

TOXICOLOGIE DE L'ETHANOL

L'éthanol est un liquide, volatil, incolore, inflammable, miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques. T° d'ébullition : 78°C. Dialysable. Absorption dans IR. Oxydable et esterifiable.

Il est produit par fermentation du glucose, distillation ou à partir de l'éthylène et est utilisé comme solvant, biocarburant et biocombustible, désinfectant, boissons (qui diffèrent par l'origine de la matière première et par leur degré alcoolique. **Le degré alcoolique = V alcool pur/V liquide**).

L'exposition peut être professionnelle ou domestique

Toxicocinetique

• Absorption

- ☞ **Pulmonaire** +++
- ☞ **Percutanée** : faible +++ jeunes enfants.
- ☞ **Digestive**:
 - Estomac: lente, Faible (20%)
 - Intestinale: 80% (Diffusion passive)
 - Pic plasmatique < 1h

Facteurs influençant l'absorption : Le degré alcoolique, l'état de vacuité gastrique, Sexe et la présence de médicaments.

• Distribution

- ☞ Très rapide vers les organes très vascularisés (cerveau, poumons, foie). Vd = **0,6 l/kg** chez la femme et de **0,7 l/kg** chez l'homme
- ☞ [alcool] tissus ↔ [alcool] sanguin : intérêt du dosage sanguin
- ☞ Pas de liaison aux protéines plasmatiques : dosage dans le sang (pas dans le plasma)
- ☞ Franchit la barrière placentaire, et [] fœtus = [] p de la mère.

La formule de Widmark :

Alcoolémie = quantité d'alcool absorbé (en gramme)/poids (Kg) x coefficient de diffusion

• Métabolisme

Hépatique 85%, extra hépatique (5 à 10%) ⇒ Estomac, Intestin et Reins.

Il existe une voie métabolique mineure **glucuroconjugaison** qui produit **l'éthylglucuronide**.

1- oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde (dans les hépatocytes) :

a)- voie principale = alcool déshydrogénase (ADH)

*Cytosolique, non spécifique, saturable (si >1g/l), Inhibée par le PYRAZOLE et le 4 méthyl pyrazole, couplée à synthèse ATP, **(POLYMORPHISME ADH2)**

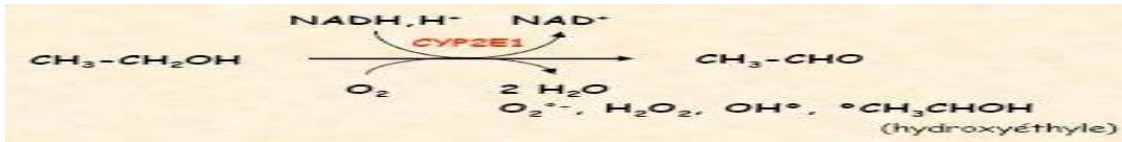


b)-voie accessoire : induite par l'alcoolisme chronique ou éthanolémie élevée (> 1g/l)

b-1) MEOS (microsomal ethanol oxidizing system): P450 réductase, NADPH,H⁺,

* Microsomes, non spécifique, inductible, production de RL → toxicité hépatique

Non couplée à synthèse ATP → énergie libérée sous forme de chaleur



b-2) /Catalase : Peroxysomes, intervient selon disponibilité H_2O_2 et si l'alcoolémie >2g/kg/j.



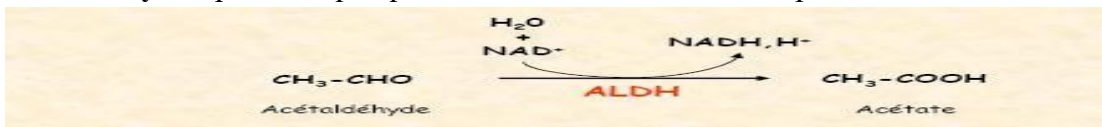
b-3) Oxydation radicalaire : microsomes, par les RL, radical hydroxyle OH^\bullet

2/ oxydation de l'acétaldéhyde en acétate (dans les hépatocytes)

ALDH1 : cytosolique, inhibée par le DISULFIRAME

ALDH2 : mitochondriale (**POLYMORPHISME ALDH 2**)

Acétaldéhyde : plus toxique que l'éthanol et très réactif → rapidement transformé



C/ Catabolisme de l'acétate (25% hépatique, 75% extra hépatique) en CO_2 , H_2O

Facteurs influençant le métabolisme

1)- Le polymorphisme génétique : ADH et ALDH. Ex : Asiatiques ⇔ Intolérance à l'alcool.

2)- Induction de CYP2E1 par l'éthanol (chronique),

3)- Le fructose accélérerait le métabolisme de l'éthanol

• Elimination

☞ s/f inchangée (5 à 10%), urines 2 à 3% (vitesse de 0,15 g/litre/heure), sueur 1%, salive, larmes et le lait, air expiré : (2 à 3%) : en fonction de la ventilation du sujet.

☞ **Sous forme de métabolites (environ 90%) :** pas d'intérêt pour le dosage des métabolites

V. Mécanisme d'action toxique

SNC

Sur les membranes : **Intox Aigue** ⇔ Augmentation de la fluidité.

