

Pr Maurice Dematteis*, Pr Pascal Perney**

* Université Grenoble Alpes, Faculté de Médecine, Grenoble ; INSERM U1042. Clinique d'Addictologie, Hôpital Michallon, CHU de Grenoble, CS 10217, F-38043 Grenoble Cedex 9. Courriel : MDematteis@chu-grenoble.fr

** Université de Montpellier 1. Addictologie, Hôpital Caremeau, Nîmes, France

Reçu février 2014, accepté juillet 2014

Complications somatiques de l'alcool

Résumé

La consommation d'alcool est responsable d'une soixantaine de pathologies somatiques et psychiques, de manière directe ou indirecte, sans que ces pathologies soient associées systématiquement à des ivresses ou à une dépendance à l'alcool. Ces complications surviennent avec une relation dose-effet lors d'une consommation aiguë ou chronique et sont déterminées par le volume total d'alcool consommé et le mode de consommation. Même de faibles consommations ne sont pas sans risque, la mortalité attribuable à l'alcool augmenterait à partir de 13 g/j d'alcool. Ainsi, l'alcool représente la quatrième cause de démence du sujet jeune, la troisième cause de mortalité, la deuxième cause de mortalité évitable après le tabac et la première cause de mortalité prématurée, soit une mortalité estimée à 49 000 morts en 2009, principalement par cancers et maladies cardiovasculaires. Certaines de ces complications sont réversibles au moins en partie. Par conséquent, toute réduction ou arrêt de la consommation d'alcool permet de réduire ou de supprimer ces complications. Le repérage des consommations à risque et à problème est donc essentiel et devrait concerner systématiquement au moins certaines populations, telles que les adolescents et adultes jeunes, les femmes enceintes et les sujets présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs de complications liées à l'alcool.

Mots-clés

Alcool – Morbidité – Mortalité – Repérage – Réduction de risques.

Le problème "alcool" n'est souvent perçu que dans ses deux formes extrêmes, l'ivresse et la dépendance. Or, si l'on considère l'ensemble des complications pouvant être induites par l'alcool, il n'existe pas de consommation sans risque même si l'impact sur l'organisme est grandement

Summary

Somatic complications of alcohol

Alcohol consumption is directly or indirectly responsible for about sixty somatic and mental illnesses, although these diseases are not systematically associated with drunkenness or alcohol dependence. These complications occur with a dose-effect relationship in a context of acute or chronic consumption and are determined by the total volume of alcohol consumed and the mode of consumption. Even low alcohol consumption is not devoid of risk, as the mortality attributable to alcohol increases from a daily intake of 13 g of alcohol. Thus alcohol represents the fourth leading cause of young onset dementia, the third leading cause of mortality, the second leading cause of avoidable mortality after smoking and the first leading cause of premature mortality, with an estimated mortality of 49,000 deaths in 2009, mainly due to cancers and cardiovascular diseases. Some of these complications are at least partly reversible. Consequently, any reduction or cessation of alcohol consumption can reduce or eliminate these complications. The detection of at-risk and problem drinking is therefore essential, and should systematically target at least certain populations such as adolescents and young adults, pregnant women, and subjects presenting clinical or laboratory signs suggestive of alcohol-related complications.

Key words

Alcohol – Morbidity – Mortality – Detection – Risk reduction.

déterminé par le volume total consommé et le mode de consommation. En effet, si une faible consommation peut réduire le risque coronarien ou métabolique, cette même consommation accroît le risque d'accident vasculaire cérébral et de cancers. On considère en France qu'une

consommation régulière est “à risque” pour la santé en termes de risque différé et cumulatif au-delà de 30 g/j d'alcool (trois verres) pour les hommes et de 20 g/j (deux verres) pour les femmes. Une consommation est “à problème ou nocive” si elle entraîne des dommages sanitaires (psychiques, physiques) ou sociaux, ce qui est le cas au-delà de certaines doses (risque important au-delà de 60 g/j (homme) et 40 g/j (femme) (1, 2), mais cette nocivité existe à des doses plus faibles, notamment dans certaines situations (conduite de véhicule, machine outil, traitement psychotrope, pathologie sous-jacente, grossesse, dette de sommeil...) (3). Une consommation épisodique est considérée à risque au-delà de 50 g (homme) ou 40 g (femme) en une seule occasion, chaque verre de dix grammes d'alcool augmentant l'alcoolémie en moyenne de 0,20 ou 0,24 g/l respectivement chez un homme ou une femme de 70 kg.

En 2010, parmi les Français âgés de 18 à 75 ans, 28 % (12 millions) sont des buveurs à risque ponctuel, 9 % (quatre millions) sont à risques chroniques avec une prédominance chez les 18-25 ans (14 %), et 1,2 % (500 000) sont à risque de dépendance. Les consommations aiguës deviennent plus fréquentes (*binge drinking*), surtout chez les jeunes, les ivresses répétées concernant près de 28 % des jeunes de 17 ans (4).

En France, l'alcool est responsable de 800 000 hospitalisations en 2011 ; le nombre de décès attribuables à l'alcool est estimé à 49 000 morts en 2009, ce qui en fait la troisième cause de mortalité, la deuxième cause de mortalité évitable après le tabac et la première cause de mortalité prématurée, 40 % des décès survenant avant 65 ans (4, 5). L'alcool favorise de manière dose-dépendante le développement d'une soixantaine de pathologies (6), les complications se développant à des seuils de consommation propres à chacun en fonction des susceptibilités individuelles, sans être associées nécessairement à une dépendance psychique ou physique. À doses excessives, il a été récemment estimé que l'alcool contribuerait de façon directe ou indirecte, comme cause ou facteur de risque, à 13 % des décès masculins et 5 % des décès féminins, principalement par cancers (15 000 décès, 31 %) et maladies cardiovasculaires (12 000 décès, 25 %), mais aussi par accidents et suicides (8 200 décès, 17 %), maladies digestives (7 800 décès, 16 %) et pathologies mentales (3 000 décès, 5, 8 %). Au total, l'alcool serait à l'origine de 9 % des décès, avec une prédominance chez les 15-34 ans (22 %) et les 35-64 ans (18 %) contre 7 % chez les 65 ans et plus, y compris à doses modérées. En effet, selon les dernières estimations, une consommation de 13 g/j d'alcool pur, soit un peu plus d'un verre par jour, causerait 1 100 décès par an (5).

Mécanismes généraux des complications

La toxicité de l'alcool est démontrée sur de nombreux organes avec une inégalité selon les individus. Il existe des susceptibilités individuelles notamment d'ordre génétique. L'un des facteurs de variabilité le plus important est lié au métabolisme de l'alcool, avec une transformation successive en acétaldéhyde, produit hautement toxique et cancérigène, puis en acétate, grâce aux enzymes alcool déshydrogénase (ADH) et acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH) (7). Ces deux enzymes ont plusieurs variants, et selon l'équipement des sujets, la vitesse du métabolisme de l'alcool peut varier d'un facteur un à 40. L'ADH et l'ALDH peuvent être présentes dans les glandes salivaires et dans certaines bactéries de la flore intestinale. Selon les variants, la production locale d'acétaldéhyde peut être très hétérogène et expliquer des différences de vulnérabilité pour les cancers des voies aérodigestives supérieures. Des consommations importantes d'alcool activent une voie supplémentaire de transformation de l'alcool en acétaldéhyde, le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS), qui fait intervenir principalement le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1). Dans le foie, l'oxydation de l'alcool altère le métabolisme des glucides et des lipides (freinage de la néoglycogénèse favorisant l'hypoglycémie ; hyperlactacidémie, hyperuricémie, accumulation de triglycérides) et stimule la production de collagène, contribuant au développement d'une stéatose et d'une fibrose hépatique. Il s'y associe une augmentation du NADH avec emballement de la chaîne respiratoire mitochondriale, une hypoxie tissulaire, une production de radicaux libres et de cytokines inflammatoires, la formation d'adduits entre l'acétaldéhyde et les molécules environnantes (protéines, enzymes, glutathion), des altérations mitochondriales avec diminution de la production d'ATP conduisant à la mort cellulaire. Les altérations immunitaires, les problèmes hygiéno-diététiques (carences nutritionnelles fréquentes), et les consommations associées de toxiques comme le tabac et le cannabis majorent les lésions induites par l'alcool (8).

Populations à risque

Les femmes, les sujets jeunes, les personnes âgées, les sujets à risque de développer ou porteur d'une pathologie de l'un des organes cibles de l'alcool, certains traitements comme les psychotropes, ou des conditions socio-économiques défavorables représentent des situations à risque majoré vis-à-vis de l'alcool.

L'alcool est plus soluble dans l'eau que dans les graisses, or le corps des femmes comporte plus de tissu adipeux et moins d'eau que celui des hommes. Les femmes ont aussi de moindres quantités d'enzymes éliminant l'alcool. À consommation égale, les femmes sont donc plus vulnérables que les hommes. Il s'y ajoute des modes de consommation différents et une plus grande vulnérabilité d'organe pour le foie, le coeur et le risque de cancer mammaire. Enfin, la grossesse est une situation à risque, surtout pour le fœtus. Les sujets jeunes sont plus petits en taille, en poids et en âge (manque d'expérience vis-à-vis de l'alcool, de ses effets ; absence de tolérance ; moindres quantités d'enzymes hépatiques métabolisant l'alcool). Ils sont aussi à risque en raison de leurs modalités de consommation (*binge drinking*) et de l'impact à long terme de l'alcool sur des organes en cours de développement, comme le cerveau et le squelette. À l'opposé, les sujets âgés sont à risque en raison d'une diminution de l'eau corporelle et des capacités d'élimination de l'alcool, d'une plus grande fragilité d'organe et des risques de chutes et de fractures (1-4, 6).

Conséquences digestives

Œsophage et estomac

Une consommation aiguë favorise les reflux acides à partir de 45-60 g et de manière dose-dépendante (9). Une prise aiguë importante peut générer des érosions duodénales et jéjunales, voire des saignements, favorisés par des troubles moteurs de l'œsophage (10). L'alcool altère le péristaltisme œsophagien et le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, favorisant des reflux gastro-œsophagiens qui, à leur tour, induisent une œsophagite peptique qui s'associera à des ulcères en cas d'évolution chronique. Des vomissements fréquents, notamment le matin chez les sujets très alcoolo-dépendants peuvent causer des déchirures de la muqueuse œsophagienne responsables, dans 5 % des cas, d'une hématomérose potentiellement mortelle (syndrome de Mallory-Weiss). Si ces symptômes disparaissent après deux à trois jours d'abstinence, la poursuite d'une consommation abusive et régulière conduit à une gastrite chronique souvent accompagnée d'une dénutrition, mais sans dégénérer en cancer.

