

Dépendance à l'alcool en France : apport épidémiologique des bases nationales d'hospitalisation (PMSI)¹⁶⁰

Michaël Schwarzinger¹⁶¹
pour le groupe d'étude QalyDays¹⁶²

L'augmentation de la consommation moyenne d'alcool est associée à de multiples risques de maladies graves à forte létalité (cirrhose, cancers, accident vasculaire cérébral...) (GBD Alcohol Collaborators, 2018 ; Rehm et coll., 2017). En conséquence, le risque de décès toutes causes pourrait augmenter dès la consommation moyenne d'1 verre par jour (1 verre=10 g d'alcool pur) (GBD Alcohol Collaborators, 2018). Appliqués au contexte français, les résultats de ces méta-analyses internationales sont d'autant plus préoccupants que la consommation moyenne d'alcool est estimée en France parmi les plus élevées des pays à haut revenu : 4,9 verres par jour pour un homme et 2,6 pour une femme en 2016 (GBD Alcohol Collaborators, 2018). Contrairement aux idées reçues, ce renouveau épidémiologique suggère non pas un maximum mais plutôt un minimum des effets délétères de l'alcool attendus en population générale.

160. Les analyses et points de vue exprimés dans la communication n'engagent que son auteur.

161. *Translational Health Economics Network* (THEN), Paris, France ; *Infection Antimicrobials Modeling & Evolution* (IAME), UMR 1137, Inserm – Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

162. Groupe d'étude QalyDays : Sylvain Baillot, THEN, Paris, France ; Quentin Guibert, Cere-made, UMR 7534, Université Paris-Dauphine, PSL Research University, Paris, France ; Stéphane Luchini, Université Aix-Marseille (Aix-Marseille School of Economics), CNRS et EHESS Marseille, Marseille, France ; Frédéric Planchet, Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA), Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France ; Jürgen Rehm, *Campbell Family Mental Health Research Institute*, CAMH, Toronto, Canada.

Experts français sollicités pour les études de cas présentées : Vincent Mallet, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France ; Institut Pasteur, Inserm, Unité 1223, Paris, France (hépatite C chronique) ; Yazdan Yazdanpanah, IAME, UMR 1137, Inserm – Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France (co-infection VHC-VIH) ; Carole Dufouil, Inserm, Université de Bordeaux, Centre Inserm U 1219 – *Bordeaux Population Health*, ISPED – *Bordeaux School of Public Health*, Bordeaux, France (maladie d'Alzheimer et autres démences).

Épidémiologie des relations dose-effets de l'alcool : de nombreux biais

Les risques de santé associés à la consommation d'alcool sont essentiellement mesurés selon une relation dose-effet dans des cohortes de sujets « sains » à l'inclusion. L'analyse approfondie de ces études révèle de nombreux biais qui concourent à une sous-estimation globale des effets délétères de l'alcool sur la santé :

- biais de sélection : les individus dépendants à l'alcool, aux consommations les plus fortes (Rehm et coll., 2015a), présentent le risque le plus élevé d'être affectés par de multiples maladies graves au cours de leur vie (*GBD Alcohol Collaborators*, 2018). Pour ceux ayant survécu jusqu'à l'âge d'inclusion dans une cohorte, la survenue fréquente de maladies graves limite leur participation à l'étude comme leur suivi jusqu'au terme de l'étude. De plus, les individus aux consommations excessives d'alcool participent relativement moins aux études de recherche. Cette sous-représentation des individus les plus à risque dans les études de recherche pose un problème majeur de sous-estimation des effets délétères de l'alcool sur la santé en population générale (Christensen et coll., 2015 ; Jousilahti et coll., 2005) ;
- biais de classement : à défaut de mesure objective, la consommation d'alcool est déclarative à partir d'un questionnaire le plus souvent succinct. Sans autre information, les individus déclarant une consommation récente « nulle » regroupent paradoxalement des individus « sains » (n'ayant jamais consommé) et des anciens buveurs « à risque » (ayant dû arrêter l'alcool pour des raisons de santé). Cette hétérogénéité conduit à exagérer les vertus d'une consommation « modérée » par rapport à une consommation « nulle » (*GBD Alcohol Collaborators*, 2018 ; Stockwell et coll., 2016). De plus, les individus ont tendance à déclarer une consommation d'alcool plus faible qu'en réalité, ce qui pose aussi un problème majeur de sous-estimation globale des effets délétères de l'alcool sur la santé (Holmes et coll., 2014 ; Millwood et coll., 2019) ;
- biais de confusion : par manque d'intérêt social, la consommation d'alcool est devenue au mieux une variable d'ajustement dans les études de recherche. Mal mesurée ou non mesurée, les effets délétères de l'alcool sur la santé ont toutes les chances d'être attribués à d'autres facteurs de risque qui lui sont fortement liés mais sont mieux déclarés (consommation de tabac) (Carter et coll., 2015) ou objectivables en termes médicaux (hypertension artérielle ou diabète) (*GBD Alcohol Collaborators*, 2018).

