

Le pelliculage

*C'est plus
qu'une peinture.*

L'enrobage des médicaments est une pratique qui date d'un millier d'années environ : les médecins arabes «peignaient les pilules» à l'aide du mucilage de graines de l'Herbe-aux-puces *Plantago psyllium*. Toutefois, le grand-père des procédés d'enrobage modernes, l'enrobage des dragées dans du sucre, ne s'introduisit en pharmacie qu'au milieu du XIX^e siècle.

Cet enrobage a plusieurs avantages : il améliore l'aspect des médicaments ; il masque leur goût ou leur odeur éventuellement déplaisants ; et il allonge leur conservation. Néanmoins, même quand l'enrobage au sucre était à son apogée, les laboratoires pharmaceutiques en étaient insatisfaits, parce que l'opération était longue : il fallait environ une semaine pour enrober un lot de médicaments.

Au cours des années 1950, les pharmaciens cherchèrent donc une nouvelle façon d'enrober. Le procédé qu'ils ont mis au point est le pelliculage. Bien plus rapide, ce nouveau procédé avait toutefois des inconvénients : notamment les matières formant le film devaient être dissoutes dans des solvants organiques, qui étaient inflammables et parfois toxiques. C'est seulement aujourd'hui que le pelliculage s'impose, pour deux raisons principales : d'une part, les systèmes modernes de pelliculage utilisent de l'eau comme solvant ; d'autre part, des frelatages d'analgésiques vendus sous la forme de capsules, aux États-Unis, dans les années 1980, ont conduit à la promulgation de lois qui imposent le procédé de pelliculage.

Qu'est-ce, au juste, qu'un pelliculage ? C'est une opération qui s'apparente au dépôt de «peinture comestible» sur des comprimés, des capsules, des micro-granules ou même des cristaux. Des agents filmogènes (des polymères celluloseux tels que l'hydroxypropylméthylcellulose ou la méthylcellulose) sont dissous dans l'eau, et pulvérisés par des pistolets à peinture sur des médicaments déposés dans une turbine chauffée ; l'évaporation de

l'eau laisse un film sur les médicaments qui sont brassés par la turbine.

Cette description est toutefois insuffisante, car les pharmaciens ont profité de la présence des films d'enrobage pour améliorer l'efficacité des médicaments : les nouveaux revêtements ralentissent la libération des principes actifs ou minimisent les irritations gastriques par certains médicaments anti-inflammatoires ou anti-épileptiques, par exemple.

Avec les progrès de la galénique, les pharmaciens ont cherché des systèmes d'enrobage qui faciliteraient la prise orale de médicaments qui n'étaient naguère administrés que par des moyens invasifs, tels l'injection parentérale.

Aujourd'hui on explore la libération intestinale, où le pelliculage gastrorésistant (par exemple, du polyacétophthalate de vinyle) n'est dissous que dans les intestins, de sorte que les principes actifs libérés ne sont pas dégradés. Dans la libération «colonique», d'autre part, l'administration de médicaments tels que l'insuline est assistée par les micro-organismes qui colonisent le colon : ils dissocient le film autour des médicaments quand ces derniers se trouvent dans un environnement où les principes actifs sont libérés sans risque de dégradation.

À l'approche du troisième millénaire, la production de médicament devient de plus en plus stricte ; le pelliculage, également, doit s'effectuer dans des conditions de plus en plus propres. On demande aux films d'enrobage des propriétés nouvelles, et les ingénieurs cherchent à rendre rationnel le pelliculage, qui est longtemps resté un art.

Quels objectifs visent-ils ? L'examen des développements passés montre que les progrès ont été lents, jusqu'à ce jour. Naturellement le pelliculage est beaucoup plus efficace que naguère, moins polluant et bien plus automatique. At-on atteint les limites techniques ? Sans doute pas : on recherche notamment des procédés continus (le procédé actuel traite des lots) applicables à de gros tonnages. En outre, alors que le procédé actuel enrobe tous les comprimés d'un lot de la même façon, on cherche à obtenir des enrobages personnalisés pour chaque comprimé, afin de distinguer des comprimés différents commercialisés ensemble, par exemple.

Stuart PORTER,
Société Colorcon



Pour revêtir les médicaments d'un film protecteur ou actif, on pulvérise une solution d'un polymère dans une turbine chauffée où les médicaments sont brassés.

Colorcon

Les médicaments et l'alcool

CATHERINE GIRRE • GUY THOMAS

En présence d'alcool, les effets de certains médicaments sont modifiés : ils deviennent inefficaces, toxiques ou dangereux. Inversement, quelques traitements modifient la concentration de l'alcool dans le sang.

Le vin, la bière, le whisky ont des effets positifs sur la convivialité, mais ils interagissent aussi avec les médicaments. L'une de ces interactions a valu à un ancien secrétaire du président George Bush une transplantation hépatique et une indemnité de quelque 50 millions de francs. Selon le magazine *Time*, M. Benedi avait l'habitude de consommer du vin au dîner. Victime d'une grippe, il la traita par du paracétamol, aux doses recommandées par la notice, et cessa de boire du vin.

Au bout de quelques jours de ce traitement, M. Benedi souffrait d'une insuffisance hépatique grave et devait subir une greffe de foie. Ses avocats ont attaqué le fabricant du paracétamol pour imprécisions dans la rédaction de la notice d'utilisation du médicament. Le fabricant a soutenu que M. Benedi avait été victime d'une hépatite virale. La bataille juri-

dique déclenchée par cette mésaventure révèle la complexité des interactions entre l'alcool et les médicaments, et nous expliquerons l'origine de ces troubles hépatiques.

L'alcool, ou éthanol, peut modifier l'activité de certains médicaments ou potentialiser leur toxicité ; inversement, certains médicaments peuvent modifier les effets de l'éthanol, ou sa concentration sanguine.

