

ETHANOL : Pharmacocinétique, Métabolisme et méthodes analytiques

J.P. GOULLÉ, M. GUERBET

Laboratoire de toxicologie

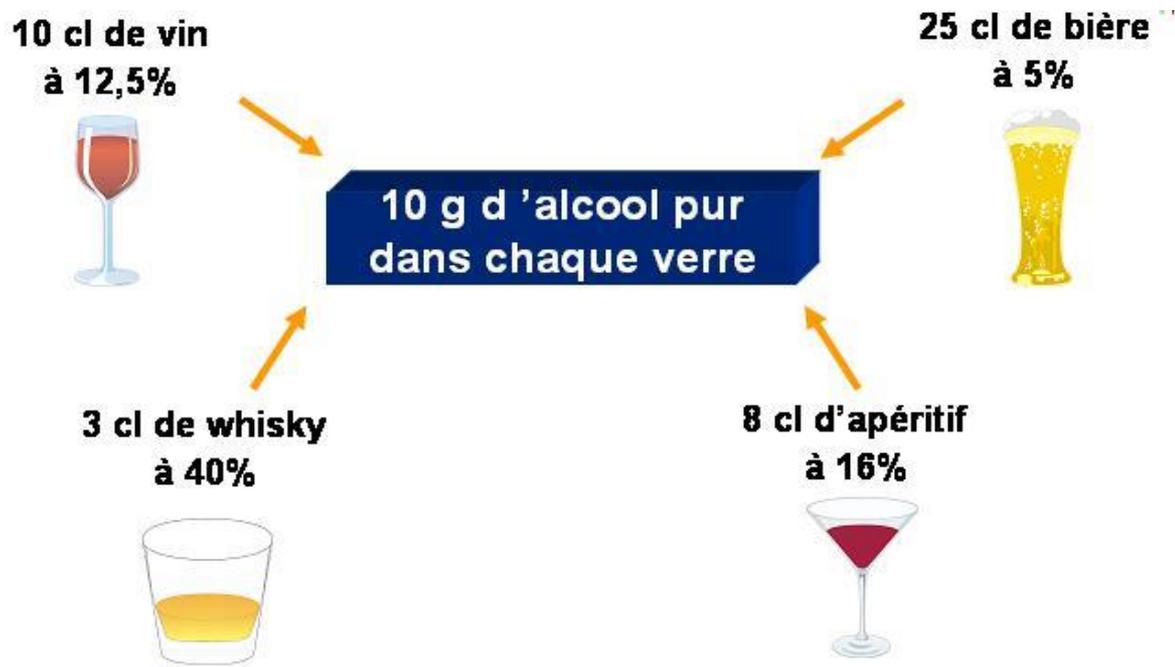
UFR de Médecine et de Pharmacie, EA 4651, Rouen

**Académie Nationale de Pharmacie
Paris, 19 novembre 2014**

Propriétés physico-chimiques

- **C₂H₅OH** = 48 Da – densité = 0,8
- Miscible / eau, **peu soluble / graisses**
- Répartition / organisme homogène sauf os, graisses
- Volume de distribution **Vd env. 0,7**
- Absorbe dans **l'infrarouge** :
 - C-H à 3,4 μm
 - C-OH à 9,4 μm

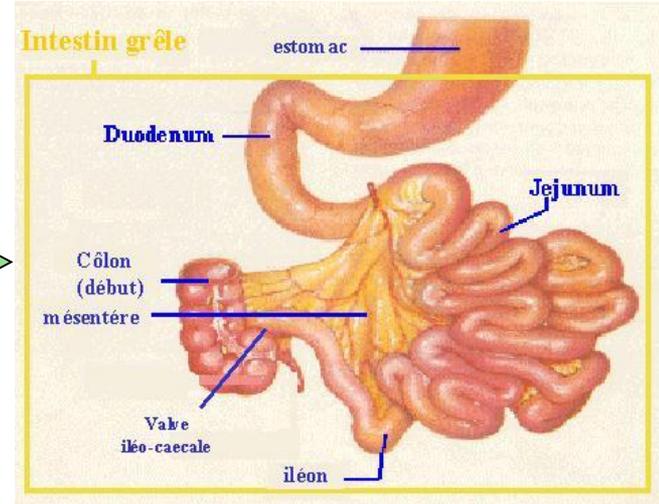
Quantité d'alcool dans chaque unité alcoolique



