

Chapitre 5 TOXICOLOGIE DE L'ALCOOL ETHYLIQUE (ETHANOL)

L'alcool éthylique, produit de la distillation des végétaux fermentés, est le xénobiotique le plus courant. C'est une substance qui n'a aucun caractère d'indispensabilité nutritionnelle et, si sa consommation régulière à doses modérées ne semble pas particulièrement dangereuse, les effets toxiques de l'excès occasionnel ou chroniques (alcoolisme) sont bien connus. Dans les sociétés occidentales, l'alcool est le seul agent pharmacologiquement actif dont l'auto-intoxication est admise.

La nature alimentaire (considéré comme aliment) de l'alcool éthylique est controversée et est sans doute fonction de la dose ingérée, si celle-ci est inférieure à 2g/ Kg, il n'y a pas d'action dynamique spécifique (les calories sont brûlées dans les conditions du métabolisme de base). Sur le plan de la toxicité aiguë, l'éthanol est narcotique (il provoque le sommeil) et conduit à l'état d'ivresse (ébrioité).

1- Toxicocinétique de l'alcool

1-1 Absorption par voie orale. L'absorption digestive de l'alcool résulte d'une diffusion passive au travers des muqueuses buccale, oesophagienne, gastrique et intestinale. Les facteurs déterminants de l'absorption sont donc le temps de contact de l'alcool avec l'épithélium concerné, et surtout la vascularisation car elle conditionne le gradient de concentration entre la lumière et le compartiment sanguin.

L'absorption est faible au niveau gastrique, totale au niveau intestinal (on ne retrouve pas d'alcool dans les matières fécales), ce qui explique le retard du pic d'alcoolémie si la dose d'alcool est prise avec la ration alimentaire.

L'absorption par voie pulmonaire ou cutanée est possible mais exceptionnelle.

1-2 Diffusion

La diffusion dans l'organisme est basée sur le pouvoir hydrophile marqué de l'éthanol qui diffuse dans tous les tissus riches en eau. La diffusion est conditionnée par la vascularisation de l'organisme, les concentrations les plus élevées sont le plus rapidement atteintes dans les organes les plus fortement irrigués tels que le foie, le rein, la rate et le cerveau. Un état d'équilibre s'installe ensuite, dans lequel les concentrations sont similaires dans tous les organes y compris le fœtus pour lequel la barrière placentaire n'induit qu'un retard de l'alcoolémie.

1-3 L'élimination

La diminution de la concentration d'alcool est ensuite due à une excrétion par voie pulmonaire et rénale, elle aussi liée à la vascularisation des ces organes mais cette diminution est surtout due au métabolisme. L'élimination en nature est minime (5 à 10% de la dose ingérée) et s'effectue :

- Par les poumons car l'éthanol est volatil. Quantitativement, ce mode d'élimination est secondaire (2 à 3 %), son intérêt est qu'il sert de base à la pratique de l'alcootest (virage du jaune au vert-bleu) ;
- Par les reins par diffusion passive ;
- Par le lait (intoxication des nourrissons) et Accessoirement par la salive et les larmes.

1-4 Transformations métaboliques de l'éthanol

Le bilan d'oxydation de l'éthanol en CO_2 et H_2O , montre que la molécule d'alcool produit 18 liaisons riches en énergie soit 29 kJ/g., ce qui en fait un excellent aliment énergétique, et il sera utilisé à la place des glucides et lipides. Mais ce métabolisme, principalement hépatique, ne

possède pas de régulation spécifique, et il se traduit par une élévation du rapport NADH/NAD⁺ qui perturbe toutes les autres voies métaboliques en équilibre avec ce coenzyme.

Le métabolisme de l'éthanol consiste en son oxydation en acétaldéhyde (90 à 100 % de la dose ingérée) dans de nombreuses cellules : pulmonaires, rénales mais surtout hépatocytaires. Trois systèmes enzymatiques sont proposés pour l'oxydation de l'éthanol : par **l'alcool déshydrogénase (A. D. H)**, par **hydroxylases à cyt p450 inductibles (MEOS = *Microsomal Ethanol Oxidizing System*)** et par la catalase.

La voie de l'A.D.H. est la plus importante surtout dans le cas où la quantité d'alcool serait faible et chez des buveurs occasionnels. Il semble que l'A.D.H ne soit pas une enzyme capable de subir une induction c'est à dire que sa synthèse n'augmente pas chez les alcooliques.

