 Vin et diabète 43
5. Une donnée sous-estimée : le schéma de consommation 44
6. Discussion 47
Conclusion 50
Références bibliographiques 52
Annexe I. Relation dose-effet entre la consommation d'alcool et 20 pathologies à l'échelle mondiale, selon les données du *Global Burden of Disease* 69
Annexe II. Questionnaire FACE (*Fast Alcohol Consumption Evaluation*) 79
Annexe III. Questionnaire AUDIT (*Alcohol Use Disorders Test*) 80

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau I : Protection cardiovasculaire associée à la consommation modérée de vin, bière et spiritueux dans différentes études épidémiologiques 18

Tableau II : Taille du vignoble, production, consommation par habitant (en 2018) et mortalité coronarienne (en 2019) parmi les douze pays consommant le plus de vin (en volume brut) 33

Figures

Figure 1 : Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation de graisse animale en prenant en compte la prévalence du tabagisme (à gauche) ainsi que la consommation de vin (à droite) dans les pays de l'OCDE 14

Figure 2 : Répartition des publications mentionnant le « French Paradox » de 1987 à 2020 16

Figure 3 : Fonctions (et intervalle de confiance à 95 %) décrivant la relation dose-effet entre la consommation d'alcool et le risque relatif coronarien obtenues par mutualisation de 51 études et des 28 études possédant le meilleur score de qualité 25

Figure 4 : Risque relatif de perte d'année de vie en bonne santé (toutes causes confondues) en fonction de la consommation d'alcool exprimée en doses standard par jour 31

Figure 5 : Quantité d'alcool consommée par habitant âgé de 15 ans et plus en France depuis 1961 (en équivalent litres d'alcool pur) 33

Liste des abréviations

% vol : titre alcoométrique volumique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CHD : *Coronary Heart Disease*

DALY : *Disability-Adjusted Life Year* (année de vie en bonne santé perdue)

DDS : *Diet Diversity Score*

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

DVS : *Diet Variety Score*

FA : Fibrillation Auriculaire

FdR CV : facteurs de risque cardiovasculaire

g/j : consommation quotidienne d'alcool exprimée en grammes d'éthanol

GBD : *Global Burden of Disease*

GDNF : Facteur Neurotrophe Dérivé de la Glie

Ha : hectare

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL-C : *High-Density Lipoprotein Cholesterol*

hl : hectolitre

ICAM-1 : *InterCellular Adhesion Molecule 1*

IDM : Infarctus Du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LDL-C : *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*

NO : Oxyde Nitrique

OCDE : Organisme de Coopération et de Développement Economique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OIV : Organisation Internationale de la Vigne et du vin

PAI 1 et 2 : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène 1 et 2

SCORE : *Systematic COronary Risk Evaluation*

SHBG : *Sex Hormone-Binding Globulin*

SIRT-1 : Sirtuine 1

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

u-PA : activateur du plasminogène de type urokinase

VCAM-1 : *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

Introduction : un paradoxe français

La parenté du « French paradox » est souvent attribuée au professeur Serge Renaud (nutritionniste, chercheur à l'INSERM et fils de vigneron bordelais), et sa publication sur le sujet parue en 1992 dans le Lancet [1] est considérée comme inaugurale par beaucoup d'auteurs internationaux. Cependant, ce concept émerge dès les années 80 suite aux travaux des docteurs Richard, Cambien et Ducimetière. S'appuyant sur des études épidémiologiques réalisées dans différents pays européens, au Japon et aux Etats-Unis, les auteurs français constatent une mortalité et une morbidité coronarienne en France comparables à celles des pays d'Europe du Sud dits « méditerranéens » et inférieures à celles des pays d'Europe du Nord et des Etats-Unis [2,3]. La définition de la pathologie coronarienne (*Coronary Heart Disease*) considérée comprend les infarctus du myocarde (et syndromes coronariens aigus car inclus l'apparition d'ondes Q mais également les symptômes cliniques accompagnés de modifications électriques ou enzymatiques) fatals et non-fatals ainsi que les décès probablement imputables à cette pathologie (morts subites et morts par arrêt cardiaque d'étiologie inconnue).

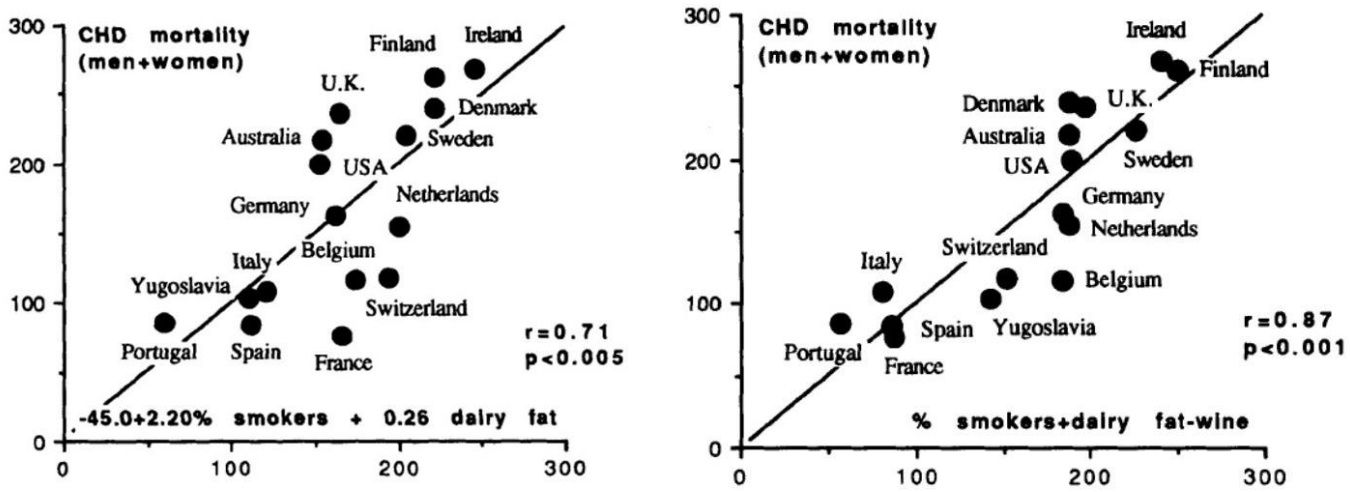
Le gradient Nord-Sud dans la morbi-mortalité coronarienne est classiquement attribué au régime alimentaire méditerranéen plus riche en acides gras insaturés. Pourtant le profil de la consommation lipidique en France est très similaire à celui des Etats-Unis et des pays d'Europe du Nord, à savoir riche en acides gras saturés d'origine animale. L'ajustement en analyse multivariée sur les facteurs de risque cardiovasculaire connus ne permet pas d'éliminer cette différence de morbi-mortalité coronarienne entre la France et les pays partageant le même régime alimentaire (en termes de ration calorique globale, de consommation de lipides saturés et poly-insaturés, ou de rapport entre ces deux catégories lipidiques). Ainsi était né le paradoxe français [4].

Le Pr Renaud reprend ces données [5] qui montrent une mortalité liée à la pathologie coronarienne plus faible dans la cohorte française (de l'Etude Prospective Parisienne) [6] en

comparaison des cohortes américaines : 36 % plus faible que dans la cohorte *U.S. railroad workers* (issue de l'étude des sept pays initiée par Ancel Keys dès le milieu du 20ème siècle) [7], 55 % plus faible que dans celle du *Pooling Project* (qui regroupe cinq études prospectives nord-américaines dont celle de Framingham) [8]. Il croise également les données du projet MONICA, porté par l'Organisation Mondiale de la Santé [9], avec celles de l'OCDE concernant les apports alimentaires et la consommation d'alcool pour mettre en évidence une corrélation entre mortalité coronarienne et apport en acides gras saturés d'origine laitière, ce qui concorde avec la *Diet Heart Hypothesis* [10] des anglo-saxons. Les données de la France apparaissent cependant comme une valeur aberrante, le point étant significativement plus bas que la droite de régression (la pathologie coronarienne est faible malgré un apport en graisse d'origine laitière élevé). Cette « anomalie » est corrigée par la prise en compte de la consommation de vin, ce qui suggère que l'effet néfaste des graisses animales est, pour ainsi dire, compensé par celle-ci.

Figure 1 : Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation de graisse animale en prenant en compte la prévalence du tabagisme (à gauche) ainsi que la consommation de vin (à droite) dans les pays de l'OCDE

Issue de Renaud et de Lorgeril [5]



Cet effet antagoniste de l'alcool sur un régime riche en acides gras d'origine animale est également retrouvé dans une plus vaste étude recoupant les données de quarante pays [11]. Dans les pays aux faibles apports en acides gras saturés, la corrélation inverse entre mortalité coronarienne et alcool disparaît. Ceci incite les auteurs à se focaliser sur les apports caloriques d'origine animale et végétale et le régime alimentaire considéré de manière globale (sur lequel une intervention positive en termes de mortalité cardiovasculaire a pu être démontré lors d'essais cliniques), plutôt que sur le rôle isolé de l'alcool.

Le Pr Renaud note également l'existence d'un gradient Nord-Sud au sein même de notre pays. En effet, les données françaises du projet MONICA sont issues de trois centres différents : Lille, Strasbourg et Toulouse ; l'incidence de la pathologie coronarienne, la mortalité cardiovasculaire et globale étant inférieures à Toulouse par rapport aux deux autres centres [5].

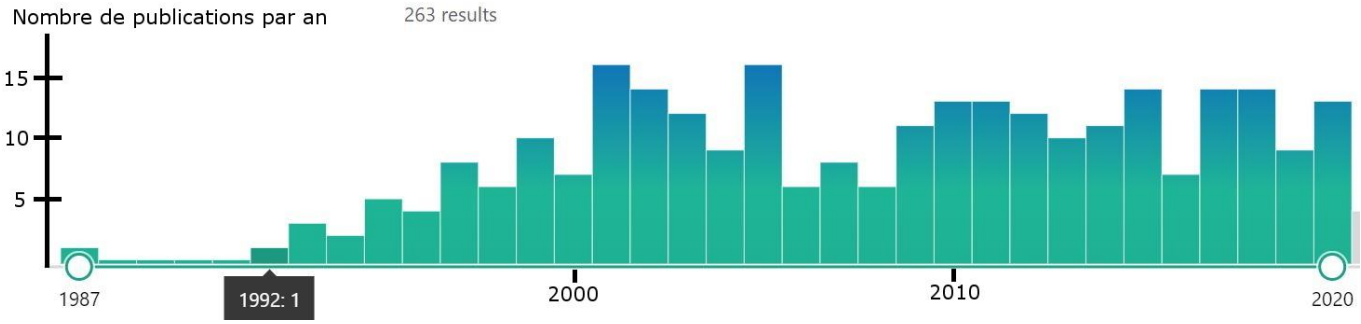
Si ce paradoxe épidémiologique a beaucoup été étudié au cours des trois dernières décennies, on peut en retrouver les prémices dès le début du dix-neuvième siècle dans les écrits du Dr Black, un médecin irlandais versé dans l'étude de l'angine de poitrine, qui s'étonnait déjà de l'apparente immunité des français face à cette pathologie. Il attribuait ce phénomène à la coïncidence de notre mode de vie, d'un climat favorable et du caractère particulier de nos «conditions morales » [12,13]. L'effet protecteur de l'alcool, et notamment du vin, sur la pathologie coronarienne a par la suite été soulevé par de multiples travaux au cours du vingtième siècle [14–18], ce qui faisait dire aux docteurs St Leger, Cochrane et Moore que « s'il était un jour trouvé un constituant du vin protégeant de la cardiopathie ischémique, il serait presque sacrilège que de l'isoler, le remède étant déjà hautement acceptable / savoureux (*highly paletable*) » [19].

1. Méthodologie

Le présent travail est une revue de la littérature depuis la naissance du concept de « French Paradox » (en 1987) et sa reconnaissance internationale (en 1992) jusqu'à la fin de l'année 2020. Une première recherche bibliographique au sein de la base de données PubMed® pour tout article mentionnant le terme « French Paradox » a permis de réunir 145 articles parmi 263 disponibles (après exclusion de doublons, de publications retirées, sans lien avec le sujet, dans une autre langue que l'anglais ou le français, ou dont la pertinence clinique était jugée insuffisante après lecture du résumé).

Parmi ces articles on retrouve 2 essais contrôlés randomisés, 1 méta-analyse, 4 études de cohorte, 10 études transversales, 39 articles rapportant des données expérimentales, 59 revues (principalement centrées sur les effets des différents polyphénols), 8 éditoriaux et correspondances et 22 articles divers. Des références supplémentaires sont issues de la bibliographie des articles en question ainsi que de recherches complémentaires.

Figure 2 : Répartition des publications mentionnant le « French Paradox » de 1987 à 2020



2. Les hypothèses

2.1 Le vin comme agent protecteur coronarien

La première hypothèse émise afin de résoudre cet apparent paradoxe épidémiologique est que la consommation modérée d'alcool, et notamment de vin, élément proéminent de la culture française, aurait un effet protecteur cardiovasculaire, en partie via un accroissement de la fraction de cholestérol associée aux lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol) [20–23]. Ce prétendu effet cardioprotecteur pourrait également être en lien avec un effet inhibiteur de l'alcool sur l'agrégation plaquettaire, une diminution du fibrinogène et l'action sur d'autres facteurs hémostatiques (tels que les activateurs du plasminogène t-PA/u-PA et leurs inhibiteurs PAI-1/PAI-2), une modification de la sensibilité à l'insuline, ou encore des effets sur la régulation cardiaque par le système nerveux autonome, ou sur le métabolisme et la contractilité myocardique [23,24].

La supériorité du vin sur les autres alcools en termes de « cardioprotection » est discutée et les résultats dans la littérature sont discordants [25–27]. Les études transversales mettent en évidence une plus faible mortalité chez les buveurs de vins que chez ceux buvant des spiritueux ou de la bière. Cependant ces études sont sujettes à de nombreux biais en raison notamment de leur caractère figé dans le temps, de l'absence de contrôle des nombreux facteurs de confusion potentiels ou encore de la répartition de la consommation d'alcool au sein de chaque population qui peut être très hétérogène (une consommation moyenne par habitant pouvant refléter une consommation modérée d'une majorité ou une consommation très élevée d'une minorité). Les études cas-témoins et de cohorte, permettant de lier directement la consommation éthylique au risque coronarien individuel, retrouvent soit une protection similaire entre les différents types d'alcool, soit un effet plus protecteur d'un type particulier (souvent le plus consommé dans la population étudiée).

Tableau I : Protection cardiovasculaire associée à la consommation modérée de vin, bière et spiritueux dans différentes études épidémiologiques

Auteur principal et Année de publication	Type et Nom de l'étude	Population (localisation, sexe)	Facteurs de confusion pris en compte	Résultat selon le type d'alcool : effet supérieur de Vin / Bière / Spiritueux
Yano, 1977 [28]	Cohorte (*Honolulu Heart Study*)	Hawaï, H	FdR CV	Réduction du risque de *CHD* pour les 3 types, uniquement significative pour la bière
Friedman, 1986 [29]	Cohorte (*Framingham Study*)	Massachusetts, H-F	FdR CV	Association avec la mortalité coronarienne selon une courbe en U pour les 3 types
Klatsky, 1990 [30]	Cohorte (*Kaiser Permanente Study*)	Californie, H-F	Age, FdR CV	Réduction de mortalité coronarienne similaire pour les 3 types
Rimm, 1991 [31]	Cohorte (*Health Professionals Follow-up Study*)	Etats-Unis, H	FdR CV, apports alimentaires de graisses et fibres	Réduction du risque de *CHD* plus marquée pour les spiritueux
Klatsky, 1992 [32]	Cohorte (*Kaiser Permanente Study*)	Californie, H-F	Age, FdR CV, ethnie, statut marital et éducationnel	Risque de mortalité cardiovasculaire plus faible chez les buveurs de vin
Criqui, 1994, [33]	Transversale	21 pays développés, H-F	Facteurs diététiques	Association avec une faible mortalité coronarienne plus marquée pour le vin
Woodward, 1995 [34]	Transversale *(Scottish Heart Health Study)*	Ecosse, H-F	Age, FdR CV, classe sociale, activité physique, facteurs diététiques	Plus faible risque de *CHD* chez les buveurs de vin
Grønbaek, 1995 [35]	Cohorte (*Copenhagen City Heart Study*)	Danemark, H-F	Age, sexe, tabagisme, IMC, niveau éducationnel et revenu	Mortalité globale plus faible chez les buveurs de vin, inchangée pour la bière et augmentée pour les spiritueux
Hein, 1996 [36]	Cohorte (*Copenhagen Male Study*)	Danemark, H	Age, FdR CV, classe sociale, activité physique, comorbidités	Réduction du risque de *CHD* plus marquée pour les spiritueux
Marques-Vidal, 1996 [37]	Cas-témoin (*ECTIM Study*)	France, Irlande du Nord, H	FdR CV, pays d'origine	Réduction du risque d'IDM dû au vin en France, à la bière et aux spiritueux en Irlande
Klatsky, 1997 [38]	Cohorte (*Kaiser Permanente Study*)	Californie, H-F	Age, sexe, ethnie, FdR CV, statut marital et éducationnel, consommation de café	Réduction du risque d'hospitalisation pour *CHD*, uniquement significative pour la bière et le vin
Gaziano, 1999 [22]	Cas-témoin (*Boston Area Health Study*)	Massachusetts, H-F	FdR CV	Réduction similaire du risque d'IDM pour les 3 types
Wannamethee, 1999 [39]	Cohorte (*British Regional Heart Study*)	Royaume-Uni, H	Age, FdR CV, statut social, activité physique	Réduction du risque de *CHD* pour une consommation régulière de bière et spiritueux
Cleophas, 1999 [40]	Méta-analyse	Europe, Etats-Unis, H-F	FdR CV, profession, éducation	Réduction du risque de *CHD* et de mortalité similaire pour les 3 types

Une explication avancée à l'effet plus prononcé du vin retrouvé dans certaines études repose sur le mode de consommation de ce dernier, qui, pris pendant le repas, serait absorbé plus lentement et aurait donc un effet protecteur prolongé [1]. Le profil de consommateur peut également être différent selon la boisson considérée et représenter un facteur de confusion potentiel. Des analyses multivariées prenant en compte de multiples covariables (âge, sexe, profil tabagique, IMC, origine ethnique, statut éducationnel / marital, *etc*.) retrouvent une corrélation entre la fréquence de consommation de vin (peu importe le type) et une plus faible mortalité [41]. Cependant, il ne peut être exclu que d'autres covariables non prises en compte (concernant notamment les règles hygiéno-diététiques, des facteurs psycho-sociaux, la déviation des quantités d'alcool contenues dans un verre ou le schéma de répartition des consommations) influent sur ces résultats, la consommation de vin étant classiquement associée à un mode de vie plus sain [42–46].

L'influence de ces covariables peut également se manifester dans le sens inverse : les buveurs de vins ayant un plus faible risque absolu de cardiopathie, l'effet protecteur de l'alcool pourrait être plus difficilement mis en évidence dans cette catégorie lorsque la population de référence est composée de buveurs occasionnels [39]. L'impact de ces covariables est moindre dans les études en prévention secondaire, la population considérée étant à haut risque cardiovasculaire. La littérature est là encore discordante, cependant on peut relever que dans la population très homogène de la *Lyon Heart Study* [47] (ayant démontré l'effet protecteur du régime méditerranéen dans les suites d'un infarctus du myocarde) la consommation de vin est significativement et inversement corrélée au risque de complications et de récidive.

2.2 *Time Lag*

L'une des hypothèses contradictoires était que le « French Paradox » repose sur un artefact de décalage temporel. La part de la ration énergétique des Français apportée par les graisses a

significativement augmenté à la fin du vingtième siècle (passant de 29 % au début des années 60 à 39 % à la fin des années 80) [48]. Le processus d'athérosclérose à l'origine de la pathologie coronarienne s'étalant sur plusieurs décennies, les observations faites par les pionniers du « French Paradox » pourraient simplement relever d'une mesure prématurée des effets du régime alimentaire sur la mortalité cardiovasculaire [49]. Cette hypothèse est cependant infirmée par la persistance de l'écart de mortalité coronarienne : 97 / 100 000 en France, en 2019, contre 153 / 100 000 aux Etats-Unis ou 145 / 100 000 au Royaume-Uni [50], malgré une exposition à un régime alimentaire similaire depuis plus de trente ans.

2.3 Sous-déclaration et biais de survie

Un autre argument des détracteurs du « French Paradox » est que la faible mortalité coronarienne en France est due à une sous-déclaration lors du remplissage des certificats de décès, une partie de cette mortalité étant contenue dans la catégorie des décès de cause indéterminée. Ceci est en partie vrai. Cependant, si la prise en compte de ces décès diminue l'ampleur du phénomène, il persiste une discordance des données françaises, qui restent inférieures à celles des autres pays développés « non-méditerranéens » [4,51,52].

Dans une étude mixte (transversale et de cohorte) comparant la mortalité masculine de 1960 à 1990 en France et dans sept autres pays occidentaux, la mortalité précoce (chez les moins de 50 ans) est la plus élevée en France du fait de nombreux décès liés à l'alcool (néoplasies, cirrhose, mort accidentelle). Après 60 ans la tendance s'inverse et la mortalité française est la plus faible en raison d'une moindre mortalité cardiovasculaire. En considérant que les décès précoces amputent artificiellement la mortalité cardiovasculaire (les sujets seraient peut-être décédés de pathologie coronarienne s'ils avaient survécu plus longtemps) et en les ajoutant à cette dernière, la mortalité cardiovasculaire en France reste là encore inférieure aux autres pays [53].

2.4 Causalité inverse

Une autre hypothèse alternative pour expliquer la plus faible mortalité coronarienne chez les buveurs modérés est qu'il existe une causalité inverse. On retrouverait parmi les non-buveurs des sujets ayant interrompu leur consommation en raison de symptômes de cardiopathie (la catégorie « non-buveur » serait contaminée par des personnes malades) [54]. Ceci est infirmé par l'étude séparée des abstèmes et des anciens buveurs qui retrouve une mortalité coronarienne inférieure chez les buveurs modérés par rapport à ces deux groupes [30,31]. En raison de cet effet de *sick quitter*, la population de référence pour les études évaluant l'effet de l'alcool doit être les abstinents de tout temps et non les abstinents actuels. Cette dernière catégorie inclue des anciens buveurs dont le risque coronarien est augmenté d'environ 25 % chez l'homme et 50 % chez la femme par rapport aux « vrais » abstinents [55].

2. 5 Le régime alimentaire

Une autre piste pour expliquer le « French Paradox » s'appuie sur une plus grande diversité du régime alimentaire en France, et notamment de la consommation de fruits et légumes. Contrairement aux apports lipidiques, la consommation française de fruits et légumes est plus proche des pays méditerranéens que des pays d'Europe du Nord. L'hypothèse d'un effet protecteur des vitamines antioxydantes présentes dans ces derniers n'est pas confirmée par les études prospectives et essais randomisés de supplémentation. Cependant, les fruits et légumes pourraient diminuer la mortalité cardiovasculaire via d'autres mécanismes comme l'apport de folate permettant de diminuer le taux d'homocystéine (qui est corrélé au risque cardio-vasculaire) [56]. La consommation d'alcool en grande quantité est, elle, associée à une augmentation du taux d'homocystéine [57]. Son effet à faible dose est plus discuté, une courbe en U pourrait également exister [58].

La taille des portions alimentaires (plus petites en France qu'aux Etats-Unis), le temps consacré aux repas (plus long en France) ou encore l'attention portée à la sensation de satiété pourraient également être des facteurs influant sur l'impact du régime alimentaire [59,60]. L'adhérence globale au modèle alimentaire français ainsi que plusieurs de ses composantes isolées (trois repas par jour, peu de grignotages, horaires de repas fixes, temps de repas long et plaisir associé aux repas) sont corrélées avec le statut pondéral (surpoids et obésité moins fréquents) [61].

Certains auteurs s'interrogent également sur un potentiel effet cardiovasculaire favorable de la consommation de fromages [62–65], et notamment de fromages au lait cru, contenant moins de cholestérol oxydé [66]. D'une manière globale le French Paradox pourrait donc reposer sur un ensemble d'habitudes alimentaires plutôt que sur un seul facteur tel que la consommation de vin.

2. 6 « French Paradox » et régime méditerranéen

Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques (et leur compilation au sein de scores tels que celui de Framingham ou le SCORE) sont d'excellents prédicteurs du risque relatif cardiovasculaire. Ils trouvent en revanche leur limite dans l'évaluation d'un risque absolu. En effet l'hétérogénéité des populations entre différents pays (voire au sein d'un même pays) et dans le temps compromet leur application dans ce domaine [67]. Les facteurs de risque classiques n'expliquant qu'une faible partie des tendances de mortalité cardiovasculaire en Europe, la recherche de nouveaux facteurs protecteurs, notamment dans le mode de vie et le régime alimentaire, est une préoccupation centrale des recherches actuelles [68,69].

Les interventions sur le régime alimentaire visant seulement à réduire l'apport de graisses et le niveau des différents marqueurs lipidiques ont montré peu d'efficacité sur l'incidence et la mortalité coronarienne. En revanche, les essais thérapeutiques utilisant le régime méditerranéen en prévention secondaire se sont révélés très prometteurs et renforcent la conviction que l'exploration

de ce mode de vie et de consommation pourrait apporter de nouvelles clefs en prévention primaire de la pathologie coronarienne [70–76].