Absorption = simple diffusion

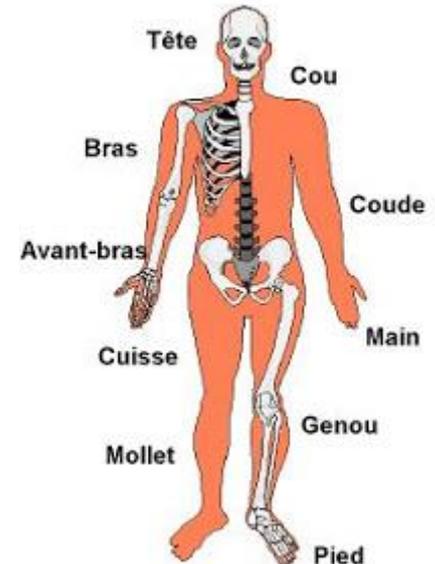
Rapide

Absorption
sang



Homogène

Diffusion



Tous

Tissus

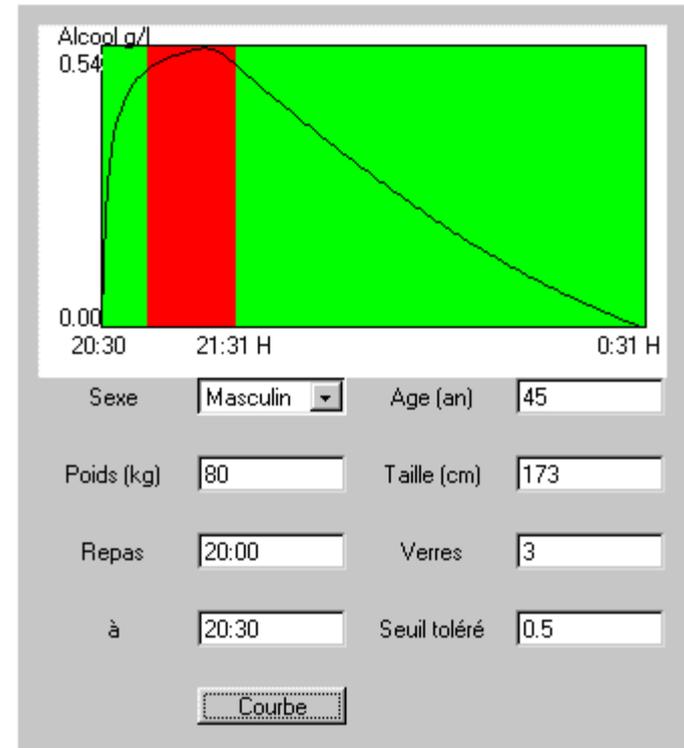
Absorption : vidange gastrique +++

Facteurs qui la diminuent

- réplétion gastrique
- sucres, citrates
- médicaments

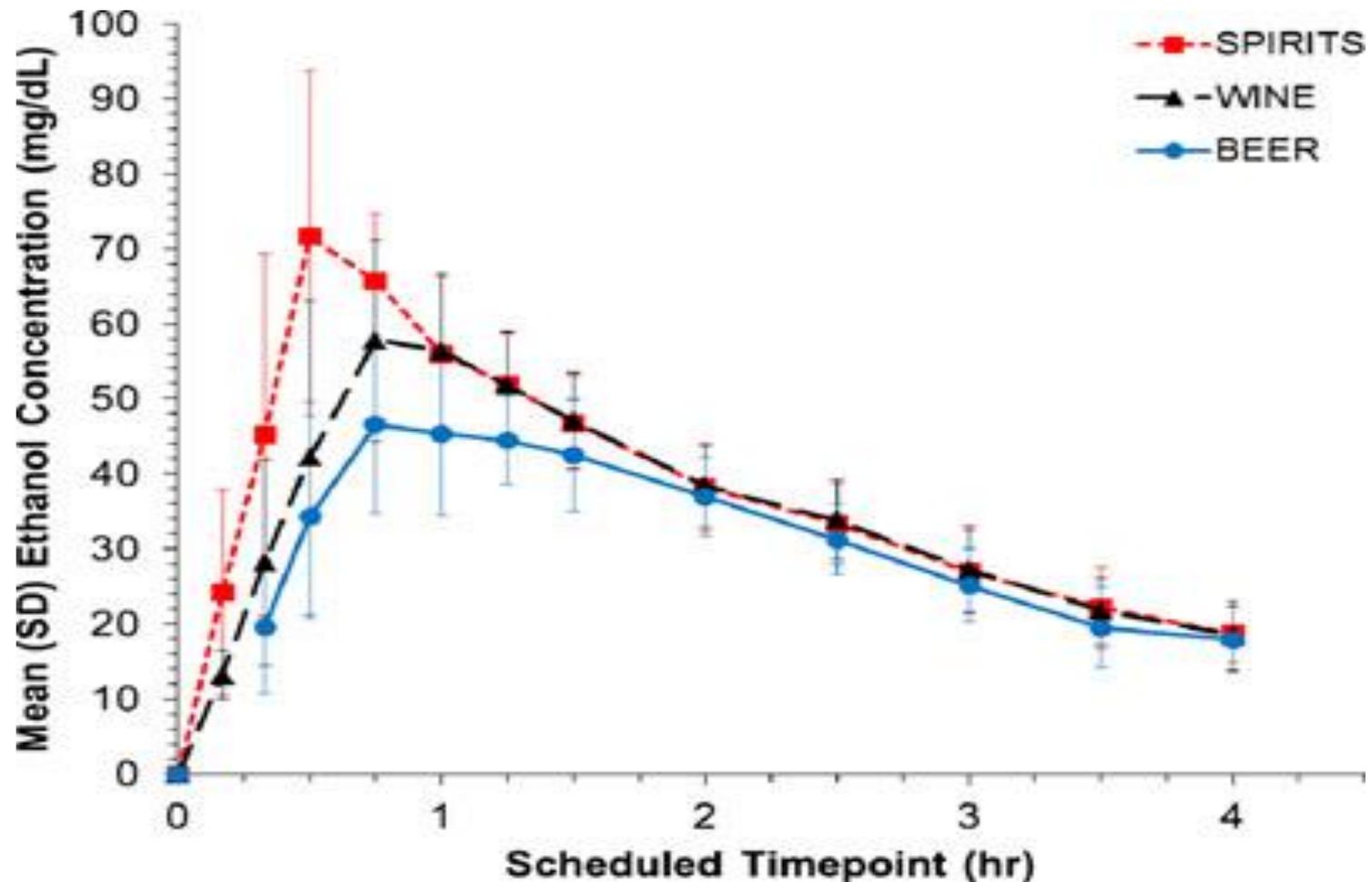
Facteurs qui l'augmentent

- vacuité estomac
- degré alcoolique
- médicaments



<http://p.arvers.free.fr/Alcool/Wid/Wid.htm>

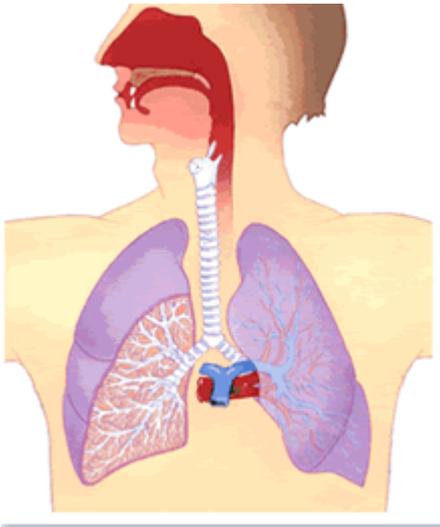
Courbes d'alcoolémie en fonction du degré alc.



Absorption non digestive

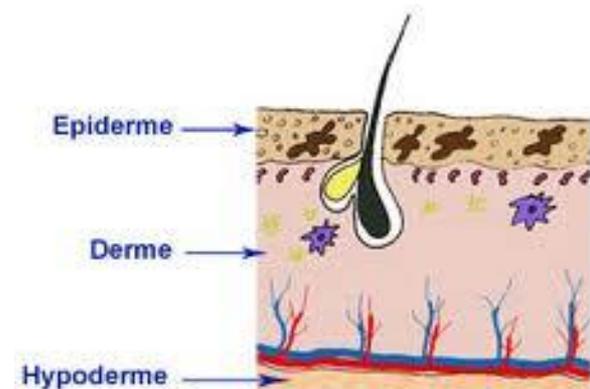
Voie respiratoire

Environ 60%



Voie cutanée

Environ 1%



Estimation de l'alcoolémie - Widmark

Formule de Widmark (1932)