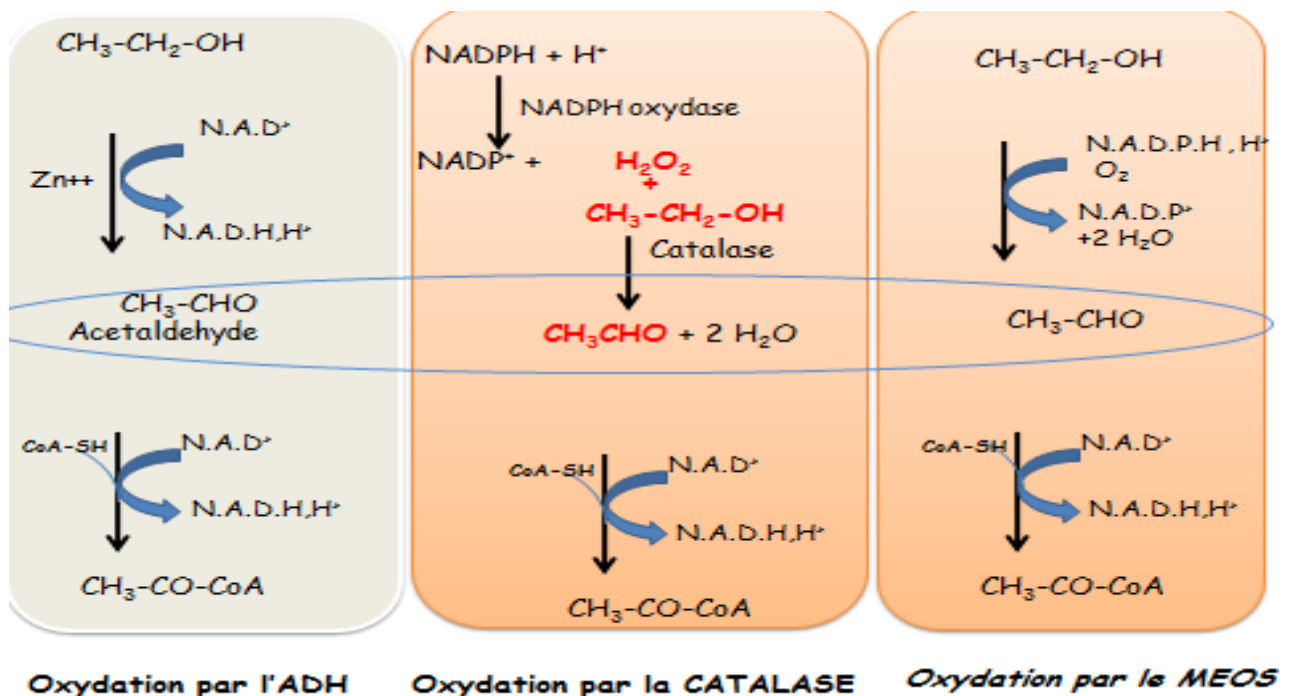
La voie de la catalase et de la M.E.O.S sont observées dans le cas de taux d'alcoolémie élevée ou dans le cas des intoxications chroniques.

1-Oxydation par l'alcool déshydrogénase (A. D. H)

La réaction de l'éthanol en acétaldéhyde, sous l'influence de l'A. D. H. (enzyme contenant du Zn, localisée dans les hépatocytes non spécifiques de l'éthanol, elle agit sur tous les autres alcools), elle nécessite la présence d'un cofacteur, le N.A.D. qui est réduit en N.A.D.H. :

2 - Métabolisme de l'acétaldéhyde

L'acétaldéhyde produit de l'oxydation de l'éthanol est une substance toxique qui est très rapidement oxydée. L'oxydation est catalysée par les trois voies principales de l'oxydation de l'aldéhyde (Aldéhyde oxydase et NADPH oxydase) et surtout l'ADH



1.5. Conséquences métaboliques de l'oxydation de l'éthanol

1.5. 1. Conséquences de l'éthanol sur le métabolisme intermédiaire

Augmentation du rapport de **N.A.D.H/N.A.D.**

La réoxydation nécessaire, dans la cellule, du N.A.D.H est couplée avec la synthèse des acides gras qui se trouve augmenter et la transformation accrue du pyruvate en lactate dont le taux sanguin augmente. Dans la cellule, le cycle de Krebs intramitochondrial est inhibé.

1.5. 2. Action de l'éthanol sur le métabolisme lipidique

-L'intoxication aiguë entraîne une modification des lipides des tissus graisseux et une élévation des acides gras plasmatiques. Il s'ensuit une estérification préférentielle des acides gras libres en triglycérides au niveau hépatique.

