

1

Pharmacocinétique de l'éthanol

La pharmacocinétique étudie le devenir d'une substance dans l'organisme. Essentielle à la compréhension des effets d'une molécule sur l'organisme, elle est la résultante de plusieurs étapes : absorption, distribution, métabolisme et excrétion (Wagner, 1993 ; Wilkinson, 1980). Un certain nombre de paramètres sont susceptibles d'intervenir dans la pharmacocinétique d'une molécule : dans le cas de l'éthanol, on peut en particulier relever l'influence de facteurs génétiques (polymorphismes des enzymes du métabolisme de l'éthanol, sexe...) et environnementaux (mode de consommation, prise conjointe de médicaments...) sur l'ensemble des événements consécutifs à la consommation d'alcool.

Absorption

Dans le cas de l'éthanol, seule sera présentée l'absorption digestive, les autres voies étant en effet exceptionnelles. L'éthanol est une petite molécule absorbée par simple diffusion. Cette diffusion est lente au niveau gastrique et la majeure partie (70 % à 80 %) est absorbée au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum). Quand l'alcool est ingéré à jeûn, la concentration maximale est atteinte rapidement, environ une demi-heure après l'ingestion (Jones et Jönsson, 1994).

L'ingestion de nourriture ralentit la vidange gastrique en entraînant la fermeture du verrou pylorique et en réduisant la motricité gastrique, en particulier au niveau antral. En conséquence, l'ingestion de nourriture, en prolongeant le temps de séjour de l'éthanol dans l'estomac, va modifier la cinétique de l'absorption de l'éthanol. On observe un écrêtement du pic de concentration plasmatique (C_{max}), ce pic étant plus tardif et moins élevé (Wilkinson et coll., 1977) (figure 1.1).

On admet classiquement que les graisses retardent plus la vidange gastrique que les hydrates de carbone. Cependant, l'effet sur l'absorption de l'éthanol est compliqué par le fait que les graisses augmentent le flux sanguin mésentérique, avec pour conséquence une augmentation de l'absorption de l'éthanol (Jones et Jönsson, 1994 ; Jones et coll., 1997). L'effet de la nourriture ne se manifeste pas uniquement sur la vidange gastrique, mais également sur le métabolisme.

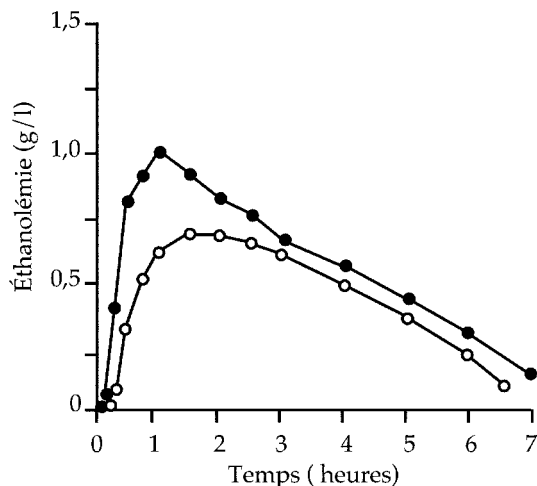


Figure 1.1 : Pharmacocinétique d'absorption de l'éthanol à jeûn ou après un repas (d'après Lands, 1998)

Valeurs obtenues chez un homme ayant consommé 0,80 g d'alcool/kg de poids corporel avant (●) ou après (○) le petit déjeuner

Une différence sexuelle pourrait exister à ce niveau : il semble en effet que le même repas entraînerait un allongement du délai de vidange gastrique plus important chez les femmes que chez les hommes, principalement à cause d'une diminution plus importante des contractions antrales chez la femme (Knight et coll., 1997). Les concentrations élevées d'œstradiol et de progestérone correspondant à la phase lutéale du cycle menstruel et à la grossesse ralentissent la vidange gastrique et le transit intestinal, et pourraient ainsi (bien qu'agissant en sens inverse) modifier l'absorption de l'éthanol. Ces facteurs pourraient, au moins partiellement, expliquer les différences intersexuelles de la pharmacocinétique de l'éthanol, jusqu'ici attribuées à des différences d'effet de premier passage gastrique (Frezza et coll., 1990). Cependant, les études sont assez contradictoires, puisque les uns (Jones et Jones, 1976) trouvent des concentrations en éthanol plus élevées chez les femmes pendant la phase lutéale (concentrations élevées en œstradiol et progestérone), alors que les autres (Zeiner et Kegg, 1980) retrouvent des concentrations d'éthanol plus élevées quand les concentrations en progestérone et œstrogènes sont basses. Enfin, certains auteurs ne trouvent aucune différence significative selon les périodes du cycle (Haddad et coll., 1998).

