

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.

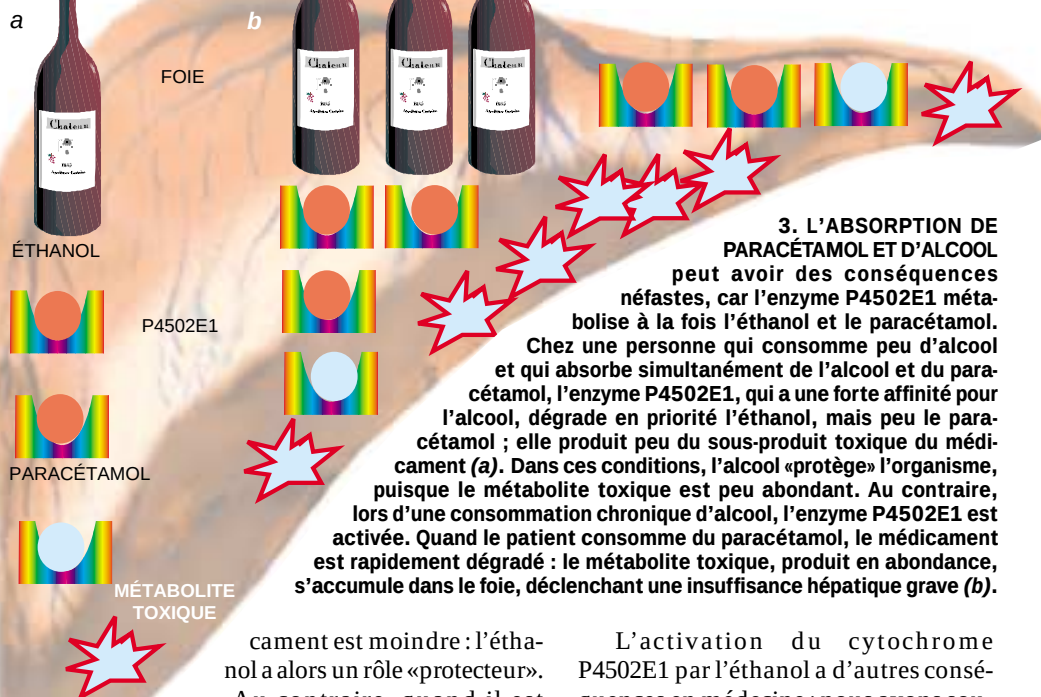
Toutefois, le cytochrome P4502E1 n'oxyde pas seulement les alcools, mais aussi les cétones, les solvants halogénés, des produits anesthésiques (tels l'enflurane et l'halothane), divers médicaments (la phénylbutazone, un anti-inflammatoire, et le paracétamol, un antalgique). Étudions les effets apparemment 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.

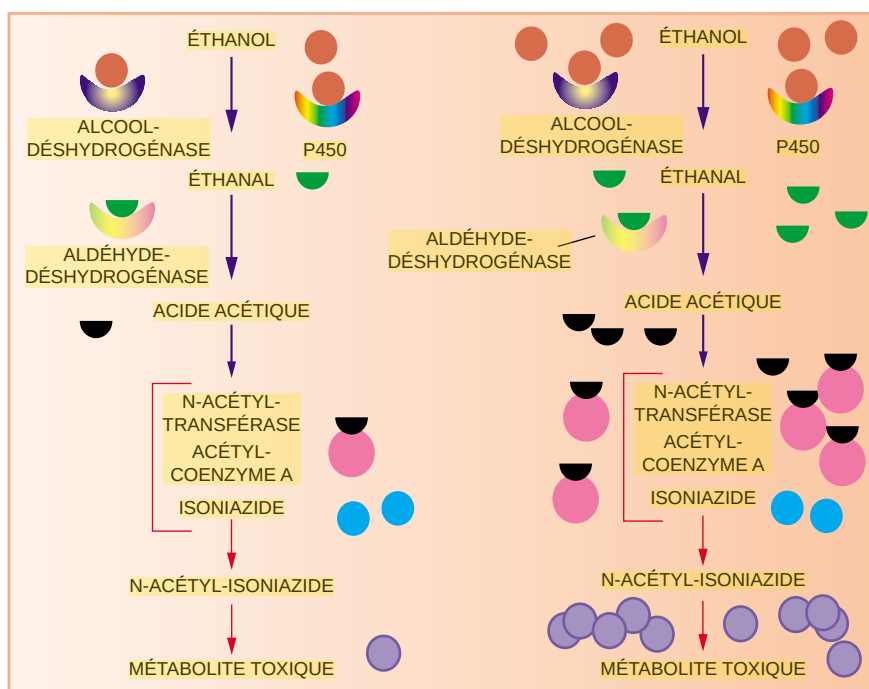
Dans l'exemple cité en introduction, les deux mécanismes se sont vraisemblablement conjugués pour déclencher une insuffisance hépatique grave : on peut supposer que le secrétaire du président des États-Unis buvait régulièrement du vin et que son cytochrome P4502E1 était activé. Au moment du traitement, 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-