Que devient un médicament, l'alcool ou toute autre substance ingérée ? En général, le principe actif est libéré au contact des sucs gastriques et intestinaux. Puis une fraction diffuse vers le sang à travers la muqueuse digestive (la paroi de l'estomac ou de l'intestin) et gagne le foie, où la molécule active est partiellement dégradée. Enfin, le principe actif atteint la circulation sanguine générale.

Ainsi, l'action d'un médicament dépend de sa vitesse d'absorption et de la quantité qui atteint le sang (plus un médicament est rapidement absorbé, plus vite il agit) et du nombre de récepteurs disponibles. Un médicament agit par l'intermédiaire de récepteurs : quand il agit sur un seul type de récepteurs, il ne déclenche que l'effet recherché.

Cette situation, optimale, est rare, et de nombreux médicaments agissent sur plusieurs types de récepteurs, déclenchant des effets variés, parfois indésirables, que l'on nomme effets latéraux. Or, l'alcool peut perturber tous les paramètres qui déterminent l'action d'un médicament : sa vitesse d'absorption,



sa vitesse de dégradation, la disponibilité de ses récepteurs, etc. Comment détermine-t-on les interactions entre l'alcool et les médicaments ?

Les interactions pharmacologiques entre l'éthanol et un médicament donné sont étudiées chez des volontaires sains auxquels on administre soit le médicament seul, soit de l'éthanol seul, soit le médicament en association avec de l'éthanol ; ces personnes subissent ensuite divers tests qui évaluent la psychomotricité, la vigilance, les performances intellectuelles ou encore l'aptitude à conduire. Simultanément, on prélève du sang, afin de mesurer les concentrations du médicament et de l'alcool. Ensuite, on compare les résultats dans les différentes conditions expérimentales.

Certaines interactions dites pharmacocinétiques, modifient les concentrations sanguines du médicament ou d'un de ses métabolites ; d'autres, dites pharmacodynamiques, en modifient l'activité sans agir sur les concentrations. Il y a interaction quand l'alcool et le médicament ont des cibles communes : quand il s'agit de récepteurs localisés dans le système nerveux central, les interactions sont pharmacodynamiques ; quand il s'agit d'enzymes intervenant dans le métabolisme de l'une ou l'autre des deux substances, les interactions sont pharmacocinétiques. Des phénomènes d'inhibition, de compétition ou de coopération peuvent se produire sur les cibles communes.

Alcool, médicaments et somnolence

Les effets de l'alcool dépendent, d'une part, de la quantité d'éthanol qui passe dans le sang et, d'autre part, de la vitesse de ce passage. Examinons, par exemple, le cas d'une absorption simultanée d'alcool et de certains anxiolytiques, les benzodiazépines.

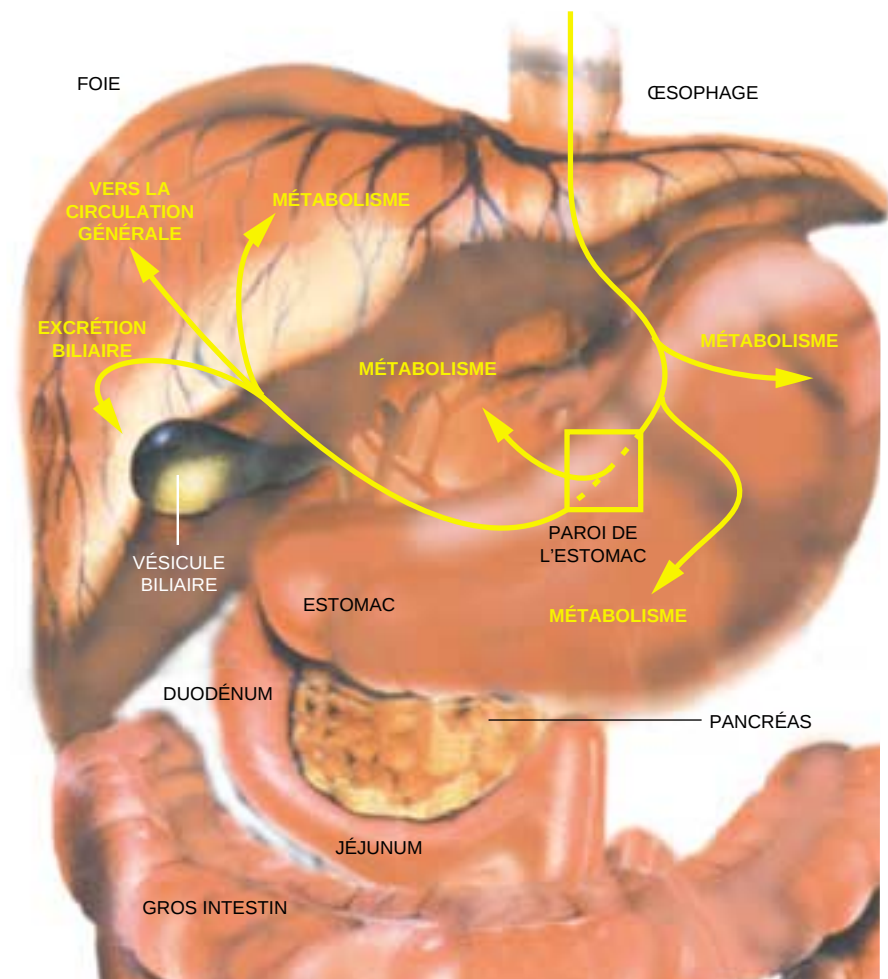
Du point de vue pharmacologique, l'alcool est un déprimeur du système nerveux central : il est responsable de somnolence, de sédation et, à fortes doses, il peut même entraîner un coma. Cette dépression centrale est précédée par une phase d'euphorie et d'excitation psychomotrice : c'est l'ébriété. Beaucoup de médicaments exercent aussi un effet déprimeur sur le système nerveux, que cet effet soit recherché ou indésirable.