Intestins

La consommation chronique d'alcool diminue l'absorption intestinale de nutriments (zinc, sélénium, vitamines, lipides, acides aminés, sodium, eau), y compris chez des

sujets sans atteinte hépatique ou pancréatique (11). Associées aux modifications de la motricité et des sécrétions intestinales, ces atteintes expliquent la fréquence des diarrhées qui concernent 10 à 50 % des sujets alcooliques. La prolifération bactérienne jéjuno-duodénale favorise la production d'endotoxines qui contribue à l'atteinte des muqueuses digestives, mais aussi à l'hépatotoxicité de l'alcool via la circulation porte (11-13). Comme les hépatocytes humains, les bactéries intestinales transforment l'alcool en acétaldéhyde grâce à leurs enzymes ADH ; elles sont en revanche faiblement dotées en ALDH et sont donc à l'origine d'une augmentation importante d'acétaldéhyde dans le colon (14).

Maladie alcoolique du foie

La maladie alcoolique du foie (MAF) représente près de 50 % des hépatopathies chroniques. Elle est causée par un stress radicalaire et une inflammation induits par l'apport d'endotoxines intestinales qui activent le système réticulo-endothélial hépatique (dont les cellules de Küpffer...) et par la transformation de l'alcool en acétaldéhyde (15, 16). Le principal risque de la MAF est la constitution d'une cirrhose précédée de deux stades évolutifs : la stéatose et la stéato-hépatite. La stéatose macrovacuolaire est quasiment constante chez les consommateurs chroniques présentant des perturbations du bilan biologique hépatique. Longtemps considérée à tort comme une lésion bénigne, elle évolue dans 10 % des cas vers une cirrhose dans les dix ans (17). La stéato-hépatite alcoolique (hépatite alcoolique aiguë) associe une ballonnisation hépatocytaire, un infiltrat de cellules inflammatoires et une fibrose qui, dans 40 % des cas, aboutit à une cirrhose. La corticothérapie est indiquée dans la forme grave (insuffisance hépatique, troubles de l'hémostase, ictère). Mais en l'absence d'efficacité thérapeutique au septième jour, et compte tenu du pronostic péjoratif (mortalité à six mois supérieure à 80 %), une transplantation hépatique peut être discutée chez certains malades (18). La cirrhose correspond au stade ultime de toute pathologie hépatique chronique et associe fibrose et nodules de régénération. Mais seuls 10 à 20 % des sujets éthyliques la développent, notamment pour des raisons génétiques (polymorphismes des enzymes de métabolisation de l'alcool ; groupes HLA B8, Bw40, B13, A2, DR3 et DR2 ; gène adiponutrin / patatin-like phospholipase-3 – PNPLA3) et de facteurs associés (cf. ci-dessous) qui accentuent la toxicité de l'alcool (19, 20). Elle peut rester compensée pendant de nombreuses années ou se compliquer (décompensation ascitique, infection du liquide d'ascite, ictère, œdèmes des membres inférieurs, hémorragie

par rupture de varices œsophagiennes, encéphalopathie hépatique). La mortalité liée à la cirrhose est de 30 % à un an et de 60 % à cinq ans. Hormis le traitement des complications, le traitement repose sur la transplantation hépatique. Une fois diagnostiquée, la cirrhose doit bénéficier d'une surveillance échographique semestrielle pour dépister un carcinome hépatocellulaire (CHC) dont le risque de survenue est de 7 à 16 % à cinq ans, et d'environ 30 % à dix ans, y compris chez des malades qui ont stoppé la consommation d'alcool (21). La MAF est responsable de 10 % des décès liés à l'alcool, mais atteint 15 % au stade de cirrhose et 19 % avec le cancer hépatique (5), la surmortalité par cirrhose débutant dès un à deux verres chez l'homme et un verre chez la femme (22). Le risque évolutif est lié à la quantité (risque multiplié par trois ou quatre à partir de 50 g/j chez l'homme et 30 g/j chez la femme) (17, 23, 24) et à la durée de la consommation (cirrhose après 15 ans chez les hommes et 10 ans chez les femmes) (25), indépendamment du type d'alcool (26). Une consommation massive irrégulière (*binge*) semble favoriser la survenue d'une stéato-hépatite sévère (27). La consommation d'alcool en dehors des repas (24, 28), le sexe féminin (volume de distribution, stress radicalaire et inflammation majorés par les œstrogènes) (25, 29), le surpoids, l'insulino-résistance, la consommation de tabac et/ou de cannabis, les virus hépatotoxiques B et C, les produits aliphatiques issus des alcools de fabrication artisanale et une prédisposition génétique accentuent la toxicité de l'alcool et les risques de progression vers la cirrhose (25, 30). À l'inverse, le café est hépato-protecteur de manière dose-dépendante à partir de quatre tasses par jour (31). La prise en charge inclut l'arrêt des consommations (alcool, tabac, cannabis), le traitement du syndrome métabolique, le repérage et le traitement d'une co-infection virale.

Pancréatites

Les mécanismes de la toxicité alcoolique sur le pancréas sont mal connus. L'alcool est classiquement considéré comme un facteur de risque de pancréatite chronique (PC). Si les deux causes les plus fréquentes de pancréatite aiguë (PA) sont la consommation excessive d'alcool et la lithiase biliaire, la pancréatite alcoolique ne concerne que 3 % des consommateurs avec abus ou dépendance (32, 33). Les PC alcooliques sont les plus fréquentes des PC et surviennent après 15 à 20 ans de consommation chez les hommes contre seulement 10 à 15 ans chez les femmes. Il existe des anomalies histologiques en faveur d'une forme chronique débutante, y compris dans les pancréatites considérées comme aiguës et qui ne sont finalement que

des PC évoluant par poussées (34). Elles ne semblent pas liées à la quantité d'alcool consommée, mais aux facteurs associés (35-37). Le tabac augmente clairement le risque de PA, probablement par potentialisation de la toxicité alcoolique, et favorise le passage d'une PA à une PC (38, 39). Au stade tardif, le malade évolue vers l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine.

L'alcool : un pro-cancérigène

L'alcool est l'un des plus grands facteurs de risque de cancer (un cancer sur neuf), avec une relation bien démontrée pour les cancers de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du foie, du colon, du rectum et du sein. L'association est suspectée pour les cancers du pancréas et du poumon (40).

Voies aérodigestives supérieures (VADS)

L'acétaldéhyde produit localement par les glandes salivaires est à l'origine des effets cancérogènes de l'alcool (41). La consommation de tabac potentialise cette toxicité. Il en est de même pour la malnutrition, l'immunodépression et la mauvaise hygiène buccale, cette dernière doublant la production salivaire d'acétaldéhyde en raison d'une prolifération bactérienne. Au niveau de l'endolarynx, de l'hypopharynx et de l'épilarynx, l'alcool seul a un modeste effet dose-dépendant (risque doublé au-delà de 45 g/j) ; par contre, il potentialise fortement l'effet cancérogène du tabac (risque multiplié par 15 au-delà de 40 cigarettes par jour).

Œsophage

Connu de longue date pour des consommations supérieures à 80 g/j (42), le risque de cancer de l'œsophage existe en fait dès les plus faibles consommations (absence de seuil sans risque) et augmente de manière dose-dépendante (43). Le tabac potentialise cette toxicité alors qu'il a peu d'impact lorsqu'il est consommé sans alcool et à petite dose (44). Si l'arrêt prolongé de l'alcool et/ou du tabac permet de supprimer le risque, la poursuite des consommations augmente le risque de récurrence ou d'un second cancer primaire des VADS.

Estomac

Il n'existe pas de lien entre l'alcool et le développement des adénocarcinomes gastriques, y compris chez les grands consommateurs (45, 46).

Foie

Il existe une relation dose-effet entre la quantité consommée et le risque de survenue d'un CHC sur un foie cirrhotique. Le tabac et l'obésité, qui sont deux facteurs de risques indépendants de CHC, doivent être systématiquement recherchés, ainsi que les autres facteurs de risque tels que les virus des hépatites B et C (47, 48).

Pancréas

Le cancer du pancréas a un pronostic péjoratif en raison du diagnostic tardif et de l'absence de chimiothérapie très efficace. Les facteurs de risque de cancer du pancréas sont principalement la PC (risque majoré d'un facteur de 10 à 20) (49-51), le tabagisme, l'obésité et le diabète. Bien que l'alcool représente un facteur de risque de PC, il n'a pas été démontré de surrisque de survenue de cancer de pancréas chez les patients alcooliques (52). Par contre, le tabac est un facteur de risque clairement établi.

Colon

Il existe un effet dose-dépendant de l'alcool sur la survenue des cancers coliques à partir de 10 g/j, de manière plus nette chez les hommes que chez les femmes, sans différence de risque entre les cancers coliques et rectaux (53-56). Le risque relatif est de 1,82 chez les grands consommateurs (56). La prévalence de ce cancer est plus élevée dans les populations asiatiques en raison de la grande prévalence du variant ALDH2 (métabolisme lent) associé à des taux plus élevés d'acétaldéhyde (57).

Sein

L'association entre alcool et cancers mammaires est désormais bien établie, le risque augmentant de 15 % pour une consommation de 5 à 9,9 g/j et de 51 % pour 30 g/j, sans différence entre les alcools (58). Les femmes consommatrices ont aussi des cancers plus avancés, probablement en raison d'une plus grande négligence de leur santé (59). Par conséquent, les femmes qui ont un risque avéré de cancer du sein devraient s'abstenir d'une consommation d'alcool.

Poumon

L'impact de l'alcool sur la survenue du cancer du poumon est difficile à déterminer en raison de la fréquente consommation associée de tabac. Il existe cependant des éléments en faveur d'un risque majoré lié à l'alcool (60).

Conséquences cardiovasculaires et métaboliques

Coronaropathie

L'alcool est classiquement perçu comme un facteur de protection cardiovasculaire (61). Mais cette action bénéfique (*French paradox* par augmentation du cholestérol HDL, de l'adiponectine, effet antioxydant des polyphénols, diminution du risque thrombotique et des spasmes artériels) concerne le risque coronaropathique des sujets de plus de 45 ans (62). Certains auteurs ont cependant relevé des biais méthodologiques qui pourraient expliquer ces effets bénéfiques (63, 64). Au-delà de ces biais, il existe malgré tout des arguments expérimentaux en faveur des propriétés bénéfiques des faibles doses d'alcool ou des composants associés comme les polyphénols, notamment sur l'athérosclérose et l'insulino-sensibilité (65-68). Chez l'homme, l'effet protecteur est maximal à 20 g/j, quel que soit l'alcool. Au-delà de 20 g/j, cet effet s'atténue progressivement jusqu'à s'inverser à partir de 72 à 89 g/j, le risque coronaire devenant alors supérieur à celui d'un sujet abstinent (courbe en J) (69). L'alcool est donc un facteur de risque cardiovasculaire, même consommé épisodiquement (70-72). En effet, au-delà des arythmies cardiaques (cf. paragraphe "Arythmies"), les consommations épisodiques massives favorisent la calcification des artères coronaires des adultes jeunes.

