



HAL
open science

Alcoolodépendance : métabolites toxiques de l'éthanol et neuromédiateurs

Véronique Laforest Bérard

► **To cite this version:**

Véronique Laforest Bérard. Alcoolodépendance : métabolites toxiques de l'éthanol et neuromédiateurs. Sciences pharmaceutiques. 1995. dumas-02095529

HAL Id: dumas-02095529

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02095529v1>

Submitted on 11 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



115 016838 0

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U. F. R. de PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNÉE : 1995

N° D'ORDRE : 7011

**ALCOOLODÉPENDANCE : MÉTABOLITES TOXIQUES
DE L'ÉTHANOL ET NEUROMÉDIATEURS**

THÈSE

présentée à l'Université Joseph Fourier - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Véronique LAFOREST épouse BÉRARD

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 3 avril 1995 à 17 heures
devant M. le Professeur J. L. BENOIT-GUYOD, Président du Jury
Mme le Professeur A. M. ROUSSEL
Mme M. H. VIAL, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U. F. R. de PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNÉE : 1995

N° D'ORDRE :

**ALCOOLODÉPENDANCE : MÉTABOLITES TOXIQUES
DE L'ÉTHANOL ET NEUROMÉDIATEURS**

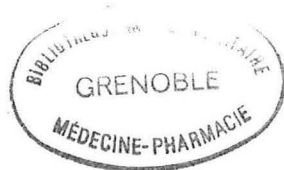
THÈSE

présentée à l'Université Joseph Fourier - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Véronique LAFOREST épouse BÉRARD

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 3 avril 1995 à 17 heures

devant M. le Professeur J. L. BENOIT-GUYOD, Président du Jury

Mme le Professeur A. M. ROUSSEL

Mme M. H. VIAL, Docteur en Pharmacie

À mes grands-parents.

À mes parents.

À Florence.

À mes amis.

À Franck.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur **BENOIT-GUYOD** qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Je le remercie de l'aide qu'il m'a apportée pour la réalisation de ce travail.

À Madame le Professeur **ROUSSEL** qui a bien voulu juger ce travail.

Je lui témoigne ici toute ma reconnaissance.

À Madame **VIAL** qui m'a accueillie lors de mon stage de sixième année.

Je lui assure toute ma sympathie.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	4
INTRODUCTION	7
1^{ÈRE} PARTIE : ABSORPTION ET MÉTABOLISATION DE L'ÉTHANOL	9
I. ABSORPTION, DIFFUSION ET TAUX SANGUINS.....	10
II. ÉLIMINATION	11
III. MÉTABOLISATION	12
1. <i>Métabolisation de l'éthanol après une consommation modérée de boissons alcoolisées</i>	12
a) Oxydation de l'éthanol par l'alcool déshydrogénase (ADH).....	12
b) Formation d'acétate	15
c) Devenir de l'acétate	20
2. <i>Voies accessoires du métabolisme hépatique de l'éthanol</i>	25
a) La voie de la catalase	25
b) La voie d'oxydation de l'éthanol par la MEOS (= Microsomal Ethanol Oxidizing System)	25
c) Le système de dégradation de l'éthanol par action des radicaux libres	30
CONCLUSION DE LA PREMIÈRE PARTIE :	33

2^{ÈME} PARTIE : ASPECT TOXICOLOGIQUE	34
I. RÔLE TOXIQUE DE L'ACÉTALDÉHYDE	35
II. RÔLE TOXIQUE DES RADICAUX LIBRES	37
1. <i>Capture et production de radicaux libres au cours de la métabolisation de l'alcool</i>	37
2. <i>Mécanismes cellulaires de contrôle</i>	40
a) Les mécanismes enzymatiques.....	40
* La superoxyde dismutase (SOD)	40
* La glutathion peroxydase (GPX)	41
b) Les mécanismes non enzymatiques.....	41
3. <i>Lésions tissulaires dues aux radicaux libres</i>	43
CONCLUSION DE LA 2 ^{ÈME} PARTIE	45
3^{ÈME} PARTIE : DÉPENDANCE ALCOOLIQUE	46
I. DÉFINITIONS	47
1. <i>L'intoxication aiguë</i>	47
2. <i>L'alcoolisme chronique</i>	47
a) La tolérance à l'éthanol	48
b) La dépendance à l'éthanol	48
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES D'ÉTUDES : INTÉRÊTS ET LIMITES	50
1. <i>Exemples de méthodes d'études</i>	51
a) Relation entre sensibilité initiale et prise de boissons alcoolisées	51
b) Induire une dépendance chez l'animal	53
c) Reproduire un modèle animal de l'alcoolisme humain.....	54
2. <i>Limites des modèles expérimentaux</i>	54

III. ALCOOL ET NEUROCHIMIE	57
A. <i>Altérations membranaires</i>	57
1. Structure des membranes naturelles	57
2. Altérations au niveau des lipides membranaires.....	59
a) Rigidification de la membrane.....	59
b) Phospholipides et acides gras	59
c) Le système IP ₃ - DG (inositol triphosphate-diacylglycérol).....	60
3. Modifications des enzymes	62
a) L'adénylate cyclase.....	62
b) La Na ⁺ - K ⁺ ATPase	67
4. Le calcium	72
B. <i>Effets de l'alcool sur les neuromédiateurs</i>	72
1. Alcool et système cholinergique	73
2. Les catécholamines.....	74
a) Adrénaline et noradrénaline	74
b) Dopamine	76
3. Le système sérotoninergique.....	79
4. Déviations du métabolisme de la dopamine et de la sérotonine.....	84
5. L'acide γ aminobutyrique (GABA)	89
a) Métabolisme du GABA.....	92
b) Effets de l'alcool sur les taux de GABA.....	92
c) Action de l'éthanol sur le complexe GABA - benzodiazépine - canal chlore.....	94
d) Hypothèse concernant les effets de l'alcool sur le transport des ions Cl ⁻	95
6. Les opioïdes endogènes.....	96
7. La vasopressine	98
CONCLUSION	100
BIBLIOGRAPHIE	103

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Depuis 1956, la consommation d'alcool en France exprimée en alcool pur par an et par adulte est passée de 26,1 litres à 11,9 litres en 1991. La diminution de la consommation porte sur le vin mais l'alcoolisation frappe à un âge de plus en plus jeune et atteint de plus en plus les femmes. La tendance est à la consommation d'alcools forts.

