

LE MÉTABOLISME DE L'ALCOOL

PAQUOT N (1)

RÉSUMÉ : L'éthanol est rapidement et quasiment totalement résorbé par le tube digestif, principalement au niveau de l'intestin grêle. L'alcool est ensuite métabolisé essentiellement au niveau hépatique où il est transformé en acétaldéhyde. Deux systèmes contribuent à cette métabolisation, la voie de l'alcool déshydrogénase, prépondérante, et la voie contrôlée par le MEOS («Microsomial Ethanol Oxidizing System»), qui est inductible et qui est aussi impliquée dans la métabolisation d'autres drogues. L'acétaldéhyde est ensuite métabolisé en acétate qui quitte, en grande partie, le foie pour être transformé en acétyl-CoA dans d'autres tissus. L'alcool est oxydé préférentiellement aux autres substrats énergétiques, conduisant, en contre partie, à une diminution de l'oxydation des lipides qui sont mis en réserve dans le tissu adipeux.

MOTS-CLÉS : *Éthanol - Alcool déshydrogénase - Foie - Nutrition*

THE METABOLISM OF ALCOHOL

SUMMARY : Ethanol is rapidly and almost completely absorbed by the digestive tract, mainly in the small intestine. Alcohol is then metabolized mainly in the liver where it is converted into acetaldehyde. Two systems contribute to this metabolization, the predominant alcohol dehydrogenase pathway, and the pathway controlled by the microsomal ethanol oxidizing system (MEOS), which is inducible and is also involved in the metabolism of other drugs. Acetaldehyde is then metabolized to acetate, which largely leaves the liver to be converted into acetyl-CoA in other tissues. Alcohol is oxidized preferentially to other energetic substrates, leading, in turn, to a decrease in oxidation of lipids which are stored in adipose tissue.

KEYWORDS : *Ethanol - Alcohol dehydrogenase - Liver - Nutrition*

INTRODUCTION

Le terme alcool désigne au sens strict une famille de molécules organiques comprenant un groupement hydroxyle (-OH) mais, dans son acception populaire, il est synonyme d'alcool éthylique ou éthanol. Une consommation régulière d'alcool fait partie des habitudes de nombreux individus, puisque, selon l'enquête de santé Belge de 2013, 82 % de la population belge (de 15 ans et plus) consomme des boissons alcoolisées et 14 % boit de l'alcool quotidiennement, un taux en constante progression (8 % en 1997) (1). Une bonne connaissance du métabolisme de l'alcool constitue un préalable nécessaire avant d'envisager ses différents effets (2).

MÉTABOLISME GÉNÉRAL DE L'ALCOOL

ABSORPTION

La petite taille et la solubilité aqueuse de la molécule d'éthanol (C_2H_5OH) font que celle-ci est rapidement absorbée par diffusion passive au niveau de la muqueuse digestive de l'estomac, de l'intestin grêle et du colon et qu'elle est distribuée librement dans l'eau corporelle et les différents tissus de l'organisme. La concentration dans le cerveau atteint rapidement celle du

sang. Le placenta est aussi perméable à l'alcool, lui permettant de passer librement dans la circulation fœtale. L'absorption de l'alcool au niveau de la peau est, en revanche, négligeable.

L'éthanol est quasi entièrement résorbé dans le tractus digestif - 20 % dans l'estomac et 80 % par l'intestin grêle. Seulement 2 % de l'alcool ingéré sont éliminés par les reins ou les poumons en conditions normales, bien que ce taux puisse atteindre 10 % si une très grande quantité est ingérée. A jeun, 80 à 90 % de l'éthanol ingéré sont absorbés dans les 30 à 60 minutes qui suivent sa consommation. L'alcoolémie maximale est obtenue endéans les 45 à 60 minutes. Le volume, le type et la concentration d'alcool, en plus de la présence ou non d'aliments et du temps pris pour ingérer la boisson, sont les facteurs principaux qui influencent la vidange gastrique. La vitesse de la vidange gastrique dans l'intestin grêle est considérée comme le facteur majeur déterminant le taux d'absorption de l'alcool ingéré entre les individus dans différentes circonstances (3, 4).

MÉTABOLISME ET EXCRÉTION

Il est à noter qu'il existe une production endogène d'alcool (environ 3 g par jour) au niveau du microbiote intestinal par fermentation, alcool qui est délivré via la veine porte au niveau du foie, où sa métabolisation en acétaldéhyde est rapide.