La plus faible mortalité cardiovasculaire constatée au sein des pays méditerranéens est due à des habitudes de consommation en lien avec des facteurs culturels et agro-alimentaires et non simplement à leur climat ou leur position géographique [77,78]. Les exemples des populations Inuits (où la mortalité coronarienne est faible) ou de l'île de Malte (où elle est élevée) en témoignent. De même, l'augmentation de la mortalité coronarienne en Grèce (où les habitudes de consommation traditionnelles se perdent) tranche avec son maintien à des taux faibles en Espagne ou au Portugal (où le régime méditerranéen est encore largement pratiqué).

Le régime alimentaire de la majorité des français ne correspond pas au régime méditerranéen et ne répond pas aux critères de balance des apports énergétiques (moins de 50 % provenant de graisses et moins de 10 % de graisses saturées, moins de 10 % de glucides, plus de 50 % de protides, moins de 300 mg de cholestérol par jour). En revanche, il révèle de meilleurs scores de diversité (DDS, DVS) que celui des américains [79]. Ce critère pourrait expliquer des apports nutritifs plus qualitatifs (par le choix d'aliments frais et de saison, rapprochant en cela les français des habitudes alimentaires des pays dits méditerranéens).

La consommation d'alcool sous la forme de vin ou de saké est un élément important des régimes alimentaires considérés comme modèles en termes d'impact sur la santé et la longévité (régime méditerranéen, crétois ou d'Okinawa). Elle semble agir en synergie avec l'équilibre, la diversité et la frugalité qui caractérisent ces modes de consommation. Cette synergie expliquerait le gradient Nord-Sud observé dans notre pays, où la plus grande protection cardiovasculaire est observée dans les populations dont les habitudes de consommation sont les plus proches du régime méditerranéen [80].

3. Alcool et santé

3.1 Alcool et pathologie coronarienne, les données épidémiologiques

L'analyse de la cohorte de Framingham [29] montre un effet de la consommation d'alcool sur la mortalité coronarienne chez l'homme selon une courbe en U (protecteur à faible dose puis sans effet ou avec un effet néfaste lorsque les doses augmentent), quel que soit son profil tabagique. Chez la femme cet effet est retrouvé uniquement chez les fumeuses (et non confirmé en analyse multivariée). Dans cette cohorte le vin représente une faible part de la consommation d'alcool en comparaison avec la bière et les spiritueux, cependant l'effet selon une courbe en U se retrouve pour chaque type de boisson (bien que moins prononcé pour les spiritueux).

L'étude prospective danoise de la *Copenhagen male study* [36] retrouve une association inverse entre consommation d'alcool et risque ischémique cardiaque plus marquée chez les hommes présentant les plus hauts taux de cholestérol associé aux lipoprotéines de faible densité et absente chez ceux présentant les taux de LDL-C les plus faibles. Ceci renforce l'idée que la protection offerte par l'alcool s'exprimerait comme un contrepoids à un régime alimentaire néfaste (riche en acides gras saturés d'origine animale).

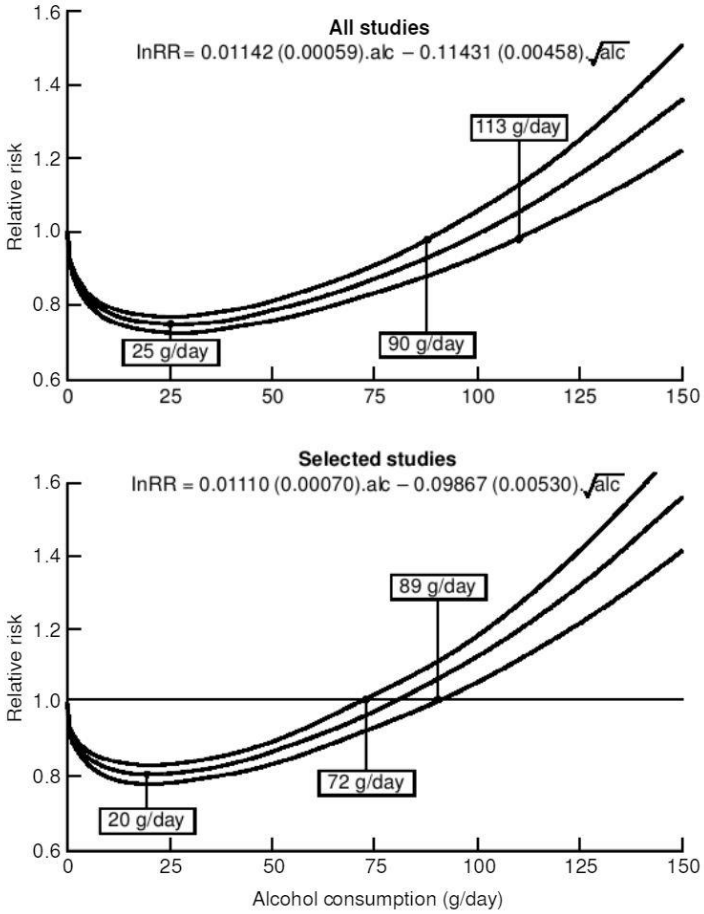
Dans la cohorte d'Honolulu [28] il semble exister un effet rebond. En effet, le risque relatif de cardiopathie ischémique est plus élevé chez les anciens buveurs que chez les buveurs actuels, les abstèmes occupant une position intermédiaire. Ceci est également retrouvé dans la cohorte californienne de Kaiser Permanente [30] mais uniquement en analyse univariée, l'analyse multivariée suggérant que la surmortalité coronarienne chez les anciens buveurs serait due à la présence de facteurs de confusion (sexe, ethnie, tabagisme, IMC). La surmortalité non-cardiovasculaire chez cette population est en revanche toujours présente en analyse multivariée.

La diminution de morbi-mortalité coronarienne chez les consommateurs d'alcool (continue ou selon une courbe en U) est retrouvée dans de multiples études et semble indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaire, ce qui contredit l'hypothèse selon laquelle la mortalité coronarienne pourrait être inférieure chez les buveurs en raison d'une tendance à l'abstinence des personnes à risques [81–87].

La méta-analyse publiée en 2000 par Corrao *et al.* [88] affine la nature de cette relation entre consommation d'alcool et morbi-mortalité coronarienne. Elle semble plutôt suivre une courbe en J, avec un nadir à 25 g/j (environ 2 verres) entraînant une réduction de 25 % du risque, un effet protecteur se prolongeant jusqu'à 90 g/j (7 à 9 verres) et un effet délétère apparaissant à partir de 113 g/j (9 à 11 verres).

Figure 3 : Fonctions (et intervalle de confiance à 95 %) décrivant la relation dose-effet entre la consommation d'alcool et le risque relatif coronarien obtenues par mutualisation de 51 études et des 28 études possédant le meilleur score de qualité

Issue de Corrao *et al.* [88]



Ces valeurs sont plus faibles lorsque l'on considère uniquement les études les mieux construites :

- un nadir à 20 g/j avec une réduction de 20 % du risque,
- une protection jusqu'à 72 g/j,
- un effet délétère à partir de 89 g/j.

Elles sont influencées par plusieurs paramètres :

- le sexe (10-31-52 g/j pour les femmes, 25-87-114 g/j pour les hommes),
- l'issue des évènements cardiovasculaires (16-56-73 g/j pour les événements fatals, 32-114-141 g/j en incluant ceux non-fatals),
- le pays (53-145-N/A g/j pour les pays méditerranéens, 23-80-111 g/j pour les autres).

Ceci révèle une plus grande susceptibilité des femmes aux effets de l'alcool (bénéfiques et délétères), une probable sévérité plus importante des évènements cardiovasculaire chez les grands buveurs, ainsi qu'un effet plus protecteur de l'alcool dans les pays méditerranéens, possiblement lié à des différences dans le mode de consommation (plus régulière et au cours des repas dans ces pays).

Les auteurs relèvent également un possible biais de publication, le graphique en entonnoir montrant un plus faible nombre d'études de petite taille révélant un risque relatif supérieur à 1, ce qui pourrait entraîner une surestimation de l'effet protecteur de l'alcool.

Dans une méta-analyse utilisant les infarctus non-fatals comme critère de jugement principal, Maclure [89] propose lui une description de l'effet protecteur de l'alcool selon une courbe en L, apparaissant dès une consommation quotidienne d'un demi-verre et se stabilisant pour des consommations plus élevées. Il n'élimine cependant pas la possibilité que des biais de confusion ou de sous-estimation de la consommation viennent masquer une courbe en U, avec un risque repartant à la hausse chez les grands buveurs. Dans cette même méta-analyse l'auteur écarte de nombreuses hypothèses alternatives à l'effet protecteur de l'alcool sur la pathologie coronarienne (biais de publication ou de sélection, causalité inverse, résultats dus au hasard ou à une mauvaise estimation de la pathologie coronarienne ou de l'exposition à l'alcool).

Une troisième méta-analyse publiée par Di Castelnuovo *et al.* [90] révèle une réduction du risque vasculaire global de 32 % chez les buveurs de vin et de 22 % chez les buveurs de bière, confirmée chez les buveurs de vin par une relation dose-effet significative suivant une courbe en J. L'effet protecteur est plus marqué lorsque l'on considère les études incluant les deux sexes par

rapport à celles réalisées uniquement chez l'homme, ce qui renforce l'hypothèse d'un effet plus important chez la femme. Une version actualisée par Costanzo *et al.* [91] confirme une relation dose-effet similaire à celle du vin pour la bière ainsi qu'entre consommation de vin et mortalité cardiovasculaire.

Plus récemment Ronksley *et al.* [92] mettent en exergue dans leur méta-analyse une réduction d'environ 25 % de l'incidence et de la mortalité coronarienne dès une consommation d'un verre par jour, se prolongeant jusqu'à des consommations supérieures à cinq verres par jour (relation dose-effet suivant une courbe en L). La courbe en J refait surface avec une réduction maximale du risque autour de 25 % pour une consommation de deux verres par jour lorsque l'on considère la mortalité cardiovasculaire, et de 15 % pour une consommation quotidienne d'un verre en ce qui concerne l'incidence et la mortalité de l'AVC.

L'influence des nombreux facteurs de confusion potentiels (facteurs socio-démographiques et psycho-comportementaux, comorbidités et accès aux soins) sur ces résultats est fortement débattue [93,94]. Outre la cohérence des résultats de multiples études épidémiologiques au travers des années et dans des populations très diverses, la confirmation de modifications favorables de marqueurs biologiques du risque cardiovasculaire par l'alcool dans les études interventionnelles (augmentation du HDL, de l'apolipoprotéine et de l'adiponectine, diminution du fibrinogène) est un argument supplémentaire en faveur de la causalité de la relation entre consommation d'alcool et risque coronarien [95]. Celle-ci ne peut cependant être affirmée en l'absence d'essai contrôlé randomisé étudiant l'effet de l'alcool sur les évènements cardiovasculaires et la mortalité. La nécessité de suivi prolongé, la difficulté de maintenir le double aveugle et les risques psycho-sociaux liés à la consommation d'alcool sont autant d'obstacles à la réalisation de tels essais.

La randomisation mendélienne est un procédé analytique récent permettant d'étudier la relation entre un facteur de risque et un critère de jugement via celle d'un polymorphisme nucléotidique unique corrélé à l'exposition au facteur de risque. Ce polymorphisme étant

aléatoirement distribué dans la population sa relation avec le critère de jugement, servant de *proxy* à celle du facteur de risque, n'est pas soumise à l'effet de facteurs de confusion. Les études ayant observé, via cette méthode, la relation entre la consommation d'alcool et le risque cardiovasculaire global, des pathologies cardiovasculaires spécifiques, le diabète ou la mortalité ont pour la plupart fourni des résultats nuls (ou en faveur d'un effet défavorable de la consommation d'alcool). Cependant, une grande hétérogénéité dans la qualité méthodologique de ces études rend difficile l'extrapolation de ces résultats [96]. Qui plus est, les variants génétiques utilisés sont ceux codant pour l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase, les effets désagréables de l'acétaldéhyde étant à l'origine d'une plus faible consommation d'alcool chez les porteurs de mutations. On peut argumenter que la mise en évidence d'un plus faible risque cardiovasculaire chez cette population est due à une altération du métabolisme de l'alcool et non à une diminution de sa consommation.

3.2 Autres effets cardiovasculaires et métaboliques

La consommation fréquente d'alcool en quantités faibles à modérées (moins d'un verre à 5 verres par jour) est associée à une réduction significative du risque de survenue de diabète de type II [97–99]. Ceci est possiblement lié à une amélioration de la sensibilité à l'insuline dans le cadre d'une consommation modérée d'alcool [100]. A nouveau, la relation dose-effet suit une courbe en U et un effet plus protecteur est attribué au vin par rapport à la bière et aux spiritueux [101].

Les autres effets cardiovasculaires de l'alcool sont en revanche plutôt délétères : hypertension artérielle, myocardiopathie dilatée, augmentation du risque d'AVC hémorragique, diminution puis augmentation du risque d'AVC ischémique avec l'augmentation de la consommation (selon une courbe en J), troubles du rythme supra-ventriculaires après consommation d'alcool en grande quantité (« holiday heart phenomenon » ou FA du samedi soir) [14,102].

La balance sur le risque cardiovasculaire reste favorable du fait de la domination de la cardiopathie ischémique parmi les causes d'insuffisance cardiaque et de décès d'origine cardiovasculaire.

3.3 Cancers, morts non-naturelles et troubles psycho-sociaux

Le groupement *Global Burden of Disease* (financé par la fondation Bill Gates) nous fournit des données sur la part attribuable à l'alcool pour de nombreuses causes de décès et d'années de vie en bonne santé perdues (DALYs) à l'échelle mondiale [103]. En 2016 2,8 millions de décès étaient attribuables à l'alcool soit 2,2 % de la mortalité féminine et 6,8 % de la mortalité masculine. Ces proportions sont plus élevées chez les 15-49 ans : 3,3 % de la mortalité féminine et 12,8 % de la mortalité masculine, principalement en lien avec la tuberculose, les accidents de la route et les suicides. Chez les plus de 50 ans cette mortalité attribuable à l'alcool est principalement due aux cancers (27 % chez la femme et 19 % chez l'homme). L'alcool représentait le septième facteur de risque de mort prématurée ou d'incapacité, responsable de 1,6 % des DALYs chez la femme et 6 % chez l'homme (avec là encore un effet plus marqué chez les moins de 50 ans). L'alcool était responsable de 10 % des morts et DALYs en Europe (contre 5 % à l'échelle mondiale).

Une relation linéaire, sans effet palier, existe entre la consommation d'alcool et le risque de survenue de cancer pharyngé et de la cavité buccale, cancer laryngé, cancer de l'œsophage, cancer hépatique, cancer colo-rectal, cancer du sein ainsi que de cirrhose hépatique, de pancréatite chronique, d'hypertension artérielle, de blessures et de violence. La consommation d'alcool, y compris à faibles doses, s'accompagne d'une augmentation de ces pathologies, le risque augmentant progressivement avec le niveau de consommation [104](*cf.* annexe I).

Outre ses effets somatiques délétères sur le risque de cancer, les pathologies hépatiques, le système nerveux, *etc*. le trouble de l'usage d'alcool est lié à de nombreuses comorbidités

psychiatriques (troubles de personnalité, troubles psychotiques, dépression, trouble bipolaire, troubles du comportement alimentaire, tentatives de suicides, tabagisme et trouble de l'usage d'autres substances psychoactives, troubles anxieux). Il s'accompagne d'une aggravation de leur évolution. La consommation modérée d'alcool n'a pas montré d'effet bénéfique sur le développement de ces troubles ni sur l'amélioration des symptômes associés [105,106]. Les intoxications aiguës sont, elles, liées aux accidents de la route, aux violences interpersonnelles et aux passages à l'acte suicidaires. Les conséquences sociales du trouble lié à l'usage d'alcool à l'échelon individuel (divorce, isolement, perte d'emploi) et collectif (dépenses de santé, délinquance et criminalité, perte de productivité) ne sont plus à démontrer.

3.4 Mortalité globale

L'effet de l'alcool sur la mortalité globale est discuté. Certaines études retrouvent une courbe en J exprimant une mortalité légèrement inférieure chez les buveurs légers (moins d'un verre par jour) mais s'élevant rapidement quand la consommation d'alcool augmente [26,30,32,40,41,85–87,107,108]. Une méta-analyse de Di Castelnuovo *et al.* [109], regroupant 34 études et plus d'un million de sujets, renforce l'hypothèse d'une courbe en J avec une protection maximale modeste mais significative d'environ 15 % pour une consommation d'un demi verre par jour chez l'homme et la femme. Cette protection disparaît pour des consommations plus importantes : au-delà de 2 verres /j chez la femme et 4 verres /j chez l'homme. Une protection de l'ordre de 15 % est également retrouvée par Ronksley *et al.* [92] pour une consommation d'un verre par jour. Là encore certains auteurs évoquent un effet plus favorable chez les buveurs de vin avec notamment un effet inducteur sur les cancers moins évident que pour les autres boissons alcoolisées [110–112].

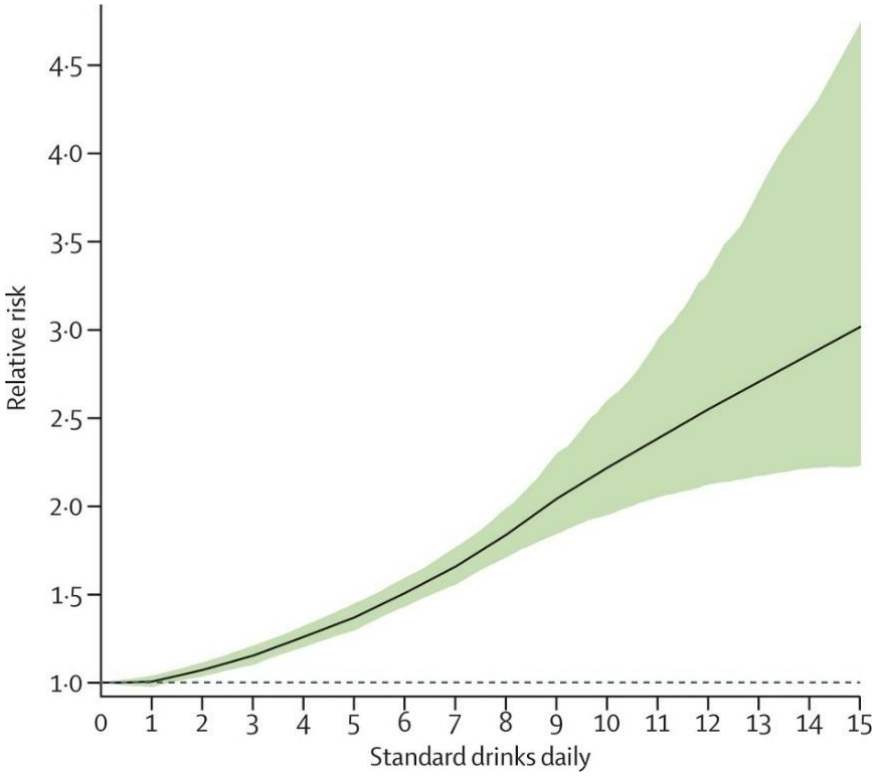
La surmortalité chez les grands buveurs (principalement non-cardiovasculaire : cirrhose, causes non-naturelles, cancers, *etc*.) est plus marquée chez la femme et les moins de 60 ans.

La diminution de mortalité cardiovasculaire chez les buveurs légers se manifeste à un âge plus avancé et de façon plus marquée chez la femme.

La description de cet effet bidirectionnel de la consommation d'alcool sur la mortalité n'est pas nouvelle. Elle était déjà évoquée par le Dr Pearl dans son ouvrage de 1926 « Alcohol and longevity » [14], cependant les données les plus récentes remettent en cause cette vision. Pour Stockwell *et al.* [113] la réduction de mortalité mise en évidence chez les buveurs modérés serait due à différents biais méthodologiques (présence d'anciens buveurs ou de buveurs occasionnels dans la catégorie « abstinents », biais de survie, caractéristiques des études, *etc.*). L'analyse des données du GBD révèle que le niveau de consommation d'alcool associé à un risque minimal pour la santé est de zéro, l'effet protecteur sur la cardiopathie ischémique étant principalement contrebalancé par l'effet inducteur sur les cancers.

Figure 4 : Risque relatif de perte d'année de vie en bonne santé (toutes causes confondues) en fonction de la consommation d'alcool exprimée en doses standard par jour

Source GBD 2016 [103]



Pour modifier cette relation dose-mortalité, la cardiopathie ischémique et le diabète doivent représenter 60 % des décès d'une population. Bien qu'en forte augmentation, ils représentaient en 2019 respectivement 8,9 et 1,5 des 55,4 millions de morts dans le monde, soit « seulement » 16 % et 3 %. En France la cardiopathie ischémique et le diabète contribuaient à 10,6 % et 1,8 % des décès [50].

4. Le vin et ses composants

Tel que défini par l'Organisation Internationale de la Vigne et du vin, « le vin est exclusivement la boisson résultant de la fermentation alcoolique complète ou partielle du raisin frais, foulé ou non, ou du moût de raisin ». Il se compose d'eau, d'éthanol, de glycérol, de polysaccharides, de différents acides et composés phénoliques, de sels minéraux et de vitamines. Son titre alcoométrique minimal est fixé à 8,5 % vol (parfois ramené à 7 % vol par certaines législations régionales particulières) mais la grande majorité des vins présente un titre compris entre 12 et 15 % vol.

Des liens entre vin et médecine existent depuis l'Antiquité. Hippocrate et Gallien en étaient les premiers prescripteurs et le vin entrait dans la composition de nombreux remèdes de la pharmacopée grecque puis romaine. Les plus anciennes traces archéologiques de production de vin remontent à 6000 avant J.-C. sur les bords de la Mer Noire (en Géorgie, Turquie et Arménie). La vigne s'étend par la suite à la Phénicie et à l'Egypte (-3000 avant J.-C.) puis en Grèce (-2000 avant J.-C.) et sur le pourtour méditerranéen en Espagne, au Portugal et en Italie (-1000 avant J.-C.). Sous l'influence des romains, la culture de la vigne et la production de vin gagnera le reste de l'Europe. Au cours du moyen-âge elle est une prérogative du clergé et des seigneurs, qui assurent le maintien de la viticulture jusqu'au développement de nouvelles routes commerciales vers l'Angleterre et les pays d'Europe du Nord. La vigne est implantée au sein des pays du nouveau monde dès le XVI^{e} siècle, suite à la colonisation. A la fin du XIX^{e} siècle le vignoble français est menacé d'extinction par la crise du Phylloxera, jusqu'à l'importation de porte-greffes nord-américains résistants au puceron ravageur. Aujourd'hui la France est le second producteur (16 % de la production mondiale) et consommateur de vin (26,8 des 246 millions d'hectolitres bus en 2018 dans le monde).

Tableau II : Taille du vignoble, production, consommation par habitant (en 2018) et mortalité coronarienne (en 2019) parmi les douze pays consommant le plus de vin (en volume brut)

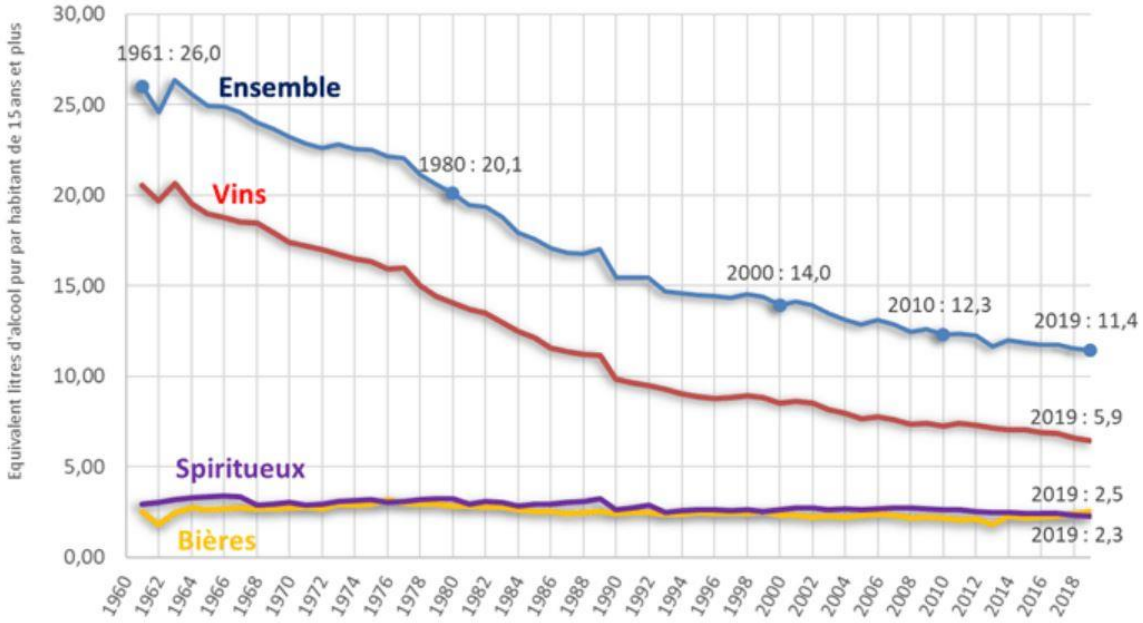
Sources OVI [114], OMS [50]

Pays	Taille du Vignoble (Ha)	Production annuelle (hl)	Consommation annuelle moyenne (litres / habitant)	Mortalité coronarienne (Morts / 100 000 habitants)
Etats-Unis	439 000	23,9 millions	12,4	153,4
France	793 000	48,6 millions	50,2	97
Italie	705 000	54,8 millions	43,6	160,4
Allemagne	103 000	10,3 millions	28	176,1
Chine	875 000	9,1 millions	1,5	141,7
Royaume-Uni	411	38 000	22,7	145,3
Russie	92 000	5,5 millions	10,1	385,8
Espagne	969 000	44,4 millions	26,9	110,6
Argentine	218 000	14,5 millions	24,8	108,9
Australie	146 000	12,9 millions	31,5	85,5
Portugal	192 000	6,1 millions	62,1	125,9
Roumanie	191 000	5,1 millions	29,9	370,8
Monde	**7,5 millions**	**292 millions**	**/**	**115,3**

Bien que la consommation de vin soit en baisse dans notre pays, elle représente toujours 59 % de la consommation d'alcool (contre seulement 12 % à l'échelle mondiale) et notre consommation moyenne d'alcool par habitant dépasse de loin la moyenne mondiale (12,6 contre 6,4 litres d'éthanol par habitant de plus de 15 ans en 2016).

