

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-

FOIE



ÉTHANOL



P4502E1

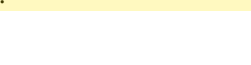
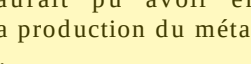
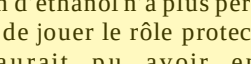
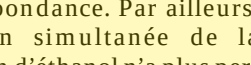
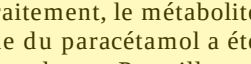
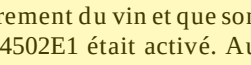
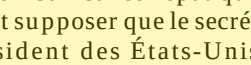
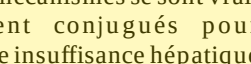
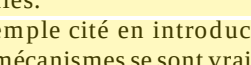
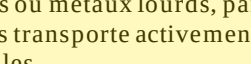
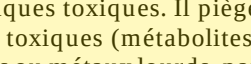
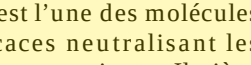
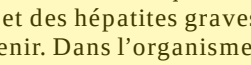
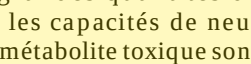
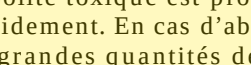
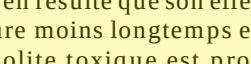
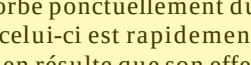
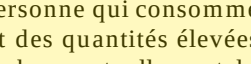
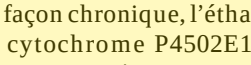
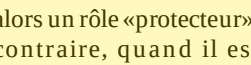
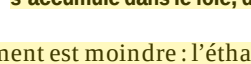
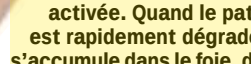
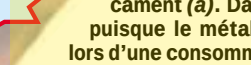
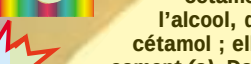
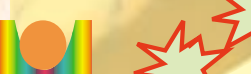


PARACÉTAMOL



MÉTABOLITE TOXIQUE

b



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-