4. LES MÉCANISMES D'ACÉTYLATION sont modifiés par la consommation d'alcool. Après l'action de diverses enzymes, l'alcool donne de l'acétate intégré sous forme d'acétyl-coenzyme A, une molécule qui fournit des radicaux acétylés. L'acétyl-coenzyme A dégrade notamment l'isoniazide, un antituberculeux, en un produit toxique (à gauche). La consommation d'alcool stimule la production d'acétyl-coenzyme A et les réactions d'acétylation : dans le cas de l'isoniazide, la production du dérivé toxique augmente (à droite).

tion de chaleur, une rougeur du visage, des fourmillements, des céphalées, une asthénie, une tachycardie et une hypotension artérielle pouvant aboutir à un collapsus. Certains médicaments inhibent l'aldéhyde-déshydrogénase, le plus connu étant le disulfiram ou Antabuse®, d'où le nom d'«effet antabuse» donné à cette réaction. En administrant de tels médicaments à des éthyliques chroniques, on déclenche un effet antabuse ; en cas d'absorption d'alcool, cet effet désagréable les aide à poursuivre leur abstinence. D'autres médicaments absorbés avec de l'alcool risquent de provoquer un «effet antabuse» : le céfamandole (un antibiotique), le métronidazole (un antiparasitaire) et des hypoglycémisants (le chlorpropamide et le tolbutamide).

Acétyleurs lents, acétyleurs rapides

L'acide acétique produit par l'oxydation de l'aldéhyde (quelle que soit la voie enzymatique empruntée) est intégré au cycle de Krebs sous forme d'acétyl-coenzyme A. Cette entité chimique fournit des radicaux acétylés ($\text{CH}_3\text{-CO}$)

dans les réactions catalysées par l'enzyme N-acétyl-transférase.

Ainsi l'isoniazide (un antituberculeux) fixe, au cours de la première étape de sa transformation, un groupe acétyl et donne le N-acétyl-isoniazide, qui est à son tour oxydé en un métabolite toxique. Or, une consommation notable d'éthanol stimule la production d'acétyl-coenzyme A : elle favorise donc les réactions d'acétylation.

Dans le cas de l'isoniazide, cet antituberculeux est dégradé plus rapidement : il est, par conséquent, moins efficace, et le métabolite toxique est

produit plus vite et en plus grande quantité.

De surcroît, il existe une inégalité d'origine génétique, face aux réactions d'acétylation. Ainsi, on constate que 90 pour cent des Japonais sont des «acétyleurs rapides», c'est-à-dire qu'ils métabolisent l'isoniazide plus rapidement que les Européens et les Africains, par exemple.

Le traitement par l'isoniazide d'un patient acétyleur rapide qui ne boit pas d'alcool est peu efficace, mais la production de métabolite toxique est limitée par la quantité d'acétyl-coenzyme A disponible. Au contraire, si cette personne boit de l'alcool, la quantité d'acétyl-coenzyme A croît, l'acétylation de l'isoniazide augmente, et le traitement devient toxique.

Les hommes ne sont pas égaux face aux médicaments. Les laboratoires pharmaceutiques conseillent des posologies moyennées, mais, selon les personnes, certaines doses risquent d'être insuffisantes ou toxiques quand le médicament est dégradé trop rapidement, ou trop élevées quand les enzymes qui dégradent ce médicament sont inefficaces.

Outre les variations d'origine génétique, les facteurs environnementaux, notamment la consommation d'alcool, influent sur l'effet des médicaments dans l'organisme. Pour les prévoir, les pharmacologues essaient de comprendre et de quantifier les interactions entre les médicaments et les facteurs exogènes. Cette connaissance leur permettra d'adapter les doses à chaque patient, minimisant ainsi les effets secondaires et optimisant l'efficacité des traitements.

Catherine GIRRE, professeur de toxicologie, est praticien hospitalier à la clinique toxicologique de l'Hôpital Fernand-Widal. Guy THOMAS, psychiatre à l'Hôpital Saint-Antoine, travaille sur la modélisation des interactions médicamenteuses, dans l'unité INSERM U444.

E. LANE et al, *Effects of Ethanol on Drug and Metabolite Pharmacokinetics*, in *Clinical Pharmacokinetics*, éditions ADIS Press Limited, vol. 10, pp. 228-247, 1985.

C. LIEBER, *Interaction of Alcohol with Other Drugs and Nutrients*, in *Drugs*, éditions ADIS International Limited, vol. 40, suppl. 3, pp. 23-44, 1990.

C. GIRRE et al, *Increased Metabolism of Acetaminophen in Chronically Alcoholic Patients*, in *Alcohol Clin. Exp. Res.* vol. 17, n° 1, pp. 170-173, 1993.

D. ERNOUF, *Interactions alcool-médicaments*, in *Thérapie*, vol. 50, pp.199-202, 1995

J. SLATTERY et al, *The Complex Interaction between Ethanol and Acetaminophen*, in *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 60, pp. 241-246, 1996.

C. LIEBER, *Cytochrome P4502E1 : its Physiological and Pathological Role*, in *Physiological Reviews*, vol. 77, n° 2, pp. 517-545, 1997.