Figure 5 : Quantité d'alcool consommée par habitant âgé de 15 ans et plus en France depuis 1961 (en équivalent litres d'alcool pur)

Source Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies



4.1 Les polyphénols

Les composés phénoliques sont produits uniquement par les organismes végétaux, leur présence chez l'homme est assurée par le régime alimentaire. Leurs effets sur l'inflammation, la prolifération tumorale, le système cardiovasculaire ou encore la réplication virale ont produit une littérature prolifique bien que parfois contradictoire. De nombreux polyphénols sont présents dans le vin, plus encore dans le vin rouge car ils proviennent majoritairement de la peau et des pépins du raisin (restant plus longtemps au contact du moût lors du processus de vinification de ce dernier). On retrouve notamment les flavonoïdes (comme la catéchine, la quercétine et les anthocyanines), les stilbènes (comme le resvératrol), les proanthocyanidines ou tanins condensés (comme la procyanidine) ou encore les acides phénoliques (comme l'acide gallique) [115]. Une consommation modérée (2-3 verres par jour) de vin rouge représente un apport quotidien de 300 à 1200 mg de polyphénols [116]. La composition en polyphénols varie fortement selon le type de vin, la localisation du vignoble, le cépage et les procédés de vinification utilisés.

4.1.1 Flavonoïdes

Les effets in vitro des flavonoïdes et de leurs oligomères sont multiples et complexes mais apparaissent bénéfiques sur la pathologie coronarienne par différentes voies [117–121] :

- un ralentissement du développement des plaques d'athérosclérose par leur effet anti-oxydant (les flavonoïdes agissant comme capteurs de radicaux libres et inhibiteurs de la xanthine oxydase, protégeant les lipoprotéines de faible densité de l'oxydation) [122–124], par diminution de l'attachement des leucocytes à l'endothélium, et par inhibition de la prolifération, de la sécrétion de métalloprotéases et de la migration des cellules musculaires lisses vasculaires [125–129] ;

- une diminution de l'agrégation plaquettaire et un effet anti-inflammatoire par inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique et des eicosanoïdes [130–132] ;
- une action antihypertensive [133] via un effet favorable sur la dysfonction endothéliale et la vasodilatation par induction de la production d'oxyde nitrique par la NO synthase [134,135] et inhibition de la production d'endothéline 1 [136] ;
- un effet hypolipémiant et une diminution de l'influx de LDL-C oxydé [137,138] ;
- une amélioration de différents paramètres hémorhéologiques, notamment une diminution de l'agrégation des érythrocytes et une protection face à leur perte de déformabilité en situation de stress oxydatif [139–141].

Leur effet in vivo est plus discuté en raison d'une faible absorption intestinale et d'une faible persistance des flavonoïdes sous forme libre dans l'organisme après apport par voie orale ou intra-veineuse [142–144]. Pourtant la mesure de l'activité antioxydante du plasma montre bien une augmentation significative après ingestion aiguë ou prolongée de vin (plus marquée pour le vin rouge que pour le vin blanc) [145–150]. Une explication possible à ce nouveau paradoxe pourrait reposer sur des modifications physico-chimiques intervenant lors de la vinification puis du vieillissement du vin, au cours desquels les pigments se complexent avec des co-pigments. Ceci leur fournit une plus grande stabilité en solution aqueuse et possiblement dans l'organisme (les flavonoïdes purifiés et utilisés lors des études pharmacocinétiques sont ceux issus du raisin et non ceux présents dans le vin) et pourrait augmenter leur activité anti-oxydative [151,152]. Des données plus récentes suggèrent également que des prises régulières de flavonoïdes conduisent à une augmentation des taux circulants de composés sous forme active (par accumulation des formes conjuguées de longue demi-vie) [153]. Les effets de l'alcool, des apports alimentaires concomitants, de synergie ou de compétition, de la polymérisation des polyphénols sur l'absorption de chacune de ces molécules sont discutés et révèlent une grande complexité [154].

Il est intéressant de noter qu'une étude menée sur la population néerlandaise issue de la cohorte de Zutphen [155] retrouve une association inverse entre mortalité coronarienne et apport

quotidien en flavonoïdes, qui, dans cette population, sont majoritairement issus de la consommation de thé, oignon et pomme, et non de vin. Ceci est confirmé par une méta-analyse plus récente regroupant sept études prospectives et retrouvant un risque relatif significatif de 0,8 pour la mortalité coronarienne dans le tiers supérieur des différentes populations en termes d'apport en flavonoïdes en comparaison avec le tiers inférieur [156]. On peut également relever que de nombreuses thérapeutiques utilisées en prévention secondaire cardiovasculaire (statines, bétabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques) partagent cette capacité à protéger les lipoprotéines des phénomènes oxydatifs [124].

4.1.2 Resvératrol

A partir de la fin des années 90 de nombreux auteurs se sont focalisés sur le rôle potentiel du resvératrol qui présente, au même titre que les flavonoïdes, des effets intéressants vis-à-vis de la pathogenèse de la coronaropathie (vasodilatation, protection de l'intégrité du revêtement endothélial et ralentissement de l'athérogenèse, diminution du stress oxydatif) et semble plus stable et mieux absorbé que ces derniers [157–161]. L'action cardioprotectrice du resvératrol est possiblement médiée par de multiples mécanismes : propriétés anti-oxydatives et captage de radicaux libres [162], augmentation de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique et diminution du découplage de la NO synthase [163], amélioration de l'homéostasie du cholestérol (augmentation de l'efflux et diminution de l'influx au sein des macrophages et cellules endothéliales) [164], diminution de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires [165], inhibition de l'expression du facteur tissulaire [166] et de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1), protection de la bicouche lipidique [167], augmentation de l'expression de la SHBG [168], action antihypertensive par inhibition du système rénine-angiotensine et prévention de l'hypertrophie cardiaque [169], effet anti-inflammatoire et antiagrégant [170–173] voire de phytoestrogène [174,175].

Le resvératrol augmente la production de NO synthase dans les cellules endothéliales, inhibe leur prolifération et modifie leur phénotype (apparition de cellules ellipsoïdes, aux prolongements cellulaires allongées, adhérant mieux lorsque soumises à des forces de cisaillement) [176,177]. Il diminue l'hypertrophie des cardiomyocytes induite par l'angiotensine II [178] et possède un effet de préconditionnement pharmacologique face au stress oxydatif d'ischémie-reperfusion (via une augmentation NO-médiée de la production de VEGF) [179,180]. Il se lie à la troponine C dans les cardiomyocytes et pourrait ainsi moduler la contractilité myocardique en modifiant les interactions troponine C - troponine I [181]. Chez le cochon, le resvératrol a démontré sa capacité à améliorer la fonction ventriculaire gauche dans un contexte de tabagisme passif [182]. Il pourrait également avoir un rôle anti-oncogène via notamment l'induction de la production du suppresseur de tumeurs p53 et un effet pro-apoptose [183–187], ainsi qu'un rôle sur la senescence et l'allongement de la durée de vie mimant la restriction calorique (par un effet agoniste à haute dose sur les gènes de longévité de la famille des sirtuines) [188–190].

De nombreux effets du resvératrol semblent suivre une réponse hormétique : de faibles doses de resvératrol (compatibles avec une consommation d'un ou deux verres de vin par jour) entraînent des effets anti-oxydatif, antiathérogènes et de préconditionnement myocardique (ainsi qu'un effet de stimulation sur les cellules endothéliales mais aussi de nombreuses lignées cancéreuses) quand des doses plus élevées entraînent les effets inverses (pro-oxydatifs, anti-oncogènes mais également cardio- et néphrotoxiques) [191,192]. Les données de pharmacocinétique concernant le resvératrol sont difficilement comparables du fait d'une grande hétérogénéité dans les doses et méthodes utilisées ainsi que d'une importante variabilité inter-individuelle. On peut retenir que le régime alimentaire quotidien peut raisonnablement apporter 6-8 mg de resvératrol (0,015 à 2 mg pour un verre de vin). L'absorption du resvératrol est importante (et non diminuée par une prise alimentaire simultanée) mais il est rapidement métabolisé par les entérocytes (par sulfo- et gluco-conjugaison). La circulation des métabolites est importante mais celle du composé parent est inférieure à 1 % de la dose administrée. Les concentrations efficaces dans les études in vitro (souvent supérieures à 5

µmol/L) semblent difficilement atteignables in vivo. Pourtant les études animales montrent des effets anti-oxydant, anti-inflammatoire et vasorelaxant avec des extraits polyphénoliques dont le dosage est comparable à celui du régime alimentaire. Ceci est potentiellement expliqué par la découverte d'une accumulation tissulaire du resvératrol et d'une efficacité de certains de ses métabolites. Une dé-conjugaison de ces métabolites, un transport par l'albumine et les lipoprotéines, une augmentation des taux circulants de la forme libre lors de prises répétées ainsi qu'une synergie entre les différents polyphénols sont d'autres pistes potentielles pour expliquer les effets constatés in vivo malgré cette faible biodisponibilité [192–194].

4.1.3 Données expérimentales in vivo

L'effet protecteur des polyphénols issus du vin et du jus de raisin face au développement de l'athérosclérose et des thromboses artérielles a pu être confirmé in vivo chez l'animal [115,195–200]. Des études chez le rat ont également permis de démontrer un effet bénéfique de l'extrait de vin rouge et de polyphénols isolés (resvératrol, quercétine, proanthocyanidine, acide tannique) sur les lésions myocardiques d'ischémie-reperfusion (amélioration des paramètres hémodynamiques post-ischémie, diminution de la taille d'infarcissement et des marqueurs enzymatiques de souffrance myocardique, réduction de l'apoptose et de l'inflammation, diminution du stress oxydatif et augmentation des capacités de captage de radicaux libres) [201–203]. Plus récemment des résultats similaires ont été obtenus avec le tyrosol (un anti-oxydant phénolique présent dans l'huile d'olive et le vin blanc) [204]. Ces résultats interrogent sur un possible effet protecteur en cas de syndrome coronarien aigu, lorsque la thrombolyse ou l'angioplastie permettent une levée rapide de l'ischémie mais où les lésions de reperfusion représentent un facteur de mauvais pronostic [205].

Aucune étude n'a encore démontré de tels effets chez l'Homme. La fraction polyphénolique du vin rouge a démontré une amélioration de la fonction endothéliale suite à une ingestion aiguë

chez des patients atteints de coronaropathie [206]. Administré en prévention secondaire, le resvératrol a démontré un effet bénéfique sur le profil lipidique, la fonction systolique et l'agrégation plaquettaire. D'autres essais randomisés en prévention primaire ont cependant échoué à démontrer un effet de ce dernier sur différents marqueurs du risque cardiovasculaire [207,208]. Ces éléments ainsi que les données conclusives issues des modèles animaux de syndrome métabolique, hypertension ou diabète suggèrent que les effets positifs des polyphénols sont plus marqués chez les sujets à haut risque cardiovasculaire [209].

Bien que s'amoncellent les études démontrant des effets bénéfiques de la fraction polyphénolique de différents vins rouges sur de multiples marqueurs intermédiaires cardiovasculaires, la confirmation d'une éventuelle supériorité sur le vin blanc par les études observationnelles de morbi-mortalité est toujours attendue [210]. Les données expérimentales confrontant vin rouge et vin blanc offrent des résultats contrastés [211]. Un essai clinique randomisé comparant la consommation de deux verres par jour de vin rouge ou blanc pendant un an n'a pas mis en évidence de différence dans le niveau de différents biomarqueurs de l'athérosclérose [212].

Il semble exister une synergie dans la protection offerte face aux phénomènes oxydatifs par les différents polyphénols, aussi leur grande variété au sein du vin (et plus largement dans le régime méditerranéen) pourrait expliquer une plus grande efficacité in vivo en conditions réelles que lors d'une supplémentation en une seule molécule [213,214].

4.1.4 Autres effets

Les propriétés anti-oxydatives et de capteurs de radicaux libres du resvératrol et des flavonoïdes pourraient également avoir un rôle favorable dans l'asthme [215] et offrir une protection face au vieillissement cérébro-vasculaire et aux processus neurodégénératifs impliquées, par exemple, dans la démence d'Alzheimer ou la DMLA [216–218].

Administré prophylactiquement ou à la phase aiguë d'un AVC chez le rat, le resvératrol offre une protection transitoire de la barrière hémato-encéphalique et contre l'apoptose (via l'activation des cascades métaboliques de SIRT-1 et d'autres facteurs de survie neuronale). Administré à la phase post-aiguë, il améliore la récupération neurologique via une stimulation de la neurogenèse et de l'angiogenèse (médiées par le GDNF et le VEGF) [219].

Les polyphénols peuvent également modifier la pharmacocinétique de nombreux médicaments (comme les statines, les inhibiteurs calciques, les antiarythmiques ou la warfarine) par modulation de différents complexes enzymatiques responsables de leur métabolisme (tel que le cytochrome P450) et de protéines de transport transmembranaire (telle que la glycoprotéine P impliquée dans les phénomènes de multirésistance aux médicaments) [220].

La littérature concernant les effets des composés non-alcooliques de la bière (polyphénols, humulone, *etc*.) est moins prolifique [221–223]. Le potentiel de captage des radicaux libres du vin rouge, de certaines bières et d'autres boissons riches en polyphénols est aisément démontrable in vitro [224]. Cependant, des données issues d'études protéomiques suggèrent que la protection face au stress oxydatif conférée par les polyphénols in vivo pourrait résulter en réalité d'un effet pro-oxydatif modéré entraînant une régulation des mécanismes de défense cellulaire et donc une meilleure résistance en situation de stress majeur (comme lors des phénomènes d'ischémie et de reperfusion) [225].

L'exploration des effets métaboliques des polyphénols chez l'Homme est encore trop parcellaire. L'incomplétude des données pharmacologiques et la complexité des interactions entre les différents métabolites issus de l'alimentation rendent illusoire le développement de « formules magiques » de supplémentation en l'état actuel des connaissances [226]. Ce manque de certitude n'a malheureusement pas freiné la commercialisation de compléments alimentaires à base de resvératrol ou de flavonoïdes.

4.2 L'éthanol

Des études ont prouvé que l'alcool, in vitro, augmente la production par les hépatocytes d'apolipoprotéine A1 ayant la capacité d'extraire le cholestérol des fibroblastes [227]. In vivo, il régule le métabolisme des lipoprotéines entraînant une augmentation des deux fractions HDL-2 et HDL-3 et une modification de leur contenu en apolipoprotéines. L'effet sur l'augmentation des lipoprotéines de haute densité semble transitoire, en effet les taux de HDL-C reviennent à la normale après une période d'abstinence de deux semaines [15,228].

Un effet inhibiteur sur l'hémostase est également évoqué [229]. Il serait médié par une diminution du taux de fibrinogène, une diminution de la réactivité plaquettaire par inhibition de la phospholipase A2, voire une action directe sur l'endothélium et sur la cascade fibrinolytique [230]. L'effet anti-agrégant de l'alcool n'est pas systématiquement retrouvé dans les études, notamment en raison d'un effet rebond. Cet effet rebond est moindre lorsque l'on étudie l'effet du vin rouge (ou d'une solution alcoolique enrichie en tanins), possiblement en raison d'une diminution de la peroxydation des lipides, attribuée à ces mêmes tanins [231,232]. La fraction polyphénolique de certains spiritueux vieillis en fûts comme le Cognac, l'Armagnac ou le Whisky (dont les potentiels anti-oxydants sont intermédiaires à ceux du vin rouge et du vin blanc [233]) pourrait également renforcer cet effet anti-agrégant [234,235]. Ici encore, il semble exister une synergie entre les différents polyphénols entrant dans la composition de ces boissons.

L'effet protecteur de l'alcool pourrait également découler en partie d'une inhibition de la formation des produits avancés de glycation (pro-athérogènes par divers mécanismes) par l'acétaldéhyde (produit du métabolisme de l'alcool) [236].

Au même titre que pour les polyphénols, un effet de préconditionnement à l'ischémie-reperfusion a été mis en évidence avec l'éthanol. L'aldéhyde déshydrogénase 2 (enzyme mitochondriale responsable de l'étape limitante du métabolisme de l'éthanol, la conversion de

l'acétaldéhyde en acétate) pourrait jouer un rôle dans ce phénomène en métabolisant d'autres aldéhydes intervenant dans les réactions en chaîne de stress oxydatif [237].

4.3 Les essais thérapeutiques

Les essais thérapeutiques étudiant les effets chez l'Homme de la consommation aiguë et chronique de vin révèlent principalement un effet positif sur le profil lipidique. Si les effets d'une prise unique sur le niveau post-prandial du cholestérol et de ses différentes fractions sont minimes, la consommation chronique de 30 g/j d'alcool s'accompagne d'une augmentation des taux de HDL-cholestérol et d'apolipoprotéines. Cet effet est présent pour des consommations plus faibles chez les patients ayant un profil à haut risque cardiovasculaire. La consommation de vin s'accompagne également d'une réduction du LDL-cholestérol (un effet attribué à ses composés phénoliques plus qu'à l'éthanol seul) et n'augmente pas les taux de triglycérides si elle reste inférieure à 60 grammes d'éthanol par jour.

Les effets aigus sur l'absorption du glucose et le taux post-prandial d'insuline sont également minimes. Aucune modification de la glycémie à jeun ou des taux d'insuline n'a été mise en évidence dans le cadre d'une consommation chronique de vin chez les sujets jeunes et sains, cependant celle-ci s'accompagne d'une amélioration des marqueurs de sensibilité à l'insuline et du niveau d'adiponectine chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

En ce qui concerne l'hémostase, les études retrouvent des effets variables de la consommation d'un verre de vin au cours du repas en raison d'une grande hétérogénéité dans les protocoles utilisés. La consommation chronique de breuvage alcoolisé cause une réduction du taux de fibrinogène. Le vin, plus spécifiquement, entraîne également une diminution de l'agrégation plaquettaire et du taux de thromboxane, ainsi qu'une augmentation du plasminogène.

La majorité des études s'intéressant à la fonction endothéliale mettent en évidence une augmentation de la vasodilatation médiée par le flux après ingestion aiguë de vin désalcoolisé, ainsi qu'une diminution des molécules d'adhésion après un mois d'une consommation modérée de vin (2-3 verres par jour), des effets attribués à sa fraction polyphénolique. Une réduction de certains marqueurs inflammatoires (interleukine-6, CRP) a également été mise en évidence [238,239].

4.4 Vin et diabète

La comparaison des taux de mortalité coronarienne chez les patients diabétiques de type de II en France, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis retrouve la même discordance qu'en population générale, avec toujours un taux plus faible chez les français [240].

L'initiation d'une consommation modérée de vin chez les patients diabétiques s'accompagne d'un bénéfice sur le profil lipidique (plus marqué pour le vin rouge) ainsi que sur la glycémie à jeun et la sensibilité à l'insuline (plus marqué pour le vin blanc), avec un effet plus important chez les patients présentant un taux élevé de HbA1c. La prise en compte du génotype de l'alcool déshydrogénase révèle que les métaboliseurs lents bénéficient d'un effet plus favorable de l'alcool sur les paramètres du métabolisme glucidique, alors que les métaboliseurs rapides bénéficient d'un effet favorable sur la pression artérielle [241,242].

Le resvératrol a également démontré des effets bénéfiques sur des modèles animaux du diabète de type 2. Chez l'Homme, plusieurs essais cliniques associant une supplémentation en resvératrol au traitement pharmacologique du diabète ont montré un effet bénéfique sur l'hémoglobine glyquée, la pression artérielle systolique et la créatinine [243].

5. Une donnée sous-estimée : le schéma de consommation

L'effet protecteur de l'alcool sur le développement des plaques d'athérome a été constaté après dissection chez l'animal [244–246] et documenté chez l'Homme en comparant le degré de sténose coronaire évalué par coronarographie et la consommation moyenne d'alcool des patients [247–250]. Il est intéressant de noter que le schéma de répartition des prises d'alcool influe sur le degré de sténose coronaire, les degrés de sévérité les plus faibles étant retrouvés chez les buveurs réguliers dont la quantité d'alcool consommée fluctue le moins [251]. Cet effet de la variabilité de la consommation d'alcool est également retrouvé sur la moindre morbi-mortalité coronarienne chez les buveurs (plus la consommation est stable plus l'effet protecteur est marqué) [41,89].

L'étude du schéma de répartition des consommations alcooliques révèle une augmentation du risque d'évènement coronarien en cas de *binge drinking* (consommation occasionnelle de cinq verres ou plus), quand une même quantité d'alcool également répartie sur la semaine entraîne, elle, une réduction du risque [252,253]. Le risque relatif pour des consommateurs modérés (moins de 30 grammes d'éthanol par jour) par rapport aux abstinents est de 0,64 (I.C. 95 % 0,53-0,71) pour les consommateurs réguliers, et de 1,12 (I.C. 95 % 0,91-1,37) chez ceux présentant des épisodes d'alcoolisations importantes ponctuelles. Le risque relatif entre ces deux catégories de buveurs est de 1,75 (I.C. 95 % 1,36-2,25) [55].

De même, cette irrégularité dans la consommation (une quantité d'alcool hebdomadaire pouvant être modérée mais répartie sur une ou deux prises) accélère la progression de l'athérosclérose, augmente le risque d'AVC et de mort subite [254]. Une absence de bénéfice sur les lipoprotéines, une augmentation de pression artérielle, des modifications histologiques du myocarde et une diminution du seuil d'arythmie liées à ce mode de consommation expliqueraient ces différences.

En comparant la répartition des consommations d'alcool chez les français et les irlandais on constate une consommation stable dans la semaine en France quand près des deux-tiers de la consommation en Irlande se produit les vendredi et samedi. Ce schéma de *binge drinking* se répercute sur les chiffres tensionnels (plus élevés en début de semaine en Irlande, stables en France). La constatation d'une plus forte mortalité cardiovasculaire les lundis dans les pays où ce mode de consommation est répandu concorde avec ces résultats [255]. De même, les chiffres élevés de mortalité coronarienne en Russie, où 60 % des buveurs consomment plus de 60 grammes d'éthanol au moins une fois par mois (et où la pratique du « Zapoï », ébriété durant plusieurs jours consécutifs, est fréquente), sont un argument de poids en faveur de l'éviction des surconsommations aiguës. L'absence de ce type de consommation chez les porteurs de mutations de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase pourrait également expliquer le plus faible risque cardiovasculaire constaté chez cette population dans les études de randomisation mendélienne.

Au sein de la cohorte britannique de UKB [256] réunissant plus de 300 000 hommes et femmes âgés de 38 à 73 ans chez qui étaient évaluées trois composantes du schéma de consommation (type de boissons, fréquence et concomitance avec l'alimentation), le risque de mortalité et d'évènement cardiovasculaire majeur est inférieur chez les consommateurs de vins, ceux buvant principalement pendant le repas et ceux buvant 3 à 4 fois par semaine. Dans la cohorte américaine de la *Health Professionals Follow-up Study* [257] ayant suivi des professionnels de santé pendant 12 ans et évalué leur consommation d'alcool tous les quatre ans, les auteurs mettent en évidence une réduction significative du risque coronarien de 32 et 37 % chez des hommes âgés de 40 à 79 ans consommant de l'alcool respectivement 3-4 fois et 5 à 7 fois par semaine en comparaison avec ceux buvant moins d'une fois par semaine. Cette réduction de risque est similaire pour des quantités quotidiennes d'un, deux et plus de trois verres (la proportion de grands buveurs, plus de cinq verres par jour, étant très faible). Dans cette cohorte le type d'alcool et la proportion consommée lors des repas n'ont pas d'influence sur la réduction du risque. Des résultats similaires sont obtenus chez la femme dans la cohorte de la *Nurses Health Study* [258]. La réduction de risque est virtuellement effacée par la prise

en compte des taux de HDL-C, fibrinogène et HbA1c (paramètres positivement influencés par la consommation d'alcool dans les essais thérapeutiques et qui semblent donc médier une part importante de l'effet protecteur de l'alcool sur l'infarctus du myocarde).

Il semble donc que, dans le cadre d'une consommation raisonnable, la régularité plus que la consommation moyenne soit le paramètre le plus directement lié à la réduction du risque cardiovasculaire [259].