$$\text{Alcoolémie} = \frac{\text{alcool pur ingéré (g)}}{\text{poids (kg)} \times Vd}$$

$Vd \text{ ♂} = 0,68$
 $Vd \text{ ♀} = 0,55$

Alcoolémie

$$\text{♂ } 75 \text{ kg } 1 \text{ unité } 10 \text{ g} = 10 / 75 \times 0,68 = \underline{0,20 \text{ g/L}}$$

$$\text{♀ } 63 \text{ kg } 1 \text{ unité } 10 \text{ g} = 10 / 63 \times 0,55 = \underline{0,29 \text{ g/L}}$$

Conséquences – Sécurité routière

$$\text{♂ } 75 \text{ kg } 2,5 \text{ unités alc.} = \mathbf{0,50 \text{ g/L} - \text{Contravention}}$$

$$\text{♂ } 75 \text{ kg } 4,0 \text{ unités alc.} = \mathbf{0,80 \text{ g/L} - \text{Délit}}$$

Élimination de l'éthanol

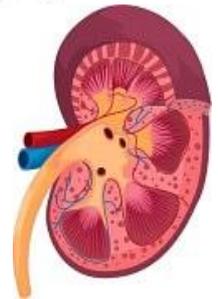
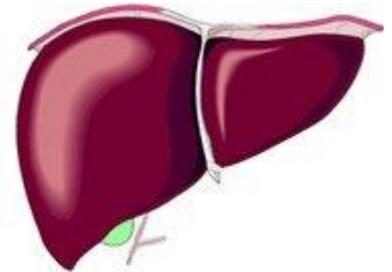
Voies directes : 10 -15%