L'hôpital : le lieu d'étude des effets sur la santé de la dépendance à l'alcool

L'étude QalyDays s'inscrit en contrepoint des études de recherche usuelles et vise à améliorer les connaissances épidémiologiques sur la dépendance à l'alcool, c'est-à-dire les effets maximums de la consommation d'alcool sur la santé en population générale. Dans ce sens, l'hôpital est le lieu privilégié d'identification des individus dépendants à l'alcool tant leurs motifs d'hospitalisation sont nombreux et répétitifs (Paille et Reynaud, 2015).

Pour conduire cette étude, nous avons constitué une cohorte nationale incluant la totalité des adultes hospitalisés de 2008 à 2013 en France métropolitaine (PMSI [programme de médicalisation des systèmes d'information], MCO [médecine, chirurgie, obstétrique], SSR [soins de suite et de réadaptation], HAD [hospitalisation à domicile], PSY [psychiatrie], bases publiques et privées avec chaînage des hospitalisations d'un même individu). Cette cohorte nationale permet *a priori* d'identifier un large échantillon d'individus dépendants à l'alcool puis d'étudier les effets de la dépendance à l'alcool sur toute maladie grave qui nécessite une hospitalisation. De plus, l'hôpital est aussi le lieu privilégié du décès pour la majorité (57 %) des adultes en France (source : Insee 2008-2013) et les effets de la dépendance à l'alcool ont pu être étudiés sur la mortalité, hospitalière et globale (après imputation des décès survenus au décours de la dernière hospitalisation dans le suivi).

Nous présentons ici les résultats principaux des premiers travaux publiés, c'est-à-dire les études de cas de la dépendance à l'alcool dans l'hépatite C chronique (Schwarzinger et coll., 2017) et la maladie d'Alzheimer et autres démences (Schwarzinger et coll., 2018a). Ces travaux ont permis de construire un modèle général des effets de la dépendance à l'alcool sur 35 maladies graves couvrant plus de 95 % des causes de décès, la perte d'autonomie totale puis le décès toutes causes. Les résultats de ces derniers travaux ne sont pas encore publiés mais déjà accessibles au grand public¹⁶³ et permettront d'esquisser une conclusion globale.

1 million d'adultes dépendants à l'alcool identifiés à l'hôpital en 2008-2013

Environ 1 million d'individus dépendants à l'alcool sont identifiés parmi les 31,6 millions d'adultes hospitalisés de 2008 à 2013 en France métropolitaine (Schwarzinger et coll., 2018a). Il s'agit principalement d'hommes (75 %),

163. www.QalyDays.com/faq

âgés de moins de 65 ans (79 %) et distribués selon un gradient Nord-Sud sur le territoire métropolitain (figure 1).