Le nombre d'alcooliques en France ne peut être apprécié que très approximativement. Selon une étude réalisée dans la région parisienne en 1989, un quart des hommes adultes consultant un généraliste seraient des malades alcooliques (Collège des généralistes enseignants de l'U.F.R. Xavier - Bichat 1989).

En effet, l'alcool peut être considéré comme un poison viscéral du système digestif : au niveau du foie, la première lésion est toujours la stéatose pouvant induire une cirrhose ainsi que des hépatites. De même, l'alcool est responsable de pancréatites, de gastrites ainsi que de malabsorptions vitaminiques.

D'autre part, l'alcoolisation a des retentissements neuropsychiatriques, cardio-vasculaires...

Dans ce travail, nous nous intéresserons aux effets de l'alcoolisme chronique.

La première partie étudie les phénomènes d'absorption et de métabolisation de l'éthanol à l'état physiologique normal et en cas d'alcoolisation prolongée.

Dans la seconde partie, nous étudierons l'aspect toxicologique de l'acétaldéhyde, premier métabolite formé lors de la dégradation de l'éthanol, ainsi que celui des radicaux libres qui sont aujourd'hui de plus en plus incriminés dans les pathologies alcooliques.

La troisième partie sera consacrée aux effets de l'éthanol sur le fonctionnement cellulaire (action sur les membranes et les enzymes).

Nous nous intéresserons enfin au rôle des neuromédiateurs centraux dans les phénomènes de dépendance alcoolique.

1^{ère} partie
ABSORPTION ET MÉTABOLISATION
DE L'ÉTHANOL

1^{ère} partie : ABSORPTION ET MÉTABOLISATION DE L'ÉTHANOL

L'alcool éthylique est un liquide incolore, volatil, d'odeur pénétrante et de saveur brûlante. Il est inflammable.

Sa densité est de 0,79, son point d'ébullition de 78,5 °C et son poids moléculaire est de 46. Il est hydrosoluble.⁽³⁾

I. Absorption, diffusion et taux sanguins^(23,45,51,55)

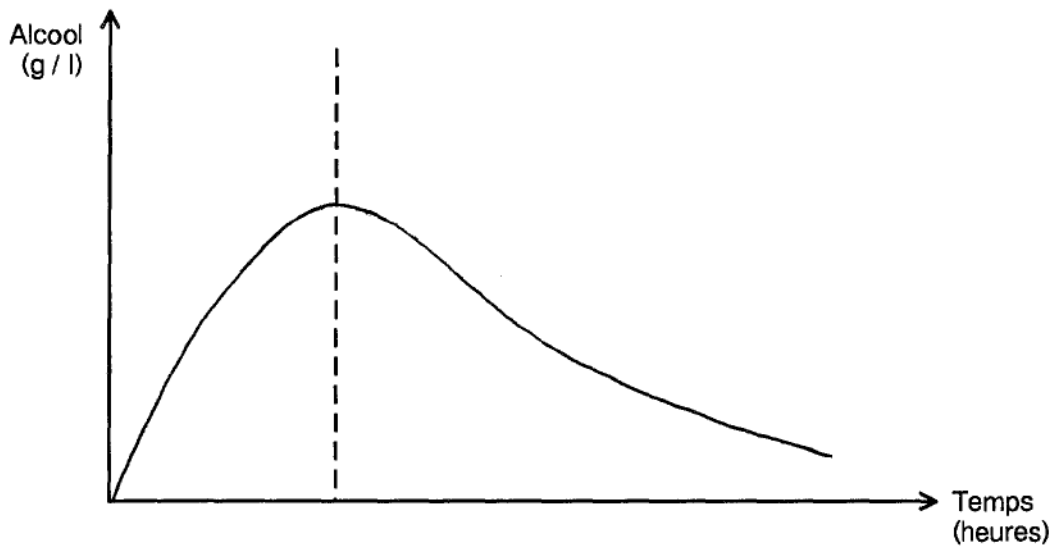
- * Après ingestion par voie orale, l'éthanol est absorbé rapidement (en 2 à 6 heures) au niveau de l'estomac et surtout au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum).
- * Une fois absorbé, l'alcool est véhiculé par le sang et diffuse facilement dans tous les tissus de l'organisme, y compris dans le système nerveux central.

La concentration en alcool des différents tissus, une fois l'équilibre atteint, est directement proportionnelle à leur teneur en eau (du fait de l'hydrosolubilité de l'éthanol) ; ainsi, les os, la moelle, les tissus graisseux seront très peu imprégnés par l'alcool.

La vitesse de diffusion est proportionnelle à la vascularisation de l'organe : elle est rapide dans le coeur, le poumon, le rein et le cerveau, mais plus lente dans les muscles.

À l'inverse des nutriments tels que les glucides ou les lipides qui peuvent être mis en réserve (sous forme de glycogène ou de triglycérides), l'alcool ne peut être stocké dans l'organisme⁽⁵⁴⁾.

* La courbe d'alcoolémie en fonction du temps comporte deux parties⁽³⁾ :



Alcoolémie en fonction du temps⁽⁶⁸⁾

- Une partie ascendante (= phase d'absorption) jusqu'à un maximum atteint en 30 à 60 minutes. Ceci varie sous l'influence de divers facteurs : le degré alcoolique de la boisson ingérée, la dose (la courbe présente une pente d'autant plus forte que la concentration d'alcool ingéré est grande), la rapidité de l'ingestion, la morphologie du sujet...
- La partie descendante correspond au catabolisme et à l'élimination de l'éthanol. Le taux décroît rapidement pendant 4 heures puis redevient normal entre 8 et 12 heures.

II. Élimination

- Seulement 2 à 10 % de l'alcool ingéré seront éliminés tels quels par l'urine, la sueur et l'air alvéolaire⁽⁴⁵⁾.

Ces voies d'élimination apparaissent assez négligeables bien qu'elles soient essentielles pour la détection de la prise récente de boissons alcoolisées (grâce à la recherche de l'alcool dans l'air expiré ou dans les urines).

- 90 à 98 % de l'éthanol ingéré seront en effet oxydés au niveau hépatique.