L'éthanol et certains médicaments tranquillisants ou sédatifs, tels les benzodiazépines et les barbituriques, agissent sur le système nerveux central par l'intermédiaire d'un neuromédiateur, l'acide gamma-amino-butérique, le GABA. Ce neuromédiateur agit sur un récepteur composé de quatre sous-unités et commandant l'ouverture d'un canal chlore neuronal : parce qu'il contrôle la sortie des ions chlorures des neurones, ce canal régule la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de la membrane des neurones. Or, cette différence de potentiel contrôle les émissions d'influx nerveux : quand la différence de potentiel est élevée, les messages sont bloqués.

On peut comparer cette différence de potentiel à un mur que les messages ne peuvent franchir quand il est trop élevé. Comme les messages nerveux sont bloqués, les neurones sont au

repos : les médicaments qui augmentent la différence de potentiel membranaire ont un effet sédatif.

Les benzodiazépines (ou les barbituriques) et l'alcool ont le même effet déprimeur. Leur utilisation concomitante majore les effets sédatifs des deux produits : quand les doses sont trop élevées, l'inhibition de la transmission des messages nerveux peut atteindre les centres respiratoires : des doses élevées de benzodiazépines et d'alcool entraînent une dépression respiratoire. Même à des doses modérées, on constate des troubles de la vigilance, de l'attention et de la concentration, qui augmentent les risques au cours de la conduite automobile et lors des activités de travail ou de loisir exigeant attention et vigilance. Tous les déprimeurs du système nerveux central – les sédatifs, les tranquillisants, les hypnotiques – présentent



1. L'ALCOOL et les médicaments sont partiellement dégradés dans l'estomac et dans le foie, avant de passer dans le sang. L'administration simultanée d'alcool et de médicaments modifie parfois la proportion d'alcool qui passe dans le sang et celle des substances thérapeutiques qui atteignent les organes cibles à traiter.

La modélisation des interactions pharmacologiques

Comment peut-on caractériser mathématiquement les interactions entre l'éthanol et les médicaments? Les effets aigus de l'absorption d'alcool sont étudiés au cours de protocoles expérimentaux où l'on administre à des volontaires sains le médicament seul, l'alcool seul, puis les deux produits. Ces volontaires subissent divers tests d'évaluation de leur psychomotricité, de leur vigilance ou de leurs performances intellectuelles.

Les pharmacologues établissent d'abord des courbes de l'effet produit sur un organisme en fonction de la dose d'une seule substance (soit le médicament, soit l'alcool). Ces courbes sont généralement strictement croissantes, l'effet augmentant avec la dose.

Les représentations des effets de deux substances sont plus complexes : l'analogue de la courbe effet-doses obtenue avec une substance unique est une surface qui représente l'intensité de l'effet produit par l'administration simultanée de deux substances en fonction de leurs doses ou concentrations respectives. On peut aussi décrire le relief de la surface effet-doses par un réseau de courbes de niveau, chacune correspondant à une intensité d'effet déterminée. Ce réseau se nomme un isobologramme, chacune des courbes qui le constitue étant une isobole.

On admet que deux substances présentent une interaction pharmacologique quand l'effet résultant de leur association est différent de la somme de leurs effets quand elles sont administrées séparément. Quand l'effet résultant d'une association est égal à la somme des effets propres, on dit que l'association est additive ; quand l'effet est supérieur, l'association est synergique ; quand l'effet est inférieur, l'association est antagoniste. On différencie aisément sur un isobologramme une association additive (les isoboles sont des droites parallèles), d'une association synergique (les isoboles sont concaves), d'une association antagoniste (les isoboles sont convexes).

Toutefois, pour une substance unique, la courbe effet-doses n'est généralement pas une droite : elle a plutôt une

allure dite sigmoïde. Après une zone quasi horizontale (l'effet est insignifiant lorsque les doses sont trop faibles), la courbe devient presque rectiligne, puis elle s'infléchit et tend vers une asymptote. Par conséquent, l'administration d'une dose double n'entraîne pas toujours un effet double, sauf dans la zone quasi rectiligne. Cette non-linéarité sous-entend, du point de

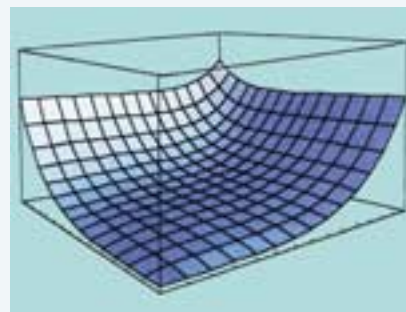
vue mathématique, que la substance interagit avec elle-même. Quelle est la signification d'une telle courbe du point de vue physiologique?

Considérons, par exemple, une substance qui agit sur un type spécifique de récepteurs : l'effet de la substance thérapeutique se manifeste seulement après qu'un nombre suffisant de récepteurs est occupé (c'est la partie A de la courbe) ; ensuite l'effet thérapeutique se déclenche et il est d'autant plus intense que le nombre de récepteurs occupés est important (c'est la partie B de la courbe) ; enfin, quand tous les récepteurs disponibles sont occupés, une augmentation de la dose de médicament reste sans effet, car les molécules thérapeutiques ne trouvent plus de sites libres où se fixer (c'est la partie C de la courbe).