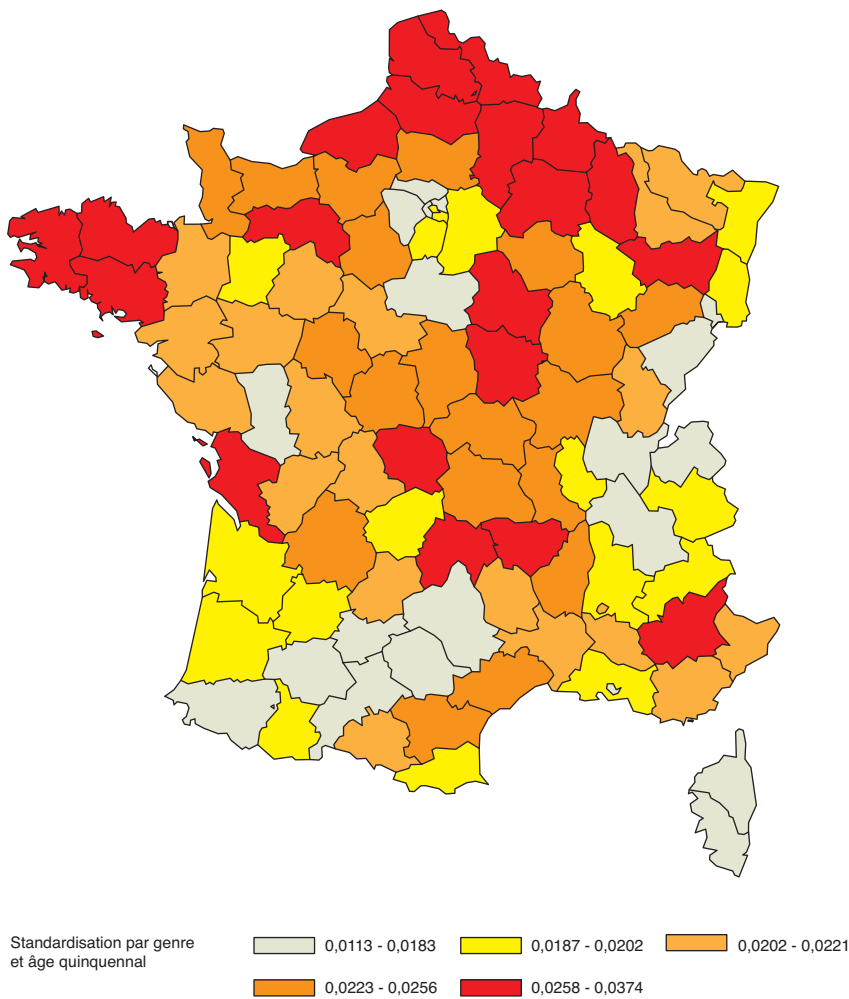


Figure 1 : Individus dépendants à l'alcool et hospitalisés (PMSI 2008-2013) rapportés à la population adulte (Insee 2008)

Ces premières données descriptives appellent trois commentaires principaux :

- la proportion d'individus dépendants à l'alcool identifiés dans la cohorte hospitalière et leurs caractéristiques sociodémographiques suggèrent que l'échantillon est représentatif (et non exhaustif) de ces individus en population générale (Rehm et coll., 2015b) ;

- la dépendance à l'alcool est sur-représentée chez l'homme avant 65 ans. En conséquence, les effets les plus évidents de l'alcool sur la santé seront toujours attendus dans cette sous-population, ce que démontrent les études de cas présentées ci-dessous ;
- le codage médical à l'hôpital permet une identification généralement directe de la dépendance à l'alcool (87 %) et plus rarement indirecte par l'enregistrement de maladies attribuées à l'alcool chez l'adulte jeune (13 %) (Schwarzinger et coll., 2018a). *A contrario*, la consommation excessive d'alcool sans dépendance (codée F10.1 dans le PMSI) n'est quasiment jamais enregistrée à l'hôpital (32 000 individus en 2008-2013). En conséquence, la mesure des risques doit être comprise dans cette étude comme une estimation minimum des effets de la dépendance à l'alcool par rapport à une population incluant la majorité des consommateurs excessifs d'alcool (sans dépendance).