Deux voies contribuent à l'élimination de l'éthanol : l'oxydation enzymatique (responsable de plus de 90 % de l'élimination) et l'excrétion telle quelle au niveau de l'air expiré, des urines et de la sueur (3). On estime l'élimination de l'alcool à 0,15 g/L/h (ce qui correspond à une élimination de 7 g d'éthanol par heure). Il faut donc une heure pour perdre 0,15 g d'alcool.

(1) Chargé de cours, ULiège, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

Cependant, 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 (3, 4).

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie ; l'alcool est d'abord transformé en acétaldéhyde par trois voies (Figure 1) :

1. Une première, contrôlée par une alcool déshydrogénase (ADH), liée au NAD^+ , dont il existe plusieurs formes codées par des variants génétiques. Cette voie métabolique cytoplasmique est prépondérante car activée pour des concentrations très basses d'alcool (1 mmole/l, ce qui correspond au K_m de l'enzyme).
2. Une deuxième, contrôlée par le MEOS («Microsomial Ethanol Oxidizing System») situé dans le réticulum endoplasmique, système complexe comprenant, entre autres, un cytochrome P450. Ce système est inductible, en particulier en cas d'alcoolisation chronique. De plus, le MEOS est impliqué dans la détoxification d'autres drogues ou médicaments avec une compétition entre l'alcool et ces substances au niveau de ce sys-

tème enzymatique, pouvant conduire à une augmentation des concentrations circulantes et à des niveaux toxiques de ces drogues suite à une consommation concomitante d'alcool.

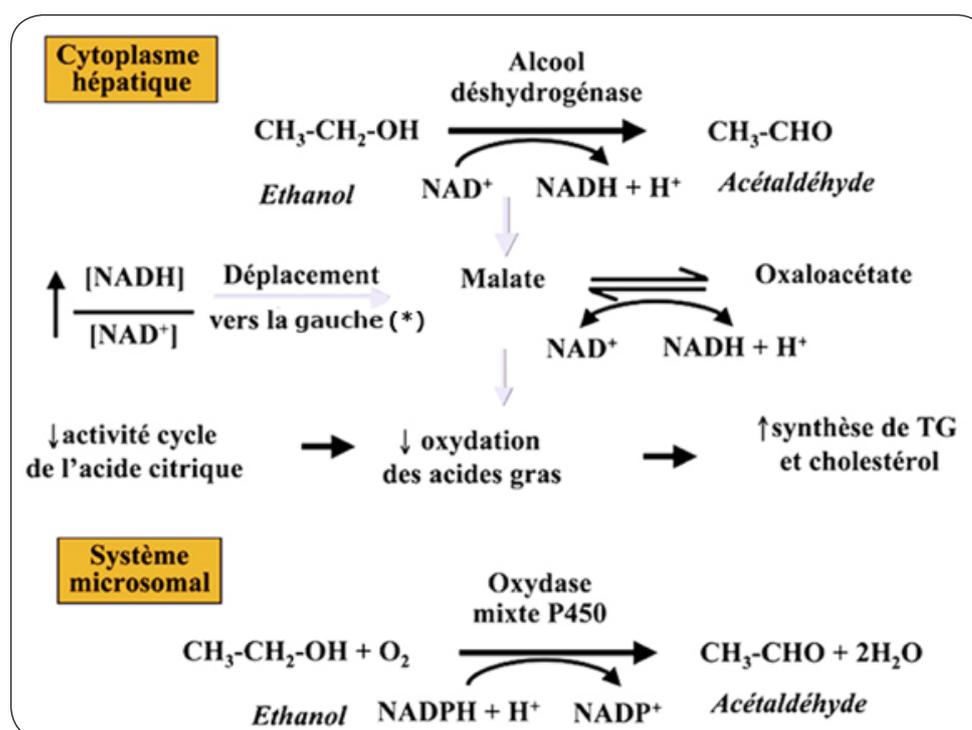
3. Une troisième, sous le contrôle d'une catalase située dans les peroxyssomes, est accessoire.

Les systèmes enzymatiques du foie sont saturés pour des concentrations très élevées d'alcool, au-delà de 100 mmole/l dans le sang portal.

L'acétaldéhyde est ensuite transformé en acétate (grâce à une acétaldéhyde déshydrogénase, ALDH), acétate qui quitte en bonne partie le foie pour être converti en acétyl-CoA dans d'autres tissus.