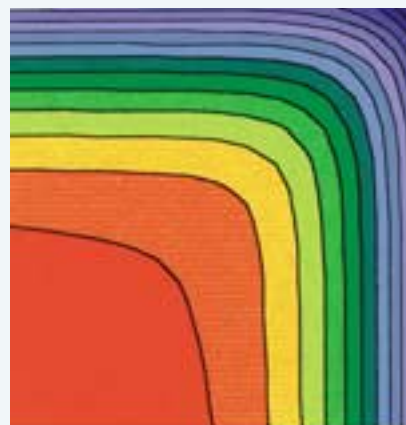
Le transport de l'oxygène dans le sang illustre bien la possibilité d'«auto-réactions» correspondant à la partie A de la courbe effet-doses : la fixation d'une première molécule d'oxygène sur l'hémoglobine produit une modification de la configuration de cette molécule, modification qui favorise la fixation ultérieure d'une autre molécule d'oxygène. Ainsi, la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine n'est pas directement proportionnelle à la concentration en oxygène.

Toutefois, comme on admet que, du point de vue pharmacologique, l'association d'une substance avec elle-même est, par définition, additive, on réalise un changement d'unités (ou de variables) sur les doses qui vise à linéariser la courbe effet-doses.

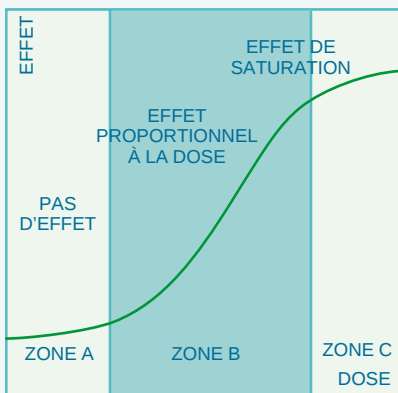
Lors de l'administration simultanée de deux substances, on obtient non plus une courbe, mais une surface effet-doses. Comment s'assure-t-on que l'association de deux substances n'est pas additive, autrement dit que l'on ne peut pas transformer cette surface en un plan? En pratique, on vérifie qu'aucun des changements de variable usuels sur les doses ne transforme cette surface en un plan, ou encore le réseau d'isoboles en un réseau de droites parallèles.



SURFACE EFFET-DOSES d'une association antagoniste entre un médicament et l'alcool.



RÉSEAU D'ISOBILES obtenues en coupant une surface effet-doses antagoniste par des plans parallèles au plan de base.



LA COURBE EFFET-DOSES d'un médicament que l'on administre seul a souvent une allure sigmoïde : soit la dose est trop faible pour déclencher un effet (zone A), soit l'effet est quasi proportionnel à la dose (zone B), soit l'effet reste constant, même si l'on continue à augmenter les doses (zone C).

les mêmes risques, notamment une potentialisation de l'effet sédatif, quand ils sont associés à l'alcool.

Certains médicaments ont des effets sédatifs indésirables qui accompagnent l'effet principal du produit. C'est le cas des antihistaminiques, utilisés contre les réactions allergiques, de certains myorelaxants, antalgiques ou antidépresseurs. Comme pour les tranquillisants, l'absorption simultanée d'un de ces médicaments avec de l'alcool, même à dose modérée, entraîne une diminution de la vigilance.

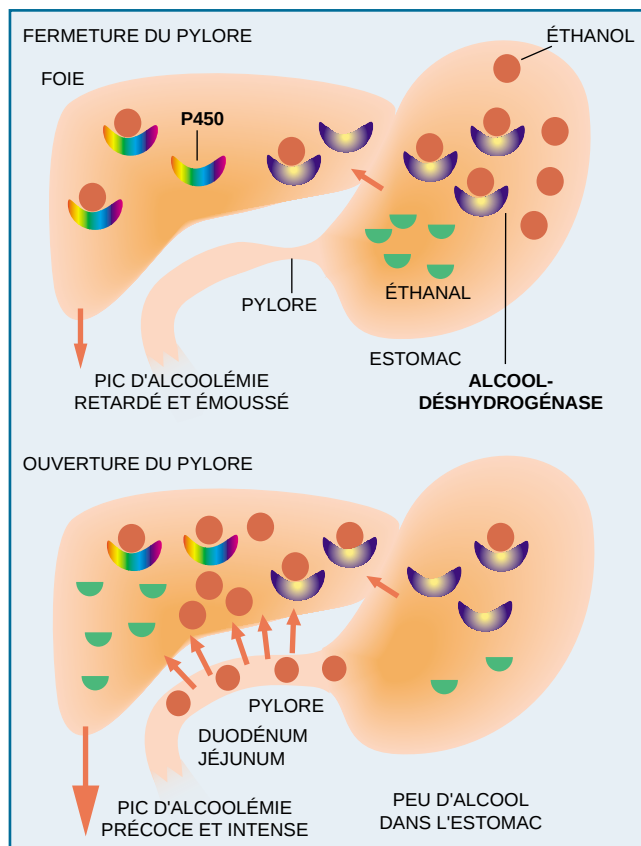
Vidange gastrique et alcoolémie

L'alcool contenu dans le sang agit sur le système nerveux central, et certains médicaments potentialisent cette action ; comment passe-t-il dans le sang ? L'éthanol est une petite molécule qui est facilement absorbée par la muqueuse digestive. Lors de l'ingestion d'alcool, environ 80 pour cent de la quantité ingérée est absorbée, au niveau intestinal, par le duodénum (la partie du tube digestif qui suit l'estomac) et par le jéjunum (après le duodénum). La fonction pylorique qui commande la vidange gastrique peut réguler l'absorption de l'éthanol : plus la vidange gastrique est rapide, plus l'alcool passe rapidement dans le duodénum, et son effet est à la fois plus intense et plus précoce : il stagne peu dans l'estomac et y est peu dégradé.