- Urines, sueur, salive, lait, larmes, air expiré
- A l'équilibre $| \text{urines} | / | \text{sang} | = 1,4 \pm 0,2$
- Rapport air expiré / sang = 1/2100

Voies métaboliques oxydatives : 85 – 90%

Principalement hépatique (90-95%)

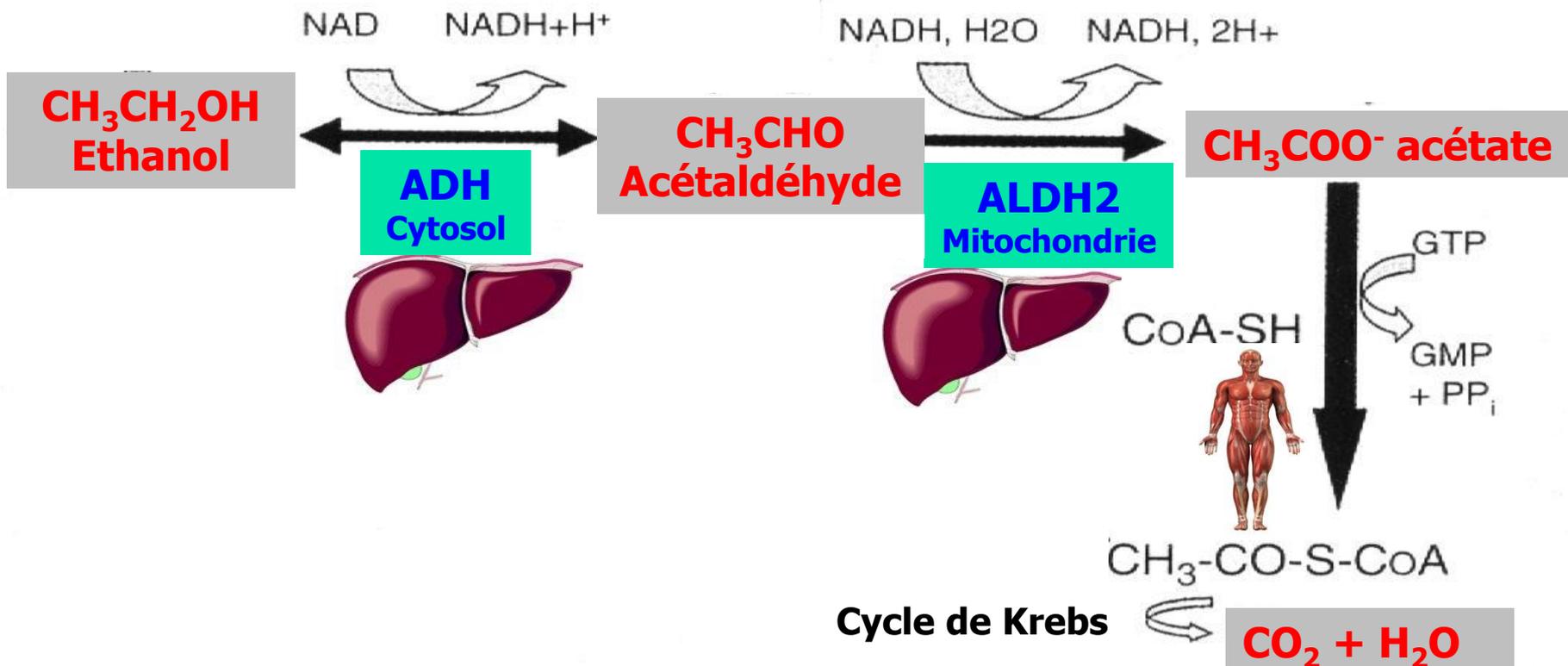
Faible part : estomac, intestin, rein
(5-10%)