III. Métabolisation

Le métabolisme oxydatif de l'éthanol s'effectue pour l'essentiel au niveau des hépatocytes : la capacité hépatique d'oxydation de l'éthanol est, selon Tygstrup, de l'ordre de 2 mmoles par minute alors que son oxydation extrahépatique (dans les muscles, les poumons, le cerveau, le tractus gastro-intestinal) peut être estimée à 0,4 mmole par minute (d'après Li 1977)⁽⁵⁴⁾.

1. Métabolisation de l'éthanol après une consommation modérée de boissons alcoolisées

L'éthanol est oxydé en acétaldéhyde qui est lui-même oxydé en acétate.

Cet acétate est ensuite transformé en acétyl CoA qui peut :

- soit entrer dans le cycle de Krebs et produire de l'énergie (7,1 kcal/g) ;
- soit entrer dans la synthèse d'acides gras et de cholestérol ;
- soit être transformé en acétoacétate⁽⁴⁵⁾.

a) Oxydation de l'éthanol par l'alcool déshydrogénase (ADH)

L'ADH est une enzyme cytoplasmique concentrée essentiellement dans le foie mais retrouvée également dans les reins, les poumons, le tractus gastro-intestinal et à l'état de trace dans le cerveau⁽⁴⁵⁾.

En l'absence de prise volontaire d'alcool, son rôle serait, d'une part, d'oxyder l'alcool endogène (produit par la fermentation intestinale) en acétaldéhyde et, d'autre part, de participer à la déshydrogénation des stéroïdes et à l'oxydation des acides gras⁽¹³⁾.

L'activité de l'ADH diminue avec les carences en protéines, ce qui pourrait expliquer la baisse de la vitesse d'épuration de l'éthanol en cas de dénutrition⁽⁴⁵⁾.

Cette enzyme a pour coenzyme un dérivé de la vitamine PP : le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺).

L'ADH présente une structure dimérique, chacune des sous-unités comportant 391 résidus d'acides aminés. Cette enzyme contient 4 atomes de zinc qui sont indispensables à son activité⁽⁵⁴⁾.

Il a été démontré⁽¹⁰⁾ que l'activité de l'ADH est, en effet, dépendante de la présence de zinc : une déficience en zinc provoquée par un régime adéquat chez le rat a entraîné une baisse significative du taux d'élimination sérique d'éthanol, baisse corrélée avec une baisse de l'activité de l'ADH chez ces mêmes rats par rapport au lot témoin (ayant reçu un régime normal).

De plus, on constate dans un lot de rats à régime équilibré en zinc, mais à apport d'éthanol important, une concentration en zinc inférieure dans le sérum et dans le foie par rapport à un lot ayant reçu un régime équilibré mais sans alcool.

Ceci suggère une utilisation du zinc, probablement par l'ADH, lors du métabolisme de l'éthanol.

Le poids moléculaire de l'ADH est de 83 000 Daltons.

Les deux monomères constitutifs de l'enzyme existent sous forme de 5 variétés (α , β , γ , π , κ) chacune étant codée au niveau d'un locus distinct codé de ADH₁ à ADH₅.

Les isoenzymes qui jouent le rôle physiologique le plus important sont celles codées par les loci ADH₁ à ADH₃ ; les isoenzymes composées par les sous-unités π et κ n'interviennent que peu ou pas dans le métabolisme de l'alcool, ceci en raison de leurs caractéristiques cinétiques⁽¹³⁾.

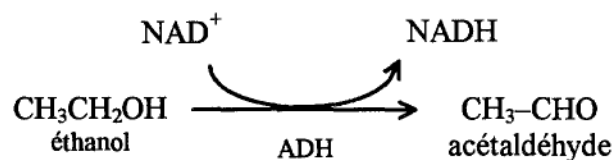
De faibles quantités d'isoenzymes ADH₁, ADH₂ et ADH₃ ont été retrouvées dans la peau et à la racine des cheveux ce qui a facilité les études de distribution des isoenzymes dans différentes populations :

Les variations des phénotypes de l'alcool déshydrogénase expliquent les variations interpersonnelles (et probablement ethniques) observées après absorption d'alcool (au point de vue pic d'alcoolémie et clairance métabolique de l'alcool)⁽⁶⁸⁾.

Chez l'homme, la distribution de cette enzyme paraît bimodale et correspond à une ADH "normale" et une ADH "atypique" qui diffèrent par leur cinétique d'oxydation de l'éthanol. L'ADH atypique a une activité spécifique environ cinq fois plus grande que l'ADH typique ; les sujets qui en sont porteurs oxydent donc l'éthanol plus rapidement, mais ils n'éliminent pas plus vite l'acétaldéhyde, cette ADH atypique serait responsable d'effet antabuse-like rencontré chez certains sujets⁽⁴⁵⁾.

Des études sur diverses populations ont montré des profils enzymatiques variés : 75 % des Japonais et des Chinois possèdent principalement l'ADH atypique, alors que cette forme est peu répandue chez les caucasiens et les africains⁽¹³⁾.

⇒ La réaction d'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde est la suivante :



L'hydrogène produit lors de l'oxydation de l'alcool est transféré sur le NAD^+ qui est alors réduit en NADH.

En cas d'apport excessif d'alcool, l'hyperfonctionnement de la voie de l'ADH conduit à une production importante d'acétaldéhyde et de NADH dans le cytosol.

Il y a donc diminution du rapport $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$ ce qui aura des conséquences sur des métabolismes nécessitant l'intervention du NADH :

Il y aura inhibition du cycle de Krebs et de la β -oxydation des acides gras :

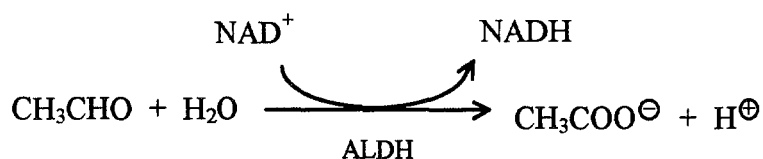
→ L'hypofonctionnement du cycle de Krebs se traduit par une baisse du rapport CO_2 / O_2 ce qui va inhiber le catabolisme hépatique de l'acétate issu du métabolisme de l'éthanol.