Accidents vasculaires cérébraux

Comme pour la coronaropathie, une courbe en J a été rapportée pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, une consommation modérée ayant un effet protecteur jusqu'à 24 g/j, alors que des consommations au-delà de quatre à six verres majorent le risque d'AVC (73, 74). Mais des travaux plus récents indiquent que le risque d'AVC ischémique pourrait être doublé dans l'heure qui suit la prise d'un verre d'alcool (75). Pour les AVC hémorragiques, le risque augmente à partir de 12 g/j (73, 74, 76). Différents mécanismes sont impliqués (hypertension artérielle, cardiomyopathie, fibrillation auriculaire, troubles de la coagulation, hyperhomocystéinémie, hypertriglycéridémie, diabète). Comme pour l'atteinte coronaire, une consommation épisodique massive semble être un facteur de risque important d'AVC des jeunes : 20 % des accidents ischémiques chez les moins de 40 ans sont associés à l'alcool.

Arythmies

Indépendamment des troubles ioniques (hypokaliémie) ou métaboliques associés, une consommation épisodique massive augmente le risque d'arythmie (principalement par fibrillation auriculaire) et donc d'ischémie cardiaque ou cérébrale et de mort subite, même chez les sujets sans antécédents cardiaques (71, 72, 77).

Hypertension artérielle

Cinq à 7 % des sujets hypertendus ont une consommation alcoolique élevée (78). Il existe une relation dose-effet linéaire qui, au-delà de 20 g/j (femme) ou 30 g/j (homme), élève la pression artérielle systolique et diastolique (79). La prévalence de l'hypertension double pour des consommations supérieures à trois et à cinq verres par jour, respectivement pour la femme et l'homme, quelle que soit la boisson consommée (80, 81). L'alcool a un effet vasodilatateur, mais consommé de manière chronique, il élève la tension artérielle par des effets vasculaires directs et indirects (atteinte endothéliale et de la cellule musculaire lisse : accoutumance vis-à-vis de la vasodilatation induite par l'alcool, sensibilisation aux effets vasoconstricteurs des catécholamines ; activation du système nerveux sympathique, etc.) causant une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Si la pression artérielle diminue dans les jours qui suivent une réduction de la consommation d'alcool, 20 % des sujets restent hypertendus, vraisemblablement en raison d'atteintes durables ou d'une hypertension indépendante de l'alcool (82).

Myocardiopathie

Elle survient après une consommation chronique élevée (supérieure à 90 g/j pendant plus de cinq ans) et représente 30 % des myocardiopathies dilatées non-ischémiques (83, 84). D'abord asymptomatique, elle devient symptomatique avec la poursuite des consommations, jusqu'à un tableau d'insuffisance cardiaque (douleurs thoraciques, palpitations, arythmies, fatigabilité anormale, toux nocturne, dyspnée, arrêt cardiaque). Sans abstinence complète, la mortalité à quatre ans est de 50 % (84, 85). Comme pour le muscle squelettique (cf. paragraphe "Myopathies" dans "Conséquences neurologiques"), il existe des formes aiguës rares survenant lors d'alcoolisation massive. L'alcool est cardiotoxique, notamment via l'acétaldéhyde (stress radicalaire, peroxydation lipidique, dépôts de triglycérides, activation sympathique conduisant à une dysfonction myocytaire et à une fibrose myocardique), mais seuls

certains buveurs développent cette myocardiopathie (83, 86). D'autres facteurs sont donc impliqués, comme un déterminisme génétique, une carence en thiamine (béribéri) et l'âge dans une population de plus en plus vieillissante.

Conséquences métaboliques

Il existe une relation en U avec le diabète de type 2 ; de faibles doses (22-24 g/j) d'alcool diminuent le risque alors que des doses plus importantes – plus de 50 g/j (femme) ou 60 g/j (homme) – l'augmentent (87). À dose modérée, l'alcool accroît le cholestérol HDL et améliore la sensibilité à l'insuline (88). Mais à plus forte dose, il induit une résistance à l'insuline, notamment au niveau hépatique (89). En apportant 7,1 kilocalories par gramme, la consommation excessive d'alcool favorise l'obésité avec une accumulation de graisse au niveau abdominal, une stéatose hépatique et une hypertriglycéridémie (par atteinte hépatique et adipeuse) (90, 91). Ainsi stéatose et obésité vont contribuer au développement de l'insulino-résistance et de l'hypertension artérielle. En résumé et malgré des ambiguïtés concernant les seuils de consommation, l'alcool consommé de manière chronique et excessive favorise l'apparition du syndrome métabolique. Les boissons alcoolisées entraînent aussi une hyperuricémie par excès d'apport de purines et augmentation de la production d'acide urique (92). La bière même sans alcool est l'une des boissons qui augmentent le plus l'acide urique.

Conséquences neurologiques

Les systèmes nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) sont des cibles majeures de l'alcool. Au niveau du SNC, les conséquences aiguës sont principalement liées aux surconsommations, aux syndromes de sevrage, ou aux décompensations de carences associées. Les conséquences chroniques sont dominées par les troubles cognitifs et du sommeil et par les atteintes de l'équilibre auxquelles peuvent contribuer les altérations proprioceptives de la polyneuropathie périphérique.

Complications d'une consommation aiguë

Les effets se font sentir dès 0,15 g/l, avec à 0,5 g/l (environ deux verres) une altération de la vigilance, du champ visuel et du temps de réaction. Dès 0,8 g/l commence l'ivresse avec une phase d'excitation, puis d'incoordination au-dessus de 2 g/l. L'ivresse est pathologique si elle

est associée à des troubles du comportement (hétéro- ou auto-agressivité), un état délirant, ou des convulsions (1-2 %) par abaissement du seuil épileptogène. L'alcool majore le risque d'accidents de la voie publique (multiplié par 2, 10 et 35 pour des alcoolémies de 0,5, 0,8 et 1,2 g/l) (93), de violences, viols, rapports sexuels non protégés, contamination et rupture de vessie. L'alcool est le facteur précipitant de plus de 40 % des traumatismes cranio-cérébraux et en aggrave la morbi-mortalité. À l'origine de lésions cérébrales, de collections hémorragiques intracrâniennes et de processus neurodégénératifs, ces traumatismes, surtout s'ils sont répétés, contribuent aux déficits cognitifs alcooliques (94, 95). L'intoxication induit un coma éthylique à 4 g/l et est mortelle à 5 g/l, mais chez des personnes sans accoutumance à l'alcool, le coma peut survenir dès 3 g/l, avec un risque d'anoxo-ischémie cérébrale et myocardique (par pneumopathie d'inhalation, dépression respiratoire, arythmie cardiaque), de complications métaboliques (hypoglycémie, acidose, hyponatrémie, hypokaliémie), de compressions nerveuses et musculaires à l'origine d'une rhabdomyolyse aiguë avec insuffisance rénale (96, 97). L'alcool représente ainsi la première cause de mortalité des 15-24 ans. Le *binge drinking* (consommation sur deux heures d'au moins quatre ou cinq verres, respectivement pour la femme ou l'homme, entraînant une alcoolémie égale ou supérieure à 0,8 g/l) fait actuellement place chez les jeunes à l'extrême *binge drinking* avec une consommation qui est deux à trois fois plus importante (10-15 verres en une seule occasion) (98). Ces modalités de consommation sont très délétères, notamment chez les adolescents dont le cerveau est en cours de formation, avec des structures particulièrement sensibles comme l'hippocampe, le cortex préfrontal et la substance blanche. Il en résulte un risque supérieur de développer des troubles cognitifs et une addiction à l'alcool (99).

Complications du sevrage alcoolique

Le syndrome de sevrage survient après un sevrage alcoolique relatif ou absolu, intentionnel ou involontaire, et peut concerner 20 % des patients hospitalisés et 40 % des patients admis aux urgences (100). Il est lié au nouvel équilibre des systèmes neuronaux inhibiteurs et excitateurs induit par l'alcoolisation chronique (hypoactivité GABAergique, hyperactivité glutamatergique). En l'absence d'alcool, il en résulte une hyperexcitabilité neuronale qui se traduit par une hyperactivité sympathoadrénergique, des crises d'épilepsie, voire un delirium tremens (5 %) potentiellement mortel dans 20 % des cas en l'absence de traitement, alors que la mortalité avoisine

les 1 % avec un diagnostic précoce et un traitement adapté (100). La symptomatologie s'aggrave avec la répétition des sevrages non contrôlés (phénomène de *kindling*). À travers ces processus d'excitotoxicité (hyperglutamatergie épileptogène et lésionnelle), le sevrage non médicalisé apparaît plus neurotoxique que la consommation chronique d'alcool et contribue au déclin cognitif du patient alcoolique (100, 101). Les crises d'épilepsie sont fréquentes chez le patient alcoolique, 4 à 7 % en présentent, et au moins 15 % des crises convulsives reçues aux urgences sont d'origine éthylique. Mais l'origine des crises est très variée, l'alcool pouvant représenter un facteur favorisant ou être à l'origine des crises. Si l'ivresse convulsivante est rare (1-2 %), les crises de sevrage sont fréquentes (20-40 %) et surviennent dans les six à 48 heures, sous la forme d'un épisode convulsif isolé ou en salves, voire d'un état de mal (2-7 %) ; un tiers des sujets développe un delirium tremens. La survenue de crises partielles doit par contre faire rechercher une lésion intracrânienne, les traumatismes crâniens représentant la première cause (36 %) de crise chez le sujet alcoolique. Des facteurs épileptogènes associés doivent être recherchés (hypoglycémie, hyponatrémie, infection du système nerveux, consommation ou sevrage de médicaments ou de toxiques, privation de sommeil...) (102, 103).