-Les modifications entraînées par l'intoxication chroniques sont plus complexes

- a) Pendant la période d'imprégnation alcoolique, un fort pourcentage des AGL est transformé en TG qui se déposent dans le cytoplasme sous forme de gouttelettes lipidiques.
- b) Pendant les périodes séparant les prises d'alcool, l'utilisation intra-hépatique des TG est réduite, ce qui entraîne leur accumulation dans le foie, cause de l'infiltration graisseuse de cet organe (foie gras).

1.5. 3. Action de l'éthanol sur le métabolisme glucidique hypoglycémie due au blocage de la néoglucogenèse protidique et ralentissement du cycle de Krebs.

1.5. 4 Action de l'éthanol sur le métabolisme des protéines

Il existerait au cours de l'intoxication alcoolique, surtout chronique, une diminution de la synthèse protéique. Elle s'explique soit par l'atteinte générale des métabolismes, soit par action spécifique de l'éthanol sur la synthèse protéique. Il semble qu'en cas d'intoxication, il existe une diminution du taux d'incorporation des acides aminés au niveau des mitochondries hépatiques. Il s'agirait d'une action directe de l'alcool éthylique sur la membrane mitochondriale.

1.5. 5) Hyperlactacémié, hyperuricémie, acidose, accumulation de collagène

L'augmentation du rapport N.A.D.H/N.A.D. → une augmentation du rapport Lactate/pyruvate = . Il en résulte une hyperlactacémié, due à une augmentation de la production par le foie. L'hyperlactacémié est génératrice d'acidose (métabolique), elle entraîne une diminution de la capacité d'excrétion d'acide urique par le rein (éthanol entraîne une augmentation de l'ac. urique et une diminution de son élimination urinaire) ça se traduit par une hyperuricémie secondaire.

Il est possible que l'augmentation de la production de lactate puisse stimuler la production de collagène (l'augmentation de la concentration en lactate est associée à une augmentation de l'activité proline hydrolase in vivo et in vitro).

1.5. 6) Action de l'éthanol sur l'activité des systèmes enzymatiques et sur le métabolisme des médicaments

L'administration d'éthanol entraîne la prolifération du réticulum endoplasmique lisse, site de nombreuses enzymes de détoxication. L'éthanol induit une augmentation de l'activité des hydrolases de l'aniline, du phénobarbital, du benzopyrène, et de la nitro-réductase.

L'augmentation d'activité, fait place, lorsque l'alcoolémie est élevée à une inhibition, mettant en jeu un mécanisme de compétition. Ceci expliquerait l'augmentation de la tolérance aux sédatifs des alcooliques à jeun et la diminution de celle-ci en état d'imprégnation éthylique.

L'éthanol induit la production d'une enzyme microsomique la glutamyl transférase (δ G.T.) L'utilisation dans le dépistage de l'alcoolisme).

En dehors des enzymes microsomaux, l'éthanol augmente la production de la G₆PDH de la fructose 6phosphate déshydrogénase, et de la galactose 3 phosphate déshydrogénase.

1.5. 7) L'éthanol peut participer à la synthèse d'alcaloïdes hallucinogènes (interférence avec le catabolisme des catécholamines qui est inhibé par le N.ADH + H⁺).

Alcaloïdes: substances organiques d'origine végétale, contenant de l'azote dérivant des acides aminés et caractérisées par des effets très importants sur les animaux tels que les drogues, les poisons ...etc. (caféine, morphine, codeine, strychnine, nicotine ... etc).

2- Symptomatologie l'intoxication à l'alcool

Boissons alcooliques et composition en alcool

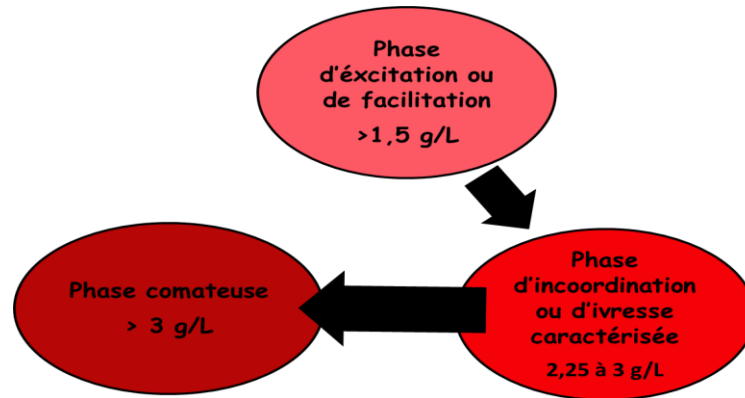
Les boissons alcooliques contiennent de l'alcool et d'autres produits. La concentration en alcool des boissons s'exprime en degré alcoolique, défini comme le pourcentage d'alcool en volume; sachant que la densité de l'alcool est égale à 0,8 on peut calculer la concentration en grammes par litre. Toutefois, il est plus commode de raisonner en "verre", tel qu'il est servi en France dans les débits de boissons : verre de vin, demi de bière, "boule" d'apéritif, petit verre de digestif. Chacun de ces "verres" contient en effet 10 grammes d'alcool, soit 71 kcal. (voir tableau). **Tableau :**