Les alcools forts (d'une concentration supérieure à 20 %) entraînent un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et donc ralentit l'absorption (Holt, 1981).

Distribution

La distribution de l'éthanol est très rapide (demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes) (Jones et coll., 1990) aux organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie. Les concentrations dans ces différents organes sont très rapidement équilibrées avec les concentrations sanguines.

L'éthanol est distribué dans l'eau libre sans liaison aux protéines plasmatiques, sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Son volume de distribution est donc celui de l'eau libre (soit environ 41 l pour un homme de 70 kg). La conséquence en est que des variations dans les proportions respectives de masse grasse par rapport à la masse maigre influencent le volume de distribution de l'éthanol. Ce fait pourrait expliquer en partie les différences observées entre hommes et femmes de « sensibilité » à l'alcool. En effet, l'administration à des hommes et à des femmes de mêmes doses d'alcool par rapport à leur volume d'eau libre (et non par rapport à leur poids) aboutit à des concentrations identiques des pics d'éthanolémies. Le volume de distribution serait en moyenne de 0,50 l/kg chez la femme et de 0,60 l/kg chez l'homme (Goist et Sutker 1985 ; Jones et coll., 1992).

Cette même observation expliquerait également les différences d'éthanolémies observées en fonction des âges. Entre 25 ans et 60 ans, la masse grasse double chez l'homme et augmente de 50 % chez la femme (Vogel-Sprott et Barrett 1984 ; Dufour et coll., 1992).

L'éthanol, petite molécule très diffusible, franchit la barrière placentaire, et les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proches des concentrations plasmatiques de la mère.

Élimination

Deux voies contribuent à l'élimination de l'éthanol : l'oxydation enzymatique, c'est-à-dire le métabolisme, et l'excrétion sous forme inchangée (Lands, 1998).

L'élimination de l'éthanol se fait suivant une cinétique michaélienne (Wagner, 1973 ; Wilkinson et coll., 1977), même si la partie initiale de la courbe pour des concentrations plasmatiques supérieures à 0,40 g/l paraît linéaire. Widmark (1932) avait estimé la pente de cette droite à 0,15 g/l/h (ce qui correspond à une élimination de 7 g d'éthanol par heure) (Jones 1993).

Métabolisme

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie ; cependant, d'autres tissus peuvent participer à l'oxydation de l'éthanol, le rein pour une faible part et le tractus gastro-intestinal dont la part peut dans certaines circonstances

être significative. Le métabolisme hépatique élimine plus de 80 % de l'alcool ingéré. Il fait intervenir deux oxydations successives ; l'éthanol est d'abord transformé en acétaldéhyde selon trois voies enzymatiques : la voie de l'alcool-déshydrogénase (ADH) qui est la voie prépondérante, la voie microsomale qui fait intervenir une isoenzyme du cytochrome P450 (le CYP2E1) et une voie accessoire, celle de la catalase. L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase.

Facteurs influençant le métabolisme

Les principales enzymes du métabolisme de l'éthanol, ADH et ALDH, se répartissent en différentes sous-classes d'isoenzymes dont l'affinité pour l'éthanol ou l'acétaldéhyde et la vitesse maximale d'activité varient. Diverses sous-populations porteuses d'allèles particuliers de l'ADH ou de l'ALDH se distinguent donc par un métabolisme de l'éthanol modifié. Ainsi, 50 % de la population asiatique, dotés d'une activité ALDH déficiente voire nulle, présentent une intolérance à l'alcool en raison d'une accumulation de l'acétaldéhyde, à l'origine d'une association de troubles décrite sous le nom d'effet « antabuse ».

Le CYP2E1 est inductible par l'éthanol, avec pour conséquence une oxydation plus rapide (10 % à 20 %) de l'éthanol (Lands 1998), cette accélération du métabolisme étant en partie compensée par une diminution de l'activité de l'ADH chez les consommateurs excessifs et chroniques (Thomas et coll., 1982).

Le fructose accélérerait le métabolisme de l'éthanol. Toutefois, le mécanisme impliqué reste controversé ; une augmentation du flux sanguin hépatique a été évoquée (Brown et coll., 1972 ; Jones, 2000), ainsi qu'une régénération rapide du NAD. Ce dernier mécanisme suppose l'ingestion de quantités très importantes de fructose (Bode et coll., 1979).

