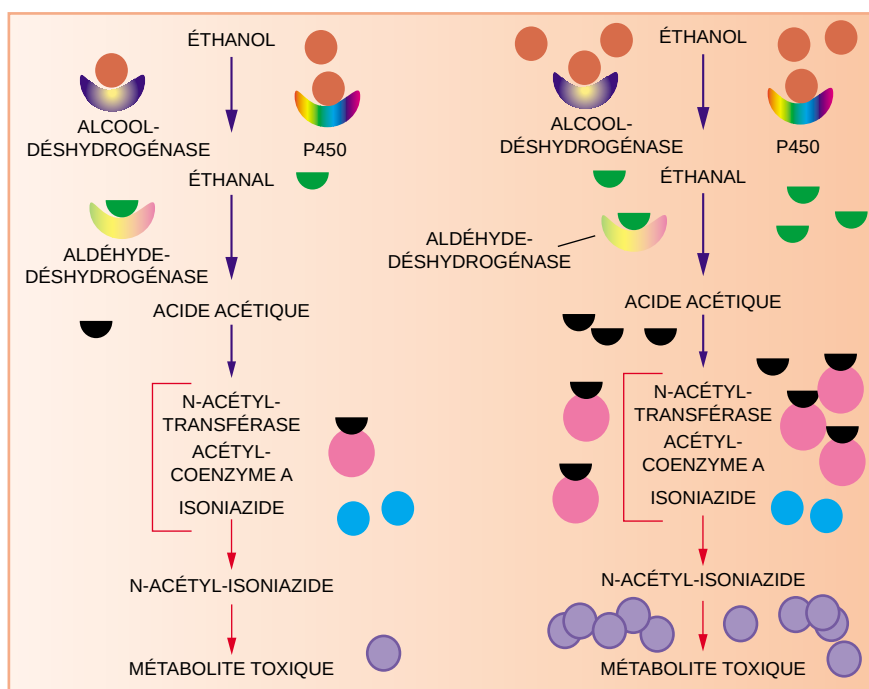




4. LES MÉCANISMES D'ACÉTYLATION sont modifiés par la consommation d'alcool. Après l'action de diverses enzymes, l'alcool donne de l'acétate intégré sous forme d'acétyl-coenzyme A, une molécule qui fournit des radicaux acétylés. L'acétyl-coenzyme A dégrade notamment l'isoniazide, un antituberculeux, en 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.

Éthique et placebo

FRANCISCO DE ABAJO • DIEGO GRACIA

Outils irremplaçables de la recherche clinique, les placebos utilisés pour la mise au point de nouveaux médicaments doivent être employés selon des règles éthiques rigoureuses.

L'introduction du placebo en recherche clinique fut un progrès considérable de la médecine expérimentale : quand on compare des personnes qui reçoivent un nouveau médicament à un groupe de contrôle auquel un placebo a été administré, l'étude statistique de l'efficacité est facilitée. Néanmoins, a-t-on le droit d'administrer un placebo à des malades qui ont besoin d'un traitement ? Quand peut-on avoir recours au placebo ?

En latin, *Placebo* signifie «je plairai». L'emploi substantivé du mot a pour origine un verset de la Vulgate (une traduction latine de la Bible), qui fut intégré à la liturgie catholique romane dans les vêpres de l'office des morts : *Placebo Domino in regione vivorum* («Je plairai au Seigneur chez les vivants»). Au XII^e siècle, en Angleterre, l'office des morts était nommé *placebo*, en raison du premier mot du verset. Par extension, à partir du XIV^e siècle, les chanteurs de psaumes furent nommés chanteurs de placebos. Puis le terme décrivit le comportement de courtisans et de personnes complaisantes en général.

De là, le terme est rapidement passé à la médecine, bien que la première définition médicale du placebo ne date que de 1785 : dans le dictionnaire médical de *Motherby*, le placebo est décrit comme une «médecine banale». En 1811, le dictionnaire médical *Hooper* indique déjà que «placebo est un qualificatif qui s'applique à toute médication prescrite davantage pour satisfaire le patient que pour lui être utile». Si l'importance de l'effet psychologique est ainsi soulignée, le caractère chimiquement inerte du placebo n'apparaît qu'à la fin du XIX^e siècle ; aujourd'hui, le placebo est une substance n'ayant aucune

action thérapeutique intrinsèque, utilisée en recherche clinique comme moyen de contrôle de l'efficacité d'un médicament ou de tout autre outil thérapeutique.