Métabolisme oxydatif hépatique 85-90%

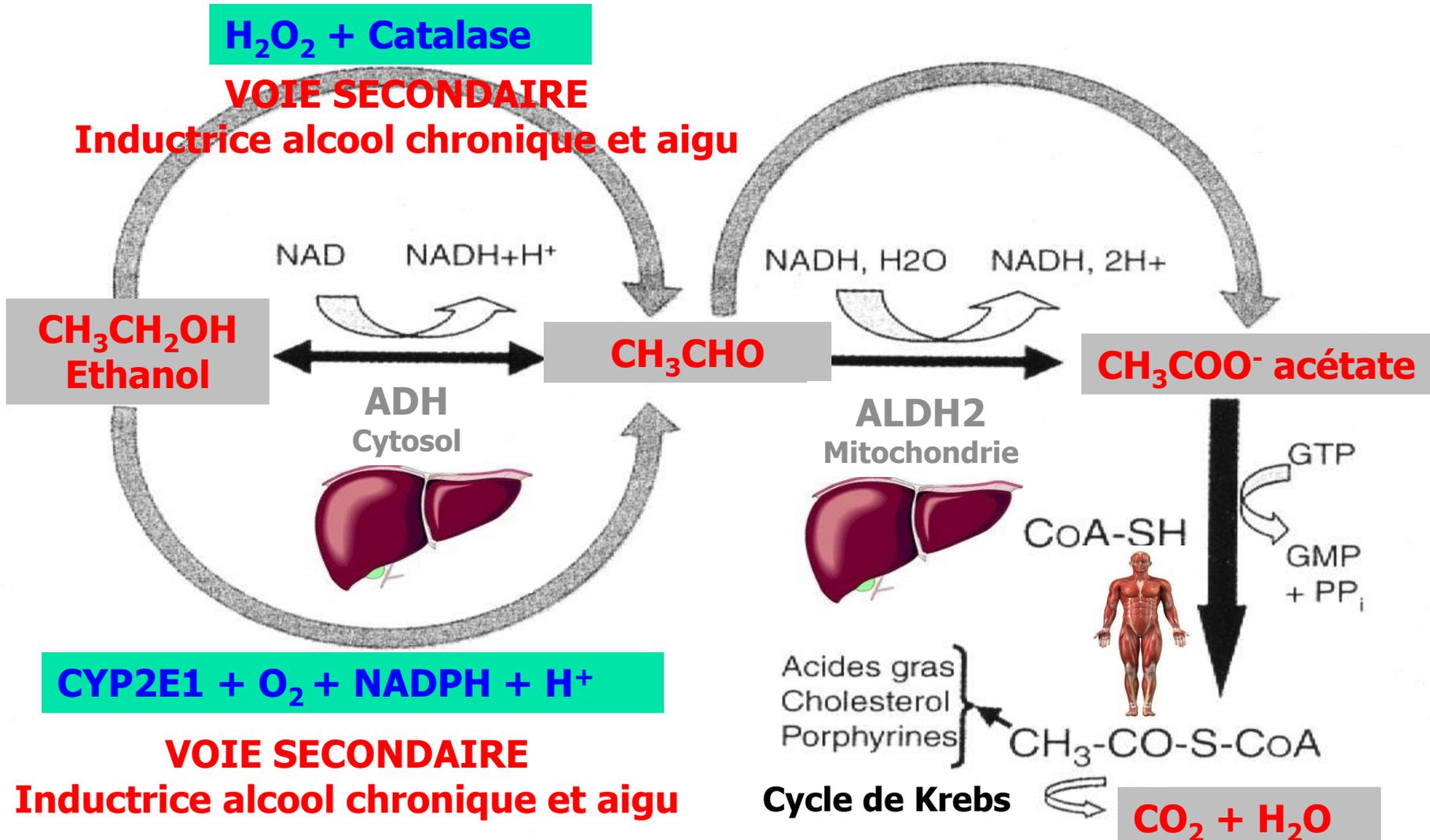
Deux étapes d'oxydation SATURABLES dès 0,10 g/L

VOIE PRINCIPALE



Métabolisme oxydatif hépatique 85-90%

Deux étapes d'oxydation SATURABLES dès 0,10 g/L



Métabolisme oxydatif hépatique 85-90%

Toxicité et carcinogénèse liés à la prod. locale CH₃CHO

- Oropharynx, œsophage, rectum (mais pas colon)
- Variations d'activité de l'ALDH2 : suscept. individuelle
- Métabolisation moins efficace CH₃CHO qui s'accumule
- Syndrome de *flushing* des asiatiques :
cong. faciale, tachycardie, brûlures digest.
- Disulfirame (Antabuse®) : effet Antabuse par I⁻ ALDH2

Bilan des voies métaboliques oxydatives

SATURABLES dès que l'alcoolémie atteint 0,10 g/L

Vitesse d'élimin. de l'éthanol (Sg) bêta en g/L/h :

	Winek Murphy	Lanquavi Beslin	Jones	Jones Sternebring	Gerchow
Non Buveurs	0,12	0,15	0,16	-	-
Alcooliques	0,30	-	-	0,13-0,36	→ 0,52