De nombreux travaux ont étudié les différences de métabolisme de l'éthanol entre l'homme et la femme, mais leurs résultats demeurent très contradictoires (Mezey, 2000). Il semble que la clairance métabolique soit supérieure chez la femme, peut-être de façon liée à l'influence des œstrogènes et de la progestérone sur l'activité de l'ADH. Ainsi, quelques auteurs retrouvent des variations aux différentes périodes du cycle menstruel. Des taux élevés d'œstrogènes semblent augmenter l'activité de l'ADH hépatique, alors que l'ovariectomie semble diminuer cette activité (Lammers et coll., 1995). Il a également été suggéré une inhibition partielle de l'ADH par la dihydrotestostérone (Vaubourdolle et coll., 1991), peut-être par accélération de sa dégradation.

Effet de premier passage

On appelle « effet de premier passage » le métabolisme initial transformant une fraction d'une substance avant qu'elle n'atteigne la circulation générale.

4 Dans le cas de l'éthanol, ce métabolisme intervient chronologiquement en

premier, mais demeure quantitativement moins important que le métabolisme hépatique.

Les enzymes responsables de ce premier métabolisme sont contenues dans la muqueuse digestive et dans le foie. En effet, après avoir traversé la muqueuse digestive où ils peuvent être déjà métabolisés (Hernandez-Munoz et coll., 1990 ; Seitz et Pöschl, 1997 ; Baraona, 2000 ; Haber, 2000), les produits absorbés gagnent par la veine porte le foie où ils subissent un premier métabolisme hépatique avant de gagner la circulation générale par la veine sus-hépatique. D'un point de vue expérimental, l'existence d'un effet de premier passage est démontrée (pour les produits absorbés en totalité) par la différence des aires sous les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps après administration intraveineuse et administration orale. Pour l'éthanol, l'effet de premier passage représenterait environ 20 % de la dose ingérée, 5 % à 14 % seulement dans certaines études.

Différents facteurs influencent l'amplitude de ces premiers métabolismes. En ralentissant la vidange gastrique, la nourriture entraîne un temps de séjour plus long de l'alcool dans l'estomac et donc « favorise » l'effet de premier passage gastrique. De même, une « mise à disposition » plus lente de l'alcool au niveau hépatique éviterait la saturation des enzymes hépatiques et favoriserait l'effet de premier passage hépatique.

L'activité de l'ADH diminue avec l'âge, particulièrement chez les hommes, alors que l'activité serait stable chez la femme (Seitz et coll., 1993). Ces résultats doivent être modulés par les différences de masse maigre entre l'homme et la femme. Certains auteurs ont montré que l'effet de premier passage était moins important chez les femmes jeunes que chez les hommes (Seitz et coll., 1993 ; Mumenthaler et coll., 1999). Cet effet est parfois rattaché à l'activité plus faible des ADH de classe III chez les femmes (Baraona et coll., 2001). Certains auteurs rattachent les différences observées à des différences de proportion entre masse maigre et masse grasse (Kwo et coll., 1998 ; Li et coll., 2000).

Une atrophie de la muqueuse gastrique entraîne une diminution de la sécrétion d'ADH et donc de l'effet de premier passage (Pedrosa et coll., 1996). La colonisation de l'estomac par *Helicobacter pylori* jouerait un rôle dans l'effet de premier passage gastrique car il posséderait une isoenzyme ADH. Toutefois, l'effet sur le métabolisme de l'éthanol de l'infection par ce microorganisme n'est pas clairement élucidé (Salmanella et coll., 1994 ; Roine et coll., 1995 ; Thuluvath et coll., 1994 ; Lieber, 1997).

Excrétion

L'éthanol est éliminé sous forme inchangée par l'air expiré, les urines, la sueur (Lands, 1998 ; Brown, 1985), la contribution de ces différentes voies étant variable suivant les concentrations plasmatiques. C'est sur l'élimination pulmonaire que repose l'estimation de l'éthanolémie à partir des concentrations

dans l'air expiré. En effet, le rapport des concentrations sang/air expiré est constant et égal à 2 100 (éthanolémie = concentration dans l'air expiré x 2 100). La clairance pulmonaire est estimée à 0,16 l/h/70 kg.

La clairance rénale est estimée 0,06 l/h/70 kg, et la clairance cutanée à 0,02 l/h/70 kg. Environ 3 % à 5 % de la quantité totale absorbée serait éliminée sous forme inchangée par le rein (Ritchie, 1980).