Ainsi, des médicaments qui accélèrent la vidange gastrique, par exemple les médicaments utilisés pour lutter contre le mal des transports, avancent l'apparition du pic d'éthanol dans le sang. Au contraire, les médicaments qui s'opposent à l'ouverture du pylore retardent l'apparition de l'alcool dans le sang ; ainsi, les antidépresseurs dits tricycliques (ces antidépresseurs ont des effets anticholinergiques qui

inhibent la contraction des muscles lisses et, par conséquent, l'ouverture du pylore).

Les alcools forts – ceux dont la concentration en alcool est supérieure à 20° – déclenchent un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et peuvent ainsi favoriser l'absorption des médicaments directement par la paroi gastrique. C'est le cas des médicaments acides, tels l'aspirine, les barbituriques, et de certains anti-inflammatoires. En effet, les substances chimiques sont d'autant mieux absorbées par les membranes biologiques qu'elles sont peu ionisées. Or, les substances acides sont peu ionisées en milieu acide, donc dans l'estomac : elles sont facilement absorbées par la paroi gastrique.



2. LA CONCENTRATION D'ALCOOL DANS LE SANG, pour une même quantité absorbée, dépend de divers facteurs, notamment de la rapidité de la vidange gastrique. En cas d'ingestion d'alcool fort, ou d'alcool et de certains antidépresseurs (*en haut*), le pylore se ferme, retardant la vidange de l'estomac. L'alcool est alors partiellement dégradé dans l'estomac par l'alcool-déshydrogénase. L'apparition de l'alcool dans le sang est ralentie : le pic de concentration est tardif et peu élevé. Au contraire, en présence de médicaments qui accélèrent la vidange gastrique, l'alcool stagne peu dans l'estomac, passe rapidement dans le duodénum et dans le jéjunum, et traverse la paroi intestinale en grande quantité. Le pic d'alcoolémie est précoce et intense (*en bas*). Après son absorption par la paroi de l'estomac et de l'intestin, l'alcool atteint le foie, où il est en partie dégradé par l'alcool-déshydrogénase et par une enzyme cytochrome P450 ; il atteint alors la circulation générale.

Le rôle de l'alcool-déshydrogénase

L'éthanol est métabolisé en éthanal (acétaldéhyde) par l'alcool-déshydrogénase (ADH), une enzyme contenue dans le foie et dans la muqueuse gastrique et par un cytochrome P450 (le cytochrome P4502E1) présent dans le foie.

Ces enzymes métabolisent partiellement l'alcool avant qu'il n'atteigne la circulation générale. Ce métabolisme est encore nommé effet de premier passage. On vérifie expérimentalement l'existence de l'effet de premier passage en mesurant les concentrations sanguines en alcool : quand on administre l'alcool par voie orale, la concentration sanguine en alcool est inférieure à celle que l'on

enregistre quand la même quantité d'alcool est injectée par voie intraveineuse.

Pour l'éthanol, environ 20 pour cent de la dose ingérée serait dégradée par le métabolisme de premier passage. La proportion de molécules métabolisées lors du premier passage varie notablement selon les substances. Certaines sont même métabolisées totalement lors du premier passage, ce qui exclut toute administration par voie orale (la concentration de produit actif dans le sang est alors nulle).

Ainsi, l'éthanol est partiellement absorbé au niveau de l'estomac, dont la muqueuse contient de l'alcool-déshydrogénase responsable d'un métabolisme de premier passage gastrique.

Certains médicaments, qui inhibent l'enzyme alcool-déshydrogénase, diminuent l'effet de premier passage. La dégradation étant moindre, la quantité d'alcool atteignant le sang est supérieure : l'éthanolémie augmente. C'est le cas de la cimétidine, de la ranitidine et de la nizatidine, qui sont des inhibiteurs des récepteurs H_2 de l'histamine et que l'on utilise dans le traitement des ulcères gastriques. Toutefois, si l'inhibition de l'alcool-déshydrogénase a été vérifiée *in*

QUELQUES EXEMPLES D'INTERACTIONS

Augmentation des effets de l'alcool ou de sa concentration lors d'un traitement :

Lors de l'association avec des anxiolytiques (les benzodiazépines).

Lors d'un traitement par des substances qui accélèrent la vidange gastrique (les médicaments qui inhibent le mal des transports).

Lors d'un traitement par des inhibiteurs de l'alcool-déshydrogénase (les inhibiteurs des récepteurs H_2 de l'histamine ou la chlorpromazine).

Conséquence d'une consommation d'alcool sur divers traitements :

L'effet dépressur des benzodiazépines sur le système nerveux central est exacerbé.

Les inhibiteurs de l'aldéhyde-déshydrogénase entraînent une accumulation d'éthanal qui déclenche des malaises.

Le paracétamol devient parfois inefficace et toxique pour le foie.

L'isoniazide, un antituberculeux, devient toxique.

vitro, les conséquences sur l'éthanolémie de cette inhibition restent controversées *in vivo*.

Certains pharmacologues ont comparé les éthanolémies obtenues chez des sujets traités par les inhibiteurs des récepteurs H_2 de l'histamine et chez les mêmes sujets non traités : la concentration en éthanol augmente chez les sujets traités. Certains résultats sont toutefois contradictoires, et l'on propose plusieurs hypothèses pour expliquer cette discordance. D'abord, tous les inhibiteurs des récepteurs H_2 de l'histamine ne semblent pas inactiver l'alcool-déshydrogénase avec la même intensité. Ensuite, ces médicaments modifieraient à la fois la vidange gastrique et l'intensité de l'absorption de l'éthanol par la paroi de l'estomac, compensant ainsi l'inhibition de l'alcool-déshydrogénase.