Estimation de la quantité Q d'alcool consommée

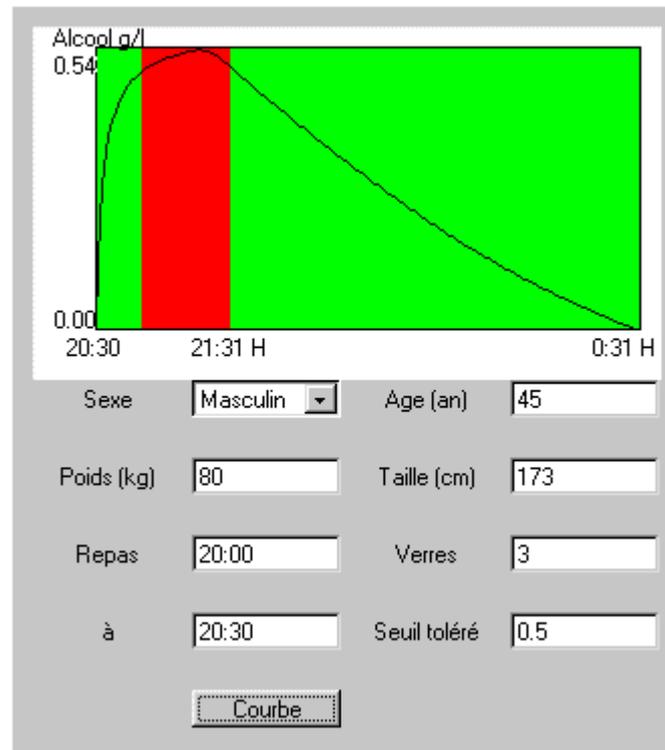
$$Q = A \text{ (g/L)} \times p \text{ (kg)} \times Vd = 0,20 \times 75 \times 0,68 = \underline{\underline{10 \text{ g} = Q}} \text{ soit 1 unité}$$

Estimation d'une alcoolémie A à 0,20 g/L, 5 h avant le prélèvement (Ar) :

$$Ar = A \text{ (g/L)} + \text{bêta (g/L/h)} \times t \text{ (h)} = 0,20 + 0,16 \times 5 = \underline{\underline{1,0 \text{ g/L} = Ar}}$$

Bilan de voies métaboliques oxydatives

SATURABLES dès que l'alcoolémie atteint 0,10 g/L



<http://p.arvers.free.fr/Alcool/Wid/Wid.htm>

Métabolisme non oxydatif = MINEUR

**Tout à fait accessoire pour l'élimination de l'éthanol
mais grande importance biologique :**

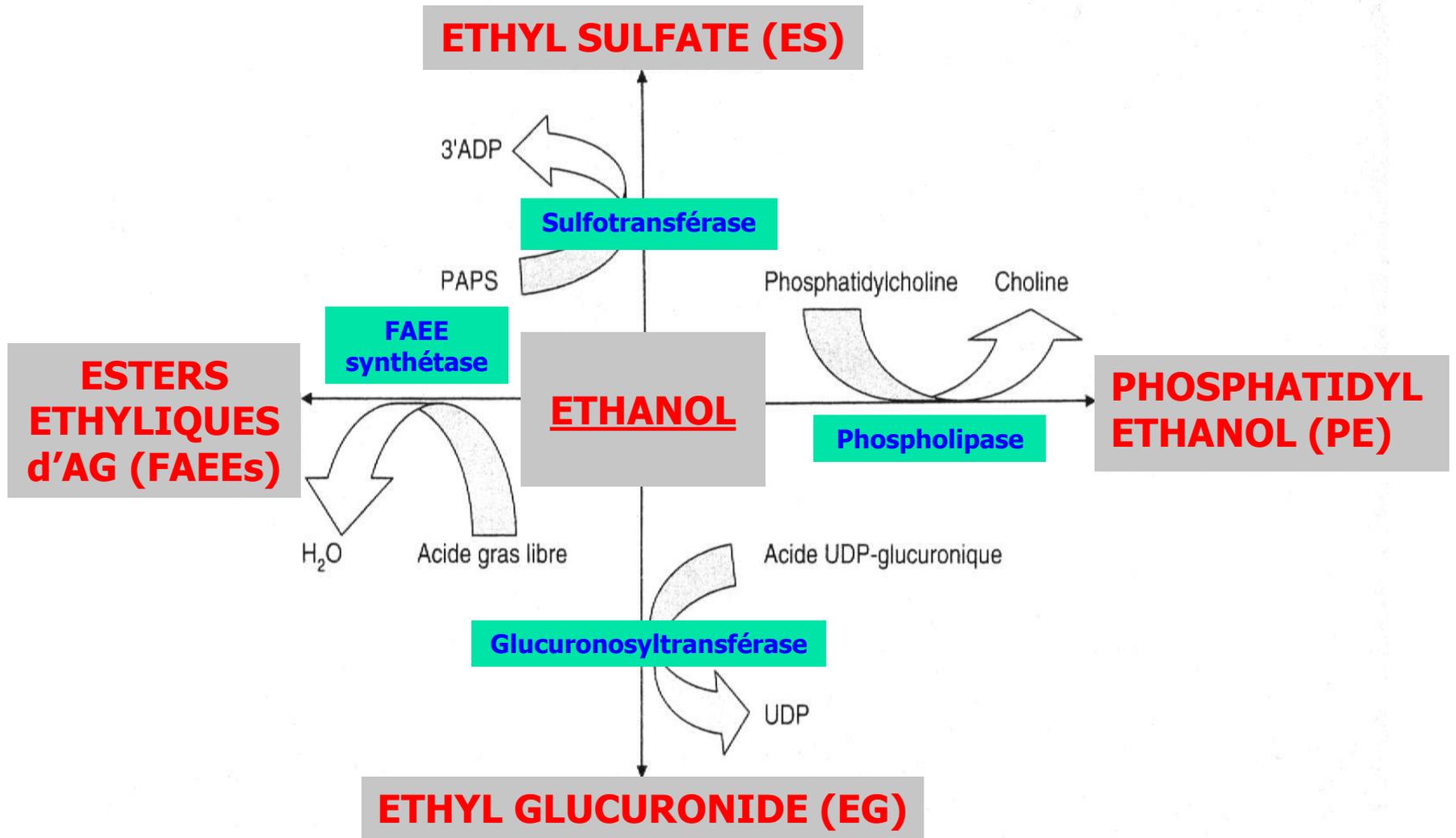
Métabolites formés :