Étude de cas 1 : hépatite C chronique

La transmission du virus de l'hépatite C est principalement liée à la toxicomanie intraveineuse. Les addictions étant très fréquemment associées au cours de la vie, les études épidémiologiques ont généralement trouvé qu'environ 20 à 30 % des individus affectés d'une hépatite C chronique ont une consommation d'alcool excessive (sans notion de dépendance). Les effets de l'alcool sur le risque de cirrhose étant connus depuis Benjamin Rush en 1785 (*GBD Alcohol Collaborators*, 2018 ; Rehm et coll., 2010), il nous a semblé pertinent de commencer par mesurer les effets de la dépendance à l'alcool dans cette population (Schwarzinger et coll., 2018b).

Selon le rationnel précédent, cette étude transversale a porté sur la totalité des 97 347 individus affectés d'une hépatite C chronique et hospitalisés avant l'âge de 65 ans en 2008-2013 (Schwarzinger et coll., 2017). En accord avec les études de cohorte, 28 101 (29 %) individus présentaient aussi une dépendance à l'alcool, notamment les hommes (figure 2). L'analyse multivariée montre que la dépendance à l'alcool est un facteur majeur de complication grave de la maladie du foie (*odds-ratio* ajusté : 7,2 [6,9-7,5]) : cirrhose décompensée (7,6 [7,3-8,0]) ou cancer du foie (4,2 [4,0-4,5]). Par arguments de fréquence et de risques associés, 71,8 % [66,0-76,8] des complications graves de la maladie du foie avant 65 ans sont en réalité attribuables à la dépendance à l'alcool (figure 3).

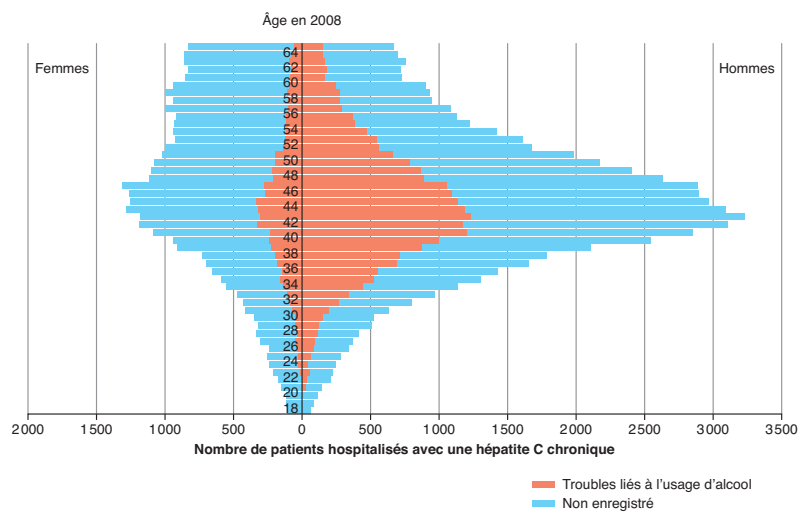


Figure 2 : Dépendance à l'alcool selon le sexe et l'âge des individus hospitalisés avec une hépatite C chronique avant 65 ans (PMSI 2008-2013) (Schwarzinger et coll., 2017)