L'étude de l'impact du schéma de consommation sur la mortalité globale livre des résultats similaires. La mortalité est significativement plus élevée chez les anciens buveurs et les buveurs légers ou modérés qui consomment (ou ont consommé) occasionnellement des quantités importantes d'alcool comparé à ceux, dans ces mêmes catégories, qui n'ont jamais eu de consommation excessive [260]. Ceci est en partie dû à une surmortalité par cause non-naturelle (fortement associée aux intoxications aiguës) mais possiblement aux causes naturelles également (et notamment cardiovasculaires) comme semblent l'indiquer les études récentes.

En France la diminution de la consommation moyenne d'alcool et de vin dans les années 60 à 80 s'est accompagnée d'une diminution de la mortalité coronarienne et globale [33]. Cela est principalement dû à une amélioration des techniques de diagnostic et de prise en charge. On peut cependant supposer qu'une meilleure répartition de la consommation éthylique (en quantités régulières mais modérées) a également joué un rôle.

La répartition de la consommation est souvent oubliée dans les études observant l'effet de l'alcool sur la santé, pourtant son rôle semble primordial dans la bascule entre les effets bénéfiques et néfastes de ce dernier. Elle pourrait expliquer la discordance entre les études comparant les effets des différentes boissons alcoolisées et représenter l'une des réponses au « French Paradox ». Même si des effets métaboliques de sa fraction polyphénolique ne peuvent être exclus, le rôle du vin dans la faible morbi-mortalité coronarienne en France pourrait reposer sur un mode de consommation éthylique plus favorable que dans d'autres populations.

6. Discussion

Explorer le « French Paradox » revient à plonger dans une cuve d'hypothèses et contre-hypothèses. L'hypothèse la plus formulée reste que la population française tire de sa consommation de vin un certain bénéfice cardiovasculaire. Au sein même des défenseurs de cette hypothèse existe un débat quant au responsable de cet effet : l'éthanol, les polyphénols ou bien une synergie entre ces différents composants du vin. Si l'influence du type d'alcool sur le risque cardiovasculaire n'est pas claire, d'autres facteurs ont un rôle majeur dans cette relation. Les femmes bénéficient d'une réduction plus marquée du risque cardiovasculaire pour des consommations faibles mais subissent plus violemment son inversion lors de l'augmentation des quantités bues. La consommation régulière et stable est associée à une plus forte réduction de ce risque quand les alcoolisations importantes ponctuelles entraînent l'effet contraire. La protection cardiovasculaire se prolonge pour des consommations relativement importantes lorsque l'on considère uniquement les évènements coronariens non-fatals, en revanche cette fenêtre est beaucoup plus resserrée en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire. Cette protection cardiovasculaire est facilement mise en évidence chez les sujets âgés ou à haut risque cardiovasculaire, elle est plus limitée et masquée par la surmortalité liée aux intoxications aiguës chez les sujets jeunes.

Cette hypothèse pourrait cependant être le cep qui cache le vignoble. Si les études épidémiologiques impliquant de nombreux sujets suivis pendant de longues années et issus de populations très variées (dans le temps et l'espace) pointent fortement vers une association entre la consommation modérée d'alcool et un plus faible risque cardiovasculaire, la question de la causalité reste en suspens. L'alcool est-il directement responsable ou bien la consommation modérée et régulière de vin est-elle simplement le marqueur d'un mode de vie plus sain dont d'autres covariables (alimentation, choix et préparation des aliments, activité physique, jardinage, convivialité, joie de vivre, *etc*.) expliquent une meilleure santé parmi ses adeptes ?

Comme souvent face à une apparente contradiction la solution n'est pas unique et l'explication au statut privilégié en termes de morbi-mortalité coronarienne des français repose sans doute sur de multiples facteurs intriqués, notamment un ensemble d'habitudes alimentaires, de consommation, d'activité physique et peut-être un certain mode de vie axé sur les plaisirs de la bouche. Si les chercheurs continuent d'explorer chaque piste afin d'élucider ce mystère et ainsi espérer étendre à d'autres populations le bénéfice cardiovasculaire dont nous jouissons, le rôle du médecin généraliste reste, en attente de certitude scientifique, de prodiguer des conseils avisés à ses patients.

Le médecin traitant devra s'appuyer sur une démarche individualisée, prenant en compte tant le risque cardiovasculaire que le profil de son patient, le risque de troubles psycho-sociaux, d'interaction médicamenteuse ou de dégradation de comorbidité en lien avec l'alcool. Il pourra s'aider d'outils diagnostiques tels que le questionnaire FACE (*cf*. annexe II) ou AUDIT (*cf*. annexe III) pour évaluer la consommation d'alcool et le risque d'addiction. Il pourra ainsi orienter chaque patient vers une consommation raisonnée (modérée et sans épisode d'abus) lorsque l'impact de celle-ci parait minime (bénéfice cardiovasculaire et risque de cancer et d'autres pathologies s'annulant), ou vers l'abstinence dès que les risques l'emportent.

L'élaboration de recommandations de santé publique est un sujet plus sensible. La définition d'une dose standard d'alcool et de différents niveaux de consommation en fonction des risques pour la santé varie selon les pays. Dix grammes d'éthanol est la valeur la plus fréquemment retrouvée pour définir une unité standard [261]. L'absence de niveau de consommation sans risque associé pour la santé (notamment sur la promotion des cancers) rend impossible la définition d'une valeur seuil de la consommation d'alcool qui serait jugée sûre. Il s'agit donc de définir des valeurs repères associées à un risque jugé acceptable.

En France les nouveaux repères de consommation établis par les experts de santé publique sont de ne pas dépasser 2 verres par jour et 10 verres par semaine en conservant plusieurs jours

d'abstinence hebdomadaires. Ces valeurs repères correspondent à un risque absolu vie-entière de mortalité attribuable à l'alcool (pour la population française) compris entre 1 / 100 et 1 / 1 000. Elles sont accompagnées de recommandations générales : diminuer autant que possible sa consommation et s'abstenir en cas de situation à risque (grossesse et allaitement, adolescence, conduite de véhicule, comorbidité et usage de médicaments, *etc*.) [262].

Il est admis que l'augmentation de la consommation d'alcool à l'échelle d'une population s'accompagne d'une augmentation du nombre de consommateurs « problématiques ». La nature addictive de cette substance, la rapidité d'apparition d'effets néfastes (dès les plus faibles niveaux de consommation pour de nombreuses pathologies), ses effets psycho-sociaux sont autant d'appels à la prudence. Promouvoir la consommation d'alcool (même modérée) pourrait s'avérer contre-productif et entraîner une augmentation des troubles liés à l'usage de l'alcool en lieu et place d'une diminution de mortalité cardiovasculaire. A l'inverse, prôner l'abstinence totale pour tous ou interdire la consommation d'alcool sont des stratégies vouées à l'échec dans la culture occidentale, en témoigne la tentative infructueuse de prohibition aux Etats-Unis dans les années 30. Il apparaît donc préférable de se cantonner à une démarche d'éducation (détaillant les conduites à risques, les éventuels bénéfices et les effets délétères inhérents à toute consommation d'alcool), tout en protégeant les plus fragiles par des actions publiques de sensibilisation et un cadre légal adapté.

Conclusion

L'alcool accompagne nos repas et festivités depuis des millénaires. La présomption d'un effet bidirectionnel sur la santé et la mortalité (favorable à faibles doses, nocif à hautes doses) interroge la communauté scientifique depuis près d'un siècle. Plus récemment la constatation d'une faible morbi-mortalité coronarienne en France malgré un niveau égal des facteurs de risque cardiovasculaire et une forte consommation de graisses d'origine animale a été mise en lien avec l'importante consommation de vin de notre population. Ce « French Paradox » a inspiré de nombreuses recherches depuis 30 ans mais n'a pas encore livré sa solution.

La consommation modérée d'alcool est associée à une réduction du risque cardiovasculaire dans de nombreuses études épidémiologiques. Bien qu'un effet positif de l'éthanol sur la cardiopathie ischémique soit physiologiquement plausible, la causalité ne peut cependant être affirmée en l'absence d'essai contrôlé randomisé. L'influence de covariables issues d'un mode de vie plus sain est fortement débattue. La supériorité du vin sur les autres alcools reste hypothétique car, si de nombreux effets bénéfiques de sa fraction polyphénolique ont été mis en évidence, nous en savons trop peu concernant le métabolisme de cette dernière dans le corps humain.

L'explication du « French Paradox » repose sans doute sur un effet bénéfique de notre mode de vie, de consommation et d'alimentation, dont le vin est un élément important mais pas isolé. Beaucoup reste à découvrir sur les interactions entre les différents métabolites issus de notre alimentation et notre organisme ainsi que sur l'influence du schéma de consommation éthylique. Les études à venir sur les effets de l'alcool ne pourront pas se contenter d'une définition unidimensionnelle de la consommation selon une valeur moyenne quotidienne ou hebdomadaire. Elles devront définir des schémas précis de consommation (incluant le type de boissons consommées, leur quantité respective et la répartition des prises) afin d'étudier leur répercussion sur le risque cardiovasculaire, les cancers et autres pathologies ainsi que sur la mortalité globale.

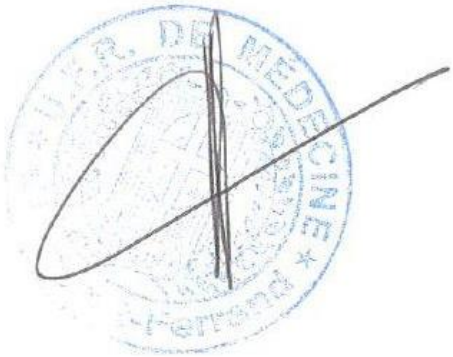
Des éléments encore inconnus viendront sans doute bouleverser ce paradigme dans les années à venir mais, en attendant plus de certitudes, il nous appartient de guider nos patients vers une meilleure santé selon les données en notre possession, en encourageant les efforts hygiéno-diététiques et en restant prudents sur les effets de l'alcool.

Le doyen de l'UFR médecine,

Professeur Pierre CLAVELOU

Le Président du Jury,

Professeur Romain ESCHALIER





Références bibliographiques

1. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet. 20 juin 1992;339(8808):1523-6.

2. Ducimetiere P, Richard JL, Cambien F, Rakotovao R, Claude JR. Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen. Comparisons between Paris Prospective Study, Seven Countries Study, and Pooling Project. Lancet. 21 juin 1980;1(8182):1346-50.

3. Richard JL, Cambien F, Ducimetière P. [Epidemiologic characteristics of coronary disease in France]. Nouv Presse Med. 28 mars 1981;10(14):1111-4.

4. Richard JL. [Coronary risk factors. The French paradox]. Arch Mal Coeur Vaiss. avr 1987;80 Spec No:17-21.

5. Renaud S, de Lorgeril M. The French paradox: dietary factors and cigarette smoking-related health risks. Ann N Y Acad Sci. 28 mai 1993;686:299-309.

6. Richard JL, Ducimetière P, Bonnaud G, Claude JR, Lellouch J, Schwartz D, et al. [Incidence and evaluation of the risk of coronary disease. Prospective study in Paris]. Arch Mal Coeur Vaiss. mai 1977;70(5):531-40.

7. The Seven Countries Study - The first epidemiological nutrition study, since 1958 [Internet]. Seven Countries Study | The first study to relate diet with cardiovascular disease. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: https://www.sevencountriesstudy.com/

8. The pooling project research group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. J Chronic Dis. avr 1978;31(4):201-306.

9. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol. 1988;41(2):105-14.

10. Ferrières J. [Nutritional epidemiology of coronary disease]. Arch Mal Coeur Vaiss. sept 2003;96 Spec No 6:13-9.

11. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. Circulation. déc 1993;88(6):2771-9.

12. Evans A. Dr Black's favourite disease. Br Heart J. déc 1995;74(6):696-7.

13. Evans A. The French paradox and other ecological fallacies. Int J Epidemiol. déc 2011;40(6):1486-9.

14. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: a historical overview. Novartis Found Symp. 1998;216:2-12; discussion 12-18, 152-8.

15. Moore RD, Pearson TA. Moderate alcohol consumption and coronary artery disease. A review. Medicine (Baltimore). juill 1986;65(4):242-67.

16. Goldfinger TM. Beyond the French paradox: the impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. Cardiol Clin. août 2003;21(3):449-57.

17. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the « French paradox ». Semin Thromb Hemost. févr 2010;36(1):59-70.

18. Biagi M, Bertelli AAE. Wine, alcohol and pills: What future for the French paradox? Life Sci. 15 juin 2015;131:19-22.

19. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. Lancet. 12 mai 1979;1(8124):1017-20.

20. Jacqueson A, Richard JL, Ducimetière P, Warnet JM, Claude JR. High density lipoprotein cholesterol and alcohol consumption in a French male population. Atherosclerosis. août 1983;48(2):131-8.

21. Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. Circulation. mars 1992;85(3):910-5.

22. Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, Sesso HD, Glynn RJ, Breslow JL, et al. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. Am J Cardiol. 1 janv 1999;83(1):52-7.

23. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ. 11 déc 1999;319(7224):1523-8.

24. Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. Postgrad Med J. déc 2001;77(914):747-52.

25. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. BMJ. 23 mars 1996;312(7033):731-6.

26. Criqui MH. Do known cardiovascular risk factors mediate the effect of alcohol on cardiovascular disease? Novartis Found Symp. 1998;216:159-67; discussion 167-172.

27. Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A. Wine and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. Circulation. 10 oct 2017;136(15):1434-48.

28. Yano K, Rhoads GG, Kagan A. Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. N Engl J Med. 25 août 1977;297(8):405-9.

29. Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. Am J Epidemiol. sept 1986;124(3):481-9.

30. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. Am J Cardiol. 15 nov 1990;66(17):1237-42.

31. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. Lancet. 24 août 1991;338(8765):464-8.

32. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. Ann Intern Med. 15 oct 1992;117(8):646-54.

33. Criqui MH, Ringel BL. Does diet or alcohol explain the French paradox? Lancet. 24 déc 1994;344(8939-8940):1719-23.

34. Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Alcohol consumption, diet, coronary risk factors, and prevalent coronary heart disease in men and women in the Scottish heart health study. J Epidemiol Community Health. août 1995;49(4):354-62.

35. Grønbaek M, Deis A, Sørensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. BMJ. 6 mai 1995;310(6988):1165-9.

36. Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: six year follow up in the Copenhagen male study. BMJ. 23 mars 1996;312(7033):736-41.

37. Marques-Vidal P, Ducimetière P, Evans A, Cambou JP, Arveiler D. Alcohol consumption and myocardial infarction: a case-control study in France and Northern Ireland. Am J Epidemiol. 1 juin 1996;143(11):1089-93.

38. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalization. Am J Cardiol. 15 août 1997;80(4):416-20.

39. Wannamethee SG, Shaper AG. Type of alcoholic drink and risk of major coronary heart disease events and all-cause mortality. Am J Public Health. mai 1999;89(5):685-90.

40. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. Biomed Pharmacother. oct 1999;53(9):417-23.

41. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA, Kipp H. Wine, liquor, beer, and mortality. Am J Epidemiol. 15 sept 2003;158(6):585-95.

42. Grønbaek M. Factors influencing the relation between alcohol and mortality--with focus on wine. J Intern Med. oct 2001;250(4):291-308.

43. Mortensen EL, Jensen HH, Sanders SA, Reinisch JM. Better psychological functioning and higher social status may largely explain the apparent health benefits of wine: a study of wine and beer drinking in young Danish adults. Arch Intern Med. 13 août 2001;161(15):1844-8.

44. Klatsky AL, Armstrong MA, Kipp H. Correlates of alcoholic beverage preference: traits of persons who choose wine, liquor or beer. Br J Addict. oct 1990;85(10):1279-89.

45. Grønbaek M. Epidemiologic evidence for the cardioprotective effects associated with consumption of alcoholic beverages. Pathophysiology. avr 2004;10(2):83-92.

46. Hansel B, Roussel R, Diguet V, Deplaude A, Chapman MJ, Bruckert E. Relationships between consumption of alcoholic beverages and healthy foods: the French supermarket cohort of 196,000 subjects. Eur J Prev Cardiol. févr 2015;22(2):215-22.

47. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Boucher F, Paillard F, de Leiris J. Wine drinking and risks of cardiovascular complications after recent acute myocardial infarction. Circulation. 17 sept 2002;106(12):1465-9.

48. Nestle M. Wine and coronary heart disease. Lancet. 1 août 1992;340(8814):314-5.

49. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. BMJ. 29 mai 1999;318(7196):1471-80.

50. World Health Organisation. WHO - the Global Health Observatory [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/data/gho

51. Burr ML. Explaining the French paradox. J R Soc Health. août 1995;115(4):217-9.

52. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation. juill 1994;90(1):583-612.

53. Balkau B, Eschwege F, Eschwege E. Ischemic heart disease and alcohol-related causes of death: a view of the French paradox. Ann Epidemiol. oct 1997;7(7):490-7.

54. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and coronary heart disease: a perspective from the British Regional Heart Study. Int J Epidemiol. juin 1994;23(3):482-94.

55. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. BMC Med. 21 oct 2014;12:182.

56. Parodi PW. The French paradox unmasked: the role of folate. Med Hypotheses. oct 1997;49(4):313-8.

57. Bleich S, Bleich K, Kropp S, Bittermann HJ, Degner D, Sperling W, et al. Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the « French Paradox »? Alcohol Alcohol. juin 2001;36(3):189-92.

58. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Reduced plasma homocysteine in obese red wine consumers: a potential contributor to reduced cardiovascular risk status. Eur J Clin Nutr. juill 2002;56(7):608-14.

59. Rozin P, Kabnick K, Pete E, Fischler C, Shields C. The ecology of eating: smaller portion sizes in France Than in the United States help explain the French paradox. Psychol Sci. sept 2003;14(5):450-4.

60. Wansink B, Payne CR, Chandon P. Internal and external cues of meal cessation: the French paradox redux? Obesity (Silver Spring). déc 2007;15(12):2920-4.

61. Ducrot P, Méjean C, Bellisle F, Allès B, Hercberg S, Péneau S. Adherence to the French Eating Model is inversely associated with overweight and obesity: results from a large sample of French adults. Br J Nutr. juill 2018;120(2):231-9.

62. Petyaev IM, Bashmakov YK. Could cheese be the missing piece in the French paradox puzzle? Med Hypotheses. déc 2012;79(6):746-9.

63. Zheng H, Yde CC, Clausen MR, Kristensen M, Lorenzen J, Astrup A, et al. Metabolomics investigation to shed light on cheese as a possible piece in the French paradox puzzle. J Agric Food Chem. 18 mars 2015;63(10):2830-9.

64. Lallès J-P. Dairy products and the French paradox: Could alkaline phosphatases play a role? Med Hypotheses. juill 2016;92:7-11.

65. Ndlovu T, van Jaarsveld F, Caleb OJ. French and Mediterranean-style diets: Contradictions, misconceptions and scientific facts-A review. Food Res Int. févr 2019;116:840-58.

66. Brown RB. Phospholipid packing defects and oxysterols in atherosclerosis: Dietary prevention and the French paradox. Biochimie. déc 2019;167:145-51.

67. Ferrières J. The French paradox: lessons for other countries. Heart. janv 2004;90(1):107-11.

68. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet. 8 mai 1999;353(9164):1547-57.

69. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet. 26 févr 2000;355(9205):675-87.

70. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet. 30 sept 1989;2(8666):757-61.

71. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. BMJ. 18 avr 1992;304(6833):1015-9.

72. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet. 11 juin 1994;343(8911):1454-9.

73. de Lorgeril M. Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease. Nutrition. janv 1998;14(1):55-7.

74. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation. 16 févr 1999;99(6):779-85.

75. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet. 7 août 1999;354(9177):447-55.

76. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. « Mediterranean » dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Heart Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 12 août 2013 [cité 14 juill 2020]; Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009825.pub2

77. de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Laporte F, Boucher F, de Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox: two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. Cardiovasc Res. juin 2002;54(3):503-15.

78. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med. 26 juin 2003;348(26):2599-608.

79. Drewnowski A, Henderson SA, Shore AB, Fischler C, Preziosi P, Hercberg S. Diet quality and dietary diversity in France: implications for the French paradox. J Am Diet Assoc. juill 1996;96(7):663-9.

80. Rifler J-P. Is a Meal without Wine Good for Health? Diseases. 16 nov 2018;6(4).

81. Kozararevic D, McGee D, Vojvodic N, Racic Z, Dawber T, Gordon T, et al. Frequency of alcohol consumption and morbidity and mortality: The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. Lancet. 22 mars 1980;1(8169):613-6.

82. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ. Alcohol and mortality: a U-shaped curve. Lancet. 14 mars 1981;1(8220 Pt 1):580-3.

83. Marmot M, Brunner E. Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. BMJ. 7 sept 1991;303(6802):565-8.

84. Marmot MG. Alcohol and coronary heart disease. Int J Epidemiol. août 2001;30(4):724-9.

85. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. Epidemiology. sept 1990;1(5):342-8.

86. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. BMJ. 8 oct 1994;309(6959):911-8.

87. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. N Engl J Med. 11 déc 1997;337(24):1705-14.

88. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction. oct 2000;95(10):1505-23.

89. Maclure M. Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. Epidemiol Rev. 1993;15(2):328-51.

90. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. Circulation. 18 juin 2002;105(24):2836-44.

91. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. Eur J Epidemiol. nov 2011;26(11):833-50.

92. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 22 févr 2011;342:d671.

93. Naimi TS, Brown DW, Brewer RD, Giles WH, Mensah G, Serdula MK, et al. Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. Am J Prev Med. mai 2005;28(4):369-73.

94. Wallach JD, Serghiou S, Chu L, Egilman AC, Vasiliou V, Ross JS, et al. Evaluation of confounding in epidemiologic studies assessing alcohol consumption on the risk of ischemic heart disease. BMC Med Res Methodol. 14 mars 2020;20(1):64.

95. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. BMJ. 22 févr 2011;342:d636.

96. van de Luitgaarden IAT, van Oort S, Bouman EJ, Schoonmade LJ, Schrieks IC, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption in relation to cardiovascular diseases and mortality: a systematic review of Mendelian randomization studies. Eur J Epidemiol. 22 août 2021;

97. Conigrave KM, Hu BF, Camargo CA, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. Diabetes. oct 2001;50(10):2390-5.

98. Wannamethee SG, Camargo CA, Manson JE, Willett WC, Rimm EB. Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. Arch Intern Med. 9 juin 2003;163(11):1329-36.

99. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. nov 2009;32(11):2123-32.

100. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA. 15 mai 2002;287(19):2559-62.

101. Huang J, Wang X, Zhang Y. Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Investig. janv 2017;8(1):56-68.

102. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? J Intern Med. sept 2015;278(3):238-50.

103. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 22 sept 2018;392(10152):1015-35.

104. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. Prev Med. mai 2004;38(5):613-9.

105. Berglund M, Ojehagen A. The influence of alcohol drinking and alcohol use disorders on psychiatric disorders and suicidal behavior. Alcohol Clin Exp Res. oct 1998;22(7 Suppl):333S-345S.

106. Castillo-Carniglia A, Keyes KM, Hasin DS, Cerdá M. Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. Lancet Psychiatry. déc 2019;6(12):1068-80.

107. Renaud S, Gueguen R. The French paradox and wine drinking. Novartis Found Symp. 1998;216:208-17; discussion 217-222, 152-8.

108. Djoussé L, Lee I-M, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. Circulation. 21 juill 2009;120(3):237-44.

109. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. Arch Intern Med. 11 déc 2006;166(22):2437-45.

110. Grønbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. Ann Intern Med. 19 sept 2000;133(6):411-9.

111. Cordova AC, Sumpio BE. Polyphenols are medicine: Is it time to prescribe red wine for our patients? Int J Angiol. 2009;18(3):111-7.

112. Artero A, Artero A, Tarín JJ, Cano A. The impact of moderate wine consumption on health. Maturitas. janv 2015;80(1):3-13.

113. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do « Moderate » Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. J Stud Alcohol Drugs. mars 2016;77(2):185-98.

114. Organisation Internationale de la Vigne et du vin. 2019 Statistical Report on World Vitiviniculture [Internet]. [cité 31 août 2021] p. 1-23. Disponible sur: https://www.oiv.int/fr/normes-et-documents-techniques/analyses-statistiques/situation-annuelle

115. German JB, Walzem RL. The health benefits of wine. Annu Rev Nutr. 2000;20:561-93.

116. Fauconneau B, Waffo-Teguo P, Huguet F, Barrier L, Decendit A, Merillon JM. Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compounds from Vitis vinifera cell cultures using in vitro tests. Life Sci. 1997;61(21):2103-10.

117. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. Food Chem Toxicol. déc 1995;33(12):1061-80.

118. de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L. The mediterranean lecture: wine and thrombosis--from epidemiology to physiology and back. Pathophysiol Haemost Thromb. sept 2003;33(5-6):466-71.

119. Cooper KA, Chopra M, Thurnham DI. Wine polyphenols and promotion of cardiac health. Nutr Res Rev. juin 2004;17(1):111-30.

120. Dell'Agli M, Buscialà A, Bosisio E. Vascular effects of wine polyphenols. Cardiovasc Res. 1 sept 2004;63(4):593-602.

121. Kar P, Laight D, Shaw KM, Cummings MH. Flavonoid-rich grapeseed extracts: a new approach in high cardiovascular risk patients? Int J Clin Pract. nov 2006;60(11):1484-92.

122. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. Lancet. 20 févr 1993;341(8843):454-7.

123. Kondo K, Matsumoto A, Kurata H, Tanahashi H, Koda H, Amachi T, et al. Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. Lancet. 22 oct 1994;344(8930):1152.