- Ethyl glucuronide (EG)**
- Esters éthyliques d'acides gras (FAEEs)**
- Ethyl sulfate (ES)**
- Phosphatidyl éthanol (PE)**

Analyse : sang, urines, cheveux

- Diagnostic consommation alcool**
- Suivi consommation**

Métabolisme non oxydatif = MINEUR



Bilan général et conséquences métaboliques

Ethanol : 7,1 cal/g

Glucides : 4,0 cal/g

Lipides : 9 cal/g

MAIS :

- **Contrairement aux glucides et lipides : l'alcool n'est pas un nutriment**
- **Prise en compte régénération cofacteurs enz. : bilan énergétique négatif**
- **Carence NAD fragilise hépatocyte**
- **Accumulation lactate et ac. urique**

TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

DEPISTAGE DANS L'AIR EXPIRE : ETHYLOTESTS

Catégorie A : alcootest : colorimétrie



Repère au seuil de 0,25 mg/L d'air - **précision \approx 20 %**

Catégorie B : app. électroniques



Courant électrique = k conc. éthanol - **précision \approx 5 %**

Interférences : aldéhydes, méthanol, 1 et 2-propanol...

TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

DOSAGE DANS L'AIR EXPIRE : ETHYLOMETRES

- Mesures en infrarouge
- $\lambda = 3,39 \mu\text{m}$ et $3,48 \mu\text{m}$ acétone $9,40 \mu\text{m}$ volatils
- Interférences : risque pratiquement nul
- La loi prévoit 2 mesures à 20 min d'intervalle (seuils **contravention: 0,25** et **délit: 0,40 mg/L** air expiré)
- Contrôle annuel (service des poids et mesures)



TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

DOSAGE DANS L'AIR EXPIRE : ETHYLOMETRES

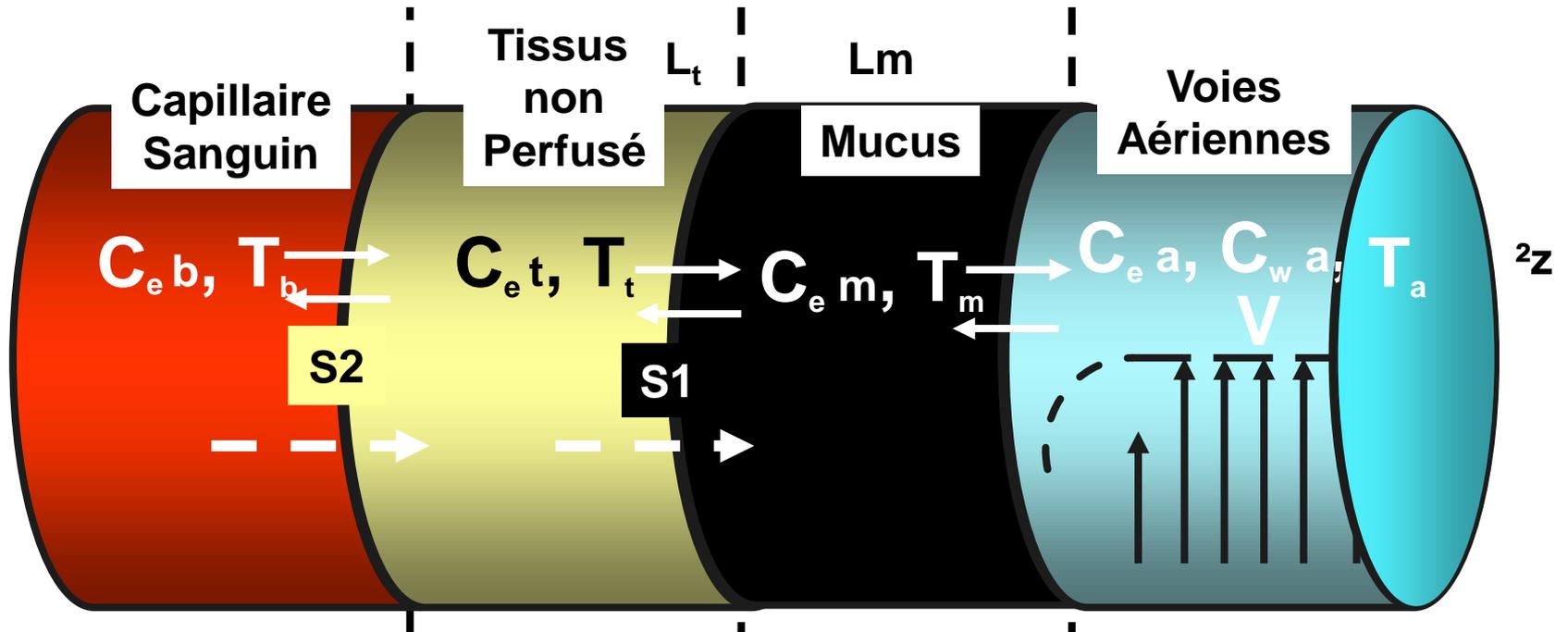
- **Postulat français : ratio [air/sang] = 1/2000 (R)**
- **Air expiré 0,25 mg/L x 2000 correspond (Sg) à 0,50 g/L**
- **En fait R varie de 1/1700 à 1/4400 !**
- **La conception des éthylomètres est obsolète (1940-50)**
- **Sous-estimation environ 20% (Hlastala, 2013)**