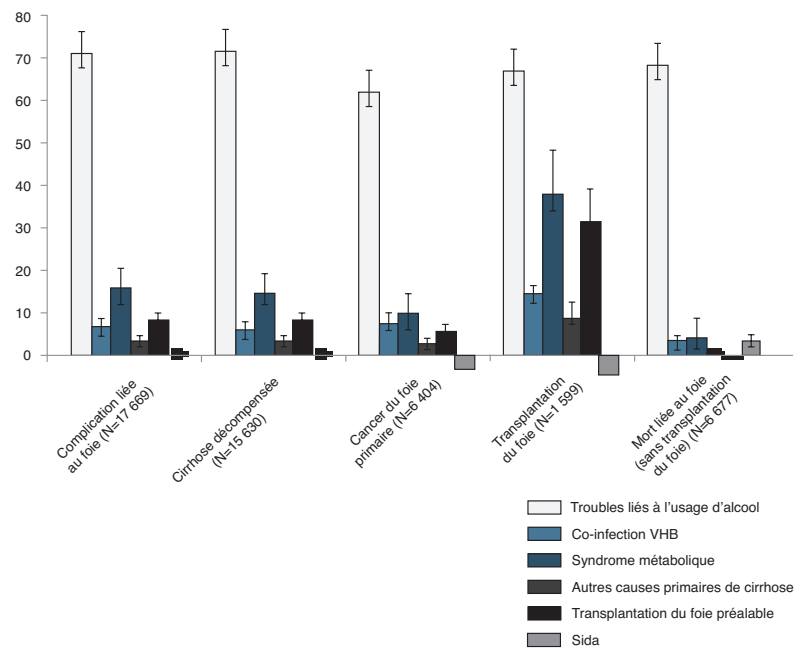


Figure 3 : Parts de risque attribuables à la dépendance à l'alcool chez les individus hospitalisés avec une hépatite chronique (Schwarzinger et coll., 2017)

Étude de cas 2 : maladie d'Alzheimer et autres démences

La recherche d'effets immédiats sur le cerveau est consubstantielle de la consommation d'alcool (plaisir, soulagement, ivresse...). Les effets délétères de l'alcool sur le cerveau sont tout aussi connus depuis la description princeps de la maladie alcoolique par Magnus Huss en 1848. Cependant, ces effets sont particulièrement complexes, multifactoriels et protéiformes (Zahr et coll., 2011) et leur fréquence globale comme leur rôle respectif sont méconnus en population générale (Rehm et coll., 2019).

Cette étude de cohorte a porté sur la totalité de la base après exclusion de 1 066 019 (3,4 %) patients affectés d'une maladie à risque spécifique de démence (VIH, Parkinson...) (Schwarzinger et coll., 2018a). L'analyse multivariée montre que la dépendance à l'alcool est un facteur de risque majeur de démence (homme : *hazard ratio* ajusté 3,4 [3,3-3,4] ; femme : 3,3 [3,3-3,4]), notamment le 1^{er} facteur de risque modifiable devant le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète ou la dépression. Ces résultats originaux sont robustes à l'épreuve de multiples analyses de sensibilité portant sur la définition de la démence (par exemple le risque de « maladie d'Alzheimer ») ou la sélection d'une population d'étude plus âgée (notamment après 65 ans), voire la ré-intégration des patients exclus.

Les résultats de cette étude suggèrent que la dépendance à l'alcool présente un effet neurotoxique, direct et majeur sur le cerveau. Cependant, l'étude montre aussi que la dépendance à l'alcool est associée à la quasi-totalité des autres facteurs de risque de démence, notamment ceux conduisant à une démence de type vasculaire. Selon le rationnel précédent, on observe ainsi que la dépendance à l'alcool est identifiable dans la majorité (57 %) des 57 353 cas de démences enregistrés avant 65 ans (figure 4).

Étude de cas 1 x 2 : hépatite C chronique et risque de démence

Différentes études suggèrent que l'hépatite C chronique pourrait avoir de nombreux effets délétères « extra-hépatiques », notamment sur le cerveau (Oriolo et coll., 2018). Ces études souffrent généralement de la totalité des biais mentionnés précédemment, notamment un biais de confusion majeur en l'absence de toute prise en compte d'une consommation excessive d'alcool.