Complications d'une consommation chronique

Troubles cognitifs liés à l'alcool

Si de faibles doses (inférieures à 15 g/j) semblent avoir un effet protecteur sur les fonctions cognitives des personnes âgées (104, 105), une étude récente montre un déclin cognitif plus rapide sur dix ans chez des hommes âgés en moyenne de 56 ans consommant au moins 36 g/j d'alcool (106). Ainsi, plus de 50 % des patients alcooliques ont des troubles cognitifs et plus de 75 % des patients ont des atteintes encéphaliques (études autopsiques et de neuroimagerie) (107). Au moins 10 % des démences sont liées à une consommation chronique d'alcool ; l'alcool représente la quatrième cause de démence à début précoce (moins de 65 ans) (108). La prévalence de cette démence pourrait augmenter en raison des nouveaux modes de consommation (*binge drinking* des jeunes) et du vieillissement de la population (109). Pour le DSM-IV, la démence correspond à une altération durable et significative d'au moins deux fonctions cognitives dont la mémoire, à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel, sans préjuger de la cause de cette altération cognitive ni de son caractère réversible

ou irréversible (110). Le démantèlement d'une démence alcoolique au sens restreint (démence uniquement liée aux effets toxiques et durables de l'alcool) a été proposé en 1998 selon le modèle de la démence d'Alzheimer, avec une forme probable et possible : les altérations cognitives surviennent après des consommations quantitativement significatives puis se stabilisent ou régressent avec l'arrêt des consommations (111). Cependant, les mêmes auteurs ont proposé que cette démence pouvait être multifactorielle (démence mixte par alcoolisation chronique associée à des carences ou à des atteintes préexistantes comme la maladie d'Alzheimer ou une démence vasculaire, etc.) (111). En fait, la consommation chronique d'alcool elle-même est une situation hétérogène pouvant conduire à des atteintes cognitives variées par des mécanismes directs ou indirects. En effet, la maladie alcoolique est classiquement associée à des tableaux neurologiques spécifiques qui sont sous-tendus par des lésions encéphaliques particulières (encéphalopathie de Gayet-Wernicke, atrophie cérébelleuse, encéphalopathies démyélinisantes, etc.) (cf. paragraphes suivants). Or les analyses autopsiques ont montré que ces lésions pouvaient exister et même coexister en dehors de ces tableaux, suggérant de possibles continuum et pouvant résulter, selon leurs extensions, en des tableaux cliniques non spécifiques regroupés sous le terme "d'atteintes cérébrales liées à l'alcool" à l'origine d'atteintes cognitives (112). D'autres conséquences associées à l'alcool peuvent aussi contribuer à ces atteintes cognitives (carences, traumatismes crâniens, crises d'épilepsie, atteinte hépatique, troubles du sommeil, etc.) (cf. paragraphes suivants). Tout ceci renforce le concept élargi de la démence alcoolique ou, plus largement encore, des déficits cognitifs alcooliques qui permettent de mieux rendre compte de l'hétérogénéité des troubles observés chez les patients (112-114). Le DSM-5 va d'ailleurs dans ce sens, le terme de démence disparaît au profit de celui de trouble neurocognitif majeur. Ce dernier est caractérisé par un déclin cognitif sur un ou plusieurs domaines, avec un impact sur l'autonomie dans les activités quotidiennes, sans préjuger du caractère réversible ou irréversible. Les autres atteintes moins sévères (plutôt une seule atteinte cognitive sans impact sur l'autonomie) constituent les troubles neurocognitifs légers. L'alcool y apparaît comme l'une des étiologies des troubles neurocognitifs majeurs ou légers (115).

Avec la poursuite des consommations, les troubles s'aggravent par poussées jusqu'à constituer une "démence" frontale ou sous-corticale. L'imagerie (scanner, IRM) peut montrer une atrophie corticale et un élargissement ventriculaire surtout frontal (116, 117). Ces anomalies ne sont

pas corrélées à l'atteinte cognitive, mais à la quantité totale d'alcool consommée, et sont sous-tendues par une atteinte des neurones, des arborisations dendritiques et de la substance blanche par différents mécanismes (excitotoxicité, stress radicalaire, neuroinflammation causant nécrose et apoptose ; réduction des facteurs neurotrophiques et de la neurogenèse, carences) (118). Cette atrophie est au moins en partie réversible avec le maintien de l'abstinence (119, 120). L'atteinte cérébelleuse contribue aux troubles cognitifs par dysfonctionnement des circuits fronto-cérébelleux. L'hippocampe est une structure particulièrement sensible chez les adolescents en raison de leurs modalités de consommation (*binge drinking*) et d'une plus grande vulnérabilité de leur cerveau qui est en cours de développement (121). L'imagerie fonctionnelle peut objectiver une diminution du débit sanguin et du métabolisme des régions frontales, qui est corrélée aux atteintes cognitives et réversible après sevrage (122).

Les encéphalopathies carenciales

L'alcool favorise la malnutrition (apports diminués, malabsorption, modification du métabolisme) avec une carence fréquente en vitamines B (B1, B3, B6, B9, B12). L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (EGW) est liée à une carence en vitamine B1 (thiamine) et concerne 12,5 % des patients alcooliques, mais 80 % des cas ne sont pas diagnostiqués car la triade symptomatique (ataxie, ophtalmoplégie, troubles cognitifs/confusion) n'est présente que chez 16-20 % des patients ; 19 % sont même asymptomatiques au début. La thiamine étant un cofacteur enzymatique du métabolisme du glucose, tout apport de glucose sans supplémentation thiaminique préalable peut précipiter la carence. L'absence de réponse à un apport parentéral de thiamine doit faire rechercher un déficit en magnésium. Sans traitement, 20 % des patients meurent et 80 % gardent un syndrome de Korsakoff séquellaire secondaire aux atteintes hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaires (circuit de Papez) et fronto-cérébelleuses (112, 123). Compte tenu de sa sévérité, le syndrome de Korsakoff répond à la définition du trouble neurocognitif majeur (115). L'expression de l'EGW peut être très variable ; le diagnostic est posé devant deux des quatre signes suivants : carence nutritionnelle, atteintes oculomotrices, troubles cérébelleux et confusion ou troubles cognitifs, mais un seul critère est suffisant pour l'évoquer (124, 125). Le diagnostic est donc clinique et le traitement parentéral est urgent, sans attendre de confirmation par la biologie (thiamine sérique et activité transcétolase abaissée) et par l'imagerie IRM (pondération T2, séquence FLAIR : lésions bilatérales et symétriques périacqueducales et périventriculaires

res (troisième ventricule), des corps mamillaires et des noyaux thalamiques) (116, 126, 127). L'encéphalopathie pellagreuse est considérée comme rare, mais la carence en niacine (vitamine B3 ou PP – *pellagra preventive factor* ou nicotinamide) pourrait concerner au moins 15 % des patients alcooliques. Elle se traduit par les “3D” : dermatose, diarrhée et démence pellagreuse (en fait, il s'agit d'un délire, de manifestations neuropsychiatriques variées). Mortelle mais curable, cette encéphalopathie doit être évoquée devant tout delirium tremens réfractaire aux benzodiazépines et à la vitamine B1, y compris sans dermatose (*pellagra sine pellagra*) (128).

Les encéphalopathies démyélinisantes

Elles sont classiquement rapportées dans les atteintes encéphaliques du patient alcoolique, mais en pratique elles sont rares. Elles peuvent exister en dehors de l'alcool et sont favorisées par la malnutrition. L'encéphalopathie de Marchiafava-Bignami est liée à une démyélinisation voire à une nécrose du corps calleux, d'installation aiguë et souvent mortelle, ou plus progressive et chronique avec un tableau de déconnexion inter-hémisphérique. L'imagerie permet un diagnostic précoce de l'atteinte calleuse (genou et splenium) et de la substance blanche adjacente (116, 129). Les syndromes de démyélinisation osmotique surviennent principalement (30-61 %) après la correction rapide d'une hyponatrémie chronique (plus de 10-15 mmol/l/jour) avec une atteinte oligodendrocytaire du pont (myélinolyse centro-pontique ou centro-pontine) et parfois au-delà (myélinolyse extrapontique) qui s'exprime par une para- ou une tétraparésie, une ophtalmoplégie et un syndrome pseudobulbaire rapidement mortel (116, 130, 131). En cas d'hyponatrémie chronique sévère (inférieure à 120 mmol/l), une correction progressive de la natrémie (inférieure à 0,5 mmol/l par heure) en surveillant l'augmentation des concentrations permet d'éviter cette complication.

Les troubles neurologiques d'origine hépatique

L'atteinte hépatique contribue aux troubles neurologiques par encéphalopathie hépatique (EH) (jusqu'à 80 % des cirrhoses), syndrome hépato-pulmonaire (5 à 32 % des cirrhoses) et plus rarement par syndrome hépato-rénal et dégénérescence hépato-cérébrale acquise (132-134). L'encéphalopathie hépatique est le plus souvent épisodique, déclenchée par des facteurs précipitants (saignements digestifs, apports protidiques importants, prise de benzodiazépines, infection, trouble métabolique) ou de survenue spontanée et récurrente. Plus rarement, elle est persistante, mais le plus souvent réversible après trans-

plantation hépatique sauf si le patient en souffre depuis de longs mois ou années. Mais surtout, 30 à 80 % des cirrhotiques présentent une forme minime d'EH (anciennement EH infraclinique ou latente). Elle est sous-diagnostiquée car détectable seulement à l'aide de tests psychométriques, mais en l'absence d'une prise en charge, la moitié des EH minimales deviennent apparentes dans les six mois. L'élévation des taux sanguins d'ammoniac et de manganèse cause respectivement un œdème cérébral de bas grade visible en IRM (majoration diffuse du signal de la substance blanche) et des dépôts dans les ganglions de la base (hypersignaux symétriques en IRM). L'hyperammoniémie est corrélée à la sévérité clinique de l'EH épisodique, mais pas à celle de l'EH minime. Le lactulose et la rifaximine peuvent être efficaces dans l'EH minime (132, 135). De la famille de la rifamycine et disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation, la rifaximine est un antibiotique faiblement absorbé et doté d'une activité bactérienne à large spectre qui permet de réduire la flore intestinale productrice d'ammoniac, ainsi que l'inflammation induite par les translocations bactériennes (cf. paragraphe “Maladie alcoolique du foie” du chapitre “Conséquences digestives”).

Le syndrome hépato-pulmonaire induit une hypoxie chronique parfois sévère, avec dyspnée d'effort, syndrome platypnée-orthodéoxie (dyspnée et hypoxie orthostatique qui s'amendent en décubitus), voire cyanose et hippocratisme digital. L'échocardiographie confirme le diagnostic, la transplantation hépatique représente le seul traitement efficace (133).

La dégénérescence cérébelleuse

Elle est fréquente (27-42 %), d'installation progressive, mais parfois aiguë lors d'une infection ou d'un sevrage, et se traduit par un syndrome cérébelleux statique (élargissement du polygone de sustentation, démarche instable), plus rarement cinétique. En imagerie, la moitié des sujets alcooliques ont une atrophie cérébelleuse (surtout du vermis) par toxicité alcoolique et carences. L'évolution est lente, l'atteinte peut se stabiliser ou s'améliorer avec l'abstinence et la correction des carences (136, 137).