→ L'inhibition de la β -oxydation des acides gras est importante au point de vue métabolique car, dans les conditions physiologiques, 85 % des besoins énergétiques du foie sont couverts par cette voie métabolique ; ceci semble être un des facteurs majeurs responsables de stéatose alcoolique⁽⁵⁴⁾.

b) Formation d'acétate

L'acétaldéhyde formé à partir de l'éthanol va être oxydé en acétate par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH) dont le cofacteur est aussi le NAD^+ .

L'acétaldéhyde est transformé selon la réaction :



Cette enzyme est présente dans le cytosol et les mitochondries des hépatocytes. Elle n'est pas spécifique de la transformation de l'acétaldéhyde et son inhibition par différentes substances (hypoglycémiant oraux, disulfirame...) peut être responsable d'un effet antabuse⁽⁴⁵⁾.

L'ALDH est une enzyme homotétradimérique constituée de 500 acides aminés. Il existe quatre isoenzymes principales dans les tissus humains : les ALDH₁ à ALDH₄. Seules les formes ALDH₁ et ALDH₂ jouent un rôle in vivo dans l'oxydation de l'acétaldéhyde.

Outre le foie, on retrouve l'ALDH dans de nombreux tissus : les reins, les poumons, le cerveau, l'estomac. Les racines des cheveux et la peau du scalp contiennent surtout l'ALDH₁. Dans le foie, les ALDH₁, ALDH₃ et ALDH₄ sont cytosoliques alors que l'ALDH₂ est mitochondriale. L'isoenzyme ALDH₁ semble avoir une plus faible affinité pour l'éthanol que l'isoenzyme ALDH₂⁽¹³⁾.

Il a été montré que les populations asiatiques présentaient un déficit en enzyme ALDH₁⁽¹⁹⁾.

En 1979, il a été observé par Goedde et coll. que, dans ces populations, la fréquence de flush, suite à une ingestion d'alcool était beaucoup plus grande que dans les populations européennes ou nord-américaines.

En effet, 57 à 85 % de la population asiatique présentaient des flushs contre 4 à 12 % dans les populations européennes et américaines, populations ne présentant pas de déficience en ALDH₁.

De plus, on a trouvé une déficience en ALDH₁ dans 41 % de la population totale japonaise alors qu'elle n'est que de 2 à 3 % dans la population alcoolique japonaise.

Ceci pourrait expliquer la protection relative des Japonais contre l'alcoolisme : les personnes dépourvues d'ALDH₁ auraient un fort dégoût pour l'alcool du fait des réactions de type flush⁽¹⁹⁾.

(Voir tableau 1.)

Il a été observé qu'après absorption d'alcool, les alcooliques ont un taux plus élevé d'acétaldéhyde dans le sang que les non-alcooliques (voir schéma 1). Des études sur biopsie de foie ont été menées pour expliquer cela : il a été montré que, chez les patients alcooliques, il y avait une diminution très importante des taux d'ALDH cytoplasmique alors que la baisse des taux d'ALDH mitochondriale était assez faible. On peut donc penser que l'isoenzyme qui joue le plus grand rôle dans l'oxydation de l'acétaldéhyde est l'isoenzyme cytosolique⁽²⁸⁾.

(Voir schéma 2.)

Accessoirement, l'acétaldéhyde oxydase et la xanthine oxydase peuvent oxyder l'acétaldéhyde en acétate. Une faible quantité (environ 5 %) de l'acétaldéhyde formé passe dans le sang où il circule principalement dans les érythrocytes⁽¹³⁾.

Groupes étudiés	Nombre de personnes par groupe	% de personnes présentant un déficit en ALDH₁
Témoins	105	41 %
Alcooliques (total)	175	2,3 %
Alcooliques avec troubles hépatiques	72	2,8 %
Alcooliques avec troubles mentaux	103	1,9 %
Schizophréniques	86	41,9 %
Toxicomanes	47	48,9 %

Tableau 1 - Fréquence du déficit en ALDH₁ dans la population japonaise⁽¹⁹⁾

Activité de l'ALDH

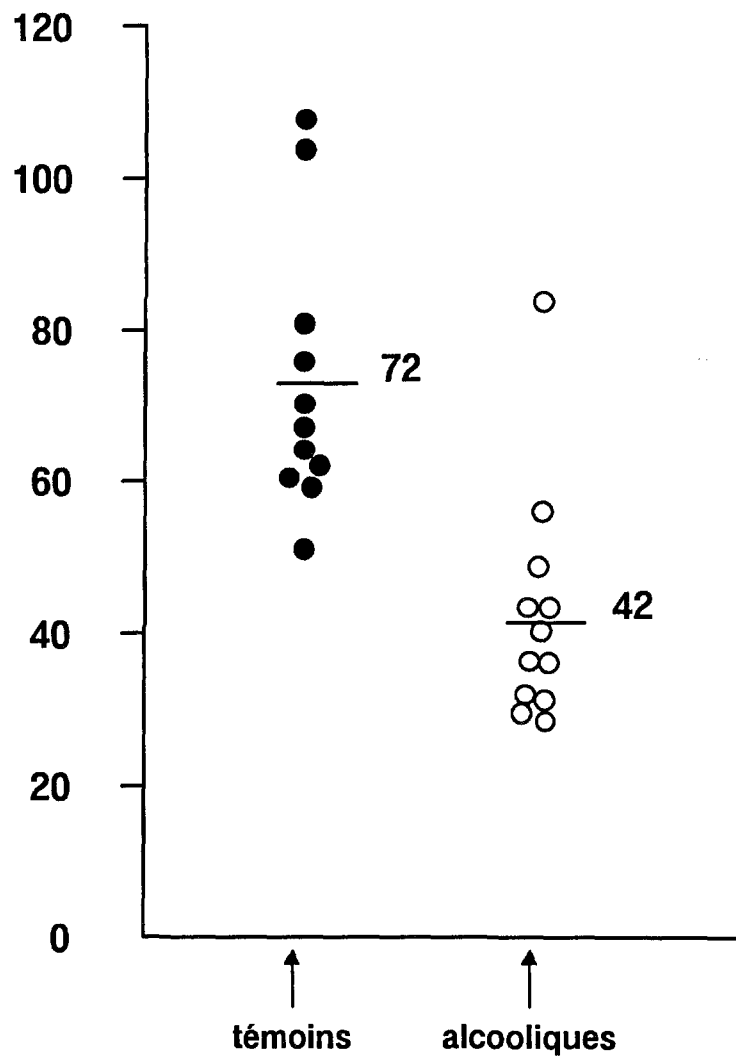


Schéma 1 : Activité de l'ALDH dans des biopsies de foie chez des témoins et des alcooliques non cirrhotiques⁽²⁸⁾