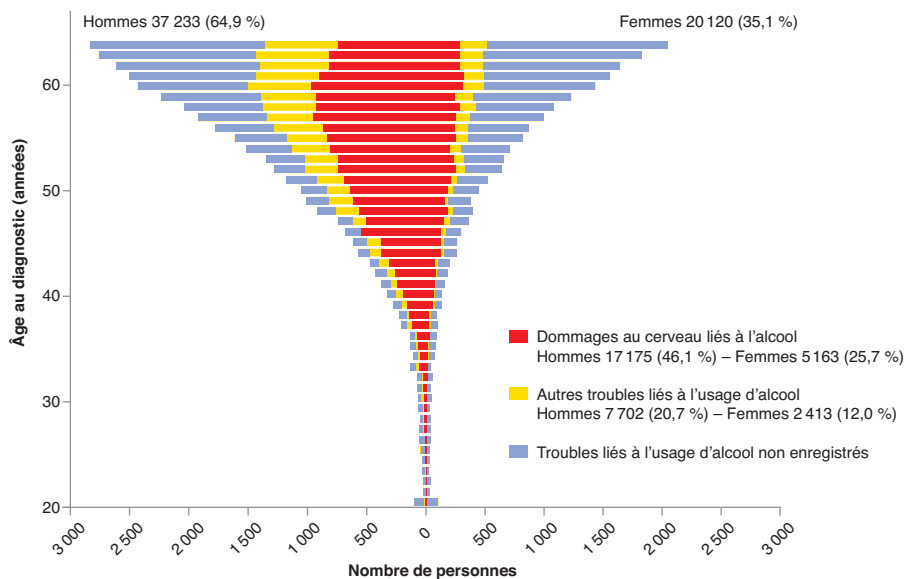


Figure 4 : Démence attribuée à l'alcool et autre dépendance à l'alcool identifiées selon le sexe et l'âge des individus hospitalisés avec une maladie d'Alzheimer et autres démences avant 65 ans (PMSI 2008-2013) (Schwarzinger et coll., 2018a)

Nous avons repris l'étude de cohorte précédente (Schwarzinger et coll., 2018a) en ajoutant l'hépatite C chronique aux facteurs de risque présentés. En analyse univariée, l'hépatite C chronique est associée significativement au risque de démence (homme : *hazard ratio* 1,5 [1,4-1,6] ; femme : 1,2 [1,1-1,3]). Cependant, l'hépatite C chronique est plus fréquente chez les individus dépendants à l'alcool et son effet sur le risque de démence disparaît en analyse multivariée (homme : *hazard ratio* ajusté 0,9 [0,9-1,0] ; femme : 0,9 [0,9-1,0]). L'inversion de l'effet (*hazard ratio* inférieur à 1) suggère plutôt que les patients sont mieux pris en charge.

Conclusion : la grande illusion du « *French paradox* »

Les politiques de santé se nourrissent d'études épidémiologiques mais aussi de croyances populaires. Dans le cas particulier de la lutte contre l'alcoolisme, tout converge pour continuer à ne rien faire en France (*Huffington Post*, 23/02/2018). Depuis l'identification des effets bénéfiques de l'alcool sur la maladie coronaire en 1980 (c'est-à-dire le « *French paradox* ») (Ducimetière et coll., 1980), les autres effets délétères de la consommation excessive d'alcool ont été progressivement lessivés par l'épidémiologie moderne à la

faveur de découvertes scientifiques (infections virales, sciences omiques...) déchargées de toute responsabilité individuelle. Pour des raisons sociales, culturelles et économiques, le débat aujourd'hui porte essentiellement sur les effets « résiduels » de l'alcool sur la santé et le seuil statistique définissant une consommation excessive d'alcool, mais finalement à risque de quoi ?

La consommation moyenne d'alcool est estimée en France parmi les plus élevées des pays à haut revenu : 4,9 verres par jour pour un homme et 2,6 pour une femme en 2016 (GBD Alcohol Collaborators, 2018). Il est donc attendu que la dépendance à l'alcool soit un problème fréquent en France. L'étude QalyDays documente que la dépendance à l'alcool constitue un véritable fléau sanitaire en France, par le nombre (environ 1 million d'individus hospitalisés sur la période 2008-2013) et les effets délétères majeurs sur la santé qui lui sont associés. Si l'étude QalyDays retrouve que la dépendance à l'alcool est associée à une réduction du risque de maladie coronaire, elle documente surtout que la dépendance à l'alcool conduit à une réduction dramatique de l'espérance de vie, bien au-delà de ce qui est mesurable pour le tabagisme.