En 1950, le médecin A.D. Berg dissocie le placebo de l'effet placebo, ce dernier acquérant une portée plus générale. Il observe que tout médicament, y compris les placebos, a des effets favorables en raison du caractère symbolique de l'intervention curative. C'est l'effet placebo.

Toutefois, les améliorations observées chez des malades auxquels on a administré un placebo ne sont pas toutes imputables à l'effet placebo : elles résultent également de l'évolution naturelle de la maladie, de variations individuelles ou aléatoires de la résistance des malades et de facteurs inconnus. En confrontant les effets d'un médicament avec celui d'un placebo, les médecins cherchent à identifier l'effet thérapeutique spécifique du médicament.

De Claude Bernard aux essais cliniques

Si l'effet placebo est aussi ancien que la thérapeutique elle-même, son identification n'eut lieu qu'à la Renaissance, quand des médecins se préoccupèrent du rôle joué par l'imagination dans le déclenchement et le développement des maladies. Au XIV^e siècle, Michel de Montaigne décrit plusieurs situations, parfois personnelles, de maladies induites ou soulagées par l'imagination. Il cite le cas d'un gentilhomme qui, ayant donné un dîner chez lui, annonça trois jours plus tard à ses invités qu'il leur avait fait manger un pâté de chat. C'était une plaisanterie, mais l'une des jeunes convives en conçut une telle horreur qu'elle

contracta une forte fièvre et souffrit de troubles gastriques dont elle mourut.

Les maladies qui naissent de l'imagination peuvent être immédiatement soulagées quand leur cause est clairement identifiée : Montaigne raconte aussi qu'une femme, croyant avoir avalé une épingle en mangeant du pain, hurlait comme si sa gorge la faisait souffrir de manière insupportable. Comme on ne constatait ni blessure ni signe que l'épingle était plantée dans la gorge, un homme ôta le morceau de pain bloqué dans la gorge de la femme, fit vomir celle-ci et plaça en cachette une épingle tordue dans les vomissures : la femme, croyant avoir rendu l'épingle, cessa aussitôt de souffrir.

Cependant, jusqu'à la fin du XVIII^e siècle, personne ne songea à séparer l'effet placebo de l'effet thérapeutique des traitements utilisés. Le médecin écossais John Haygarth, toutefois, s'intéressa aux baguettes métalliques qui, en vertu de propriétés électriques, auraient soulagé des maladies variées. Le traitement par ces «baguettes de Perkin» était recommandé par d'éminents médecins, avec tant de succès qu'un institut d'études du «perkinisme» fut fondé à Londres. Haygarth testa expérimentalement ce traitement en utilisant sur cinq patients des imitations en bois de ces baguettes : tous, sauf un, furent soulagés de leurs maux. Le lendemain, il répéta le traitement avec les véritables baguettes et obtint des résultats semblables, ce qui l'amena à conclure que «l'esprit exerce des effets puissants sur l'état de l'organisme. Ce facteur est fréquemment passé inaperçu dans le traitement des maladies».

En 1865, le physiologiste français Claude Bernard publia son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, où il souligne la nécessité de

l'expérimentation comparative en tant que règle générale et absolue : «Il serait aisé de prouver que pratiquement toutes les erreurs expérimentales proviennent du manque d'attention prêté au jugement comparatif des faits, ou de la comparaison de cas qui n'étaient en rien comparables.»

Quelques années auparavant, en 1834, un autre médecin français, Pierre-Charles Louis, l'un des fondateurs de l'épidémiologie, avait proposé une «méthode numérique», pour évaluer les traitements médicaux, en insistant sur le caractère comparatif de la recherche clinique : «Afin de nous assu-

rer de la supériorité d'un traitement sur d'autres, quelle que soit la maladie et en tenant compte des circonstances différentes d'âge, de sexe et de constitution, il ne fait aucun doute que nous devons nous demander si, dans ces circonstances, le nombre d'individus qui sont guéris par un procédé



1. «LES GENS VEULENT ÊTRE TROMPÉS», lit-on en latin et en néerlandais sur cette gravure du début du XVII^e siècle, un colporteur propose des préparations médicinales. La

majorité de ces remèdes étaient dépourvus d'action thérapeutique spécifique, mais l'effet placebo, entre autres, les faisait passer pour des remèdes efficaces.