Les troubles du sommeil

Ils sont fréquents chez le sujet alcoolique, 36 à 72 % des sujets souffrent d'une insomnie d'endormissement et/ou de maintien, favorisée par des troubles anxieux et/ou dépressifs, et conduisant à une utilisation auto-thérapeutique de l'alcool à visée anxiolytique et hypnotique. La consom-

mation chronique d'alcool retarde l'endormissement, altère les différents stades du sommeil et favorise les réveils multiples, les rêves intenses et les cauchemars (138-141). Ces atteintes quantitatives et qualitatives du sommeil favorisent les troubles psychiques et cognitifs, la clinophilie et la somnolence diurne. À travers la polyneuropathie périphérique (cf. paragraphe "Polyneuropathies périphériques"), l'alcool favorise la survenue d'un syndrome des jambes sans repos (impatience des membres inférieurs) et des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil qui contribuent respectivement aux difficultés d'endormissement et à une fragmentation du sommeil. L'alcool peut aggraver un syndrome d'apnées du sommeil, ce dernier représentant un facteur de risque cardiovasculaire (hypertension, athérosclérose, arythmies, infarctus du myocarde, AVC) et de détérioration cognitive très similaire à celle des patients alcooliques (142-145). La reconnaissance et le traitement de ces pathologies du sommeil optimisent la prise en charge de la maladie alcoolique (146).

L'épilepsie alcoolique

Elle est la première cause (25 %) d'épilepsie tardive de l'adulte. Elle s'exprime par des crises spontanées, essentiellement des convulsions, chez des sujets dont la seule cause retrouvée est l'abus régulier d'alcool. Cette épilepsie peut être irréversible après sevrage (102, 103, 147).

La névrite optique rétrobulbaire

La consommation d'alcool et de tabac est la première cause en France de névrite optique rétrobulbaire chronique. L'atteinte des nerfs optiques est liée à une toxicité directe et aux carences vitaminiques. Elle se traduit par une baisse progressive et bilatérale de l'acuité visuelle, une dyschromatopsie, une réduction du champ visuel, un scotome central et une pâleur papillaire tardive. D'évolution plutôt favorable avec l'arrêt des toxiques et une supplémentation vitaminique précoce, des séquelles peuvent cependant persister (148, 149).

Conséquences neurologiques périphériques

- La polyneuropathie périphérique est une complication importante en raison de sa prévalence (25 à 66 % des sujets) et de son impact sur la qualité de vie. La physiopathologie de son atteinte axonale est incomplètement élucidée : toxicité directe et carence en vitamines B (surtout B1) ; activation de la microglie spinale, stress radicalaire et inflammation, activation des récepteurs glutamatergiques

spinaux mGlu5, des axes sympatho-adrénergique et hypothalamo-hypophysaire-corticotrope (150-153). La durée et la quantité totale d'alcool consommé, ainsi que l'âge des sujets sont des facteurs de risque classiques. D'installation insidieuse, cette polyneuropathie périphérique distale symétrique sensitivo-motrice peut être asymptomatique, s'exprimer par différents symptômes (engourdissement, paresthésies, pied froid, crampes, hypoesthésie en chaussette, hyperesthésie douloureuse, fatigue à la marche, steppage, aréflexie, signes trophiques), s'aggraver rapidement et s'étendre aux membres supérieurs. L'atteinte proprioceptive est au second plan, mais il existe des formes ataxiques sévères. La neuropathie peut coexister avec les troubles cognitifs (psycho-polynévrite de Korsakoff), la dégénérescence cérébelleuse et la neuropathie optique. Après sevrage, la réversibilité est lente et souvent incomplète. Il est donc important d'éliminer d'autres causes et facteurs aggravants (traitement par disulfirame ou vitamine B6 ; tabac, diabète...). Les formes aiguës de neuropathie sont rares ; elles peuvent évoquer un syndrome de Guillain-Barré ou donner un tableau de paralysie douloureuse amyotrophique. Par contre, des neuropathies focales d'installation aiguë peuvent être induites par la compression de troncs nerveux lors de sommeils pathologiques (154, 155).

- La myopathie alcoolique : la forme aiguë est rare et correspond à une rhabdomyolyse toxique (myopathie nécrosante) secondaire à une alcoolisation massive. Au tableau clinique de myalgies, d'œdème et de déficit musculaire proximal s'associent une myoglobulinurie et une élévation des CPK avec un risque d'insuffisance rénale par nécrose tubulaire. La forme chronique est en revanche fréquente (deux tiers des sujets alcooliques) ; elle peut être asymptomatique ou se traduire par une faiblesse musculaire proximale (156, 157).

Conséquences hématologiques et immunitaires

Elles sont plurifactorielles, par toxicité directe (précurseurs et cellules matures de la moelle), hépatopathie (hypertension portale) et carences (consommation des vitamines pour la régénération hépatique, malabsorptions liées aux atteintes intestinales et à la pancréatite chronique ; carence martiale par saignements). L'alcool peut affecter les trois lignées cellulaires (érythrocytes, leucocytes, plaquettes) (158). Hormis la fréquente (90 %) macrocytose des érythrocytes liée à des anomalies de développement des précurseurs, la consommation chronique d'alcool

peut s'accompagner de vacuoles érythroblastiques, d'une anémie dont les causes sont multiples : anémie mégalo-blastique par carence vitaminique B9 voire B12 ; anémie sidérolastique (25 %) par défaut de synthèse de l'hème ; anémie hémolytique (stomatocytose, acanthocytose, syndrome de Zieve, hypophosphorémie sévère) ; anémie par saignements aigus ; anémie microcytaire par carence martiale ; anémie inflammatoire sur infection chronique ; hémolition par hypersplénisme. Concernant les leucocytes (neutrophiles, monocytes/macrophages, lymphocytes), il existe des déficits quantitatifs et qualitatifs qui favorisent les infections bactériennes (notamment à pneumocoques, bacilles gram négatif et tuberculeux) et virales, ainsi que le développement de cancers (159, 160). Les plaquettes ne font pas exception, avec des atteintes quantitatives (myélotoxicité, carence en folate, hypersplénisme, demi-vie plaquettaire diminuée) et qualitatives (thrombopathie avec moindre agrégation). Seules ou associées à la coagulopathie liée à l'insuffisance hépato-cellulaire, ces altérations plaquettaires favorisent les saignements, notamment sur varices œsophagiennes. L'hypersplénisme secondaire à l'hypertension portale entraîne des cytopénies durables par séquestration (essentiellement une thrombopénie jusqu'à 50 G/l, voire une leucopénie et une anémie modérée) et une hémolition (fausse anémie). Le métabolisme du fer est fréquemment altéré en raison des hémolyses, des cytolyses, de l'ingestion de boissons alcoolisées riches en fer et d'une plus grande absorption digestive du fer, et d'une hyperferritinémie induite par l'alcool. L'hémochromatose est la maladie génétique la plus fréquente en France (une sur 300). Elle partage les cibles tissulaires de l'alcool (foie, pancréas, cœur...). Ainsi, une consommation d'alcool supérieure à 60 g/j décuple le risque de cirrhose chez un patient atteint d'hémochromatose (161).

Conséquences ostéo-squelettiques

Avec des jeunes qui boivent plus et plus tôt et une société qui vieillit, le système osseux est mis à contribution. Le risque de fracture est augmenté en raison des chutes liées aux alcoolisations (25 % des hommes et 4 % des femmes hospitalisés pour une fracture des membres inférieurs) et d'une plus grande fragilité osseuse (162). Il existe une relation dose-effet entre la consommation d'alcool, l'ostéoporose et le risque fracturaire, ce dernier augmentant au-delà de deux et quatre verres par jour, respectivement pour la femme et l'homme (163-165). La consommation chronique d'alcool est une cause fréquente d'ostéonécrose de la tête fémorale (166) et est à l'origine de 17 à 36 % des ostéoporoses masculines (167, 168). Les femmes sont

moins affectées, la masse osseuse apparaît même plus élevée chez les femmes consommant de faible quantité d'alcool. Le *binge drinking* entraîne lui aussi des atteintes squelettiques à court et à long termes avec un impact possible sur la taille des individus. Les mécanismes de l'ostéopathie alcoolique sont multiples : altérations de la microarchitecture, de la densité minérale osseuse par altération du remodelage (augmentation de la résorption ostéoclastique, diminution de la formation ostéoblastique, apoptose des ostéocytes) liés à des effets directs et indirects : inflammation, stress radicalaire, accumulation lipidique intra-osseuse, carences, altération de l'homéostasie des hormones calciotropes, anaboliques et gonadiques (parathormone, calcitonine, vitamine D3, calcium, œstrogène, testostérone, hormone de croissance, IGF-1, leptine). Ces effets sont accentués par une consommation associée de tabac qui diminue aussi la densité osseuse (169, 170).

Conséquences sur la reproduction et embryofœtopathies

Troubles de la reproduction

Si la consommation d'alcool peut aider certains patients dans l'acte sexuel, elle s'accompagne souvent de plaintes variées (baisse de la libido, impuissance, éjaculation précoce, anorgasmie, dyspareunies, aménorrhée). L'alcool est à l'origine d'hypofertilités ; il affecte les systèmes endocriniens impliqués dans la reproduction, avec chez l'homme une diminution de la testostérone et de la production de sperme, et chez la femme des altérations du cycle menstruel (171-174). Il réduit aussi la production de lait chez les mères qui allaitent (175). Les conséquences de cette consommation peuvent débuter dès l'adolescence, avec un retard de puberté et de maturation du système reproducteur. L'effet désinhibiteur de l'alcool favorise les relations sexuelles imprévues, forcées et non protégées, avec un risque important de contamination et de grossesse non désirée.

Embryofœtopathie alcoolique

L'alcool augmente le risque d'avortement spontané (risque multiplié par deux-trois) et de prématurité (176-178). Le risque majeur est le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF, embryofœtopathie alcoolique) sans seuil de consommation dénué de risque ; il comprend un retard de croissance (80 %), une dysmorphie cranio-faciale, des

malformations congénitales (10-30 %) et une atteinte neuro-comportementale. Avec 23 % des femmes enceintes qui consomment de l'alcool (179), le SAF concernerait 1 % des naissances (8 000 enfants par an), dont seul le tiers (2 400 enfants par an) est repérable à la naissance, ce qui est très supérieur à la prévalence de la trisomie 21 (400 enfants par an). Les enfants non repérés à la naissance représentent la majorité (70 %) et souffrent de troubles neuro-développementaux (troubles cognitifs et du comportement) (180-184). L'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF) regroupent ainsi le SAF, le SAF partiel, les troubles neurologiques du développement liés à l'alcool (TNDLA) et les anomalies congénitales liées à l'alcool (ACLA). La tératogénicité de l'alcool se traduit par des anomalies cranio-faciales caractéristiques (microcéphalie, fentes palpébrales étroites, épicanthus, hypertélorisme, visage plat, nez court, absence de philtrum, lèvre supérieure mince, microrétrognathie) et des malformations d'organes (cœur, rein, organes génitaux, squelette...) dont le cerveau. Il en résulte des conséquences cognitives (faible quotient intellectuel, difficulté d'apprentissage...) qui font de l'alcool la première cause de retard mental non génétique. Le risque de SAF existe dès deux semaines après la conception ; l'arrêt de l'alcool est bénéfique à tout moment.