L'éthanol est excrété dans le lait maternel à des concentrations environ 10 % plus élevées que les concentrations plasmatiques, en raison de la teneur en eau supérieure du lait.

En conclusion, la pharmacocinétique de l'éthanol peut être modifiée par de nombreux facteurs tels que la consommation chronique d'alcool, l'absorption de nourriture ou de médicaments, mais aussi par l'âge et le sexe. Il semble notamment que, pour une même quantité d'alcool consommée, les femmes atteignent généralement des alcoolémies plus élevées que les hommes. Ces variations rendent très difficile l'extrapolation d'une alcoolémie à un instant donné à partir d'un résultat correspondant à un prélèvement fait ultérieurement.

BIBLIOGRAPHIE

BARAONA E. Site and quantitative importance of alcohol first-pass metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 405-406

BARAONA E, ABITTAN CS, DOHMEN K, MORETTI M, POZZATO G et coll. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 502-507

BODE JC, BODE C, THIELE D. Alcohol metabolism in man : effect of intravenous fructose infusion on blood ethanol elimination rate following stimulation by phenobarbital treatment and chronic alcohol consumption. *Klin Wochenschr* 1979, **57** : 125-130

BROWN SS, FORREST JAH, ROSCOE P. A controlled trial of fructose in the treatment of acute alcoholic intoxication. *Lancet* 1972, **2** : 898-899

BROWN DJ. The pharmacokinetics of alcohol excretion in human perspiration. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 1985, **7** : 539-544

DUFOUR MC, ARCHE L, GORDIS E. Alcohol and the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992, **8** : 127-141

FREZZA M, DI PADOVA C, POZZATO G, TERPIN M, BARANOVA E, LIEBER CS. High blood alcohol levels in women : the role of decreased alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990, **322** : 95-99

GOIST KC, SUTKER PB. Acute alcohol intoxication and body composition in women and men. *Pharmacol Biochem Behav* 1985, **22** : 811-814

HABER PS. Metabolism of alcohol by the human stomach. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 407-408

- HADDAD L, MILKE P, ZAPATA L, DE LA FUENTE JR, VARGAS-VORACKOVA F et coll. Effect of the menstrual cycle in ethanol pharmacokinetics. *J Appl Toxicol* 1998, **18** : 15-18
- HERNANDEZ-MUNOZ R, CABALLERIA J, BAROANA E, UPPAL R, GREENSTEIN R, LIEBER CS. Human gastric alcohol-dehydrogenase : its inhibition by H₂-receptor antagonists, and its effects on bioavailability of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 946-950
- HOLT S. Observations on the relation between alcohol absorption and the rate of gastric emptying. *Can Med Assoc J* 1981, **124** : 267-277
- JONES AW, HAHN R, STALBERG HP. Distribution of ethanol and water between plasma and whole blood ; inter and intra individual variations after administration of ethanol by intravenous infusion. *Scand J Clin Lab Invest* 1990, **50** : 775-780
- JONES AW, HAHN R, STALBERG HP. Pharmacokinetics of ethanol in plasma and whole blood ; estimation of total body water by the dilution principle. *Eur J Clin Pharmacol* 1992, **42** : 445-448
- JONES AW. Disappearance rate of ethanol from blood in human subjects : implications for forensic toxicology. *J Forensic Sci* 1993, **38** : 104-118
- JONES AW, JÖNSSON KA. Food-induced lowering of blood ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. *J Forensic Sci* 1994, **39** : 1084-1093
- JONES AW, JÖNSSON KA, KECHAGIAS S. Effect of high-fat, high-protein, and high-carbohydrate meals on the pharmacokinetics of a small dose of alcohol. *Br J Clin Pharmacol* 1997, **44** : 521-526
- JONES AW. Aspects of *in vivo* pharmacokinetics of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 400-402
- JONES BM, JONES MK. Alcohol effects in women during the menstrual cycle. *Ann NY Acad Sc* 1976, **272** : 576-587
- KNIGHT LC, PARKAN HP, BROWN KL, MILLER MA, TRATE DM et coll. Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men. *Am J Gastroenterol* 1997, **92** : 968-975
- KWO PY, RAMCHANDANI VA, O'CONNOR S, AMMAN D, CARR LG, SANDRA-SEGAR K, KOPECKI K, LI TK. Gender differences in alcohol metabolism : relationship to liver volume and effect for adjusting for lean body mass. *Gastroenterology* 1998, **115** : 1552-1557
- LAMMERS SMM, MAINZER DEH, BRETELER MHM. Do alcohol pharmacokinetics in women vary due to the menstrual cycle ? *Addiction* 1995, **90** : 23-30
- LANDS WEM. A review of alcohol clearance in humans. *Alcohol* 1998, **15** : 147-160
- LI TK, BEARD JD, ORR WE, KWO PY, RAMCHANDANI VA, THOMASSON HR. Variation in ethanol pharmacokinetics and perceived gender and ethnic differences in alcohol elimination. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 415-416
- LIEBER CS. Gastric ethanol metabolism and gastritis : interactions with other drugs, *Helicobacter pylori*, and antibiotic therapy (1957-1997) a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1360-1366
- LINNOILA M, MATTILA MJ, KITCHEL BS. Drug interactions with alcohol. *Drugs* 1979, **18** : 299-311