D'autres tissus que le foie, tels que le rein ou le tissu adipeux, contiennent une ADH, mais en petite quantité et contribuent, dès lors, peu au processus de détoxification. L'ADH est aussi présente dans la muqueuse gastrique, mais son activité est, chez la femme, environ 60 % inférieure à celle des hommes. La disponibilité accrue de l'éthanol résultant d'une diminution de la métabolisation gastrique pourrait expliquer

Figure 1. Métabolisation hépatique de l'alcool au niveau cytoplasmique par la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) et par le MEOS. L'action de l'ADH conduit à une élévation du rapport NADH/NAD^+ , déplaçant la réaction malate – oxaloacétate en faveur du malate. Ceci contribue à freiner l'activité du cycle de Krebs et, de ce fait, l'oxydation des acides gras qui peuvent être estérifiés en triacylglycérols.



la susceptibilité plus grande des femmes à la consommation d'alcool.

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. Ces 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, dotée d'une activité ALDH déficiente, voire nulle, présente 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 ».

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

L'alcool apporte 7,1 Kcal par gramme d'alcool consommé et le devenir métabolique de l'énergie ingérée sous forme d'alcool a fait l'objet de nombreuses controverses (5). Différentes données épidémiologiques indiquent qu'une consommation d'alcool est en relation inverse avec la graisse corporelle et que les grands consommateurs d'alcool étaient en général plus minces que les consommateurs légers ou modérés (5-7) (voir ci-dessous). Ces observations ont conduit à avancer l'hypothèse que l'alcool serait métabolisé moins efficacement que ne le sont les autres substrats énergétiques (glucides, lipides et protéines). Si tel est le cas, la majorité de l'énergie provenant de l'alcool serait dégagée sous forme de chaleur, augmentant la dépense métabolique et protégeant ainsi de la prise pondérale – c'est le concept de la calorie « vide » qui a souvent été rattaché à l'alcool. Les études métaboliques réfutent totalement cette hypothèse. Au contraire, compte tenu du fait que notre organisme n'a aucune capacité de stockage de l'alcool et puisque l'excrétion respiratoire ou urinaire d'un excès d'alcool représente une voie marginale, l'oxydation de l'alcool doit rapidement suivre son absorption. L'oxydation préférentielle qui suit l'absorption d'une boisson alcoolisée inhibe l'oxydation lipidique et glucidique et conduit, en fait, à une mise en réserve de ces substrats (8). Les études métaboliques sont, dès lors, en opposition avec les données épidémiologiques et démontrent qu'un apport accru en alcool conduira à une suppression de

l'oxydation des lipides et à une augmentation de leur mise en réserve dans le tissu adipeux.

CONCLUSION

La métabolisation de l'alcool est principalement hépatique et conduit à la formation d'acétaldéhyde. L'alcool représente un apport calorique non négligeable lorsqu'il est consommé en quantité régulière, conduisant à la suppression de l'oxydation des lipides et à leur accumulation dans le tissu adipeux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gisle L.— Enquête de santé 2013, Institut Scientifique de Santé Publique (ISP). *Rapport 2 : comportements de santé et style de vie*. Demarest S, 39.
2. Paquot N, DeFlines J, Scheen AJ.— L'alcoolisme, un modèle d'addiction aux complications somatiques multiples. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 272-280.
3. James WPT.— Alcohol : its metabolism and effects. In : Garrow JS and James WPT (eds) *Human Nutrition and Dietetics*, 9th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, 103-118.
4. Poppitt DSD.— Alcohol. Absorption, metabolism and physiological effects. In : Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (eds) *Encyclopedia of Human Nutrition (Academic Press)*, 1999, 35-42.
5. Yeomans MR.— Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity? *Physiol Behav*, 2010, **100**, 82-89.
6. D'Avanzo B, La Vecchia C.— Effects of alcohol consumption on diet and nutritional status. In : Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (eds) *Encyclopedia of Human Nutrition (Academic Press)*, 1999, 47-52.
7. Seal CJ, Ford CL, Day CP.— Alcoholism. Effects on nutritional status. In : Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (eds) *Encyclopedia of Human Nutrition (Academic Press)*, 1999, 52-59.
8. Shemett JJ, Reichard GA, Skutches CL, Hoeldtke RD, et al.— Ethanol causes acute inhibition of carbohydrate, fat and protein oxidation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1988, **81**, 1137-1145.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr N. Paquot, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : nicolas.paquot@chuliege.be