L'activité est exprimée en mUnités d'activité enzymatique par mg de protéine avec 1 mU correspondant à la métabolisation de 1 nmol d'acétaldéhyde par minute

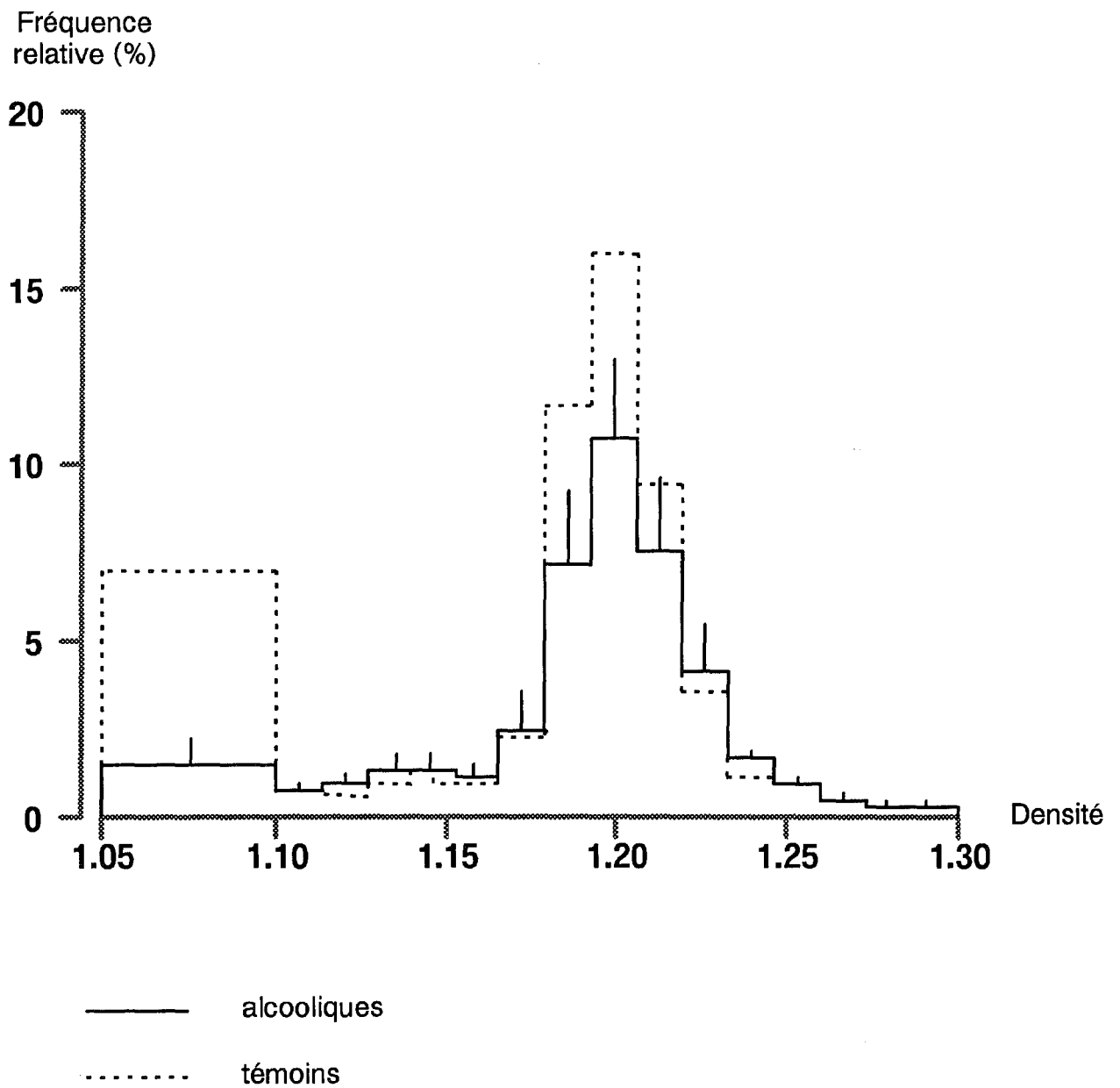
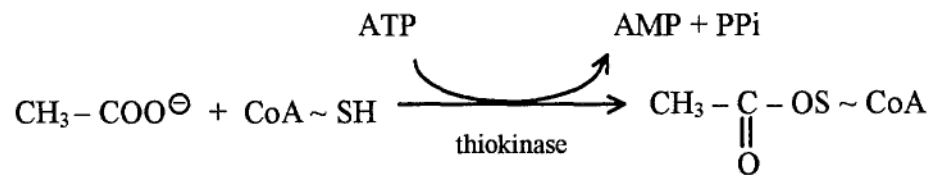


Schéma 2 : Centrifugation isopycniqne d'extraits d'homogénats de biopsie de foie chez des témoins et des alcooliques⁽²⁸⁾

L'enzyme cytosolique est localisée à une densité de 1,05 à 1,10.
L'enzyme mitochondriale est localisée à une densité de 1,20.

c) Devenir de l'acétate

Dans le cytosol des hépatocytes, l'acétate peut être catabolisé en acétyl CoA grâce à une thiokinase nécessitant de l'ATP et du coenzyme A (CoA ~ SH) selon la réaction :



Le pyrophosphate PPi est à son tour métabolisé en phosphate minéral par une pyrophosphatase.

L'acétyl CoA formé peut être oxydé par le cycle tricarboxylique (voir schéma 3), l'éthanol est alors dégradé entièrement en CO₂ et H₂O dans l'hépatocyte⁽⁵⁴⁾.