Seule une minorité des individus dépendants à l'alcool sont hospitalisés en centre hospitalo-universitaire. Inconnus de la science, les études de cas présentées suggèrent que leur poids limite considérablement le transfert des avancées scientifiques dans la population générale. Sans lutte active contre l'alcoolisme, il semble illusoire que la guérison de l'hépatite C chronique permette de réduire la demande de transplantation hépatique en population générale. Sans prise en compte de la consommation excessive d'alcool, il semble illusoire que la médecine prédictive (génomique) permette d'améliorer la prise en charge de la démence en population générale. À l'heure des données massives de santé, cette étude suggère finalement que la France est dotée de tous les moyens nécessaires pour mettre en place des politiques de santé fondées sur des preuves épidémiologiques en vie réelle. Le « *French paradox* » de nos jours, c'est continuer de ne rien faire.

RÉFÉRENCES

- Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, *et al.* Smoking and mortality: beyond established causes. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 631-40.
- Christensen AI, Ekholm O, Gray L, *et al.* What is wrong with non-respondents ? Alcohol-, drug- and smoking-related mortality and morbidity in a 12-year follow-up study of respondents and non-respondents in the Danish health and morbidity survey. *Addiction* 2015 ; 110 : 1505-12.

Ducimetière P, Richard JL, Cambien F, *et al.* Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen. Comparisons between Paris prospective study, Seven countries Study, and Pooling project. *Lancet* 1980 ; 1 : 1346-50.

Gbd Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018 ; 392 : 1015-35.

Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, *et al.* Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014 ; 349 : g4164.

Huffington Post. Loi Evin : Macron « boit du vin le midi et le soir » et ne veut pas qu'on « emmerde les Français » (https://www.huffingtonpost.fr/2018/02/23/loi-evin-macron-boit-du-vin-le-midi-et-le-soir-et-ne-veut-pas-quon-emmerde-les-francais_a_23369066/). 23/02/2018.

Jousilahti P, Salomaa V, Kuulasmaa K, *et al.* Total and cause specific mortality among participants and non-participants of population based health surveys: a comprehensive follow up of 54 372 Finnish men and women. *J Epidemiol Community Health* 2005 ; 59 : 310-5.

Millwood IY, Walters RG, Mei XW, *et al.* Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019 ; 393 : 1831-42.

Oriolo G, Egmond E, Marino Z, *et al.* Systematic review with meta-analysis: neuroimaging in hepatitis C chronic infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 47 : 1238-52.

Paille F, Reynaud M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation. *Bull Épidemiol Hebd* 2015 ; 24-25 : 440-8.

Rehm J, Allamani A, Aubin HJ, *et al.* People with alcohol use disorders in specialized care in eight different European countries. *Alcohol Alcohol* 2015a ; 50 : 310-8.

Rehm J, Anderson P, Barry J, *et al.* Prevalence of and potential influencing factors for alcohol dependence in Europe. *Eur Addict Res* 2015b ; 21 : 6-18.

Rehm J, Gmel GE, Sr, Gmel G, *et al.* The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update. *Addiction* 2017 ; 112 : 968-1001.

Rehm J, Hasan OSM, Black SE, *et al.* Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimer's Res Ther* 2019 ; 11 : 1.

Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, *et al.* Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010 ; 29 : 437-45.

Schwarzinger M, Baillot S, Yazdanpanah Y, *et al.* Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008-2013: a nationwide retrospective cohort study. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 454-61.

Schwarzinger M, Pollock BG, Hasan OSM, *et al.* Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health* 2018a ; 3 : e124-32.

Schwarzinger M, Rehm J, Mallet V. "Who killed JR": Chronic hepatitis C or alcohol use disorders? *J Hepatol* 2018b ; 68 : 1098-9.

Stockwell T, Zhao J, Panwar S, *et al.* Do "moderate" drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Studs Alcohol Drugs* 2016 ; 77 : 185-98.

Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nat Rev Neurol* 2011 ; 7 : 284-94.