Quantité d'alcool et valeur énergétique "théorique" des boissons alcooliques.			
Un litre de :	Alcool en volume (ml/l)	Alcool en poids (g/l)	kcal
Bière à 6% vol.	60	48	344
Vin rouge à 10% vol.	100	80	568
Champagne à 12% vol.	120	96	681
Vin cuit à 19 % vol.	190	152	1078
Whisky à 40% vol.	400	320	2272
Pastis à 45% vol.	450	360	2556

Les autres produits contenus dans les boissons alcooliques sont très nombreux : sucres, vitamines, éléments minéraux, .. La teneur en glucides se révèle très variable : nulle dans le vin rouge, non négligeable dans les bières, elle peut atteindre 200 g/l dans certaines liqueurs.

Corrélation entre l'ivresse et l'alcoolémie

Au-dessus de 1,5 g/l apparaît la phase d'excitation et à partir de 2,25 g/l les manifestations d'ivresse sont confirmées. De nombreux facteurs peuvent modifier ces valeurs : accoutumance, poids, troubles digestifs, sexe.



2-1 Symptomatologie de l'intoxication aiguë (Les différentes phases de l'intoxication aiguë)

L'intoxication aiguë (ivresse alcoolique) est définie comme étant l'ensemble des phénomènes aigus et passagers consécutifs à l'ingestion massive d'alcool, elle se décrit en trois phases.

- 1) **Phase dite d'excitation ou de facilitation** : euphorie (sensation d'aise) optimiste ou dominante agressive (état agressif, irritable, instable, les capacités physiques restent intactes).
- 2) **Phase dite d'incoordination ou d'ivresse caractérisée on note:**
 - une altération des fonction sensorielles : Trouble de la vue et Trouble de la sensibilité.
 - une incoordination motrice entraînant : Une démarche titubante, ralentie, difficulté à exécuter des gestes simples, Visage hébété et inexpressif, paupières et lèvres lourdes, Tremblements, Diminution du seuil de la fatigue.
 - des troubles de comportement de l'humeur, de la personnalité, caractérisés par une exagération des phénomènes rencontrés dans la première phase.
 - Levée des inhibitions ;
 - Perturbation du sommeil et des Troubles de l'activité intellectuelle.
- 3) **Phase comateuse** : Le sujet s'enfonce dans un coma hypotonique ; conscience nulle, absence de réponse aux stimuli auditifs, douloureux, sphincters relâchés avec pertes des urines et matière fécale, pouls lent, hypothermie, les complications qui peuvent survenir sont :
 - L'insuffisance respiratoire, L'hypothermie due à une vasodilatation périphérique, L'acidose métabolique, L'hypoglycémie (0,5 g/l) apparaît dès l'épuisement des réserves hépatiques après 8-12h de la prise massive.

2.2. Symptomatologie de l'intoxication chronique (toxicomanie)

Les effets d'une intoxication chronique vont se manifester en fonction du temps à différents niveaux.

2.2.. 1.Système nerveux central et périphérique

-*Central* (diminution des facultés intellectuelles et morales; des troubles sensoriels une anorexie ; des tremblements, des hallucinations ; une insomnie...

La complication majeure est représentée par le Délirium Tremens, il s'agit d'un accident aigu de sevrage brutal chez les alcooliques chroniques anciens (15-20 ans). La crise de Délirium est caractérisée par un état confusionnel important, des tremblements.

- *Périphérique* (des paralysies ; des crampes ; des polynévrites, hémorroïdes, accidents vasculaires cérébraux...).

2.2.2. Cœur

Action sur le myocarde : l'acétaldéhyde va être responsable de l'augmentation du rythme et du débit. Il y a également dépôt de lipides et de glycogène (stimulation du cœur).

2.2.3. Œil

Atteinte l'acuité visuelle, fond anormal, névrite optique avec évolution vers la cécité totale.