- MEZEY E. Ethanol metabolism and drug interaction. *Biochem Pharmacol* 1976, **25** : 869-875
- MEZEY E. Influence of sex hormones on alcohol metabolism *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 421
- MUMENTHALER MS, TAYLOR JL, O'HARA R, YESAVAGE JA. Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Res Health* 1999, **23** : 55-64
- PEDROSA MC, RUSSELL RM, SALTZMAN JR, GOLNER BB, DALLAL GE et coll. Gastric emptying and first-pass metabolism of ethanol in elderly subjects with and without atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996, **31** : 671-677
- RITCHIE JM. The aliphatics alcohols. In : The pharmacological basis of therapeutics. GOODMAN, GIMAN, 6^e ed, New York, McMillan 1980, 376-390
- ROINE RP, GENTRY RT, LIM RT, BARAONA E, LIEBER CS. Effect of concentration of ingested ethanol on blood alcohol levels. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 734-738
- ROINE RP, SALMANELA KS, SALASPURO M. Alcohol metabolism in Helicobacter pylori-infected stomach. *Ann Med* 1995, **27** : 583-588
- SALMANELA KS, SALASPURO M, GENTRY RT, METHUEN T, HOOK-NIKANNE J, ROINE RP. Helicobacter infection and gastric ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 1294-1299
- SEITZ HK, EGERER G, SIMANOWSKI UA, WALDHERR R, ECKEY R et coll. Human gastric alcohol dehydrogenase activity : effect of age, sex and alcoholism. *Gut* 1993, **34** : 1433-1437
- SEITZ HK, PÖSCHL G. The role of gastrointestinal factors in alcohol metabolism. *Alcohol Alcohol* 1997, **32** : 543-549
- THOMAS M, HALSALL J, PETERS JJ. Role of hepatic acetaldehyde dehydrogenase in alcoholism : demonstration of persistent reduction of cytosolic activity in abstaining patients. *Lancet* 1982, **2** : 1057-1059
- THULUVATH P, WOJNO KJ, YARDLEY JH, MEZEY E. Effects of *Helicobacter pylori* infection and gastritis on gastric ethanol dehydrogenase activity. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 795-798
- VOGEL-SPROTT M, BARETT P. Age, drinking habits, and the effects of alcohol. *J Stud Alcohol* 1984, **45** : 517-521
- VAUBOURDOLLE M, GUECHOT J, CHAZOULLIÈRES O, POUPON RE, GIBOUDEAU J. Effects of dihydrotestosterone on the rate of ethanol elimination in healthy men. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 238-240
- WAGNER JG. Properties of the Michaelis-Menten equation and its integrated form which are useful pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm* 1973, **1** : 103-121
- WAGNER JG. Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist. Technomic Publishing Company Basel, 1993
- WIDMARK EMP. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlichmedizinischen Alkohol Bestimmung. *Fortsch Naturw Forschung* 1932, **11** : 140

WILKINSON PK, SEDMAN AJ, SAKMAR, ERHART RH, WEIDLER DJ, WAGNER JG. Pharmacokinetics of alcohol after oral administration in the fasting state. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977, **5** : 207-224

WILKINSON PK. Pharmacokinetics of ethanol : a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1980, **4** : 6-21

YIN SH, LIA CS, WU CW, LI TT, CHEN LL et coll. Human stomach alcohol and aldehyde dehydrogenase : comparison of expression pattern and activities in alimentary tract. *Gastroenterology* 1997, **112** : 766-776

ZEINER AR, KEGG PS. Menstrual cycle and oral contraceptive effects on alcohol pharmacokinetics in caucasian female. *Alcohol Clin Exp Res* 1980, **4** : 233-238