- **Modèle de Hlastala :**
prise en compte de l'ensemble
des échanges dans l'air expiré



TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

Modèle de Hlastala



$C_e b = [\text{éthanol}] \text{ sang}$

$C_e t = [\text{éthanol}] \text{ tissus}$

$C_e m = [\text{éthanol}] \text{ mucus}$

$C_e a = [\text{éthanol}] \text{ air}$

$C_w a = [\text{eau}] \text{ air}$

$T_b = \text{°C sang}$

$T_t = \text{°C tissus}$

$T_m = \text{°C mucus}$

$T_a = \text{°C air}$

$S = \text{flux d'éthanol}$

$L_t = \text{épaisseur couche de tissus}$

$L_m = \text{épaisseur couche de mucus}$

$D = \text{diamètre de la lumière}$

$V = \text{débit d'air}$

$2z = \Delta [\text{éthanol}] \text{ sur axe longitud.}$

TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

DOSAGE DE L'ETHANOL DANS LE SANG

Voie enzymatique : alcool oxydase ou ADH

- Alcool oxydase puis peroxydase en présence chromogène ou mesure pO_2
- **ADH = enzyme de choix**
coenzyme NAD, variation DO à 340nm
- Disponibles sur automate
- Linéarité : 4 g/L
- Limite de détection : 0,02 g/L
- Fidélité intermédiaire : <5%



TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

DOSAGE DE L'ETHANOL DANS LE SANG

Chromatographie en phase gazeuse (CPG) - 1986

- **CPG avec injection directe : méthode recommandée SFBC**
- **CPG en mode espace de tête : méthode de choix, automatisable**
- **Linéarité : 10 g/L**
- **Limite de détection : 0,01 g/L**
- **Fidélité intermédiaire : <2%**



TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

MARQUEURS BIOLOGIQUES DIRECTS ALCOOLISATION

Ethyl glucuronide (EG) dosage par GC-MS

- Longue $1/2$ vie dans le sang et les urines
- Pic plus tardif / sang (2,5 à 3h)
- Positif / sang x heures après l'alcool
- Positif / urines x jours si alcoolisation aiguë
- **Dosage dans les cheveux = alcoolisme chronique**
 - EG > 7 pg/mg = consommation répétée*
 - EG > 30 pg/mg = conso. excessive répétée*



* Consensus SOHT, Bordeaux, juin 2014

TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

MARQUEURS BIOLOGIQUES DIRECTS ALCOOLISATION

Esters éthyliques d'acides gras (FAAEs)

Dosage par GC-MS

4 esters d'acides gras :

- Myristate d'éthyle
- Palmitate d'éthyle
- Oléate d'éthyle
- Stéarate d'éthyle



Dosage dans les cheveux = alcoolisme chronique

- Segment 0 – 3 cm :
- FAAEs > 0,2 ng/mg = consommation répétée*
- FAAEs > 0,5 ng/mg = conso. excessive répétée*

* Consensus SOHT, Bordeaux, juin 2014

CONCLUSION

- ❑ **L'éthanol est une drogue licite toxique**
- ❑ **Facilement absorbé, il suit les mouvements de l'eau**
- ❑ **Il subit un métabolisme hépatique**
- ❑ **Son dosage est réalisé dans le sang ou dans l'air expiré**
- ❑ **Depuis peu, de nouveaux marqueurs biologiques directs d'alcoolisation sont apparus : EG et FAAEs**
- ❑ **L'analyse capillaire de l'EG et/ou des FAAEs permet de mettre en évidence :**
 - . une consommation excessive**
 - . une consommation excessive répétée**