124. Heller FR, Descamps O, Hondekijn JC. LDL oxidation: therapeutic perspectives. Atherosclerosis. avr 1998;137 Suppl:S25-31.

125. Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Kim S, Eto M, Ako J, et al. Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. Circulation. 22 févr 2000;101(7):805-11.

126. Iijima K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Effect of red wine polyphenols on vascular smooth muscle cell function--molecular mechanism of the « French paradox ». Mech Ageing Dev. 30 avr 2002;123(8):1033-9.

127. Alcocer F, Whitley D, Salazar-Gonzalez JF, Jordan WD, Sellers MT, Eckhoff DE, et al. Quercetin inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation and migration. Surgery. févr 2002;131(2):198-204.

128. Rosenkranz S, Knirel D, Dietrich H, Flesch M, Erdmann E, Böhm M. Inhibition of the PDGF receptor by red wine flavonoids provides a molecular explanation for the « French paradox ». FASEB J. déc 2002;16(14):1958-60.

129. Moon S-K, Cho G-O, Jung S-Y, Gal S-W, Kwon TK, Lee Y-C, et al. Quercetin exerts multiple inhibitory effects on vascular smooth muscle cells: role of ERK1/2, cell-cycle regulation, and matrix metalloproteinase-9. Biochem Biophys Res Commun. 21 févr 2003;301(4):1069-78.

130. Szewczuk LM, Penning TM. Mechanism-based inactivation of COX-1 by red wine m-hydroquinones: a structure-activity relationship study. J Nat Prod. nov 2004;67(11):1777-82.

131. de Lange DW. From red wine to polyphenols and back: a journey through the history of the French Paradox. Thromb Res. 2007;119(4):403-6.

132. Galinski CN, Zwicker JI, Kennedy DR. Revisiting the mechanistic basis of the French Paradox: Red wine inhibits the activity of protein disulfide isomerase in vitro. Thromb Res. janv 2016;137:169-73.

133. Rodrigo R, Gil D, Miranda-Merchak A, Kalantzidis G. Antihypertensive role of polyphenols. Adv Clin Chem. 2012;58:225-54.

134. Leikert JF, Räthel TR, Wohlfart P, Cheynier V, Vollmar AM, Dirsch VM. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. Circulation. 24 sept 2002;106(13):1614-7.

135. Kuhlmann CR, Schaefer CA, Kosok C, Abdallah Y, Walther S, Lüdders DW, et al. Quercetin-induced induction of the NO/cGMP pathway depends on Ca2+-activated K+ channel-induced hyperpolarization-mediated Ca2+-entry into cultured human endothelial cells. Planta Med. juin 2005;71(6):520-4.

136. da Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. Braz J Med Biol Res. sept 2004;37(9):1275-95.

137. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. J Nutr. oct 2005;135(10):2291-4.

138. Nishizuka T, Fujita Y, Sato Y, Nakano A, Kakino A, Ohshima S, et al. Procyanidins are potent inhibitors of LOX-1: a new player in the French Paradox. Proc Jpn Acad, Ser B, Phys Biol Sci. 2011;87(3):104-13.

139. Rabai M, Toth A, Kenyeres P, Mark L, Marton Z, Juricskay I, et al. In vitro hemorheological effects of red wine and alcohol-free red wine extract. Clin Hemorheol Microcirc. 2010;44(3):227-36.

140. Toth A, Sandor B, Papp J, Rabai M, Botor D, Horvath Z, et al. Moderate red wine consumption improves hemorheological parameters in healthy volunteers. Clin Hemorheol Microcirc. 2014;56(1):13-23.

141. Toth A, Papp J, Rabai M, Kenyeres P, Marton Z, Kesmarky G, et al. The role of hemorheological factors in cardiovascular medicine. Clin Hemorheol Microcirc. 2014;56(3):197-204.

142. Das NP. Studies on flavonoid metabolism. Absorption and metabolism of (+)-catechin in man. Biochem Pharmacol. déc 1971;20(12):3435-45.

143. Gugler R, Leschik M, Dengler HJ. Disposition of quercetin in man after single oral and intravenous doses. Eur J Clin Pharmacol. 19 déc 1975;9(2-3):229-34.

144. Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. Clin Biochem. févr 2003;36(1):79-87.

145. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. Lancet. 16 juill 1994;344(8916):193-4.

146. Whitehead TP, Robinson D, Allaway S, Syms J, Hale A. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. Clin Chem. janv 1995;41(1):32-5.

147. Serafini M, Maiani G, Ferro-Luzzi A. Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans. J Nutr. juin 1998;128(6):1003-7.

148. Duthie GG, Pedersen MW, Gardner PT, Morrice PC, Jenkinson AM, McPhail DB, et al. The effect of whisky and wine consumption on total phenol content and antioxidant capacity of plasma from healthy volunteers. Eur J Clin Nutr. oct 1998;52(10):733-6.

149. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. Am J Clin Nutr. août 1998;68(2):258-65.

150. Pinzani P, Petruzzi E, Magnolfi SU, Malentacchi F, De Siena G, Petruzzi I, et al. Red or white wine assumption and serum antioxidant capacity. Arch Gerontol Geriatr. nov 2010;51(3):e72-74.

151. Brouillard R, George F, Fougerousse A. Polyphenols produced during red wine ageing. Biofactors. 1997;6(4):403-10.

152. Brouillard R, Chassaing S, Fougerousse A. Why are grape/fresh wine anthocyanins so simple and why is it that red wine color lasts so long? Phytochemistry. déc 2003;64(7):1179-86.

153. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Am J Clin Nutr. oct 2001;74(4):418-25.

154. Howard A, Chopra M, Thurnham D, Strain J, Fuhrman B, Aviram M. Red wine consumption and inhibition of LDL oxidation: what are the important components? Med Hypotheses. juill 2002;59(1):101-4.

155. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. Lancet. 23 oct 1993;342(8878):1007-11.

156. Huxley RR, Neil H a. W. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Clin Nutr. août 2003;57(8):904-8.

157. Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, Bruder JL, Zou JG, Huang YZ. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine (Review). Int J Mol Med. juill 2001;8(1):3-17.

158. Wu JM, Hsieh T-C, Wang Z. Cardioprotection by resveratrol: a review of effects/targets in cultured cells and animal tissues. Am J Cardiovasc Dis. 2011;1(1):38-47.

159. Wu JM, Hsieh T. Resveratrol: a cardioprotective substance. Ann N Y Acad Sci. janv 2011;1215:16-21.

160. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. Front Pharmacol. 2012;3:141.

161. Weiskirchen S, Weiskirchen R. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? Adv Nutr. juill 2016;7(4):706-18.

162. Das S, Das DK. Resveratrol: a therapeutic promise for cardiovascular diseases. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. juin 2007;2(2):133-8.

163. Frombaum M, Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Borderie D. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and *NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases. Biochimie. févr 2012;94(2):269-76.

164. Berrougui H, Grenier G, Loued S, Drouin G, Khalil A. A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. Atherosclerosis. déc 2009;207(2):420-7.

165. Poussier B, Cordova AC, Becquemin J-P, Sumpio BE. Resveratrol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and induces apoptosis. J Vasc Surg. déc 2005;42(6):1190-7.

166. Di Santo A, Mezzetti A, Napoleone E, Di Tommaso R, Donati MB, De Gaetano G, et al. Resveratrol and quercetin down-regulate tissue factor expression by human stimulated vascular cells. J Thromb Haemost. mai 2003;1(5):1089-95.

167. Fei Q, Kent D, Botello-Smith WM, Nur F, Nur S, Alsamarah A, et al. Molecular Mechanism of Resveratrol's Lipid Membrane Protection. Sci Rep. 25 janv 2018;8(1):1587.

168. Saez-Lopez C, Brianso-Llort L, Torres-Torronteras J, Simó R, Hammond GL, Selva DM. Resveratrol Increases Hepatic SHBG Expression through Human Constitutive Androstane Receptor: a new Contribution to the French Paradox. Sci Rep. 25 sept 2017;7(1):12284.

169. Cho S, Namkoong K, Shin M, Park J, Yang E, Ihm J, et al. Cardiovascular Protective Effects and Clinical Applications of Resveratrol. J Med Food. avr 2017;20(4):323-34.

170. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. Clin Chim Acta. 31 mars 1995;235(2):207-19.

171. Pace-Asciak CR, Rounova O, Hahn SE, Diamandis EP, Goldberg DM. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. Clin Chim Acta. 15 mars 1996;246(1-2):163-82.

172. Rotondo S, Rajtar G, Manarini S, Celardo A, Rotillo D, de Gaetano G, et al. Effect of trans-resveratrol, a natural polyphenolic compound, on human polymorphonuclear leukocyte function. Br J Pharmacol. avr 1998;123(8):1691-9.

173. Labinskyy N, Csiszar A, Veress G, Stef G, Pacher P, Oroszi G, et al. Vascular dysfunction in aging: potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen. Curr Med Chem. 2006;13(9):989-96.

174. Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the « French paradox »? European Journal of Endocrinology. 1 juin 1998;138(6):619-20.

175. Ashby J, Tinwell H, Pennie W, Brooks AN, Lefevre PA, Beresford N, et al. Partial and weak oestrogenicity of the red wine constituent resveratrol: consideration of its superagonist activity in MCF-7 cells and its suggested cardiovascular protective effects. J Appl Toxicol. févr 1999;19(1):39-45.

176. Hsieh TC, Juan G, Darzynkiewicz Z, Wu JM. Resveratrol increases nitric oxide synthase, induces accumulation of p53 and p21(WAF1/CIP1), and suppresses cultured bovine pulmonary artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. Cancer Res. 1 juin 1999;59(11):2596-601.

177. Bruder JL, Hsieh T, Lerea KM, Olson SC, Wu JM. Induced cytoskeletal changes in bovine pulmonary artery endothelial cells by resveratrol and the accompanying modified responses to arterial shear stress. BMC Cell Biol. 2001;2:1.

178. Cheng T-H, Liu J-C, Lin H, Shih N-L, Chen Y-L, Huang M-T, et al. Inhibitory effect of resveratrol on angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. févr 2004;369(2):239-44.

179. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. Exp Clin Cardiol. 2006;11(3):217-25.

180. Raval AP, Lin HW, Dave KR, Defazio RA, Della Morte D, Kim EJ, et al. Resveratrol and ischemic preconditioning in the brain. Curr Med Chem. 2008;15(15):1545-51.

181. Pineda-Sanabria SE, Robertson IM, Sykes BD. Structure of trans-resveratrol in complex with the cardiac regulatory protein troponin C. Biochemistry. 1 mars 2011;50(8):1309-20.

182. Al-Dissi AN, Weber LP. Resveratrol preserves cardiac function, but does not prevent endothelial dysfunction or pulmonary inflammation after environmental tobacco smoke exposure. Food Chem Toxicol. juill 2011;49(7):1584-91.

183. Gusman J, Malonne H, Atassi G. A reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol. Carcinogenesis. août 2001;22(8):1111-7.

184. Ulrich S, Wolter F, Stein JM. Molecular mechanisms of the chemopreventive effects of resveratrol and its analogs in carcinogenesis. Mol Nutr Food Res. mai 2005;49(5):452-61.

185. Liu B, Zhang X, Zhang W, Zhen H. New enlightenment of French Paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. Cancer Biol Ther. déc 2007;6(12):1833-6.

186. Jasiński M, Jasińska L, Ogrodowczyk M. Resveratrol in prostate diseases - a short review. Cent European J Urol. 2013;66(2):144-9.

187. Yang X, Li X, Ren J. From French Paradox to cancer treatment: anti-cancer activities and mechanisms of resveratrol. Anticancer Agents Med Chem. 2014;14(6):806-25.

188. Lekli I, Ray D, Das DK. Longevity nutrients resveratrol, wines and grapes. Genes Nutr. mars 2010;5(1):55-60.

189. Pietrocola F, Mariño G, Lissa D, Vacchelli E, Malik SA, Niso-Santano M, et al. Pro-autophagic polyphenols reduce the acetylation of cytoplasmic proteins. Cell Cycle. 15 oct 2012;11(20):3851-60.

190. Latruffe N, Rifler J-P. Bioactive polyphenols from grapes and wine emphasized with resveratrol. Curr Pharm Des. 2013;19(34):6053-63.

191. Calabrese EJ, Mattson MP, Calabrese V. Resveratrol commonly displays hormesis: occurrence and biomedical significance. Hum Exp Toxicol. déc 2010;29(12):980-1015.

192. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, et al. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. Int J Mol Sci. 18 mars 2020;21(6).

193. Chachay VS, Kirkpatrick CMJ, Hickman IJ, Ferguson M, Prins JB, Martin JH. Resveratrol--pills to replace a healthy diet? Br J Clin Pharmacol. juill 2011;72(1):27-38.

194. Neves AR, Lucio M, Lima JLC, Reis S. Resveratrol in medicinal chemistry: a critical review of its pharmacokinetics, drug-delivery, and membrane interactions. Curr Med Chem. 2012;19(11):1663-81.

195. da Luz PL, Serrano Júnior CV, Chacra AP, Monteiro HP, Yoshida VM, Furtado M, et al. The effect of red wine on experimental atherosclerosis: lipid-independent protection. Exp Mol Pathol. févr 1999;65(3):150-9.

196. Vinson JA, Teufel K, Wu N. Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model. Atherosclerosis. mai 2001;156(1):67-72.

197. Waddington E, Puddey IB, Croft KD. Red wine polyphenolic compounds inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice independently of effects on lipid peroxidation. Am J Clin Nutr. janv 2004;79(1):54-61.

198. De Curtis A, Murzilli S, Di Castelnuovo A, Rotilio D, Donati MB, De Gaetano G, et al. Alcohol-free red wine prevents arterial thrombosis in dietary-induced hypercholesterolemic rats: experimental support for the « French paradox ». J Thromb Haemost. févr 2005;3(2):346-50.

199. Wang Z, Zou J, Cao K, Hsieh T-C, Huang Y, Wu JM. Dealcoholized red wine containing known amounts of resveratrol suppresses atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits without affecting plasma lipid levels. Int J Mol Med. oct 2005;16(4):533-40.

200. Rasmussen SE, Frederiksen H, Struntze Krogholm K, Poulsen L. Dietary proanthocyanidins: occurrence, dietary intake, bioavailability, and protection against cardiovascular disease. Mol Nutr Food Res. févr 2005;49(2):159-74.

201. Das DK, Sato M, Ray PS, Maulik G, Engelman RM, Bertelli AA, et al. Cardioprotection of red wine: role of polyphenolic antioxidants. Drugs Exp Clin Res. 1999;25(2-3):115-20.

202. Ikizler M, Erkasap N, Dernek S, Kural T, Kaygisiz Z. Dietary polyphenol quercetin protects rat hearts during reperfusion: enhanced antioxidant capacity with chronic treatment. Anadolu Kardiyol Derg. déc 2007;7(4):404-10.

203. Hu X, Wang H, Lv X, Chu L, Liu Z, Wei X, et al. Cardioprotective Effects of Tannic Acid on Isoproterenol-Induced Myocardial Injury in Rats: Further Insight into 'French Paradox': Myocardial Ischemia, 'French Paradox', Tannic Acid. Phytother Res. sept 2015;29(9):1295-303.

204. Samuel SM, Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Paul D, Maulik N. Akt/FOXO3a/SIRT1-mediated cardioprotection by n-tyrosol against ischemic stress in rat in vivo model of myocardial infarction: switching gears toward survival and longevity. J Agric Food Chem. 22 oct 2008;56(20):9692-8.

205. Davies JMS, Cillard J, Friguet B, Cadenas E, Cadet J, Cayce R, et al. The Oxygen Paradox, the French Paradox, and age-related diseases. Geroscience. déc 2017;39(5-6):499-550.

206. Lekakis J, Rallidis LS, Andreadou I, Vamvakou G, Kazantzoglou G, Magiatis P, et al. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. déc 2005;12(6):596-600.

207. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and Cardiovascular Diseases. Nutrients. 2 mai 2016;8(5).

208. Pastor RF, Restani P, Di Lorenzo C, Orgiu F, Teissedre P-L, Stockley C, et al. Resveratrol, human health and winemaking perspectives. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(8):1237-55.

209. Liberale L, Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F, Carbone F. Impact of Red Wine Consumption on Cardiovascular Health. Curr Med Chem. 2019;26(19):3542-66.

210. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. Eur Heart J. juill 2007;28(14):1683-93.

211. Taborsky M, Ostadal P, Petrek M. A pilot randomized trial comparing long-term effects of red and white wines on biomarkers of atherosclerosis (in vino veritas: IVV trial). Bratisl Lek Listy. 2012;113(3):156-8.

212. Taborsky M, Ostadal P, Adam T, Moravec O, Gloger V, Schee A, et al. Red or white wine consumption effect on atherosclerosis in healthy individuals (In Vino Veritas study). Bratisl Lek Listy. 2017;118(5):292-8.

213. Barbaste M, Berké B, Dumas M, Soulet S, Delaunay J-C, Castagnino C, et al. Dietary antioxidants, peroxidation and cardiovascular risks. J Nutr Health Aging. mai 2002;6(3):209-23.

214. Rivero-Pérez MD, Muñiz P, González-Sanjosé ML. Contribution of anthocyanin fraction to the antioxidant properties of wine. Food Chem Toxicol. août 2008;46(8):2815-22.

215. Kim HY. Resveratrol in Asthma: A French Paradox? Allergy Asthma Immunol Res. janv 2017;9(1):1-2.

216. Bastianetto S, Zheng WH, Quirion R. Neuroprotective abilities of resveratrol and other red wine constituents against nitric oxide-related toxicity in cultured hippocampal neurons. Br J Pharmacol. oct 2000;131(4):711-20.

217. Sun AY, Simonyi A, Sun GY. The « French Paradox » and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. Free Radic Biol Med. 15 févr 2002;32(4):314-8.

218. Oomen CA, Farkas E, Roman V, van der Beek EM, Luiten PGM, Meerlo P. Resveratrol preserves cerebrovascular density and cognitive function in aging mice. Front Aging Neurosci. 2009;1:4.

219. Hermann DM, Zechariah A, Kaltwasser B, Bosche B, Caglayan AB, Kilic E, et al. Sustained neurological recovery induced by resveratrol is associated with angioneurogenesis rather than neuroprotection after focal cerebral ischemia. Neurobiol Dis. nov 2015;83:16-25.

220. Marginã D, Ilie M, Grădinaru D, Androutsopoulos VP, Kouretas D, Tsatsakis AM. Natural products-friends or foes? Toxicol Lett. 5 août 2015;236(3):154-67.

221. Kondo K. Beer and health: preventive effects of beer components on lifestyle-related diseases. Biofactors. 2004;22(1-4):303-10.

222. Martinez N, Urpi-Sarda M, Martinez-Gonzalez MA, Andres-Lacueva C, Mitjavila MT. Dealcoholised beers reduce atherosclerosis and expression of adhesion molecules in apoE-deficient mice. Br J Nutr. mars 2011;105(5):721-30.

223. Spaggiari G, Cignarelli A, Sansone A, Baldi M, Santi D. To beer or not to beer: A meta-analysis of the effects of beer consumption on cardiovascular health. PLoS One. 2020;15(6):e0233619.

224. Logan BA, Hammond MP, Stormo BM. The French paradox: Determining the superoxide-scavenging capacity of red wine and other beverages. Biochem Mol Biol Educ. janv 2008;36(1):39-42.

225. Lingua MS, Neme Tauil RM, Batthyány C, Wunderlin DA, Baroni MV. Proteomic analysis of Saccharomyces cerevisiae to study the effects of red wine polyphenols on oxidative stress. J Food Sci Technol. sept 2019;56(9):4129-38.

226. Khakimov B, Engelsen SB. Resveratrol in the foodomics era: 1:25,000. Ann N Y Acad Sci. sept 2017;1403(1):48-58.

227. Amarasuriya RN, Gupta AK, Civen M, Horng YC, Maeda T, Kashyap ML. Ethanol stimulates apolipoprotein A-I secretion by human hepatocytes: implications for a mechanism for atherosclerosis protection. Metabolism. août 1992;41(8):827-32.

228. Constant J. Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox. Clin Cardiol. mai 1997;20(5):420-4.

229. Lacoste L, Hung J, Lam JY. Acute and delayed antithrombotic effects of alcohol in humans. Am J Cardiol. 1 janv 2001;87(1):82-5.

230. Belleville J. The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases. Nutrition. févr 2002;18(2):173-7.

231. Renaud SC, Ruf JC. Effects of alcohol on platelet functions. Clin Chim Acta. 15 mars 1996;246(1-2):77-89.

232. Xia J, Allenbrand B, Sun GY. Dietary supplementation of grape polyphenols and chronic ethanol administration on LDL oxidation and platelet function in rats. Life Sci. 1998;63(5):383-90.

233. Goldberg DM, Hoffman B, Yang J, Soleas GJ. Phenolic constituents, furans, and total antioxidant status of distilled spirits. J Agric Food Chem. oct 1999;47(10):3978-85.

234. Umar A, Guerin V, Renard M, Boisseau M, Garreau C, Begaud B, et al. Effects of armagnac extracts on human platelet function in vitro and on rat arteriovenous shunt thrombosis in vivo. Thromb Res. 1 mai 2003;110(2-3):135-40.

235. Umar A, Depont F, Jacquet A, Lignot S, Segur MC, Boisseau M, et al. Effects of armagnac or vodka on platelet aggregation in healthy volunteers: a randomized controlled clinical trial. Thromb Res. 2005;115(1-2):31-7.

236. Al-Abed Y, Mitsuhashi T, Li H, Lawson JA, FitzGerald GA, Founds H, et al. Inhibition of advanced glycation endproduct formation by acetaldehyde: role in the cardioprotective effect of ethanol. Proc Natl Acad Sci USA. 2 mars 1999;96(5):2385-90.

237. Mochly-Rosen D, Zakhari S. Focus on: The cardiovascular system: what did we learn from the French (Paradox)? Alcohol Res Health. 2010;33(1-2):76-86.

238. Fragopoulou E, Choleva M, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Wine and its metabolic effects. A comprehensive review of clinical trials. Metab Clin Exp. juin 2018;83:102-19.

239. Fragopoulou E, Antonopoulou S. The French paradox three decades later: Role of inflammation and thrombosis. Clin Chim Acta. 10 juill 2020;510:160-9.

240. Balkau B, Eschwege E, Forhan A, Slama G. The French paradox and diabetic patients. Diabetes Care. nov 1997;20(11):1798-9.

241. Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I, Raz I, Fraser D, Rudich A, et al. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. Diabetes Care. déc 2007;30(12):3011-6.

242. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, et al. Effects of Initiating Moderate Alcohol Intake on Cardiometabolic Risk in Adults With Type 2 Diabetes: A 2-Year Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med. 20 oct 2015;163(8):569-79.

243. Hausenblas HA, Schoulda JA, Smoliga JM. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus--systematic review and meta-analysis. Mol Nutr Food Res. janv 2015;59(1):147-59.

244. Goto Y, Kikuchi H, Abe K, Nagahashi Y, Oira S. The effect of ethanol on the onset of experimental atherosclerosis. Tohoku J Exp Med. sept 1974;114(1):35-43.

245. Renaud S, Morazain R, McGregor L, Baudier F. Dietary fats and platelet functions in relation to atherosclerosis and coronary heart disease. Haemostasis. 1979;8(3-5):234-51.

246. Klurfeld DM, Kritchevsky D. Differential effects of alcoholic beverages on experimental atherosclerosis in rabbits. Exp Mol Pathol. févr 1981;34(1):62-71.

247. Handa K, Sasaki J, Saku K, Kono S, Arakawa K. Alcohol consumption, serum lipids and severity of angiographically determined coronary artery disease. Am J Cardiol. 1 févr 1990;65(5):287-9.

248. Ducimetiere P, Guize L, Marciniak A, Milon H, Richard J, Rufat P. Arteriographically documented coronary artery disease and alcohol consumption in French men. The CORALI Study. Eur Heart J. juin 1993;14(6):727-33.

249. Liu Y, Tanaka H, Sasazuki S, Yoshimasu K, Kodama H, Washio M, et al. Alcohol consumption and severity of angiographically determined coronary artery disease in Japanese men and women. Atherosclerosis. mai 2001;156(1):177-83.

250. Chagas P, Mazocco L, Piccoli J da CE, Ardenghi TM, Badimon L, Caramori PRA, et al. Association of alcohol consumption with coronary artery disease severity. Clin Nutr. août 2017;36(4):1036-9.

251. Gruchow HW, Hoffmann RG, Anderson AJ, Barboriak JJ. Effects of drinking patterns on the relationship between alcohol an coronary occlusion. Atherosclerosis. juin 1982;43(2-3):393-404.

252. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. BMJ. 19 avr 1997;314(7088):1159-64.

253. Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L, La Vecchia C, Corrao G. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. J Epidemiol Community Health. juill 2008;62(7):615-9.

254. van de Wiel A, de Lange DW. Cardiovascular risk is more related to drinking pattern than to the type of alcoholic drinks. Neth J Med. déc 2008;66(11):467-73.

255. Marques-Vidal P, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, Ferrières J, Ducimetière P. Different alcohol drinking and blood pressure relationships in France and Northern Ireland: The PRIME Study. Hypertension. 1 déc 2001;38(6):1361-6.

256. Jani BD, McQueenie R, Nicholl BI, Field R, Hanlon P, Gallacher KI, et al. Association between patterns of alcohol consumption (beverage type, frequency and consumption with food) and risk of adverse health outcomes: a prospective cohort study. BMC Med. 12 janv 2021;19(1):8.

257. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. N Engl J Med. 9 janv 2003;348(2):109-18.

258. Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbaek M, Stampfer MJ, Manson JE, Pischon T, et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. Circulation. 6 sept 2005;112(10):1406-13.

259. Chawla R. Regular drinking might explain the French paradox. BMJ. 4 déc 2004;329(7478):1308.

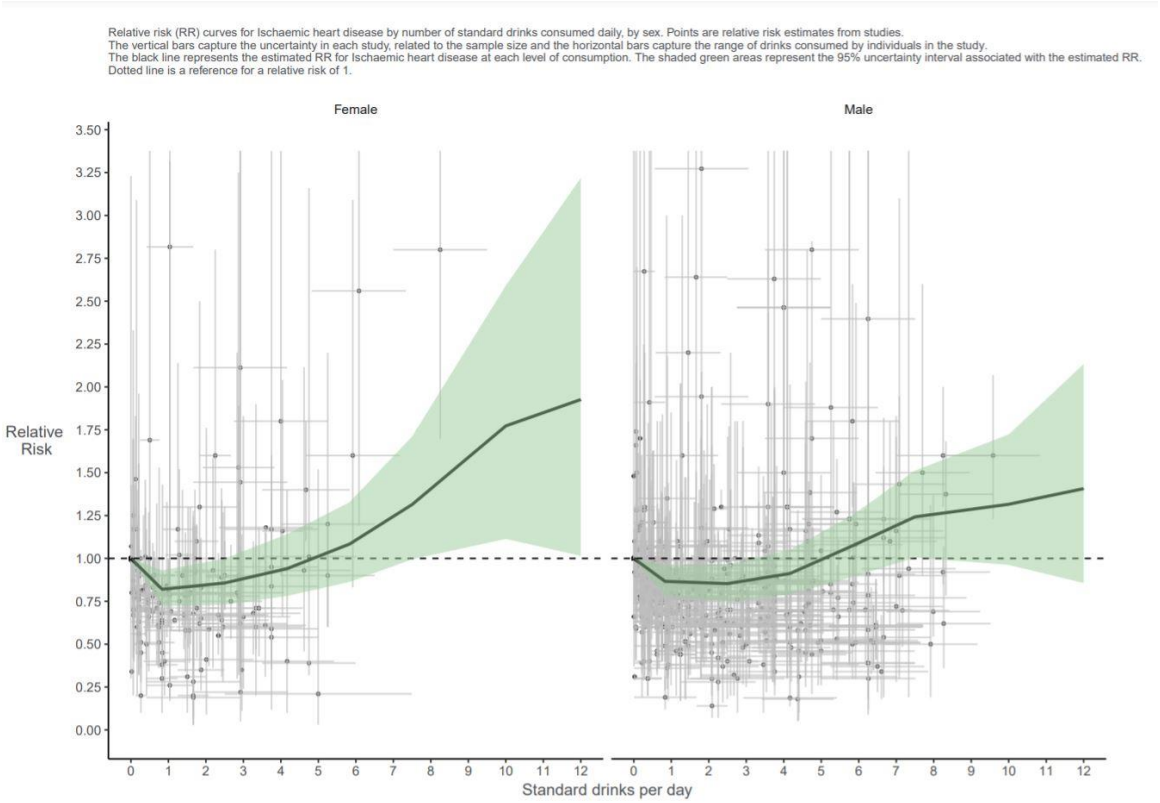
260. Rehm J, Greenfield TK, Rogers JD. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking, and all-cause mortality: results from the US National Alcohol Survey. Am J Epidemiol. 1 janv 2001;153(1):64-71.

261. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cité 9 sept 2021]. 450 p. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603

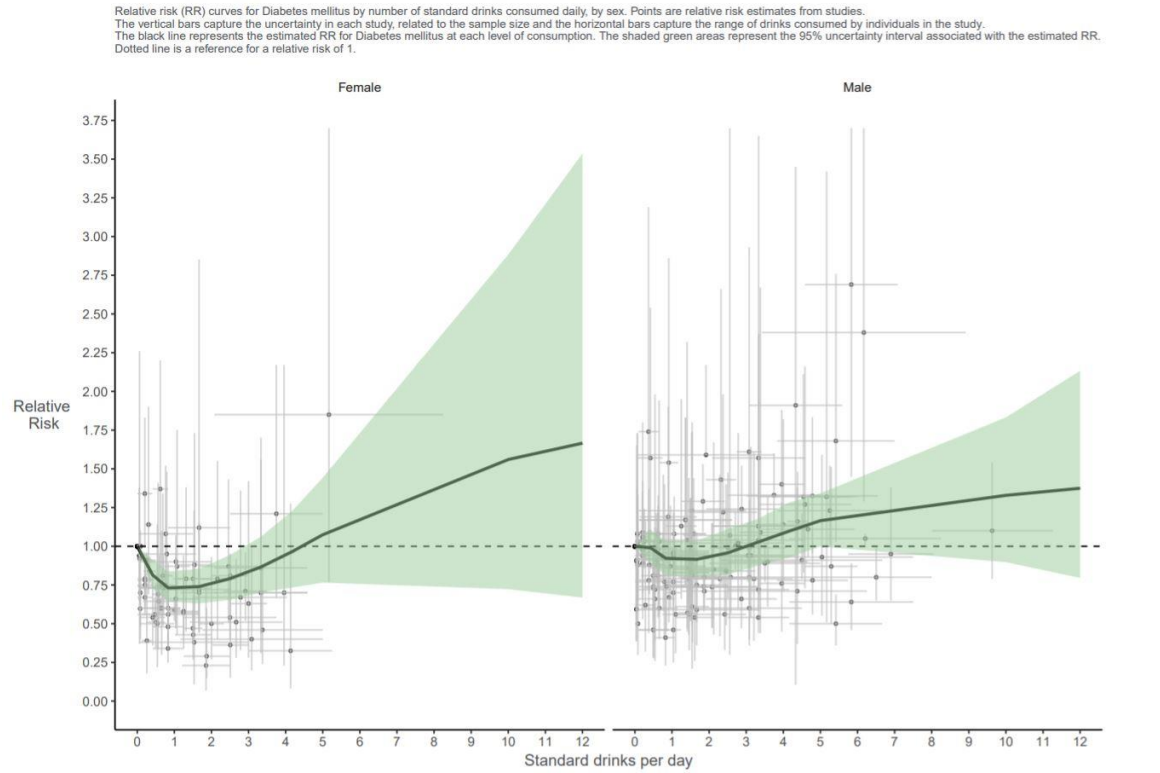
262. Santé publique France, Institut national du cancer. Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2017/avis-d-experts-relatif-a-l-evolution-du-discours-public-en-matiere-de-consommation-d-alcool-en-france-organise-par-sante-publique-france-et-l-insti

Annexe I. Relation dose-effet entre la consommation d'alcool et 20 pathologies à l'échelle mondiale, selon les données du *Global Burden of Disease*

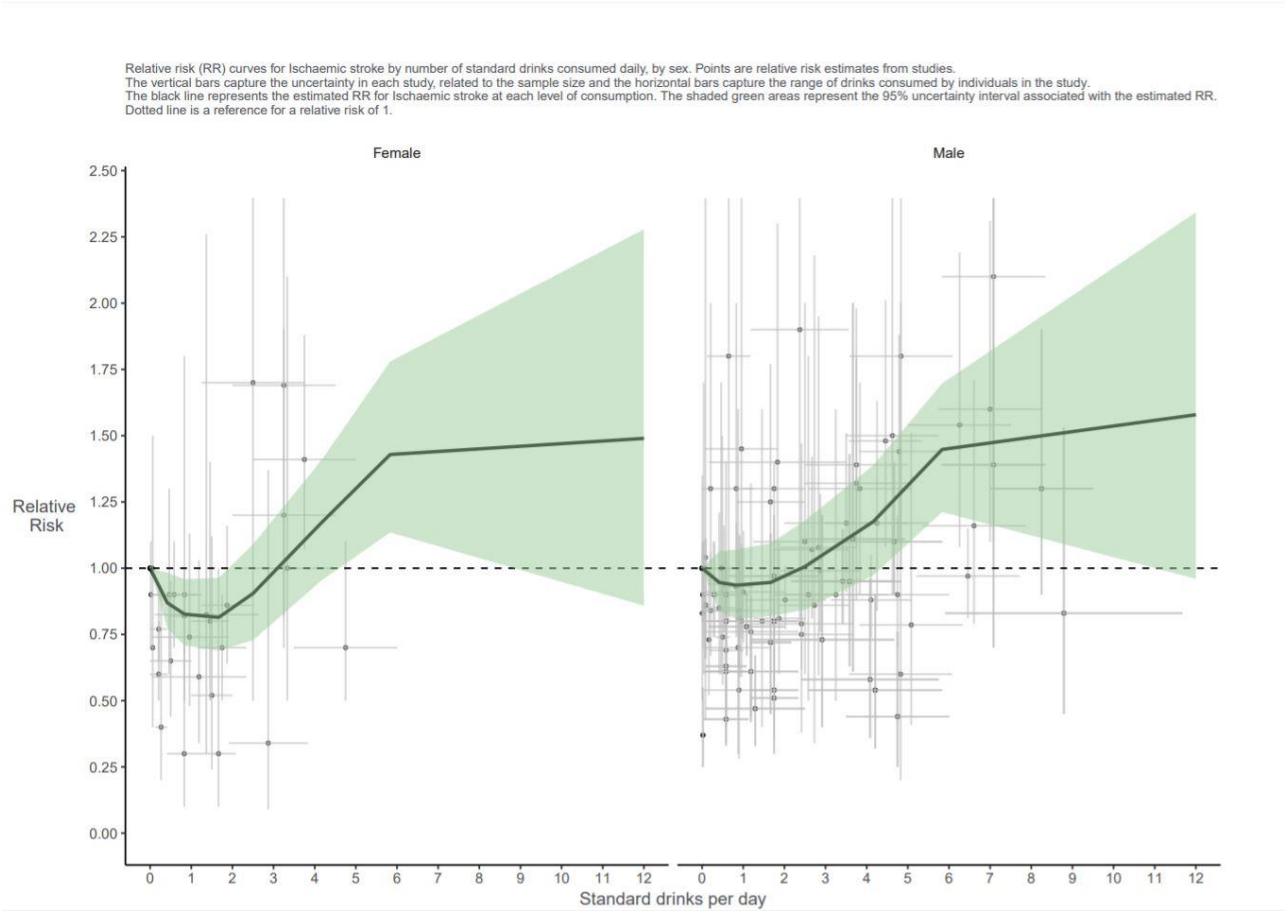
Pathologie coronarienne



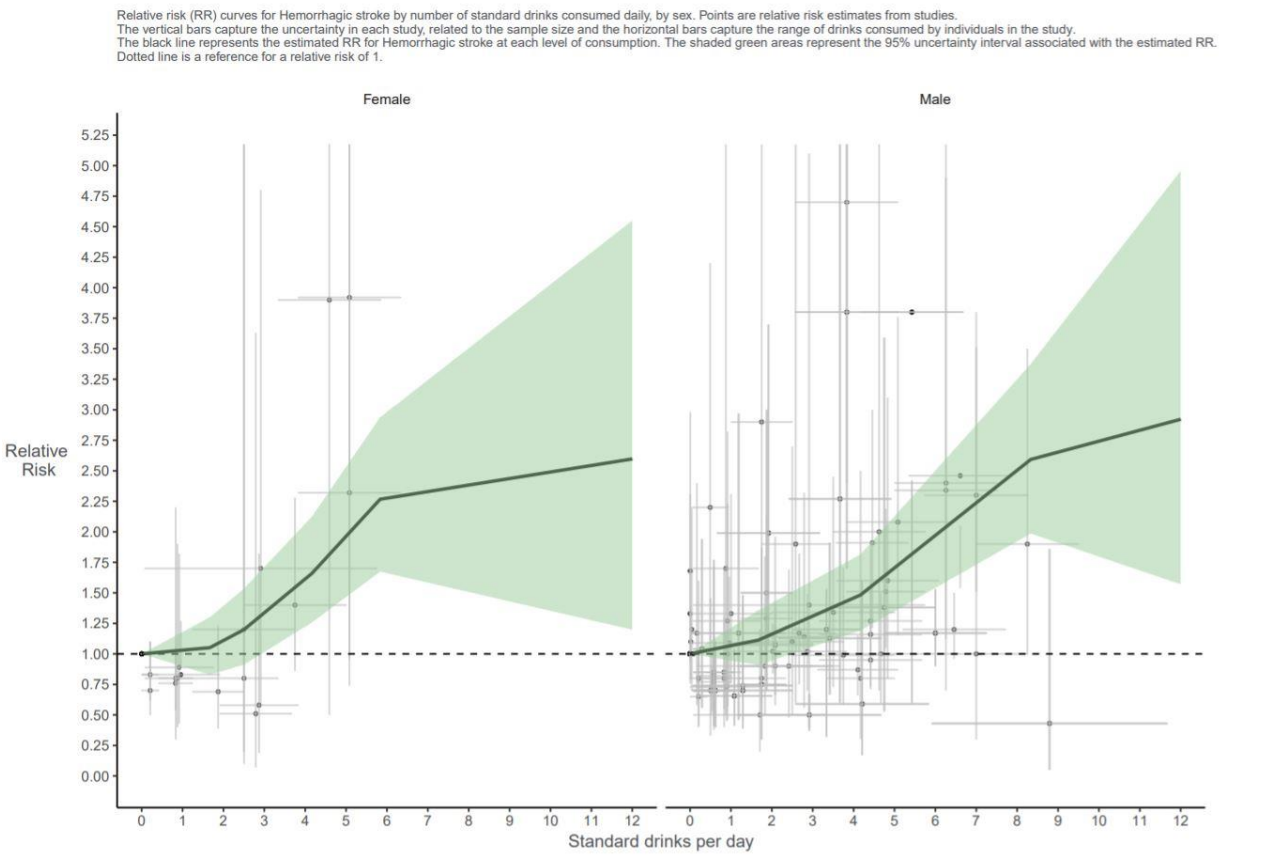
Diabète



AVC ischémique

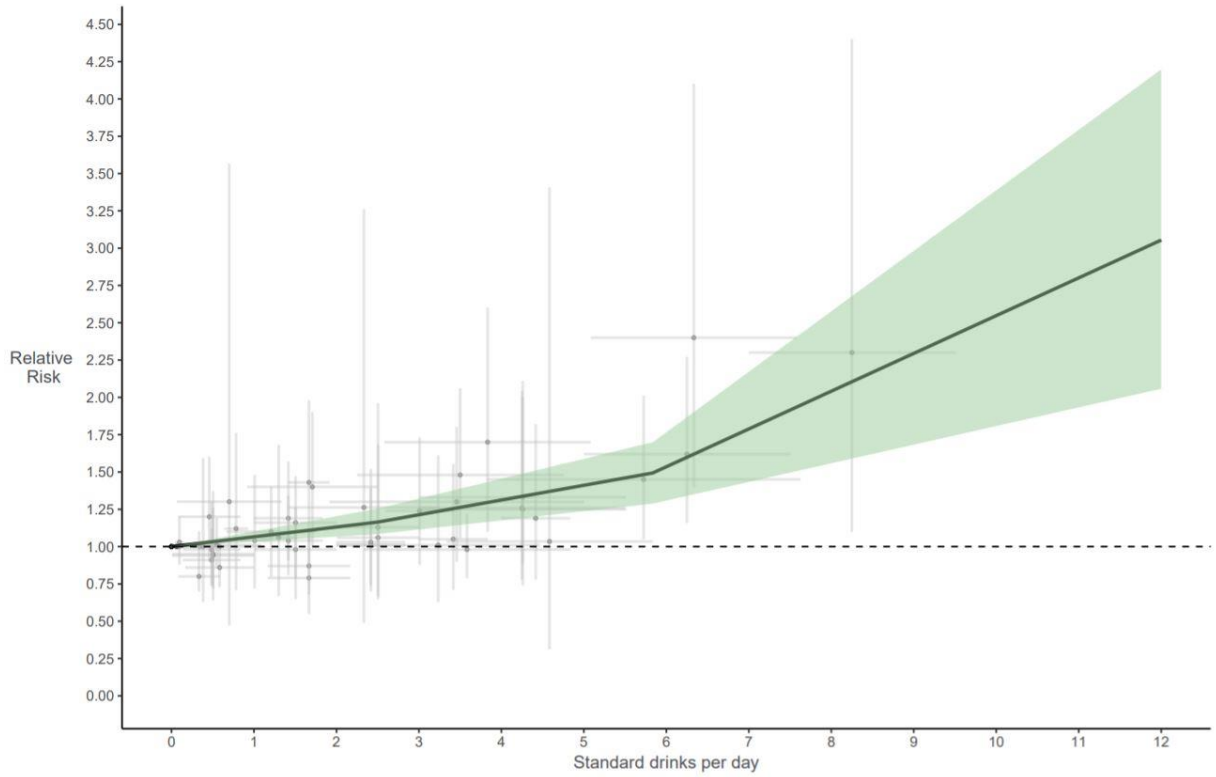


AVC hémorragique



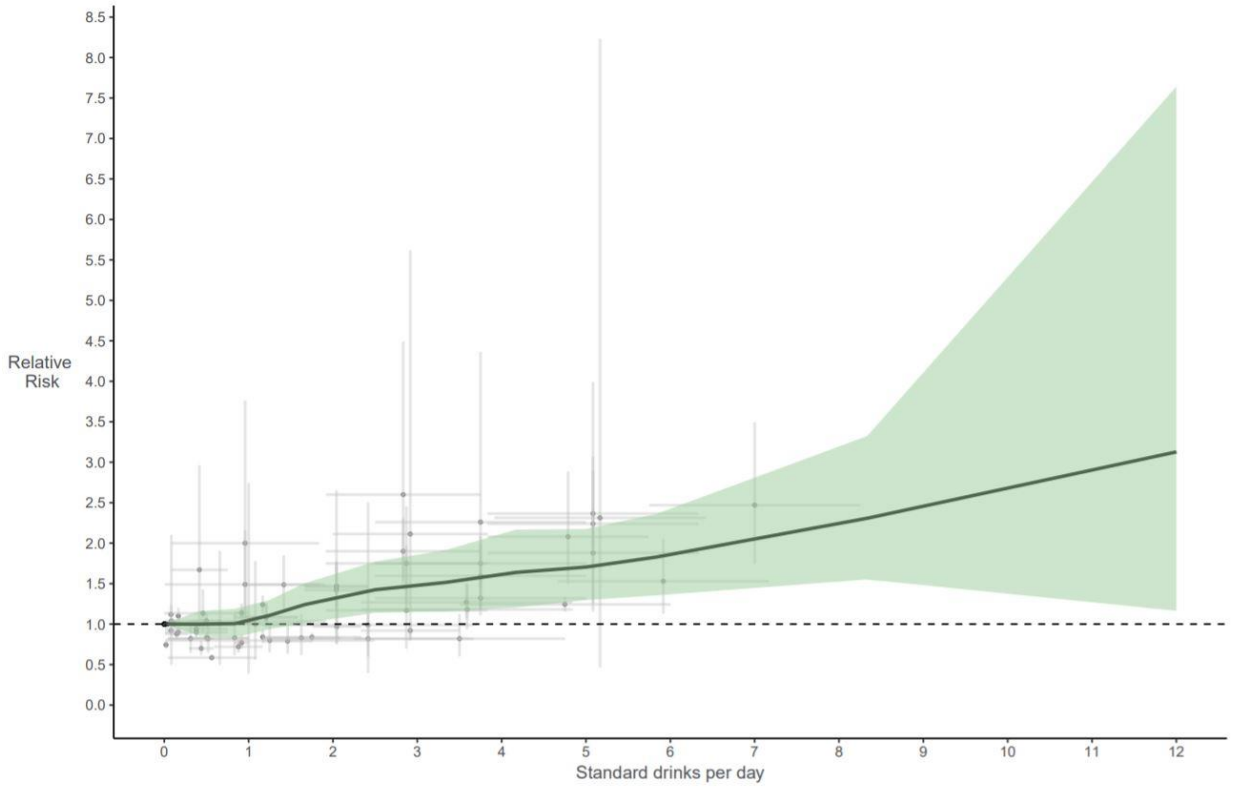
Fibrillation auriculaire et flutter

Relative risk (RR) curves for Atrial fibrillation and flutter by number of standard drinks consumed daily. Points are relative risk estimates from studies.
The vertical bars capture the uncertainty in each study, related to the sample size and the horizontal bars capture the range of drinks consumed by individuals in the study.
The black line represents the estimated RR for Atrial fibrillation and flutter at each level of consumption. The shaded green areas represent the 95% uncertainty interval associated with the estimated RR.
Dotted line is a reference for a relative risk of 1.

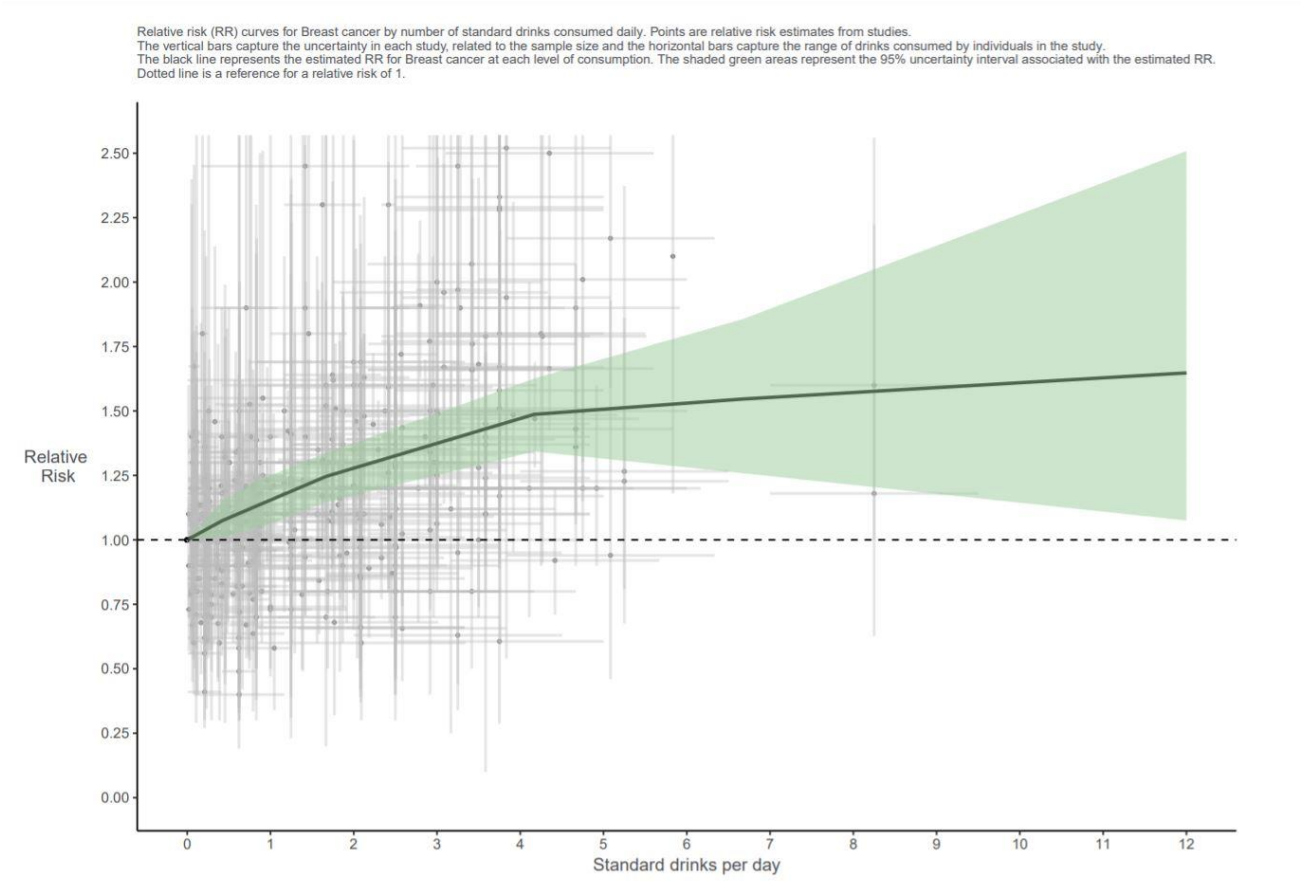


Cardiopathie hypertensive

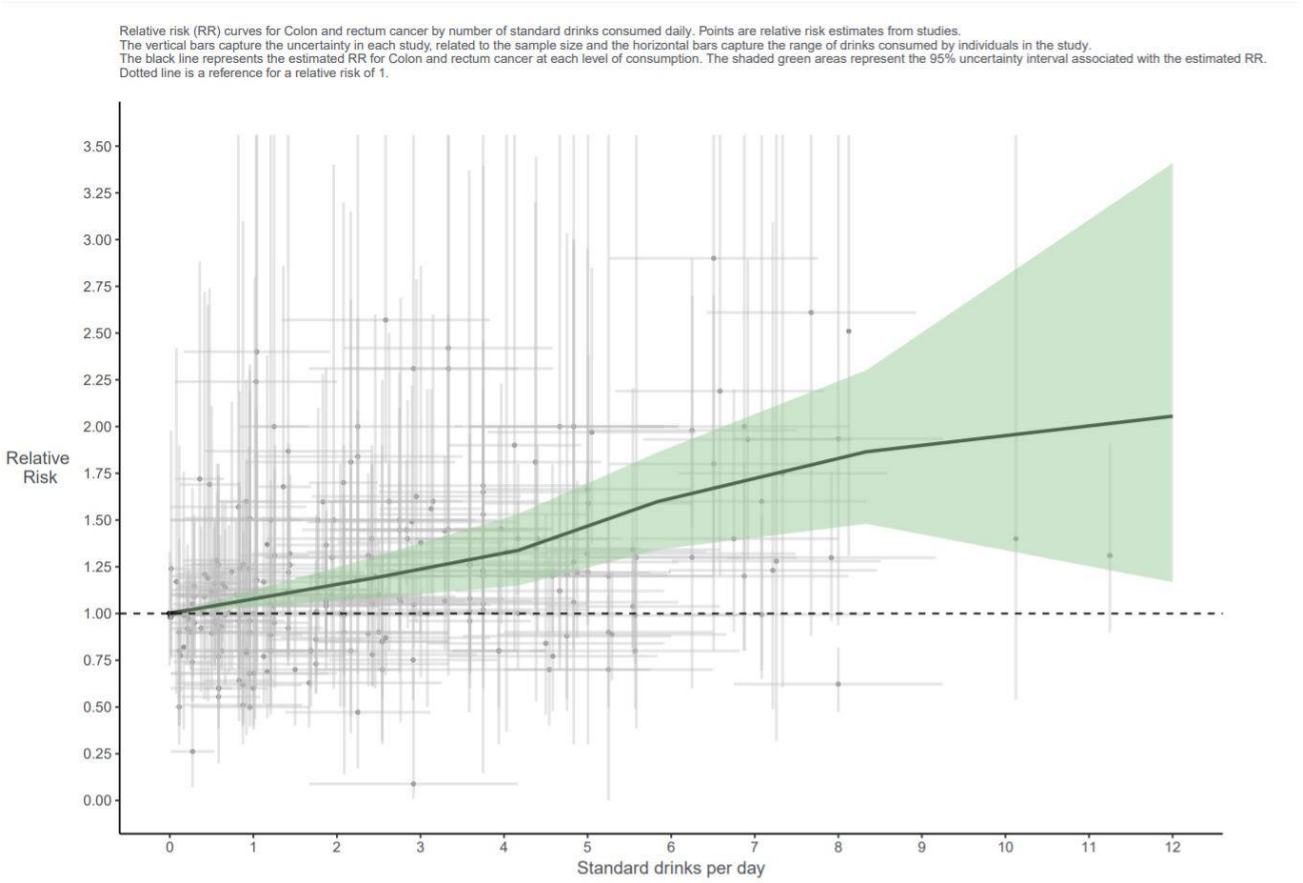
Relative risk (RR) curves for Hypertensive heart disease by number of standard drinks consumed daily. Points are relative risk estimates from studies.
The vertical bars capture the uncertainty in each study, related to the sample size and the horizontal bars capture the range of drinks consumed by individuals in the study.
The black line represents the estimated RR for Hypertensive heart disease at each level of consumption. The shaded green areas represent the 95% uncertainty interval associated with the estimated RR.
Dotted line is a reference for a relative risk of 1.