Il apparaît ainsi que l'éthanol, consommé en quantités modérées et espacées, représente un nutriment. Aucun autre aliment ne fournit d'acétyl CoA (clef du métabolisme énergétique) en impliquant aussi peu d'étapes métaboliques ; cet apport calorique explique l'importance de la suppression ou limitation de boissons alcoolisées en cas de surcharge pondérale⁽⁵⁵⁾.

Cependant, le foie ne peut cataboliser tout l'acétate formé à partir de l'éthanol ; c'est ainsi que le sang veineux prélevé par cathétérisation à la sortie du foie contient, sous forme d'acétate, 75 % de l'éthanol métabolisé dans le foie (Lundquist - 1962).

L'essentiel de l'acétate est donc exporté vers les tissus extrahépatiques.

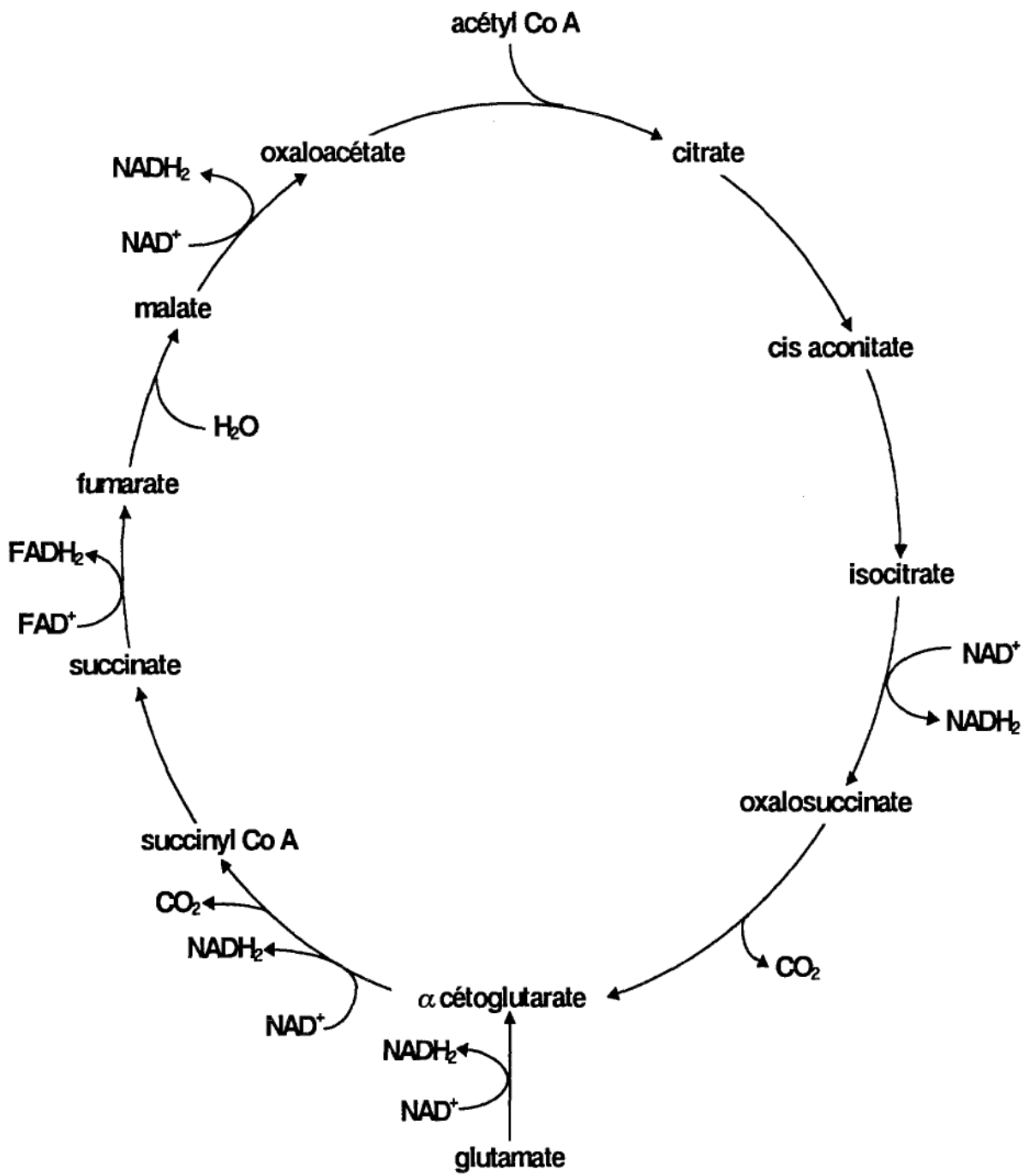


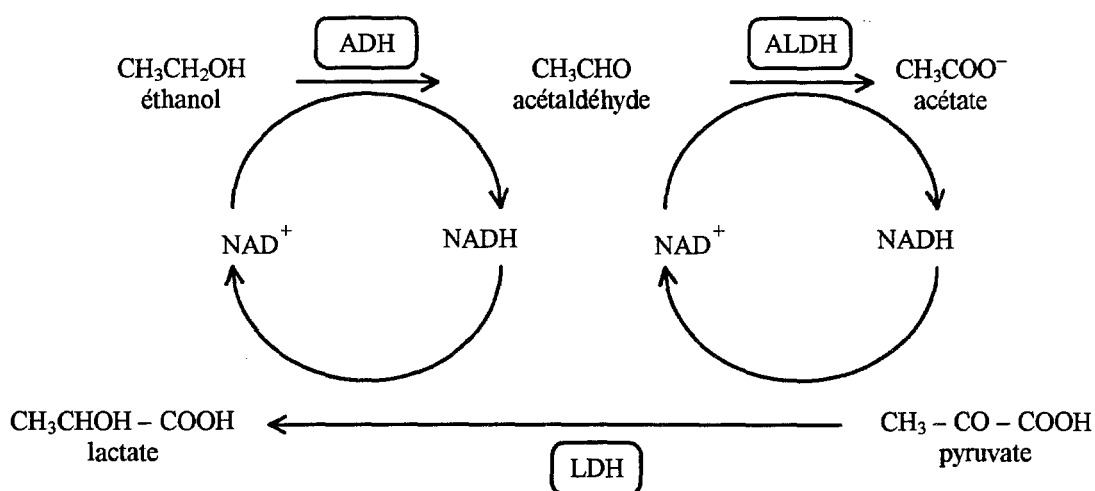
Schéma 3 : Le cycle de Krebs⁽³²⁾

⇒ Facteurs responsables de la non métabolisation de l'acétate⁽⁵⁴⁾.