2.2.4. Autres atteintes

Pancréas : pancréatite aiguë.

Glandes endocrines : baisse de l'activité sexuelle, atteintes thyroïdiennes, parotidite bilatérale (inflammation des glandes salivaires).

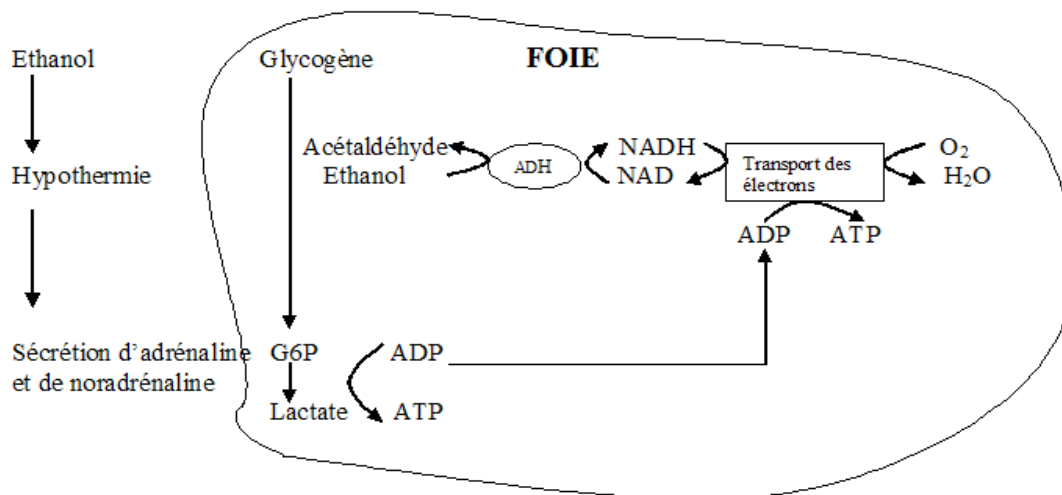
Syndrome de Zieve : hyperlipémie (\uparrow lipides sanguins) plus ictère et une anémie hémolytique.

Estomac : cancer, gastrite

Œsophage : Cancer

3. Perturbation métabolique induite par l'éthanol

- Une augmentation du rapport NADH/NAD^+
- Carence relative de NAD^+ et blocage des voies métaboliques NAD^+ -dépendante
- Le NAD^+ est prioritairement utilisé dans le métabolisme de l'acétaldéhyde puisque le cycle de Krebs est inhibé
- L'oxydation de l'éthanol devient prépondérante et ce processus accapare 60 à 80% de l'oxygène consommé dans le foie laissant une capacité d'oxydation limitée disponible pour d'autres processus
- Epuisement du glycogène par stimulation hormonale



4 -Relation entre les altérations métaboliques et la lésion cellulaire hépatique

1- Hypoxie (manque d' O_2 dans les tissus) et nécrose (mortification des tissus vivants)

Carence de NAD^+ \rightarrow Besoin accru d' O_2 \rightarrow Hypoxie des régions périphérique des acini \rightarrow Dégénérescence et nécrose due au manque d' O_2

L'hypoxie est renforcée par l'existence, chez l'alcoolique, d'autres troubles : anémie, baisse de l'hématocrite, dysfonction respiratoire, tabagisme, cardiomyopathie alcoolique.

2- Collagène et fibrose

L'alcoolisme chronique provoque une fibrose hépatique due à des altérations du métabolisme du collagène (incorporation accrue de la proline dans le collagène), conduisant à une obturation des veinules hépatique, ce qui renforce l'hypoxie.

3- Mégamitochondries

Alcoolique chronique → Atteinte hépatique → Augmentation de la taille des mitochondries
Augmentation de la perméabilité membranaire mitochondriale (présence d'enzymes intramitochondriale dans le plasma).

Fragilisation de la mitochondrie provoquant un gonflement (structure lipidique des membranes, hydrolyse des phospholipides intramembranaires)

4- Stéatose

Atteinte hépatique → dépôt lipidique dans le foie

Oxydation de l'alcool à la place des AG → accumulation dans le foie des graisses alimentaires.

L'acétaldéhyde est capable d'inhiber l'oxydation des AG et de réduire la capacité de sécrétion des protéines et lipoprotéine.

Les lipides qui s'accumulent dans le foie ont pour origine : les graisses alimentaires, lipides du tissu adipeux, lipides synthétisés.



Cirrhose du foie



cancer du foie