Conséquences dermatologiques

Les manifestations cutanées sont fréquentes (43 % des hommes, 33 % des femmes) et sont sous-tendues par différents mécanismes : vasodilatation induite par l'alcool, carences nutritionnelles (vitamines, zinc), réduction du métabolisme des œstrogènes, déficit gonadique, cholestase, insuffisance hépatique, troubles de l'hémostase, rétention hydrosodée, tabagisme associé (185). Le vieillissement cutané est accéléré avec ridules, sécheresse cutanée, finesse du tégument, ecchymoses, diminution de la pilosité et prurit. Ce dernier pourrait concerner 40 % des sujets alcooliques avec hépatopathie. Les télangiectasies liées à la consommation d'alcool et les angiomes stellaires secondaires à l'insuffisance hépatique sont fréquents au stade cirrhotique (75 %) et sont localisés au niveau du visage, des membres supérieurs et du thorax. Avec l'hypertension portale, la circulation collatérale se développe jusqu'à constituer une tête de méduse (dilatations veineuses péri-ombilicales). Au niveau du visage, l'alcool favorise la dermite séborrhéique et la rosacée avec quatre stades, d'abord sous forme de rougeur intermittente (flushs lors des consommations) puis constante, souvent

associée à des télangiectasies (érythro-couperose), puis sous forme d'éruptions papuleuses ou pustuleuses, jusqu'à l'épaississement de certaines zones du visage comme le nez (rhinophyma) qui affecte essentiellement les hommes après 50 ans. Hormis la rougeur, c'est aussi la pâleur d'une anémie, un ictère, voire une coloration brune (hémochromatose associée). L'alcool favorise les crises de porphyrie aiguë intermittente et la porphyrie cutanée tardive (peau fragile, bulleuse, hypertrichose, pigmentation). L'incidence du psoriasis est plus élevée chez les consommateurs d'alcool, une consommation supérieure à 80 g/j déclenche ou aggrave les poussées de psoriasis (185, 186). L'alcool peut induire un pseudo-syndrome de Cushing avec une redistribution corporelle des graisses (obésité tronculaire, faciès rond, empâtement du cou), des vergetures abdominales et une atrophie musculaire proximale (187). Les femmes peuvent développer des signes de virilisation et une atrophie mammaire ; à l'inverse, les hommes peuvent présenter une atrophie testiculaire et une gynécomastie par déficit gonadique et atteinte hépatique. Au niveau des mains, l'atteinte hépatique peut causer une érythrose palmaire, des altérations unguéales – ongles plats, en cuillère (koïlonychie) ou blancs (leuconychie) – et un hippocratisme digital (185). La consommation d'alcool pourrait favoriser la survenue d'une maladie de Dupuytren (188).

Conséquences buccales, odontologiques

L'alcool est la principale cause de déchaussement des dents par destruction des tissus de soutien. Le risque de parodontite est de 18 % pour un verre quotidien, 27 % pour trois verres et dépasse 50 % chez le sujet alcoolodépendant. Le tabagisme, le bruxisme, le diabète, une mauvaise hygiène buccale, une sialadénose parotidienne (tuméfaction parotidienne bilatérale et sécheresse buccale (xérostomie)) et les mycoses majorent le risque de parodontopathie. La langue peut être affectée (glossite mycosique et carentielle) (189-193).

En conclusion et en pratique

La consommation d'alcool est responsable de très nombreuses complications somatiques et psychologiques, de manière directe ou indirecte, sans être associées systématiquement à une dépendance à l'alcool. Ces complications surviennent de manière dose-dépendante lors d'une alcoolisation aiguë ou chronique et sont déterminées par le volume total d'alcool consommé et le mode de consommation.

Certaines de ces complications sont réversibles au moins partiellement. Par conséquent, toute réduction ou arrêt de la consommation est bénéfique, permettant de réduire ou de supprimer ces complications, et représente le premier traitement. Dans ce contexte, le rôle du médecin généraliste est majeur pour repérer les consommations à risque et à problème (incluant les consommations épisodiques massives), pour les réduire ou les arrêter, et les prévenir. À défaut d'être systématique, notamment lors des premières consultations, le repérage des consommations d'alcool devrait au moins concerner certaines populations telles que les adolescents et les adultes jeunes, les femmes enceintes, les sujets présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs de complications liées à l'alcool (signes digestifs, hypertension artérielle, troubles du sommeil, troubles psychiques, atteinte cognitive, traumatismes...).

Conflits d'intérêt. – Maurice Dematteis déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (comité scientifique, conseil, conférence, colloque, essais cliniques) pour les laboratoires Bouchara-Recordati, Ethypharm, Lundbeck, Merck Serono, Reckitt Benckiser. Pascal Perney déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (comité scientifique, conseil, conférence, colloque, essais cliniques) pour les laboratoires Bouchara-Recordati, D&A Pharma, Ethypharm, Lundbeck, Merck Serono, Roche.

M. Dematteis, P. Perney

Complications somatiques de l'alcool

Alcoologie et Addictologie 2014 ; 36 (3) : 189-205

Références bibliographiques

- 1 - World Health Organization. Estimating levels and patterns of alcohol consumption from national surveys. In : World Health Organization, editor. International Guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva : WHO ; 2000. p. 37-62.
- 2 - Rehm J, Shield KD, Rehm MX, Gmel G, Frick U. Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe: potential gains from effective interventions for alcohol dependence. Toronto, Canada : Center for Addiction and Mental Health ; 2012.
- 3 - Saitz R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med*. 2005 ; 352 : 596-607.
- 4 - Reynaud M. Les dommages liés aux addictions et les stratégies validées pour réduire ces dommages. Rapport. Contribution des experts. Paris : MILDT ; 2013.
- 5 - Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013 ; 23 : 588-93.
- 6 - Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet*. 2005 ; 365 : 519-30.
- 7 - Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hecberg S, Latino-Martel P. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol*. 2009 ; 10 : 173-80.
- 8 - Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, Serriere-Lanneau V, Ledent C, Mallat A, Lotersztajn S. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med*. 2006 ; 12 : 671-6.
- 9 - Mayer EM, Grabowski CJ, Fisher RS. Effects of graded doses of alcohol upon esophageal motor function. *Gastroenterology*. 1978 ; 75 : 1133-6.
- 10 - Teysse S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the oesophagus and stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 ; 17 : 557-73.
- 11 - Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 ; 17 : 575-92.
- 12 - Bode JC, Bode C, Heidelbach R, Dürr HK, Martini GA. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse. *Hepatogastroenterology*. 1984 ; 31 : 30-4.
- 13 - Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol*. 2000 ; 32 : 742-7.
- 14 - Salaspuro M. Bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation: characteristics and implications. *Ann Med*. 1996 ; 28 : 195-200.
- 15 - Derr RF, Porta EA, Larkin EC, Rao GA. Is ethanol per se hepatotoxic? *J Hepatol*. 1990 ; 10 : 381-6.
- 16 - Derr RF, Porta EA, Larkin EC, Rao GA. Requiem for the direct hepatotoxicity of ethanol. *J Hepatol*. 1993 ; 17 : 130.
- 17 - Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*. 1995 ; 346 : 987-90.
- 18 - Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, Pageaux GP, Leroy V, Dharancy S, Louvet A, Boleslawski E, Lucidi V, Gustot T, Francoz C, Letoublon C, Castaing D, Belghiti J, Donckier V, Pruvot FR, Duclos-Vallée JC. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011 ; 365 : 1790-800.
- 19 - Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet*. 2010 ; 42 : 21-3.
- 20 - Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, Rietschel M, Schafmayer C, Braun F, Hinrichsen H, Günther R, Arlt A, Seeger M, Müller S, Seitz HK, Soyka M, Lerch M, Lammert F, Sarrazin C, Kubitz R, Häussinger D, Hellerbrand C, Bröring D, Schreiber S, Kiefer F, Spanagel R, Mann K, Datz C, Krawczak M, Wodarz N, Völzke H, Hampe J. Genetic variation in the

- PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology*. 2011 ; 53 : 86-95.
- 21 - N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, Trinchet JC, Beaugrand M. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 ; 4 : 1062-8.
- 22 - Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010 ; 29 : 437-45.
- 23 - Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*. 1996 ; 23 : 1025-9.
- 24 - Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, Saveria Crocè L, Sasso F, Pozzato G, Cristianini G, Brandi G. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*. 1997 ; 41 : 845-50.
- 25 - Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, Naveau S. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. 2002 ; 35 : 635-8.
- 26 - Pelletier S, Vaucher E, Aider R, Martin S, Perney P, Balmès JL, Nalpas B. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers. *Alcohol Alcohol*. 2002 ; 37 : 618-21.
- 27 - Barrio E, Tomé S, Rodríguez I, Gude F, Sánchez-Leira J, Pérez-Becerra E, González-Quintela A. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 ; 28 : 131-6.
- 28 - Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, Zhang XD, Dong N. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol*. 2004 ; 10 : 2423-6.
- 29 - Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol*. 2010 ; 16 : 1377-84.
- 30 - Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997 ; 25 : 108-11.
- 31 - Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*. 2006 ; 166 : 1190-5.
- 32 - Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*. 2002 ; 25 : 411-2.
- 33 - Yadav D, Eigenbrodt ML, Briggs MJ, Williams DK, Wiseman EJ. Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program. *Pancreas*. 2007 ; 34 : 390-8.
- 34 - Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol*. 2004 ; 38 : 272-5.
- 35 - Wilson JS, Bernstein L, McDonald C, Tait A, McNeil D, Pirola RC. Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis. *Gut*. 1985 ; 26 : 882-7.
- 36 - Bourliere M, Barthet M, Berthezene P, Durbec JP, Sarles H. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? *Gut*. 1991 ; 32 : 1392-5.
- 37 - DiMaggio MJ, Dimagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 ; 22 : 487-97.
- 38 - Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut*. 2012 ; 61 : 262-7.
- 39 - Nøjgaard C, Becker U, Matzen P, Andersen JR, Holst C, Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011 ; 40 : 1195-200.
- 40 - Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006 ; 7 : 149-56.
- 41 - Homann N. Alcohol and upper gastrointestinal tract cancer: the role of local acetaldehyde production. *Addict Biol*. 2001 ; 6 : 309-23.
- 42 - Tuyns AJ. Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and in non-drinking smokers. *Int J Cancer*. 1983 ; 32 : 443-4.
- 43 - Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, Monner A, Carrera M, Agudo A, Quer M, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Bosch FX. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2004 ; 108 : 741-9.
- 44 - Longnecker MP, Enger SM. Epidemiologic data on alcoholic beverage consumption and risk of cancer. *Clin Chim Acta*. 1996 ; 246 : 121-41.
- 45 - Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, La Vecchia C, Boffetta P. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012 ; 23 : 28-36.
- 46 - Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol*. 2012 ; 23 : 287-97.
- 47 - Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*. 2004 ; 39 : 155-65.
- 48 - Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013 ; 499 : 97-101.
- 49 - Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 ; 24 : 349-58.
- 50 - Momi N, Kaur S, Krishn SR, Batra SK. Discovering the route from inflammation to pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012 ; 58 : 283-97.
- 51 - Dité P, Hermanová M, Trna J, Novotný I, Růžicka M, Liberda M, Bártková A. The role of chronic inflammation: chronic pancreatitis as a risk factor of pancreatic cancer. *Dig Dis*. 2012 ; 30 : 277-83.
- 52 - Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*. 2001 ; 85 : 1700-5.
- 53 - Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. *Dig Dis*. 1994 ; 12 : 276-89.
- 54 - Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*. 1999 ; 94 : 1551-73.
- 55 - Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Kim DH, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004 ; 140 : 603-13.
- 56 - Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 ; 22 : 1958-72.
- 57 - Hirayama T. Association between alcohol consumption and cancer of the sigmoid colon: observations from a Japanese cohort study. *Lancet*. 1989 ; 2 : 725-7.
- 58 - Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011 ; 306 : 1884-90.
- 59 - Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, Green J, Million Women Study Collaborators. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst*. 2009 ; 101 : 296-305.
- 60 - Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, van den Brandt PA, Colditz G, Feskanih D, Goldbohm RA, Har-nack L, Miller AB, Rimm E, Rohan TE, Sellers TA, Virtamo J, Willett WC, Hunter DJ. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2005 ; 82 : 657-67.
- 61 - Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992 ; 339 : 1523-6.
- 62 - 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*. 2011 ; 342 : d636.
- 63 - Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobuch K, Boeing H, Schütze M, Drogan D, Overvad K, Tjønneland A, Halkjær J, Faghe-razzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Teucher B, Kaaks R, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Palli D, Pala V, Tumino R, Vineis P, Beulens JW, Redondo ML, Duell EJ, Molina-Montes E,

- Navarro C, Barricarte A, Arriola L, Allen NE, Crowe FL, Khaw KT, Wareham N, Romaguera D, Wark PA, Romieu I, Nunes L, Riboli E, Ferrari P. The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Epidemiol.* 2013 ; 42 : 1772-90.
- 64 - Stockwell T, Chikritzhs T. Commentary: another serious challenge to the hypothesis that moderate drinking is good for health? *Int J Epidemiol.* 2013 ; 42 : 1792-4.
- 65 - Emeson EE, Manaves V, Singer T, Tabesh M. Chronic alcohol feeding inhibits atherogenesis in C57BL/6 hyperlipidemic mice. *Am J Pathol.* 1995 ; 147 : 1749-58.
- 66 - Booyse FM, Pan W, Grenett HE, Parks DA, Darley-Usmar VM, Bradley KM, Tabengwa EM. Mechanism by which alcohol and wine polyphenols affect coronary heart disease risk. *Ann Epidemiol.* 2007 ; 17 : S24-31.
- 67 - al Qatari M, Shih MF, Taberner PV. Chronic ethanol consumption ameliorates the maturity-onset diabetes-obesity syndrome in CBA mice. *Alcohol Alcohol.* 1996 ; 31 : 89-99.
- 68 - Fromenty B, Vadrot N, Massart J, Turlin B, Barri-Ova N, Lettéron P, Fautrel A, Robin MA. Chronic ethanol consumption lessens the gain of body weight, liver triglycerides, and diabetes in obese ob/ob mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 ; 331 : 23-34.
- 69 - Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction.* 2000 ; 95 : 1505-23.
- 70 - Beulens JW, Rimm EB, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HF, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med.* 2007 ; 146 : 10-9.
- 71 - Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation.* 2007 ; 116 : 1306-17.
- 72 - Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular health. *Physiol Behav.* 2010 ; 100 : 76-81.
- 73 - Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2003 ; 289 : 579-88.
- 74 - Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA Jr, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med.* 2005 ; 142 : 11-9.
- 75 - Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study. *Stroke.* 2010 ; 41 : 1845-9.
- 76 - Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types – a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2010 ; 10 : 258.
- 77 - Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Anasako Y, Nishigaki Y, Yachi Y, Iida KT, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011 ; 57 : 427-36.
- 78 - Klatsky AL, Gunderson E. Alcohol and hypertension: a review. *J Am Soc Hypertens.* 2008 ; 2 : 307-17.
- 79 - Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2012 ; 14 : 792-8.
- 80 - Klatsky AL. Alcohol and hypertension. *Clin Chim Acta.* 1996 ; 246 : 91-105.
- 81 - Expertise collective INSERM. Effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire. In : Alcool : effets sur la santé. Paris : Éditions INSERM ; 2001. p. 175-203.
- 82 - Ceccanti M, Sasso GF, Nocente R, Balducci G, Prastaro A, Ticchi C, Bertazzoni G, Santini P, Attilia ML. Hypertension in early alcohol withdrawal in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol.* 2006 ; 41 : 5-10.
- 83 - Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest.* 2002 ; 121 : 1638-50.
- 84 - Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009 ; 11 : 453-62.
- 85 - Skotzko CE, Vranceanu A, Krueger L, Freudenberger R. Alcohol use and congestive heart failure: incidence, importance, and approaches to improved history taking. *Heart Fail Rev.* 2009 ; 14 : 51-5.
- 86 - Lang CH, Frost RA, Summer AD, Vary TC. Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005 ; 37 : 2180-95.
- 87 - Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009 ; 32 : 2123-32.
- 88 - Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004 ; 27 : 2954-9.
- 89 - de la Monte S, Derdak Z, Wands JR. Alcohol, insulin resistance and the liver-brain axis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 ; 27 : 33-41.
- 90 - Pravdova E, Fickova M. Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. *Endocr Regul.* 2006 ; 40 : 91-104.
- 91 - Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M, Barre J, Lair ML, Albert A, Guillaume M, Dramaix M. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis.* 2009 ; 204 : 624-35.
- 92 - Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004 ; 363 : 1277-81.
- 93 - Reynaud M, Parquet PJ, Lagrue G. Les pratiques addictives. Usage, usage nocif et dépendance aux substances psychoactives. Rapport remis au secrétaire d'État à la santé. Paris : Direction Générale de la Santé ; 1999.
- 94 - Hillbom M, Holm L. Contribution of traumatic head injury to neuropsychological deficits in alcoholics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986 ; 49 : 1348-53.
- 95 - Mannix RC, Whalen MJ. Traumatic brain injury, microglia, and Beta amyloid. *Int J Alzheimers Dis.* 2012 ; 2012 : 608732.
- 96 - Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G, Alcoholism Treatment Study Group. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med.* 2008 ; 19 : 561-7.
- 97 - Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest.* 2013 ; 144 : 1058-65.
- 98 - Patrick ME, Schulenberg JE, Martz ME, Maggs JL, O'Malley PM, Johnston LD. Extreme binge drinking among 12th-grade students in the United States: prevalence and predictors. *JAMA Pediatr.* 2013 ; 167 : 1019-25.
- 99 - Bava S, Jacobus J, Thayer RE, Tapert SF. Longitudinal changes in white matter integrity among adolescent substance users. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013 ; 37 : E181-9.
- 100 - McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 ; 79 : 854-62.
- 101 - Jung ME, Metzger DB. Alcohol withdrawal and brain injuries: Beyond classical mechanisms. *Molecules.* 2010 ; 15 : 4984-5011.
- 102 - Weber M, Bouly S. Alcoolisme et épilepsie. *La lettre du neurologue.* 2002 ; 4 : 124-7.
- 103 - Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs.* 2003 ; 17 : 1013-30.
- 104 - Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, Cherry R, Grodstein F. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med.* 2005 ; 352 : 245-53.
- 105 - Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Baldassarre G, Scapicchio P, Scafato E, Amodio M, Capurso A, Panza F. Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *Neurology.* 2007 ; 68 : 1790-9.
- 106 - Sabia S, Elbaz A, Britton A, Bell S, Dugravot A, Shipley M, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Alcohol consumption and cognitive decline in early old age. *Neurology.* 2014 ; 82 : 332-9.
- 107 - Vetreno RP, Hall JM, Savage LM. Alcohol-related amnesia and dementia: animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol Learn Mem.* 2011 ; 96 : 596-608.
- 108 - Rössor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol.* 2010 ; 9 : 793-806.
- 109 - Nordström P, Nordström A, Eriksson M, Wahlund LO, Gustafson Y. Risk factors in late adolescence for young-onset dementia in men: a nationwide cohort study. *JAMA Intern Med.* 2013 ; 173 : 1612-8.
- 110 - American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition, Text Revision). Washington, DC : APA ; 2000.

