

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.

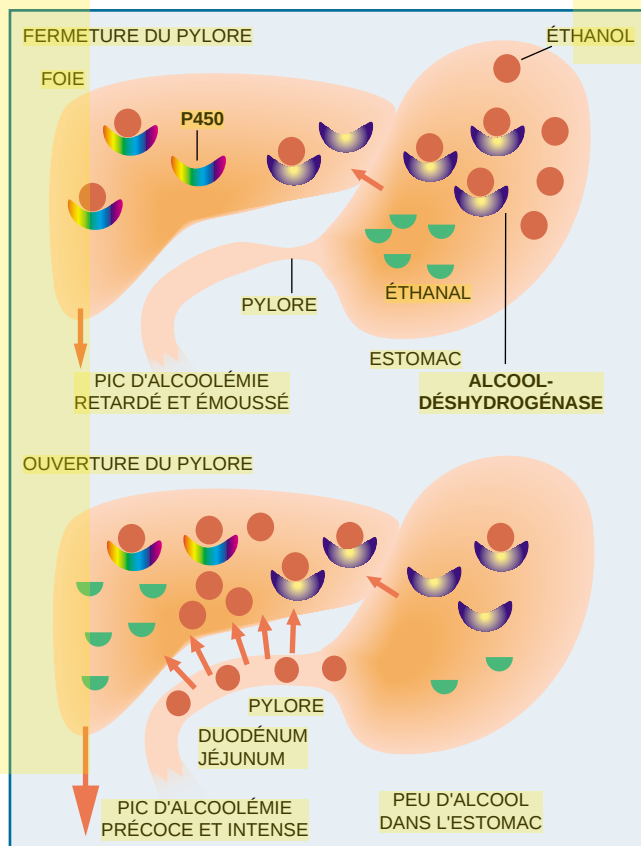
Vidange gastrique et alcoolémie

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*