De surcroît, il existe des variations d'origine génétique de l'enzyme alcool-déshydrogénase. Le gène de l'alcool-déshydrogénase existe sous plusieurs formes, qui codent des enzymes dont l'activité varie et que les médicaments inhibent plus ou moins. On dit qu'il existe un polymorphisme de l'enzyme alcool-déshydrogénase, lequel a pour conséquence macroscopique une inégalité des personnes face au métabolisme de l'alcool et des médicaments. Ce polymorphisme existe aussi pour certains éléments d'autres classes d'enzymes sur lesquelles nous reviendrons, les cytochromes P450 et la N-acétyltransférase.

Enfin, la quantité d'éthanol ingérée semble jouer un rôle : pour des doses inférieures à 0,15 gramme par kilogramme de poids corporel, l'absorption d'inhibiteurs des récepteurs H_2 de l'histamine entraînerait une augmentation de l'éthanolémie, tandis que des doses supérieures à 0,3 gramme par

kilogramme ne semblent pas modifier cette concentration d'alcool dans le sang (sans doute en raison d'une saturation des capacités de métabolisation).

L'alcool-déshydrogénase est, chez les buveurs occasionnels, la principale enzyme du métabolisme de l'éthanol. Elle est présente dans la muqueuse gastrique, mais elle est surtout abondante dans le foie ; elle y est la source d'interactions médicamenteuses.

Compétition entre alcool et médicament

L'alcool-déshydrogénase est, par exemple, responsable de la première étape de l'oxydation de deux médicaments extraits de la digitale : la digitoxine et la digoxine. L'enzyme dégrade à la fois l'éthanol et ces médicaments, de sorte qu'il y a une compétition entre l'enzyme, l'éthanol et les médicaments : quand un de ces médicaments est administré à un patient qui consomme de l'alcool, l'enzyme est en quantité insuffisante pour dégrader à la fois le médicament et l'alcool, de sorte que la concentration en médicament augmente dans le sang. Un autre médicament, un neuroleptique, la chlorpromazine, inhibe l'alcool-déshydrogénase de sorte que son administration, avec de l'éthanol, entraîne une augmentation de l'éthanolémie.

Les interactions avec l'alcool-déshydrogénase ne sont pas toujours néfastes, et on les utilise par exemple pour traiter des intoxications par des alcools différents de l'éthanol, notamment par l'éthylène glycol (un antigel) et par le méthanol (un solvant) : dans le foie, ces deux alcools sont métabolisés en aldéhydes par l'alcool-déshydrogénase, puis en acides (respectivement l'acide

formique et l'acide oxalique) par l'aldéhyde-déshydrogénase. Ces produits de dégradation sont plus toxiques que ceux de l'éthanol.

On traite les intoxications par l'éthylène-glycol et par le méthanol en bloquant ces réactions métaboliques, c'est-à-dire en évitant la production des aldéhydes, donc des acides toxiques. Pour ce faire, on sature l'alcool-déshydrogénase par l'éthanol, en donnant de l'alcool à boire à la personne intoxiquée : l'éthanol ayant une affinité pour l'alcool-déshydrogénase supérieure à celle des deux autres alcools, il interagit préférentiellement avec l'enzyme, de sorte que les aldéhydes des deux autres alcools ne sont pas produits. On peut soit empêcher l'alcool-déshydrogénase d'agir sur le méthanol ou sur l'éthylène glycol en lui fournissant un autre substrat (l'éthanol), soit la bloquer totalement en administrant un inhibiteur de cette enzyme, le 4-méthyl-pyrazole.

Les cytochromes P450

D'autres enzymes interviennent dans le foie, notamment les cytochromes. Les cytochromes P450 sont des enzymes qui, dans l'organisme, assurent les réactions d'oxydation ; on en a isolé plus de 500. Les cytochromes assurent la biotransformation des médicaments, mais aussi de substances telles que la caféine, les pesticides ou les hormones. Sous l'influence de divers agents, leur activité augmente diminue, ou disparaît. Le cytochrome qui participe au métabolisme des alcools est le cytochrome P4502E1.

Si la concentration totale en cytochromes P450 est quasi constante chez tous les individus, les concentrations de chaque entité varient notablement d'une personne à l'autre. Ces enzymes, plus ou moins actives selon les personnes, sont parfois responsables de l'inefficacité d'un traitement (quand l'enzyme de dégradation est trop concentrée ou trop active) ou d'intoxications (par production de métabolites toxiques). Le patrimoine génétique et certains facteurs extérieurs, telle la consommation de tabac ou d'alcool, sont responsables des variations interindividuelles de l'efficacité des cytochromes P450.

Ainsi, l'éthanol semble avoir des effets opposés sur le cytochrome

P4502E1, selon que l'on considère une alcoolisation aiguë ou une alcoolisation chronique. En fait, les effets observés résultent de deux mécanismes d'action différents que nous allons examiner.

Le cytochrome P4502E1 est partiellement responsable de l'oxydation des alcools en aldéhydes. Cette voie d'oxydation des alcools est secondaire chez les buveurs occasionnels (l'oxydation est ici essentiellement assurée par l'alcool-déshydrogénase). Au contraire, cette voie devient prépondérante chez les éthyliques chroniques, car le cytochrome P4502E1 est activé par l'éthanol.

Toutefois, le cytochrome P4502E1 n'oxyde pas seulement les alcools, mais aussi les cétones, les solvants halogénés, des produits anesthésiques (tels l'enflurane et l'halothane), divers médicaments (la phénylbutazone, un anti-inflammatoire, et le paracétamol, un antalgique). Étudions les effets apparemment paradoxaux de l'éthanol sur le cytochrome P4502E1 en prenant l'exemple du paracétamol.

L'énigme du secrétaire présidentiel résolue

Chacun dispose d'une quantité donnée d'enzymes. Quand le stock enzymatique sert à métaboliser un produit, il n'est plus disponible pour les autres : il y a une compétition entre les différents produits que transforme l'enzyme, laquelle métabolise de préférence celui pour lequel son affinité est la plus forte.