- 111 - Oslin DW, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998 ; 13 : 203-12.
- 112 - Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nat Rev Neurol*. 2011 ; 7 : 284-94.
- 113 - Pierucci-Lagha A, Derouesné C. Alcool et vieillissement. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2003 ; 1 : 237-49.
- 114 - Dematteis M, Pennel L, Mallaret M. Alcool et démence. In : Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, éditeurs. Alcool et troubles mentaux. De la compréhension à la prise en charge du double diagnostic. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2013. p. 164-79.
- 115 - American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition). Arlington, VA : American Psychiatric Publishing ; 2013.
- 116 - Zuccoli G, Siddiqui N, Cravo I, Bailey A, Gallucci M, Harper CG. Neuroimaging findings in alcohol-related encephalopathies. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 ; 195 : 1378-84.
- 117 - Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol*. 2010 ; 20 : 1492-501.
- 118 - Crews FT, Buckley T, Dodd PR, Ende G, Foley N, Harper C, He J, Innes D, Loh el-W, Pfefferbaum A, Zou J, Sullivan EV. Alcoholic neurobiology: changes in dependence and recovery. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 ; 29 : 1504-13.
- 119 - Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszus M. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*. 2007 ; 130 : 36-47.
- 120 - Zahr NM, Mayer D, Rohlfing T, Orduna J, Luong R, Sullivan EV, Pfefferbaum A. A mechanism of rapidly reversible cerebral ventricular enlargement independent of tissue atrophy. *Neuropsychopharmacology*. 2013 ; 38 : 1121-9.
- 121 - Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*. 2010 ; 44 : 15-26.
- 122 - Sullivan EV, Harris RA, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on brain and behavior. *Alcohol Res Health*. 2010 ; 33 : 127-43.
- 123 - Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007 ; 6 : 442-55.
- 124 - Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 ; 62 : 51-60.
- 125 - Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 2011 ; 36 : 580-8.
- 126 - Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA, EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010 ; 17 : 1408-18.
- 127 - Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: out of sight, out of mind? *Neuropsychol Rev*. 2012 ; 22 : 81-92.
- 128 - Ishii N, Nishihara Y. Pellagra among chronic alcoholics: clinical and pathological study of 20 necropsy cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981 ; 44 : 209-15.
- 129 - Gambini A, Falini A, Moiola L, Comi G, Scotti G. Marchiafava-Bignami disease: longitudinal MR imaging and MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 ; 24 : 249-53.
- 130 - Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol*. 2002 ; 47 : 3-10.
- 131 - An JY, Park SK, Han SR, Song IU. Central pontine and extrapontine myelinolysis that developed during alcohol withdrawal, without hyponatremia, in a chronic alcoholic. *Intern Med*. 2010 ; 49 : 615-8.
- 132 - Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 ; 7 : 515-25.
- 133 - Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008 ; 358 : 2378-87.
- 134 - Fernández-Rodríguez R, Contreras A, De Villoria JG, Grandas F. Acquired hepatocerebral degeneration: clinical characteristics and MRI findings. *Eur J Neurol*. 2010 ; 17 : 1463-70.
- 135 - Stewart CA, Smith GE. Minimal hepatic encephalopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 ; 4 : 677-85.
- 136 - Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Oshima K, Ishizu H, Matsushita M, Kuroda S, Akiyama H. Alcoholic cerebellar degeneration: a clinicopathological study of six Japanese autopsy cases and proposed potential progression pattern in the cerebellar lesion. *Neuropathology*. 2007 ; 27 : 99-113.
- 137 - Jaatinen P, Rintala J. Mechanisms of ethanol-induced degeneration in the developing, mature, and aging cerebellum. *Cerebellum*. 2008 ; 7 : 332-47.
- 138 - Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep Med Rev*. 2001 ; 5 : 287-97.
- 139 - Brower KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health*. 2001 ; 25 : 110-25.
- 140 - Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Med Rev*. 2003 ; 7 : 523-39.
- 141 - Perney P, Leher P, Mason BJ. Sleep disturbance in alcoholism: proposal of a simple measurement, and results from a 24-week randomized controlled study of alcohol-dependent patients assessing acamprosate efficacy. *Alcohol Alcohol*. 2012 ; 47 : 133-9.
- 142 - Aldrich MS, Shipley JE. Alcohol use and periodic limb movements of sleep. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993 ; 17 : 192-6.
- 143 - Aldrich MS, Brower KJ, Hall JM. Sleep-disordered breathing in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 ; 23 : 134-40.
- 144 - Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*. 2000 ; 160 : 2137-41.
- 145 - Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ; 165 : 1217-39.
- 146 - Brower KJ, Perron BE. Sleep disturbance as a universal risk factor for relapse in addictions to psychoactive substances. *Med Hypotheses*. 2010 ; 74 : 928-33.
- 147 - Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010 ; 51 : 1177-84.
- 148 - Krumsiek J, Kruger C, Patzold U. Tobacco-alcohol amblyopia neuroophthalmological findings and clinical course. *Acta Neurol Scand*. 1985 ; 72 : 180-7.
- 149 - Orssaud C, Roche O, Dufier JL. Nutritional optic neuropathies. *J Neurol Sci*. 2007 ; 262 : 158-64.
- 150 - Koike H, Iijima M, Sugiyama M, Mori K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003 ; 54 : 19-29.
- 151 - Koike H, Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006 ; 19 : 481-6.
- 152 - Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve*. 2011 ; 43 : 309-16.
- 153 - Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 ; 73 : 348-62.
- 154 - Wöhrle JC, Spengos K, Steinke W, Goebel HH, Hennerici M. Alcohol-related acute axonal polyneuropathy: a differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 1998 ; 55 : 1329-34.
- 155 - Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001 ; 56 : 1727-32.
- 156 - Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, Ahmed S, Mantle D, Mullatti N, Rajendram R, Peters TJ. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol*. 2001 ; 8 : 677-87.
- 157 - Urbano-Márquez A, Fernández-Solà J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve*. 2004 ; 30 : 689-707.
- 158 - Ballard HS. The hematological complications of alcoholism. *Alcohol Health Res World*. 1997 ; 21 : 42-52.
- 159 - Díaz LE, Montero A, González-Gross M, Vallejo AI, Romeo J, Marcos A. Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2002 ; 56 : 550-3.
- 160 - Romeo J, Wärnberg J, Nova E, Díaz LE, Gómez-Martínez S,

- Marcos A. Moderate alcohol consumption and the immune system: a review. *Br J Nutr.* 2007 ; 98 : S111-5.
- 161 - Wood MJ, Powell LW, Ramm GA. Environmental and genetic modifiers of the progression to fibrosis and cirrhosis in hemochromatosis. *Blood.* 2008 ; 111 : 4456-62.
- 162 - Seeman E. The effects of tobacco and alcohol use on bone. In : Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis.* New York : Academic Press ; 1996. p. 577-97.
- 163 - Høidrup S, Grønbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol.* 1999 ; 149 : 993-1001.
- 164 - Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005 ; 16 : 737-42.
- 165 - Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, Wong E, Zhou A, Suttrop MJ, Munjas B, Orwoll E, Shekelle P. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med.* 2008 ; 148 : 685-701.
- 166 - Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Takeshita M, Takazawa M, Takahashi K. The incidence of alcohol-associated osteonecrosis of the knee is lower than the incidence of steroid-associated osteonecrosis of the knee: an MRI study. *Rheumatology.* 2012 ; 5 : 701-6.
- 167 - Pertuiset E, Cerf-Payrastré I. L'actualité rhumatologique 1997. Paris : Expansion Scientifique Française ; 1997. p. 152-63.
- 168 - Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 ; 8 : 480-92.
- 169 - Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int.* 2012 ; 23 : 1-16.
- 170 - Fini M, Salamanna F, Veronesi F, Torricelli P, Nicolini A, Benedicenti S, Carpi A, Giavaresi G. Role of obesity, alcohol and smoking on bone health. *Front Biosci.* 2012 ; 4 : 2686-706.
- 171 - Emanuele MA, Emanuele N. Alcohol and the male reproductive system. *Alcohol Res Health.* 2001 ; 25 : 282-7.
- 172 - Dees WL, Srivastava VK, Hiney JK. Alcohol and female puberty: the role of intraovarian systems. *Alcohol Res Health.* 2001 ; 25 : 271-5.
- 173 - Emanuele MA, Wezeman F, Emanuele NV. Alcohol's effects on female reproductive function. *Alcohol Res Health.* 2002 ; 26 : 274-81.
- 174 - Sermondade N, Elloumi H, Berthaut I, Mathieu E, Delarouzière V, Ravel C, Mandelbaum J. Progressive alcohol-induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed after alcohol withdrawal. *Reprod Biomed Online.* 2010 ; 20 : 324-7.
- 175 - Mennella J. Alcohol's effect on lactation. *Alcohol Res Health.* 2001 ; 25 : 230-4.
- 176 - Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol.* 2002 ; 37 : 87-92.
- 177 - Sokol RJ, Janisse JJ, Louis JM, Bailey BN, Ager J, Jacobson SW, Jacobson JL. Extreme prematurity: an alcohol-related birth effect. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 ; 31 : 1031-7.
- 178 - Chiodo LM, Bailey BA, Sokol RJ, Janisse J, Delaney-Black V, Hannigan JH. Recognized spontaneous abortion in mid-pregnancy and patterns of pregnancy alcohol use. *Alcohol.* 2012 ; 46 : 261-7.
- 179 - Saurel-Cubizolles MJ, Prunet C, Blondel B. Consommation d'alcool pendant la grossesse et santé périnatale en France en 2010. *Bull Épidemiol Hebd.* 2013 ; 16-17-18 : 180-5.
- 180 - Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, Janisse J, Martier S, Sokol RJ. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics.* 2001 ; 108 : E34.
- 181 - Merrick J, Merrick E, Morad M, Kandel I. Fetal alcohol syndrome and its long-term effects. *Minerva Pediatr.* 2006 ; 58 : 211-8.
- 182 - Nunez CC, Roussotte F, Sowell ER. Focus on: structural and functional brain abnormalities in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Res Health.* 2011 ; 34 : 121-31.
- 183 - Ungerer M, Knezovich J, Ramsay M. In utero alcohol exposure, epigenetic changes, and their consequences. *Alcohol Res.* 2013 ; 35 : 37-46.
- 184 - Flak AL, Su S, Bertrand J, Denny CH, Kesmodel US, Cogswell ME. The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014 ; 38 : 214-26.
- 185 - Liu SW, Lien MH, Fenske NA. The effects of alcohol and drug abuse on the skin. *Clin Dermatol.* 2010 ; 28 : 391-9.
- 186 - Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol.* 2011 ; 50 : 1323-31.
- 187 - Besemer F, Pereira AM, Smit JW. Alcohol-induced Cushing syndrome. Hypercortisolism caused by alcohol abuse. *Neth J Med.* 2011 ; 69 : 318-23.
- 188 - Shih B, Bayat A. Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 ; 6 : 715-26.
- 189 - Pitiphat W, Merchant AT, Rimm EB, Joshipura KJ. Alcohol consumption increases periodontitis risk. *J Dent Res.* 2003 ; 82 : 509-13.
- 190 - Riedel F, Goessler U, Hörmann K. Alcohol-related diseases of the mouth and throat. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 ; 17 : 543-55.
- 191 - Dasanayake AP, Warnakulasuriya S, Harris CK, Cooper DJ, Peters TJ, Gelbier S. Tooth decay in alcohol abusers compared to alcohol and drug abusers. *Int J Dent.* 2010 ; 2010 : 786503.
- 192 - Rooban T, Vidya K, Joshua E, Rao A, Ranganathan S, Rao UK, Ranganathan K. Tooth decay in alcohol and tobacco abusers. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011 ; 15 : 14-21.
- 193 - Lages EJ, Costa FO, Lages EM, Cota LO, Cortelli SC, Nobre-Franco GC, Cyrino RM, Cortelli JR. Risk variables in the association between frequency of alcohol consumption and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2012 ; 39 : 115-22.