

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.

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.

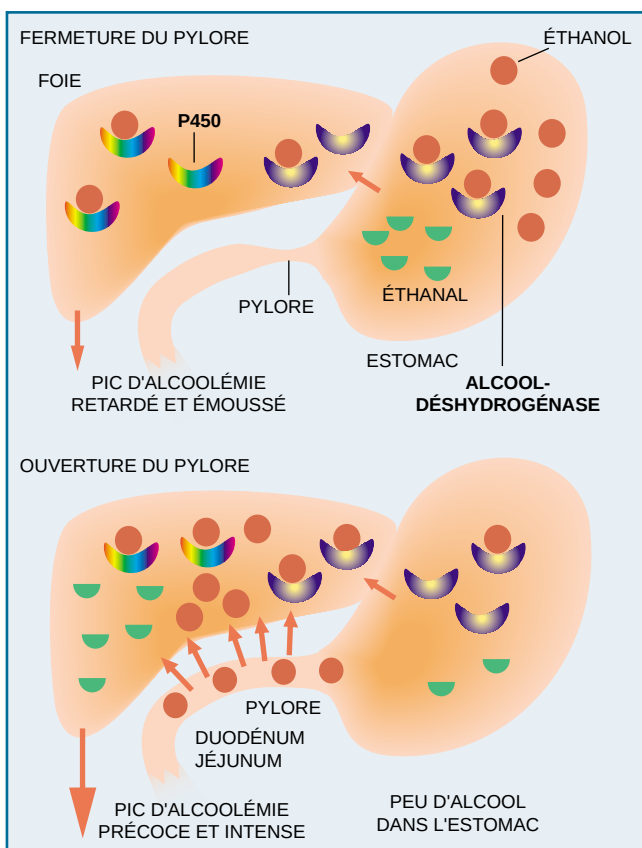
Ces enzymes métabolisent partiellement l'alcool avant qu'il n'atteigne la circulation générale. Ce métabolisme est encore nommé effet de premier passage. On vérifie expérimentalement l'existence de l'effet de premier passage en mesurant les concentrations sanguines en alcool : quand on administre l'alcool 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*



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.

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