Intox Chronique ⇔ Augmentation de la rigidité

Sur les récepteurs :

Aigue : potentialisation de l'effet GABA, diminution de la transmission glutamergique ⇒ sédation

Chronique : désensibilisation des R GABA, hypersensibilisation des R glutamergiques ⇒ excitation

Lésions cellulaires : réduction de la matière blanche (du cortex, du cervelet et du corps calleux), Atrophie cérébrale avec dilatation ventriculaire réversible après sevrage, Pertes neuronales (Hippocampe): S^d de Korsakoff

➤ **Foie**

1. Perturbations métaboliques :

a. Glucides : Inhibition du cycle de Krebs. Diminution de la production (ATP) et stress oxydant. Inhibition de la néoglucogenèse. Mobilisation du glycogène : Hyperglycémie, Hypoglycémie (Intox. massive)

b. Lipides : Accumulation des Triglycérides, Inhibition de la bêta oxydation →Stéatose.

c. Protéines : Limite la sécrétion hépatique des protéines et des glycoprotéines.

Action toxique de l'acétaldéhyde sur la polymérisation des protéines tubulaires.

d. Vitamines : L'éthanol diminue l'absorption des vitamines (A, B6, B9, B12, C, D, E).

2. Activation des cellules de Kupffer qui produisent des quantités importantes de cytokines pro-inflammatoires : TNF α : hépatotoxicité de l'alcool.

VI. Interactions

Cinétiques : absorption et métabolisme

Dynamiques : dépresseurs SNC, antiHTA, hypoglycémiant, Anticoagulants oraux

VII. Intoxication aigue

1) **Phase d'excitation** : 0,5- 1 g/l : Euphorie, excitation

2) **Phase d'ébriété (ivresse)** : 1,5 - 3 g/l : Démarche instable, parole hésitante, pensée confuse, désorientation temporo-spatiale, gestes non contrôlés et non coordonnés, troubles des sens, troubles moteurs, tremblements, ataxie. Logorrhée, signes somatiques (pupilles dilatées, nausées, vomissements ou diarrhée). Hallucinations, convulsions ou délires, réactions violentes.

3) **Phase dépressive** : >3 g/l : Le malade n'est plus dangereux pour les autres.

-Coma hypotonique, Hypothermie, polyurie, hyponatrémie, Déshydratation cellulaire \Rightarrow Soif
absence de réactions aux différentes stimulations, vomissements, perte d'urine reflètent la gravité de cet état. Hypoventilation pulmonaire (alcool dépresseur du SN). Troubles acido-basique non compensée par accumulation de métabolites acides (acide lactique). Collapsus

4) **Fin de l'ivresse** : « gueule de bois »: Céphalées, bouche pâteuse, haleine fétide, asthénie...

▶ **Traitement de l'intoxication aigue**

-Réchauffement si hypothermie, intubation, ventilation.

-LG et CA d'intérêt limité

-Perfusion de soluté **glucosé** hypertonique à 5% enrichi de KCl dans les cas d'**hypoglycémie**.

-Correction de l'acidose. Hémodialyse si l'alcoolémie est supérieure à 5 mg/ml

La consommation est interdite chez la femme enceinte car entraîne le **Syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF)** avec : Effet tératogène pendant l'organogenèse et le développement du SNC : retard de croissance, dysfonctionnement du SNC, anomalies faciales, cardiaques, des membres et articulations, du système urogénital, défauts du tube neural, troubles visuels et de l'audition.

VIII. Toxicologie analytique

Dosage de l'éthanol

BUTS

- Apporter une réponse sur l'imprégnation éthylique (intox aigue)
- Surveillance des conducteurs de véhicules
- Analyse toxicologique (médico-légale)

PRELEVEMENTS

► Sang :

- ✓ Désinfectant ne contenant aucun alcool ni substance volatile.
 - ✓ Ponction veineuse au pli du coude
- 2 tubes** de 5 ccs sous anticoagulant **NaF** et **hermétiquement** fermés
- le 1^{er} pour dosage
 - Le 2^{ème} contre-expertise (contrôle) (conservation 3mois à +4°C).

► Méthodes de dosage de l'éthanol sanguin

Méthodes chimiques

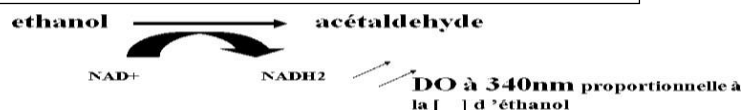
1- Oxydimétries – Distillation : CORDEBARD (OFFICIELLE) : voir TP

Défécation à l'acide picrique. Distillation.

L'alcool présent dans le distillat, est oxydé, en acide acétique puis titré par oxydoréduction

2- Oxydimétries – Microdiffusion : WIDMARK

Méthodes enzymatiques à l' ADH et à l' ALDH



Méthodes physiques: CPG (OFFICIELLE) et de référence.

► Air expiré

Dépistage de l'éthanol dans l'air expiré : Alcootest (qualitatif)

- Un ballon en matière plastique de volume 1,0 litre
- Un embout
- Un tube de verre rempli d'un gel contenant, des ions **dichromate**



Dosage de l'éthanol dans l'air expiré : (utilisant IR) Alcoomètre : quantitatif

Autres milieux biologiques : Urines cheveux

☞ On calcule le rapport **Alcoolurie/Alcoolémie** :

- *rapport bas* : phase d'**absorption** - *rapport élevé* : phase d'**élimination**

☞ Une très faible quantité d'éthanol (moins de 0,5 %) peut être éliminée sous forme d'éthyl glucuronide (EtG), un métabolite de phase II.

L'intérêt majeur de l'EtG est d'augmenter la fenêtre de détection de l'éthanol.

- Dans les urines: 80 heures
- Cheveux : 1mois

REMARQUE :

Marqueurs directs de l'alcoolisme : éthanol sanguin, urinaire ou dans l'air expiré,

Ethyl glucuronide, Ethyl sulfate, Esters éthyliques d'AG, Cacaéthylène, Phosphatidyléthanol

Marqueurs indirects de l'alcoolisme : VGM, G Glutamyl Transférase, ASAT, ALAT, TDC