Ceci peut s'expliquer en considérant les conséquences des deux étapes initiales du métabolisme de l'éthanol :

- Ces deux étapes conduisent à produire beaucoup de NADH. Pour que l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde se poursuive (de même pour l'oxydation de l'acétaldéhyde en acétate), il est indispensable que le NADH cytosolique soit réoxydé en NAD^+ . Ceci ne pourra se faire que grâce à une réaction d'oxydoréduction. Ce processus peut s'effectuer en particulier grâce à la réduction du pyruvate en lactate, réaction catalysée par la lacticodéshydrogénase (LDH) située dans le cytosol.

La réaction est la suivante :



Réoxydation cytosolique du NADH produit lors de l'oxydation de l'éthanol

Cette voie entraîne une surproduction de lactate au détriment du pyruvate.

Cette hyperlactacidémie secondaire à l'oxydation hépatique de l'éthanol pourrait jouer un rôle dans les perturbations de l'élimination urinaire de l'acide urique (d'où une fréquence accrue d'accès de goutte après ingestion de boissons alcoolisées).

D'autres enzymes cytosoliques telles que l' α glycérophosphate déshydrogénase (ayant le NAD^+ pour coenzyme) peuvent réoxyder le NADH.

Cependant, cette réoxydation cytosolique du NADH est généralement insuffisante. La participation des mitochondries à la réoxydation du NADH formé dans le cytosol est donc indispensable :

Il va y avoir transfert des équivalents réducteurs du cytosol vers la mitochondrie. Ceci ne peut se faire que grâce à des navettes car la membrane mitochondriale est imperméable aux coenzymes pyridiniques (NAD^+ et NADH).

- La navette essentielle intervenant dans ce transfert est la navette malate / aspartate au cours de laquelle le NADH cytosolique est réoxydé grâce à la réduction du malate en oxaloacétate⁽⁵⁷⁾.

(Voir schéma 4.)

D'autres navettes, telles que la navette α glycérophosphate / dihydroxyacétone phosphate, peuvent également contribuer au transport des équivalents réducteurs du cytosol vers la mitochondrie.

- Ceci a pour conséquence une réduction excessive du NAD^+ mitochondrial en NADH ; il y a donc carence relative en NAD^+ , élément indispensable pour le déroulement de la β oxydation et du cycle de Krebs.

→ Il en découle donc une inhibition à la fois sur le métabolisme hépatocytaire de l'acétate, et à la fois sur le catabolisme des acides gras (nutriments essentiels des hépatocytes). Ceci représente l'un des facteurs primordiaux de la stéatose hépatique secondaire à l'excès de boissons alcoolisées.