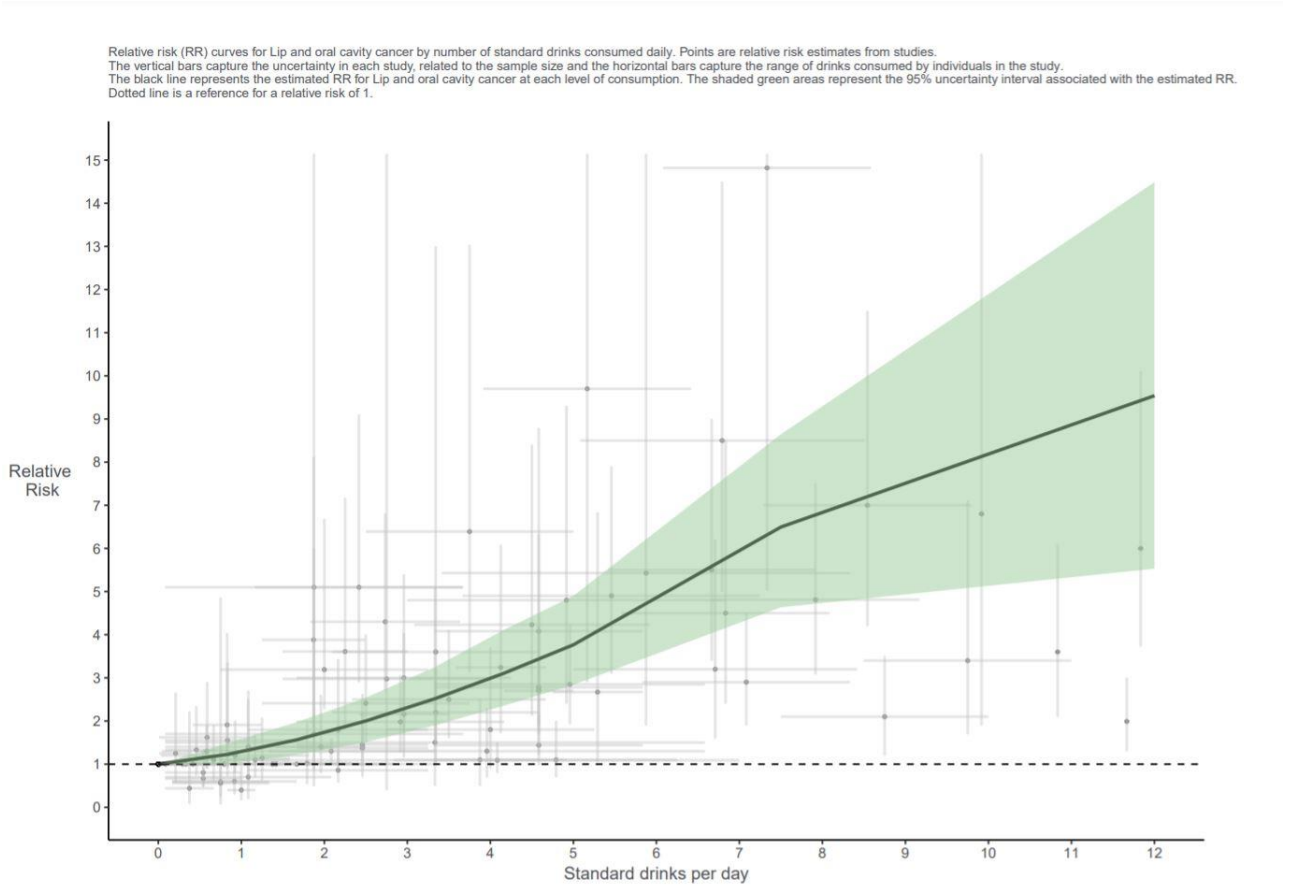
Cancer du sein



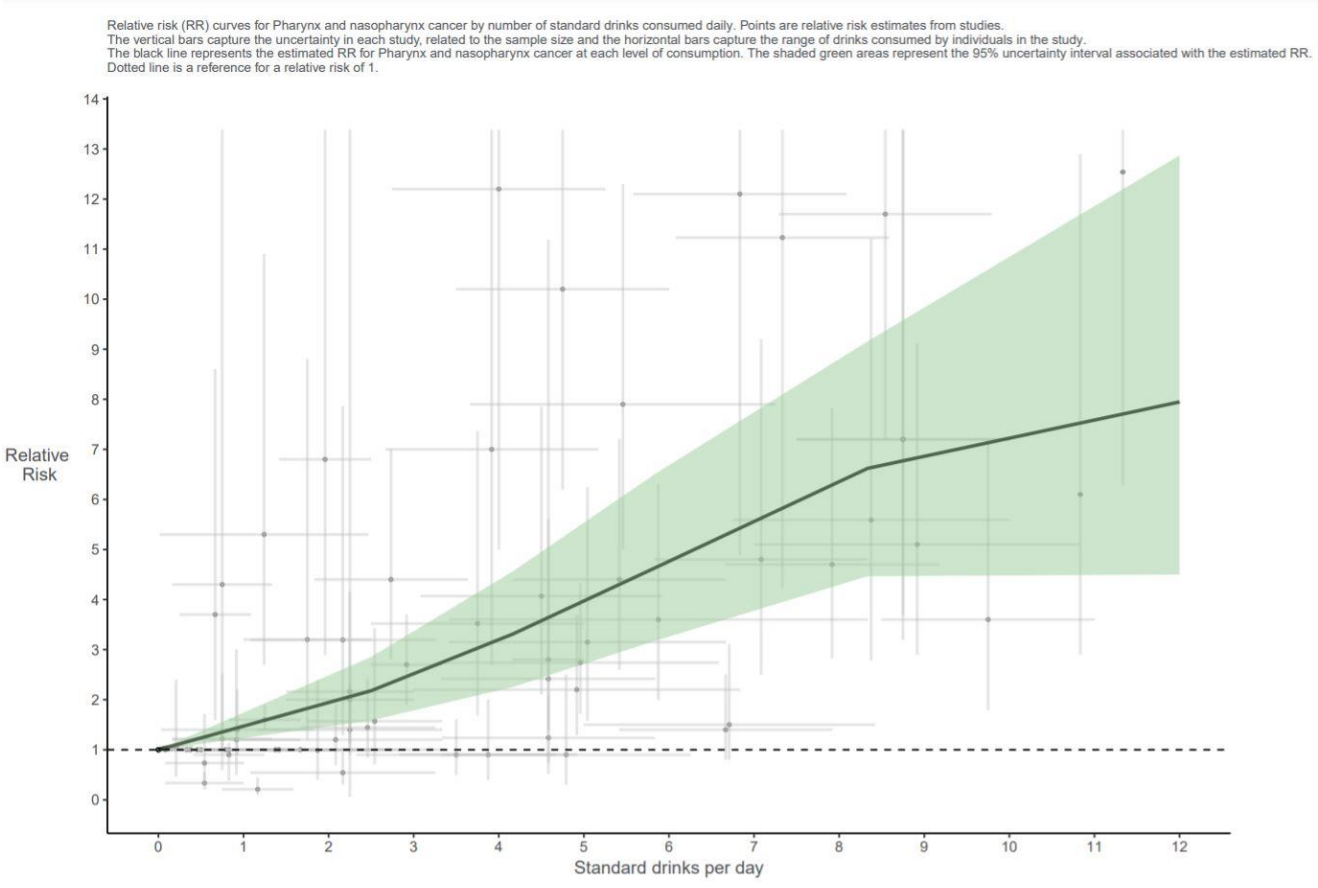
Cancer colo-rectal



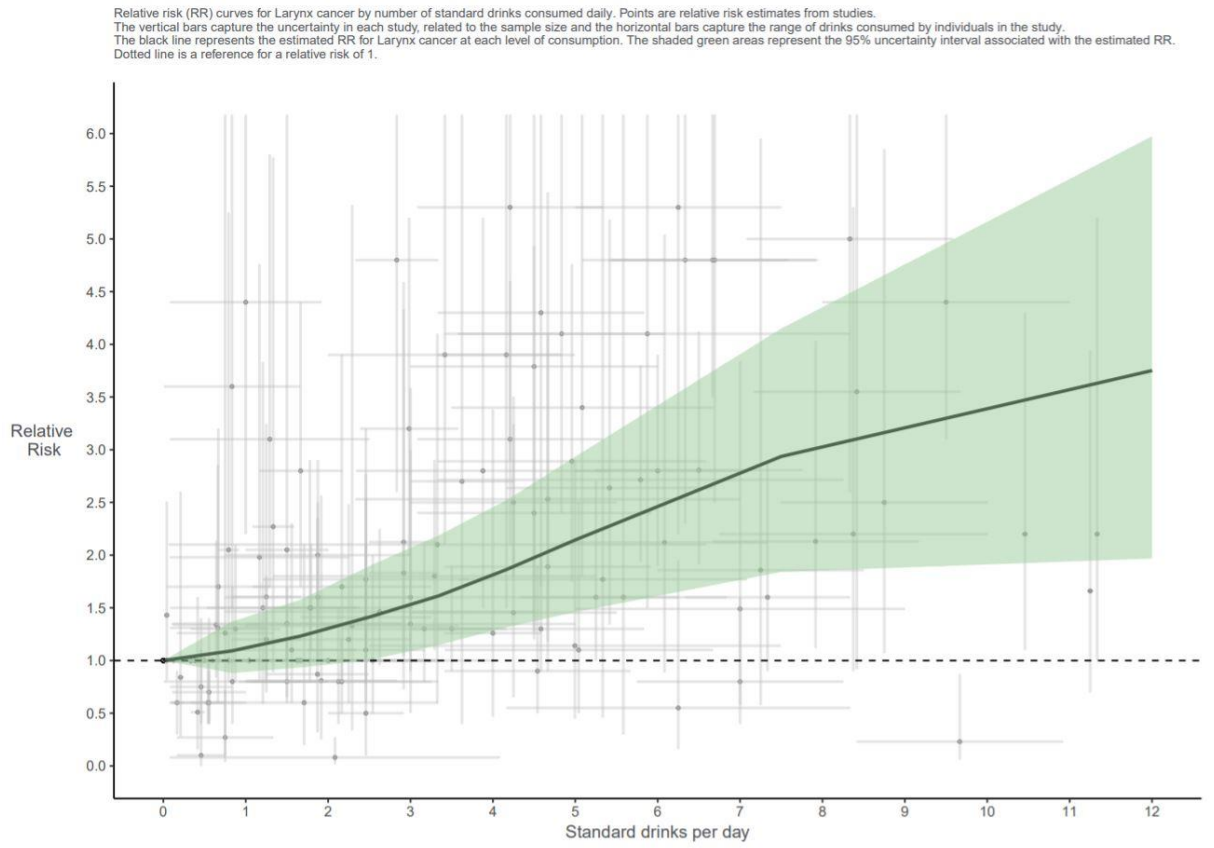
Cancer de la cavité buccale



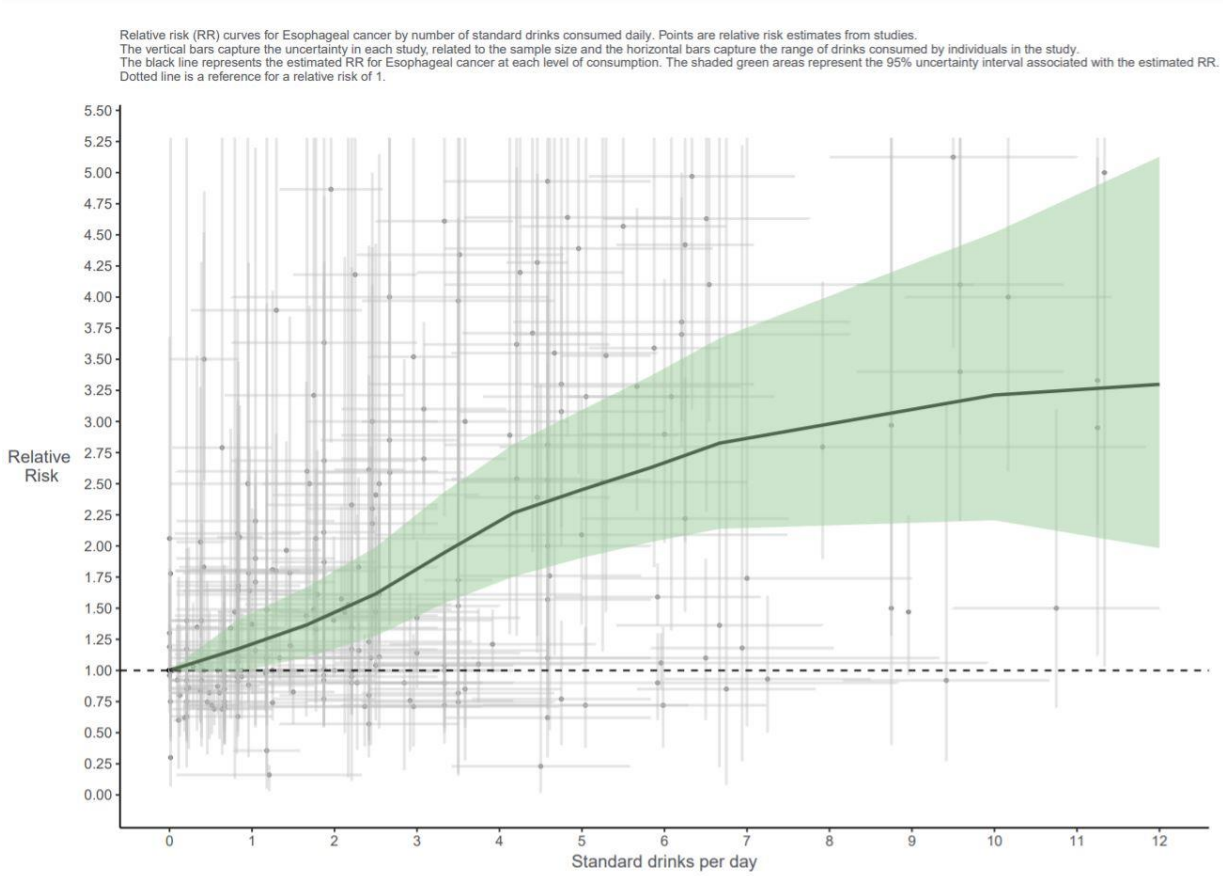
Cancer pharyngé et nasopharyngé



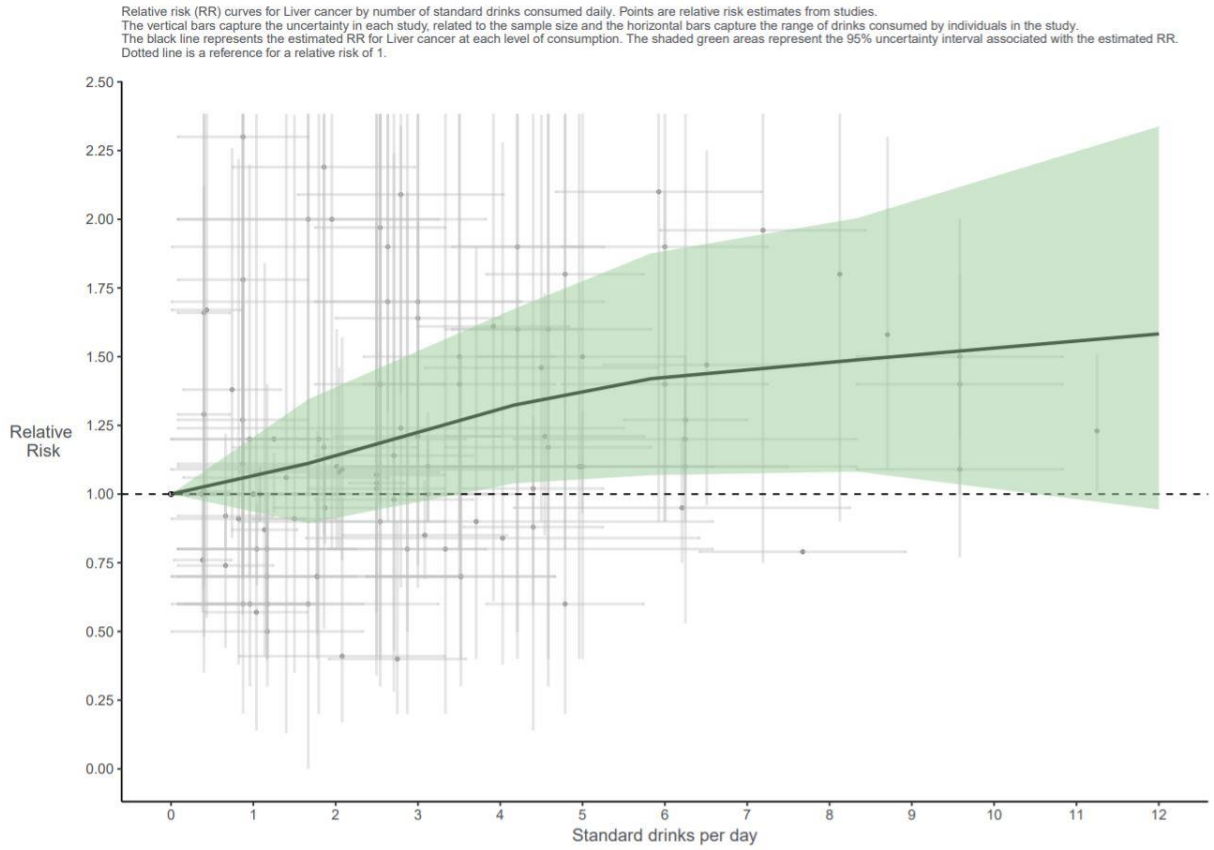
Cancer laryngé



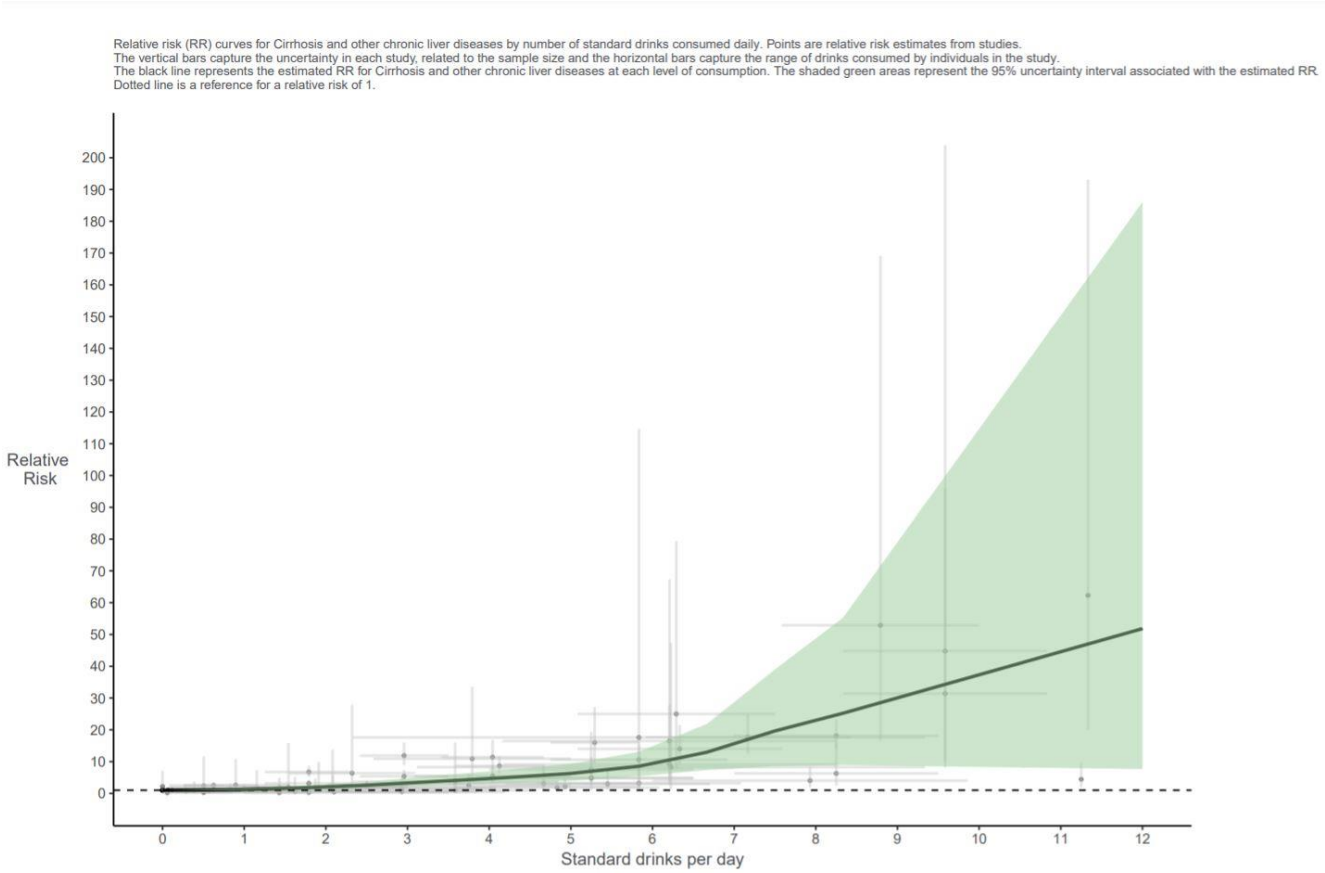
Cancer de l'œsophage



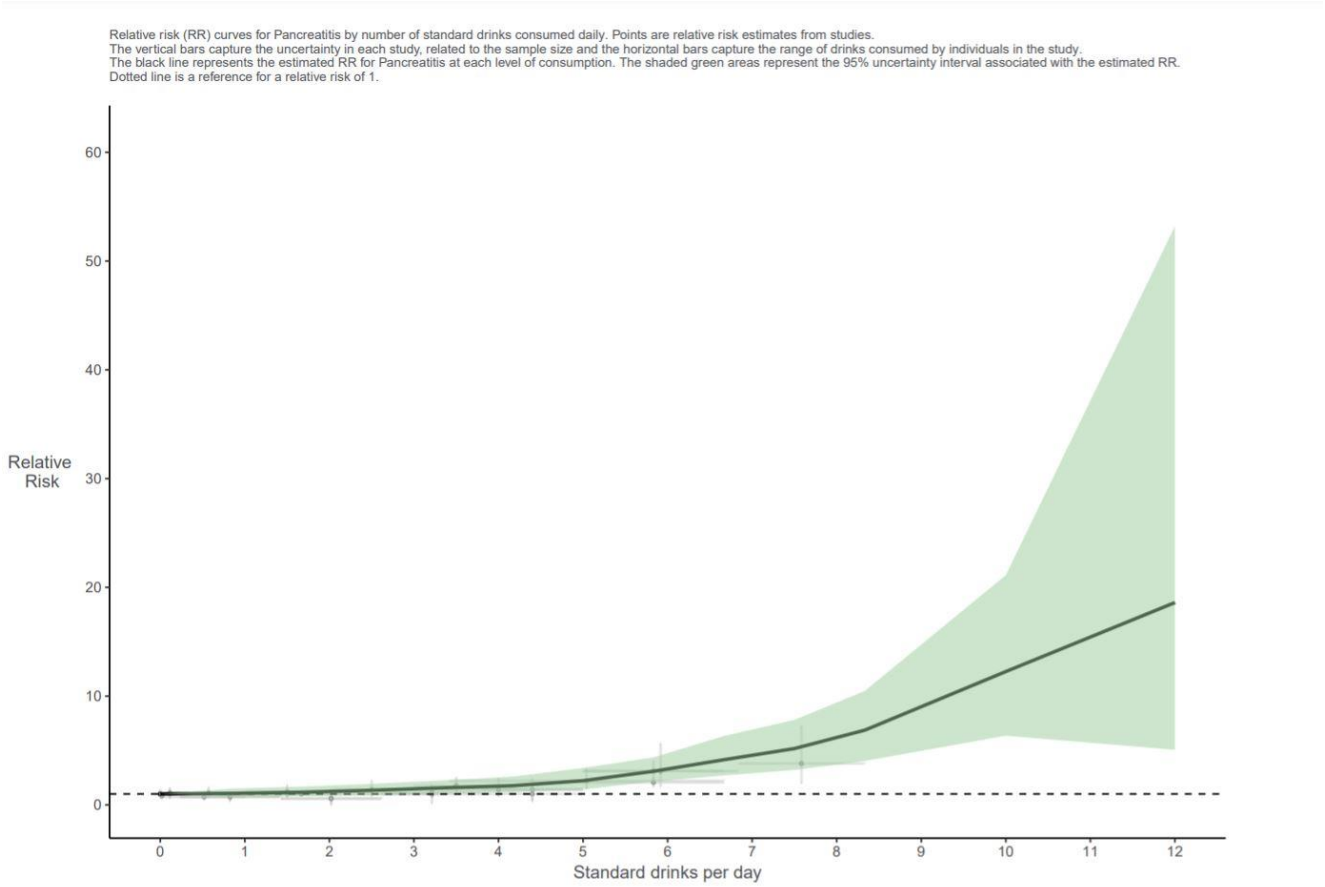
Cancer hépatique



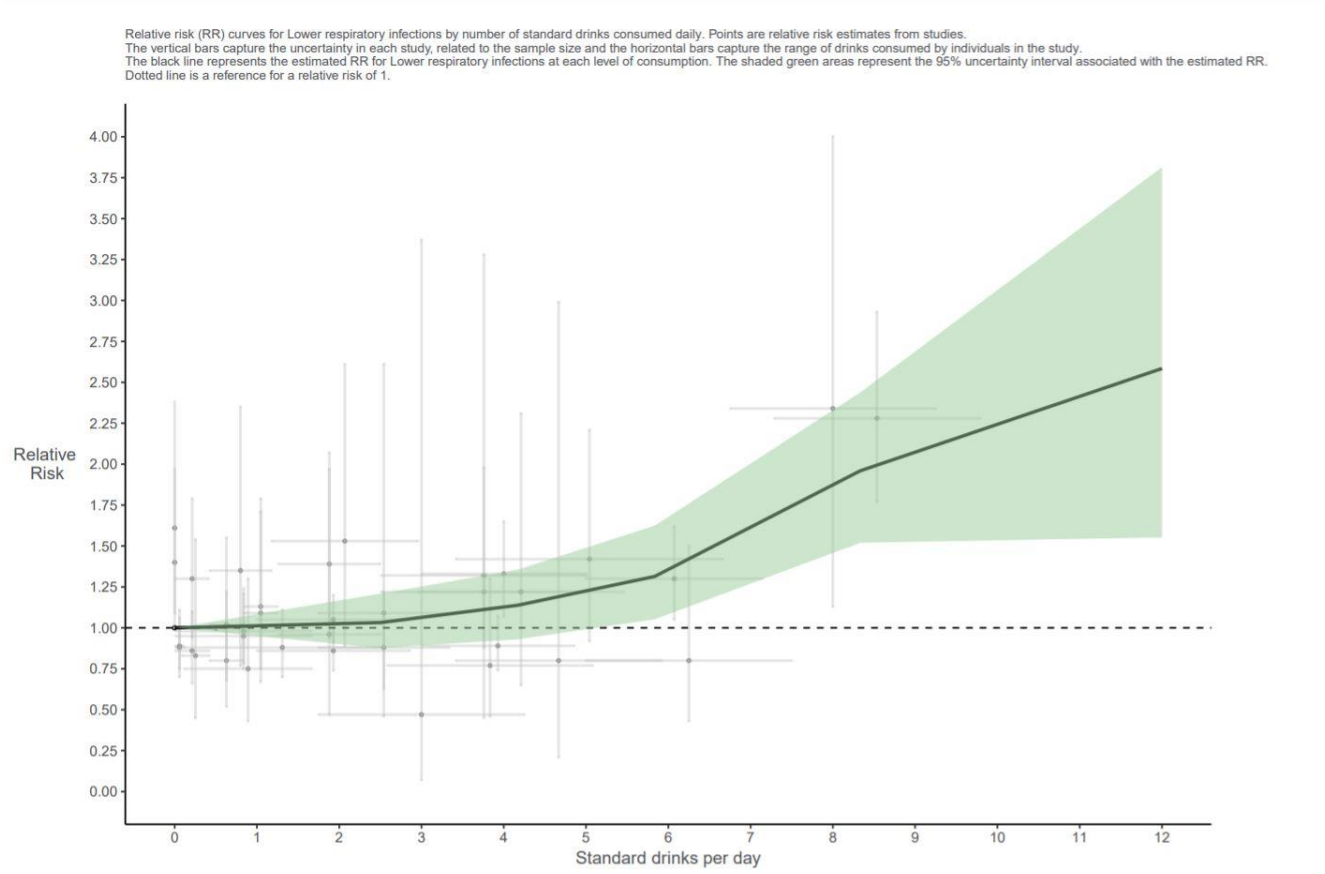
Cirrhose et pathologies hépatiques chroniques



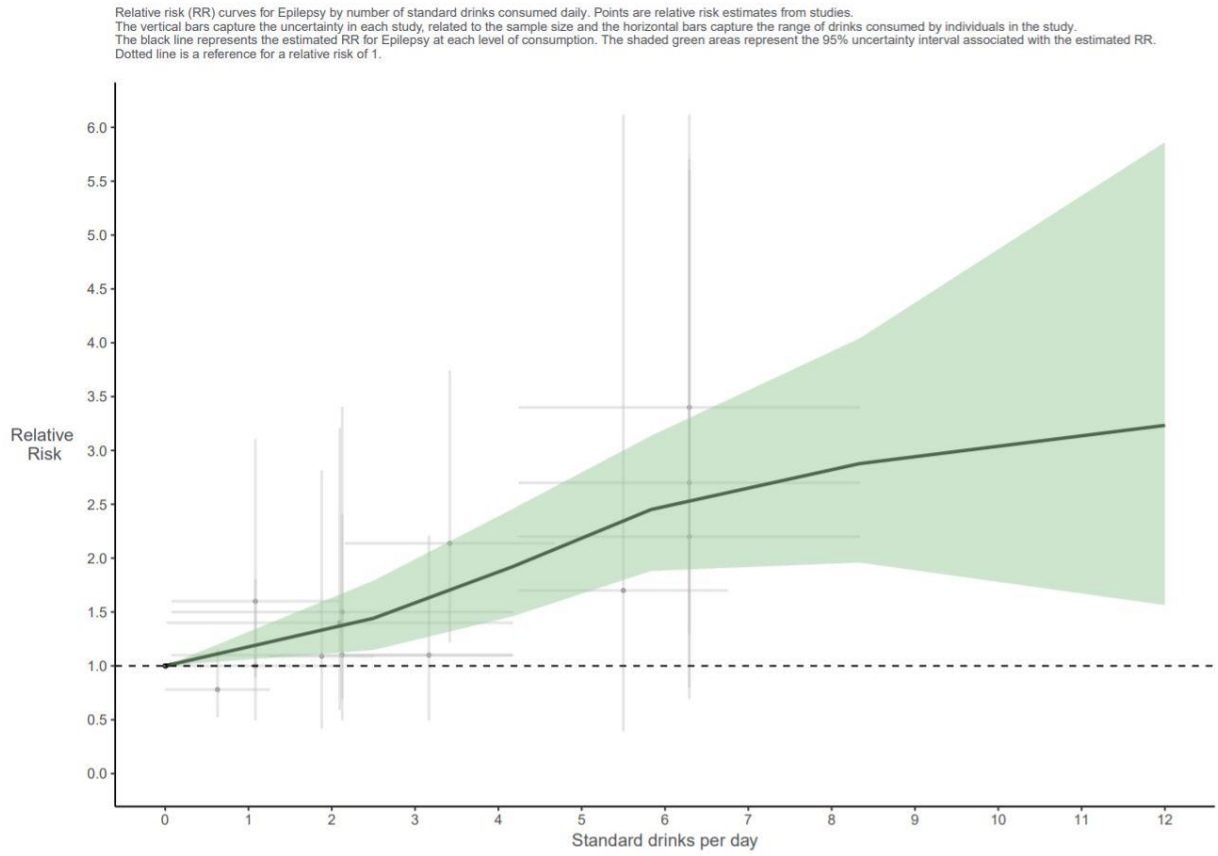
Pancréatite



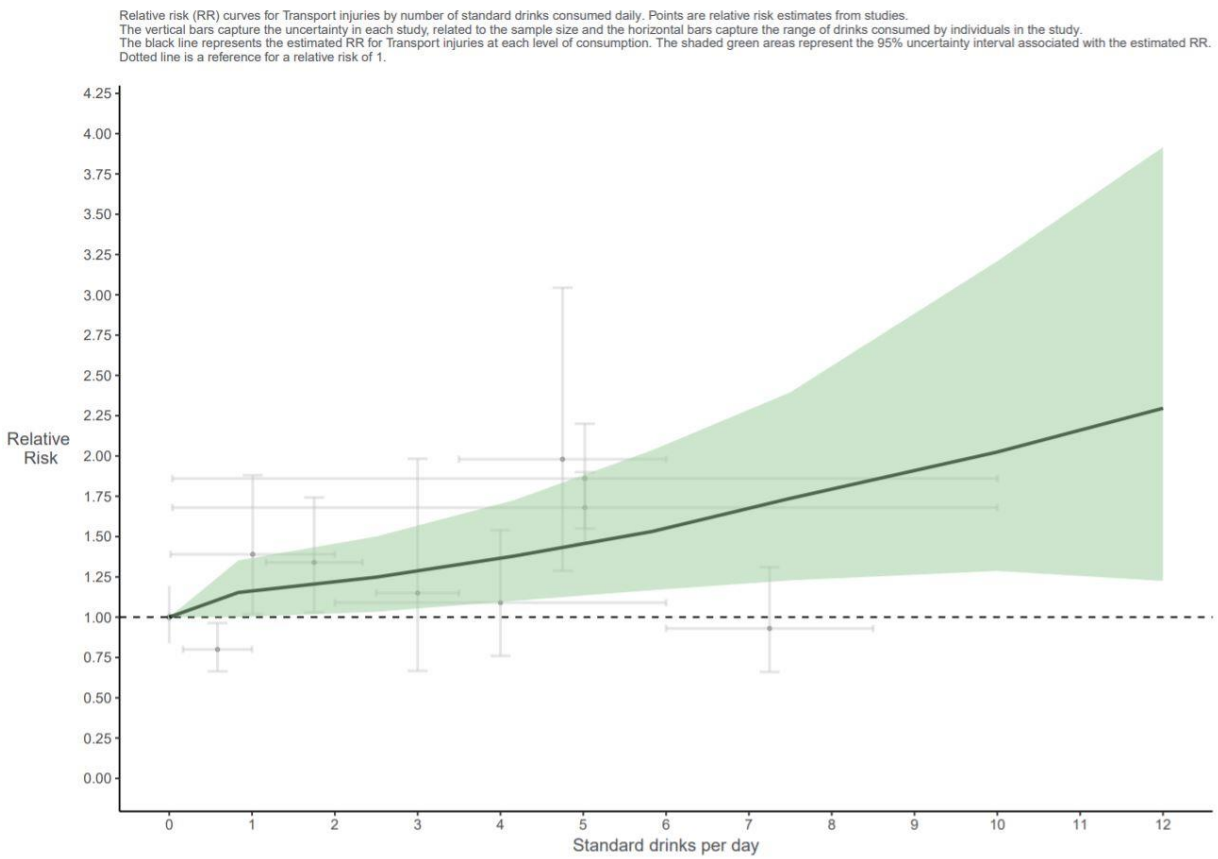
Infections respiratoires basses



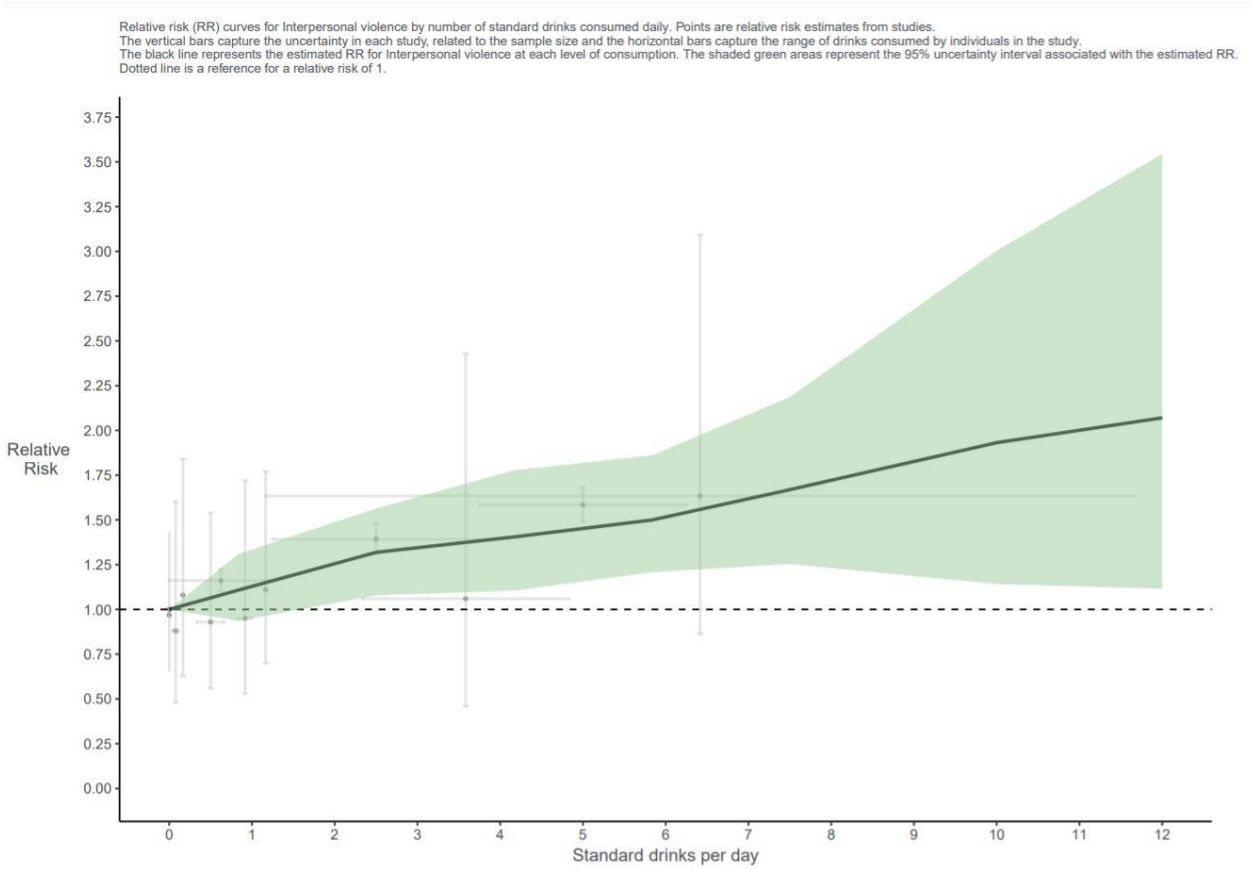
Epilepsie



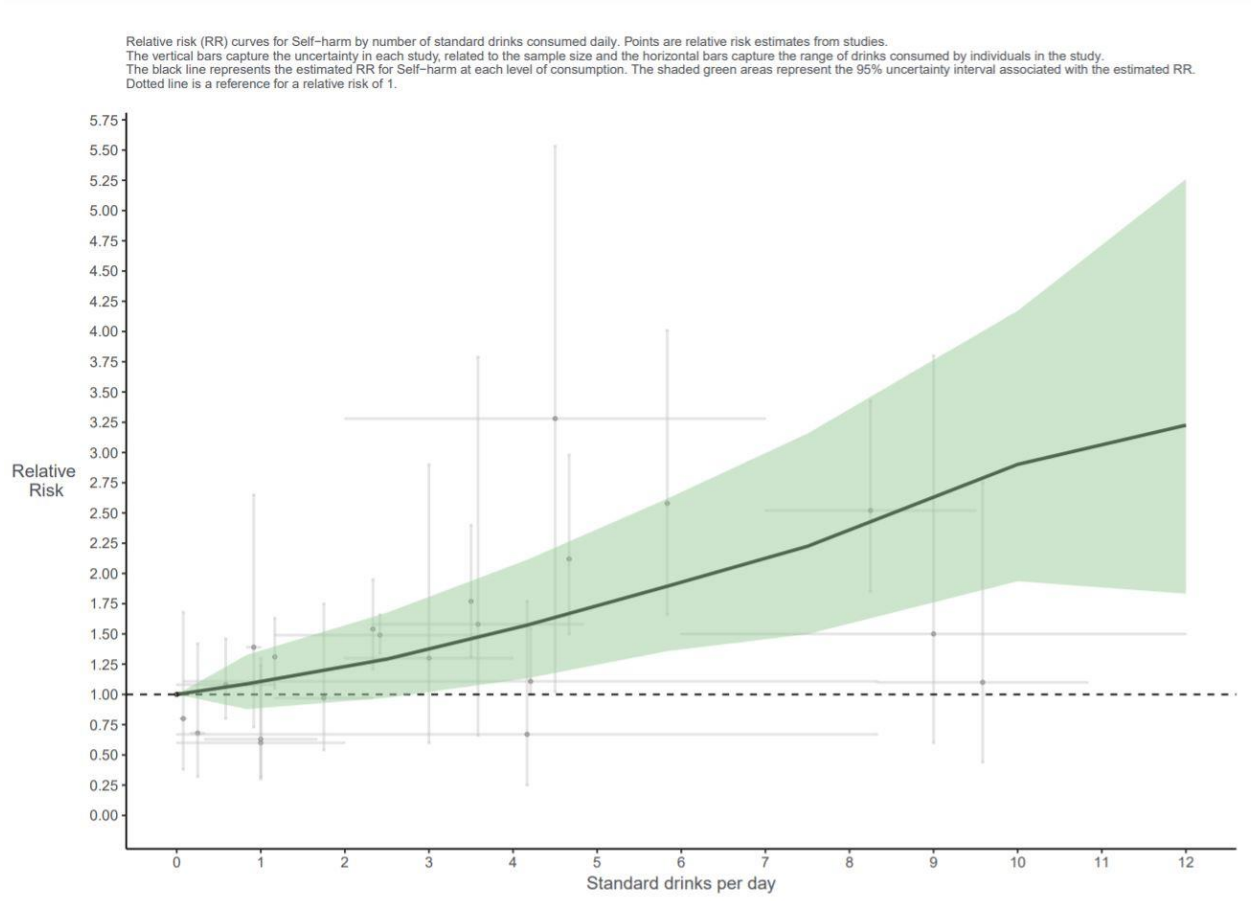
Accidents de la route



Violences interpersonnelles



Violence auto-infligée



Annexe II. Questionnaire FACE (*Fast Alcohol Consumption Evaluation*)

QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE FACE

(FAST ALCOHOL CONSUMPTION EVALUATION)

REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les cinq questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Les deux premières questions portent sur les douze derniers mois.

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine	
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?	Non				Oui	
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?	Non				Oui	
5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?	Non				Oui	
					TOTAL	

INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Pour un score égal ou supérieur à 5 chez l'homme et 4 chez les femmes, un mésusage est à suspecter.
- Pour les deux sexes, un score supérieur ou égal à 9 est en faveur d'une dépendance.

Société Française d'Alcoologie, 2015

Point d'attention : Ce test a pour but de repérer les personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool et n'est pas basé sur les repères de consommation qui visent eux à présenter un seuil de consommation d'alcool à moindre risque pour la santé. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site alcool-info-service.fr

Annexe III. Questionnaire AUDIT (*Alcohol Use Disorders Test*)

QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE AUDIT

(ALCOHOL USE DISORDERS TEST)

REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les dix questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité».

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence consommez-vous de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine	
2. Combien de verre d'alcool consommez vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. À quelle fréquence buvez-vous six verres ou plus en une même occasion ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	

QUESTIONNAIRE AUDIT

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	
10. Un parent, un ami, un médecin ou autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	
					TOTAL	

INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Un score supérieur ou égal à 7 chez l'homme et à 6 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool

- Un score supérieur à 12 chez l'homme et chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool

Société Française d'Alcoologie, 2015.

Point d'attention : Ce test a pour but de repérer les personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool et n'est pas basé sur les repères de consommation qui visent eux à présenter un seuil de consommation d'alcool à moindre risque pour la santé. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site alcool-info-service.fr

(Conseil national de l'ordre des médecins)
SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

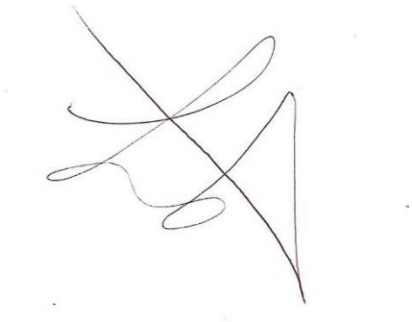
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

LAIDET Thomas



SERMENT D'HIPPOCRATE

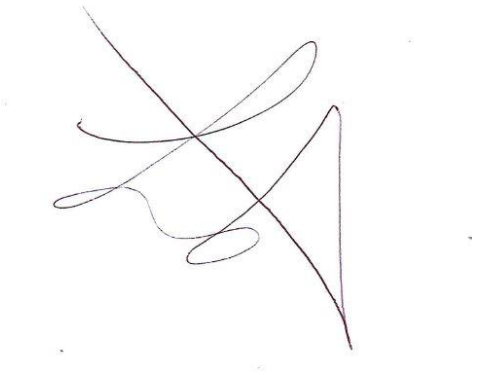
En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

LAIDET Thomas



« French Paradox » : revue de trente ans de littérature

Résumé :

CONTEXTE Le concept de « French Paradox » est apparu à la fin des années 80 afin de décrire la faible morbi-mortalité en France malgré un niveau des facteurs de risque cardiovasculaire équivalent aux autres pays développés et un régime alimentaire riche en graisse animale (contrairement aux pays dits « méditerranéens » où le faible risque coronarien est attribué à un régime alimentaire favorable).

OBJECTIF De nombreuses hypothèses ont été formulées afin de résoudre cet apparent paradoxe épidémiologique, le point central des recherches étant l'impact potentiel de l'importante consommation de vin des français sur le risque cardiovasculaire. L'évolution de cette théorie au cours des trois décennies précédentes est présentée dans ce travail.

METHODE Une revue de l'ensemble des articles mentionnant le « French Paradox » au sein de la base de données Pubmed® a permis de réunir 145 articles ainsi que 117 références supplémentaires issues de leur bibliographie respective.

RESULTATS Les données épidémiologiques mettent en évidence une réduction du risque coronarien en lien avec une consommation modérée et stable d'alcool. Cette association est possiblement due à l'éthanol, à la fraction polyphénolique des boissons alcoolisées (notamment du vin rouge) ou encore à des covariables sociodémographiques, psycho-comportementales, diététiques et sanitaires reliant ce type de consommation éthylique à un mode de vie plus sain.

CONCLUSION En l'état actuel des connaissances, il est impossible d'affirmer l'origine de la faible morbi-mortalité coronarienne en France. De multiples éléments issus de notre mode de vie et de consommation interagissent probablement avec les effets du régime alimentaire et de la consommation modérée de vin. Les effets délétères de l'alcool (intoxications aigües, troubles psychiques, pathologies cancéreuses et hépatiques, *etc.*) doivent toujours être pris en compte par le médecin traitant afin de faire évoluer la consommation de ses patients vers un moindre risque.

Mots-clés :

- « French Paradox »
- Affections cardiaques coronariennes
- Vin
- Comportement de consommation de boissons
- Ethanol
- Polyphénols
- Resvératrol
- Mortalité