

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.

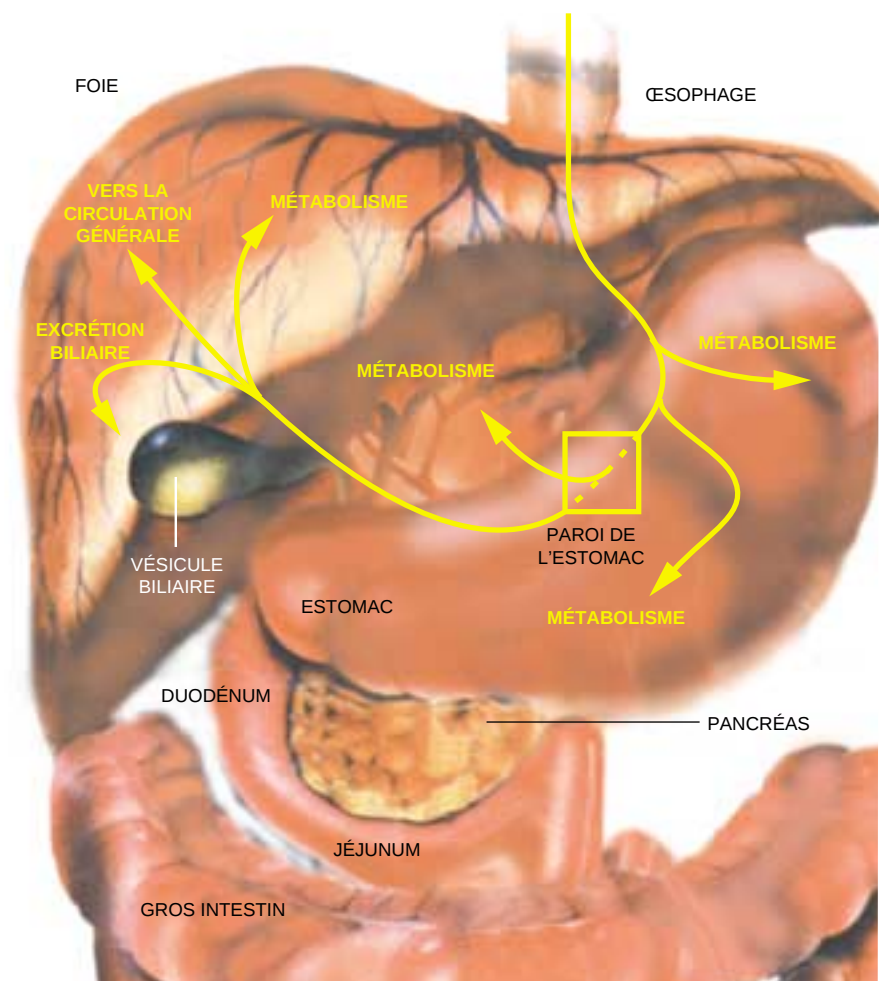
Du point de vue pharmacologique, l'alcool est un déprimeur du système nerveux central : il est responsable de somnolence, de sédation et, à fortes doses, il peut même entraîner un coma. Cette dépression centrale est précédée par une phase d'euphorie et d'excitation psychomotrice : c'est l'ébriété. Beaucoup 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

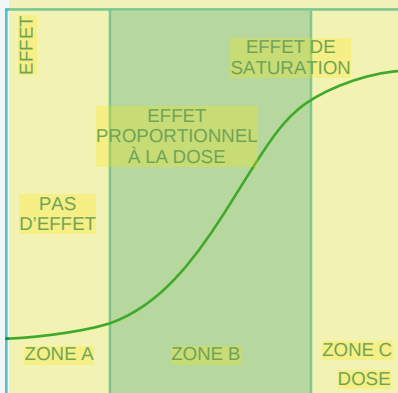
Comment peut-on caractériser mathématiquement les interactions entre l'éthanol et les médicaments? Les effets aigus de l'absorption d'alcool sont étudiés au cours de protocoles expérimentaux où l'on administre à des volontaires sains le médicament seul, l'alcool seul, puis les deux produits. Ces volontaires 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'analogie 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

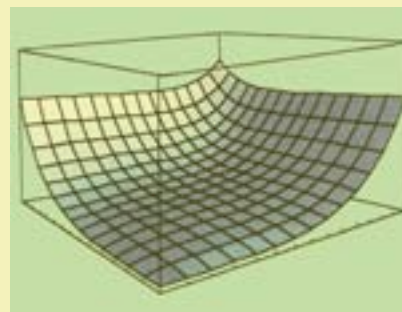


LA COURBE EFFET-DOSES d'un médicament que l'on administre seul a souvent une allure sigmoïde : soit la dose est trop faible pour déclencher un effet (zone A), soit l'effet est quasi proportionnel à la dose (zone B), soit l'effet reste constant, même si l'on continue à augmenter les doses (zone C).

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).

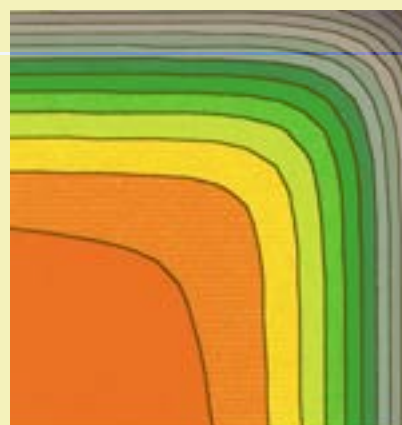


SURFACE EFFET-DOSES d'une association antagoniste entre un médicament et l'alcool.

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.



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

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.

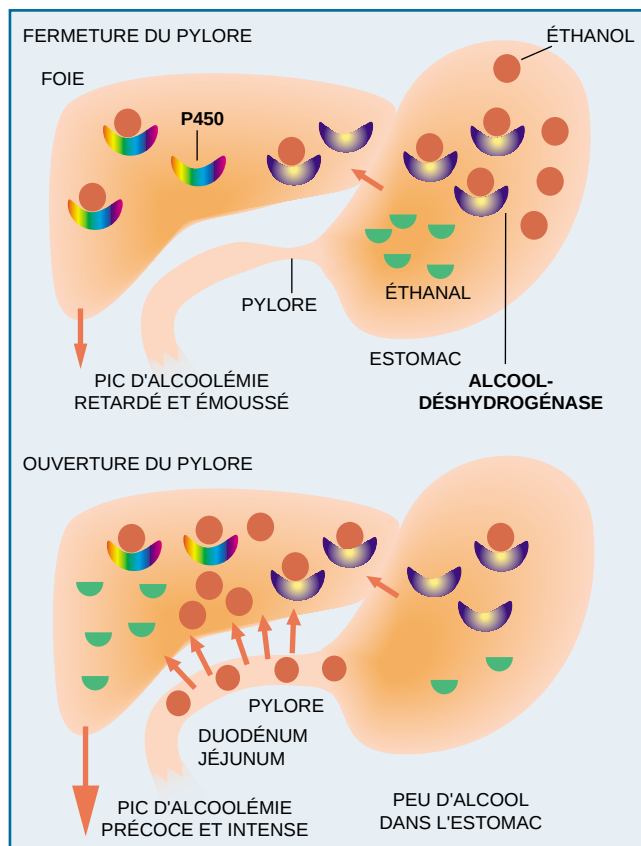
Vidange gastrique et alcoolémie

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*