Ainsi, quand on absorbe, simultanément, une importante quantité d'éthanol métabolisé par le cytochrome P4502E1 et du paracétamol, par exemple, métabolisé par la même enzyme, c'est l'éthanol qui est métabolisé préférentiellement.

Or la dégradation du paracétamol par le cytochrome P4502E1 produit un métabolite toxique, responsable d'hépatites. Aussi l'absorption simultanée de paracétamol et d'éthanol inhibe-t-elle la production du métabolite toxique du paracétamol et la toxicité du médi-



3. L'ABSORPTION DE PARACÉTAMOL ET D'ALCOOL peut avoir des conséquences néfastes, car l'enzyme P4502E1 métabolise à la fois l'éthanol et le paracétamol. Chez une personne qui consomme peu d'alcool et qui absorbe simultanément de l'alcool et du paracétamol, l'enzyme P4502E1, qui a une forte affinité pour l'alcool, dégrade en priorité l'éthanol, mais peu le paracétamol ; elle produit peu du sous-produit toxique du médicament (a). Dans ces conditions, l'alcool «protège» l'organisme, puisque le métabolite toxique est peu abondant. Au contraire, lors d'une consommation chronique d'alcool, l'enzyme P4502E1 est activée. Quand le patient consomme du paracétamol, le médicament est rapidement dégradé : le métabolite toxique, produit en abondance, s'accumule dans le foie, déclenchant une insuffisance hépatique grave (b).

cament est moindre : l'éthanol a alors un rôle «protecteur».

Au contraire, quand il est absorbé de façon chronique, l'éthanol active le cytochrome P4502E1. Quand une personne qui consomme régulièrement des quantités élevées d'éthanol absorbe ponctuellement du paracétamol, celui-ci est rapidement métabolisé. Il en résulte que son effet antalgique dure moins longtemps et que le métabolite toxique est produit plus rapidement. En cas d'absorption de grandes quantités de paracétamol, les capacités de neutralisation du métabolite toxique sont insuffisantes, et des hépatites graves peuvent survenir. Dans l'organisme, le glutathion est l'une des molécules les plus efficaces neutralisant les espèces chimiques toxiques. Il piège les molécules toxiques (métabolites, radicaux libres ou métaux lourds, par exemple) et les transporte activement hors des cellules.

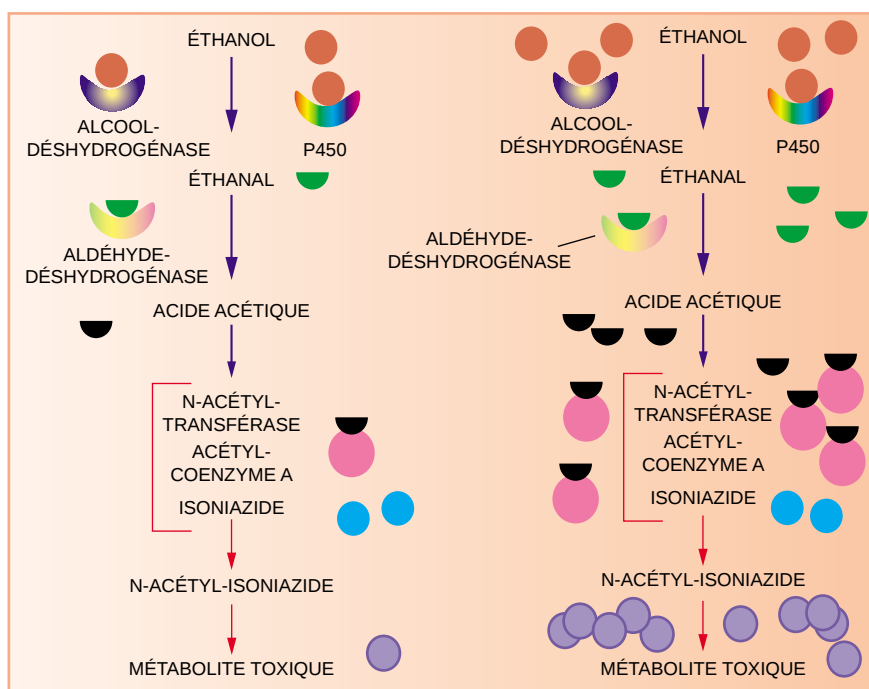
Dans l'exemple cité en introduction, les deux mécanismes se sont vraisemblablement conjugués pour déclencher une insuffisance hépatique grave : on peut supposer que le secrétaire du président des États-Unis buvait régulièrement du vin et que son cytochrome P4502E1 était activé. Au moment du traitement, le métabolite hépato-toxique du paracétamol a été produit en abondance. Par ailleurs, l'interruption simultanée de la consommation d'éthanol n'a plus permis à l'alcool de jouer le rôle protecteur qu'il aurait pu avoir en ralentissant la production du métabolite toxique.

L'activation du cytochrome P4502E1 par l'éthanol a d'autres conséquences en médecine : nous avons souligné que cette enzyme métabolise divers médicaments, notamment des anesthésiques, de sorte que, pour anesthésier une personne dont le cytochrome P4502E1 est activé, il faut des quantités de produit supérieures à la normale. On évalue cette activation en administrant un produit spécifiquement métabolisé par l'enzyme, et en mesurant, au bout d'un certain temps, les proportions respectives du produit et du métabolite ; on compare ces concentrations relatives avec celles que l'on obtient quand le cytochrome n'est pas activé (en l'absence de consommation d'alcool).

