

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 comparant 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-