Le rôle de l'aldéhyde-déshydrogénase

Nous avons vu que le devenir de l'alcool dans l'organisme est fonction de son absorption et de sa dégradation par diverses enzymes, l'alcool-déshydrogénase, dans l'estomac et dans le foie, et le cytochrome P4502E1, dans le foie. Une autre enzyme intervient également dans la chaîne métabolique de l'éthanol, l'aldéhyde-déshydrogénase. Elle catalyse la transformation des aldéhydes, issues de l'action de l'alcool-déshydrogénase sur les alcools, en acides, par exemple de l'éthanal en acide acétique (l'acide est immédiatement transformé en un acétate).

L'éthanal est un produit toxique qui provoque, lorsqu'il s'accumule, un malaise général avec une sensa-



4. LES MÉCANISMES D'ACÉTYLATION sont modifiés par la consommation d'alcool. Après l'action de diverses enzymes, l'alcool donne de l'acétate intégré sous forme d'acétyl-coenzyme A, une molécule qui fournit des radicaux acétylés. L'acétyl-coenzyme A dégrade notamment l'isoniazide, un antituberculeux, en un produit toxique (à gauche). La consommation d'alcool stimule la production d'acétyl-coenzyme A et les réactions d'acétylation : dans le cas de l'isoniazide, la production du dérivé toxique augmente (à droite).

tion de chaleur, une rougeur du visage, des fourmillements, des céphalées, une asthénie, une tachycardie et une hypotension artérielle pouvant aboutir à un collapsus. Certains médicaments inhibent l'aldéhyde-déshydrogénase, le plus connu étant le disulfiram ou Antabuse®, d'où le nom d'«effet antabuse» donné à cette réaction. En administrant de tels médicaments à des éthyliques chroniques, on déclenche un effet antabuse ; en cas d'absorption d'alcool, cet effet désagréable les aide à poursuivre leur abstinence. D'autres médicaments absorbés avec de l'alcool risquent de provoquer un «effet antabuse» : le céfamandole (un antibiotique), le métronidazole (un antiparasitaire) et des hypoglycémifiants (le chlorpropamide et le tolbutamide).

Acétyleurs lents, acétyleurs rapides

L'acide acétique produit par l'oxydation de l'aldéhyde (quelle que soit la voie enzymatique empruntée) est intégré au cycle de Krebs sous forme d'acétyl-coenzyme A. Cette entité chimique fournit des radicaux acétylés ($\text{CH}_3\text{-CO}$)

dans les réactions catalysées par l'enzyme N-acétyl-transférase.

Ainsi l'isoniazide (un antituberculeux) fixe, au cours de la première étape de sa transformation, un groupe acétyl et donne le N-acétyl-isoniazide, qui est à son tour oxydé en un métabolite toxique. Or, une consommation notable d'éthanol stimule la production d'acétyl-coenzyme A : elle favorise donc les réactions d'acétylation.

Dans le cas de l'isoniazide, cet antituberculeux est dégradé plus rapidement : il est, par conséquent, moins efficace, et le métabolite toxique est

produit plus vite et en plus grande quantité.

De surcroît, il existe une inégalité d'origine génétique, face aux réactions d'acétylation. Ainsi, on constate que 90 pour cent des Japonais sont des «acétyleurs rapides», c'est-à-dire qu'ils métabolisent l'isoniazide plus rapidement que les Européens et les Africains, par exemple.

Le traitement par l'isoniazide d'un patient acétyleur rapide qui ne boit pas d'alcool est peu efficace, mais la production de métabolite toxique est limitée par la quantité d'acétyl-coenzyme A disponible. Au contraire, si cette personne boit de l'alcool, la quantité d'acétyl-coenzyme A croît, l'acétylation de l'isoniazide augmente, et le traitement devient toxique.

Les hommes ne sont pas égaux face aux médicaments. Les laboratoires pharmaceutiques conseillent des posologies moyennées, mais, selon les personnes, certaines doses risquent d'être insuffisantes ou toxiques quand le médicament est dégradé trop rapidement, ou trop élevées quand les enzymes qui dégradent ce médicament sont inefficaces.

Outre les variations d'origine génétique, les facteurs environnementaux, notamment la consommation d'alcool, influent sur l'effet des médicaments dans l'organisme. Pour les prévoir, les pharmacologues essaient de comprendre et de quantifier les interactions entre les médicaments et les facteurs exogènes. Cette connaissance leur permettra d'adapter les doses à chaque patient, minimisant ainsi les effets secondaires et optimisant l'efficacité des traitements.

Catherine GIRRE, professeur de toxicologie, est praticien hospitalier à la clinique toxicologique de l'Hôpital Fernand-Widal. Guy THOMAS, psychiatre à l'Hôpital Saint-Antoine, travaille sur la modélisation des interactions médicamenteuses, dans l'unité INSERM U444.

E. LANE et al, *Effects of Ethanol on Drug and Metabolite Pharmacokinetics*, in *Clinical Pharmacokinetics*, éditions ADIS Press Limited, vol. 10, pp. 228-247, 1985.

C. LIEBER, *Interaction of Alcohol with Other Drugs and Nutrients*, in *Drugs*, éditions ADIS International Limited, vol. 40, suppl. 3, pp. 23-44, 1990.

C. GIRRE et al, *Increased Metabolism of Acetaminophen in Chronically Alcoholic Patients*, in *Alcohol Clin. Exp. Res.* vol. 17, n° 1, pp. 170-173, 1993.

D. ERNOUF, *Interactions alcool-médicaments*, in *Thérapie*, vol. 50, pp.199-202, 1995

J. SLATTERY et al, *The Complex Interaction between Ethanol and Acetaminophen*, in *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 60, pp. 241-246, 1996.

C. LIEBER, *Cytochrome P4502E1 : its Physiological and Pathological Role*, in *Physiological Reviews*, vol. 77, n° 2, pp. 517-545, 1997.