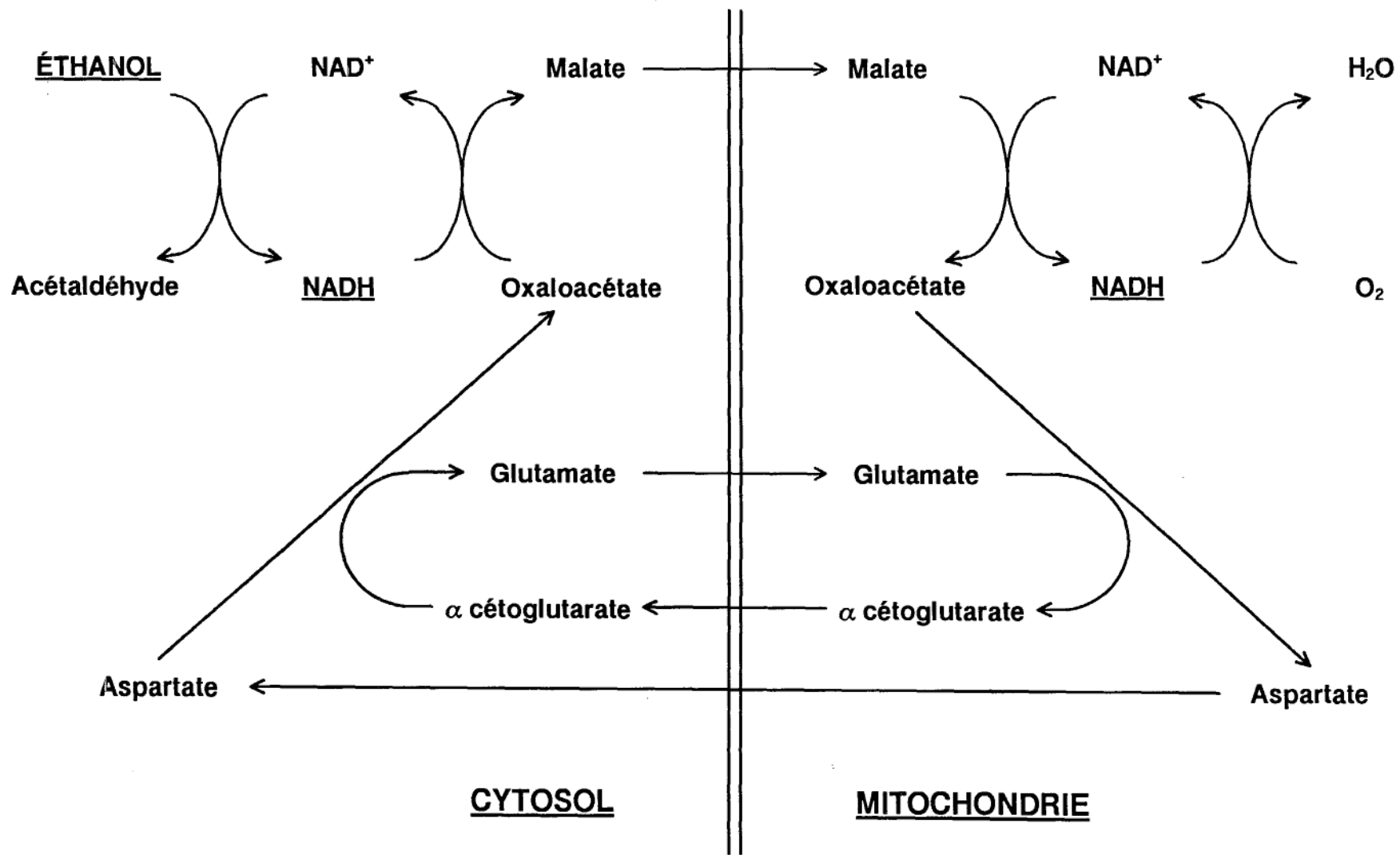


Schéma 4 : Navette malate / aspartate⁽⁵⁴⁾

2. Voies accessoires du métabolisme hépatique de l'éthanol

Lors d'ingestion massive de boissons alcoolisées (conduisant à des alcoolémies de 43 à 65 mM soit 2 à 3 g/l), des voies accessoires d'oxydation de l'éthanol se mettent en route ; ces voies comporteraient des enzymes dont l'affinité pour l'éthanol est plus faible que celle de l'ADH⁽⁵⁴⁾.

a) La voie de la catalase⁽⁵⁵⁾

C'est la voie accessoire la plus anciennement décrite (en 1945 par Keilin et Hartree). L'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde a lieu en présence de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ selon la réaction :

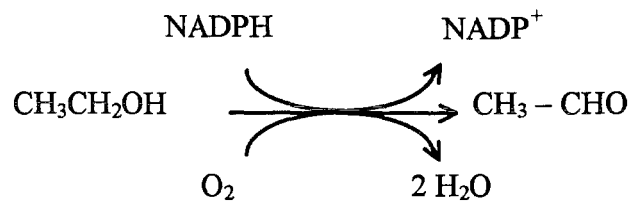


Cette voie, localisée dans les peroxyosomes des hépatocytes, ne semble intervenir efficacement que lorsque la prise d'alcool est associée à un régime riche en lipides : en effet, les acides gras sont en partie oxydés dans les peroxyosomes et fournissent le peroxyde d'hydrogène nécessaire à la réaction.

b) La voie d'oxydation de l'éthanol par la MEOS (= Microsomal Ethanol Oxidizing System) = la voie microsomale

Cette autre voie accessoire, découverte par Lieber et De Carli (1968, 1972), s'oppose à la voie de l'ADH par sa localisation, son affinité plus faible pour l'éthanol et par son mécanisme d'action qui est celui d'une oxygénase impliquant le NADPH et l'oxygène moléculaire⁽⁵⁴⁾.

L'oxydation se fait de la façon suivante :

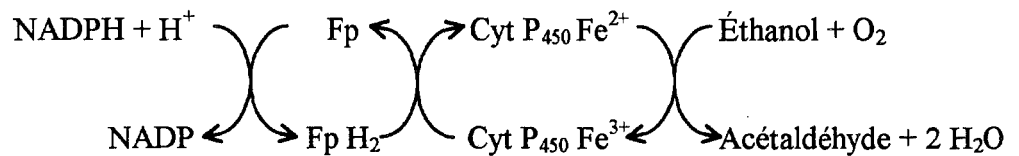


NADP = Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

Les différents éléments constitutifs du MEOS ont pu être séparés :

Ils comportent le cytochrome P 450, la NADPH cytochrome C réductase ainsi qu'une fraction phospholipidique représentée essentiellement par des lécithines⁽⁶¹⁾.

Un schéma de fonctionnement serait :



- Fp = flavoprotéine oxydée
- Fp H₂ = flavoprotéine réduite
- Cyt P₄₅₀ Fe²⁺ = cytochrome P₄₅₀ réduit
- Cyt P₄₅₀ Fe³⁺ = cytochrome P₄₅₀ oxydé

L'acétyaldéhyde formé sera ensuite oxydé par l'ALDH.

- En 1984, Lieber a conduit une expérience apportant des éléments intéressants⁽⁷⁴⁾ :

L'expérience a été réalisée sur deux types de souris :

- un groupe déficient en ADH (groupe ADH ⊖),
- un groupe non déficient en ADH (groupe ADH ⊕).

Les auteurs leur ont fait prendre goût à l'alcool afin de les conduire à l'auto-ingestion d'alcool.

Dans les deux groupes, ils ont observé une augmentation du métabolisme de l'alcool, ce qui prouve qu'il existe une voie non ADH.

De plus, ils ont observé une clairance sérique de l'éthanol beaucoup plus élevée pour des animaux rendus alcooliques chroniques (pour des doses élevées d'éthanol).

Les résultats sont rapportés sur le schéma 5.

→ Ceci laisse à penser à une mise en route du système lors de grandes absorptions d'alcool et à une induction de ce système non ADH par l'alcoolisme chronique.

Cette induction du MEOS par l'alcool est confirmée par la mesure de l'activité de l'ADH (mesure du nombre de moles de NADH formé par minute et par gramme de foie) et par la mesure de l'activité du MEOS (mesure du nombre de moles d'acétaldéhyde microsomal formé par minute et par gramme de foie) après une prise de 40 à 70 mM d'éthanol.

Les résultats sont rapportés sur le schéma 6.

→ Il a été constaté que l'activité du MEOS est augmentée chez les souris ADH \oplus alcooliques et encore plus chez les souris ADH \ominus alcooliques où le MEOS a été beaucoup plus activé par le régime alcoolique chronique, du fait que c'est l'unique voie de détoxification.

Une étude fournit une hypothèse pour le mécanisme d'induction du MEOS⁽⁸⁰⁾ : le NADH, formé en excès lors de l'imprégnation alcoolique par la voie de l'ADH, entraînerait une augmentation du rapport NADPH / NADP⁺ par l'action d'une transhydrogénase.

D'autres recherches⁽⁵⁶⁾ ont montré que l'alcoolisation chronique induit, chez l'homme comme chez l'animal, la biosynthèse d'une forme particulière du cytochrome P₄₅₀ : le cytochrome P₄₅₀ II E₁ que l'on peut nommer par simplification le cytochrome P₄₅₀ alc. Celui-ci se caractérise par le fait qu'il catalyse l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde à une vitesse beaucoup plus grande que celle des autres variétés de cytochrome P₄₅₀. Son induction expliquerait l'accélération habituelle de l'oxydation de l'éthanol observée après alcoolisation répétée.

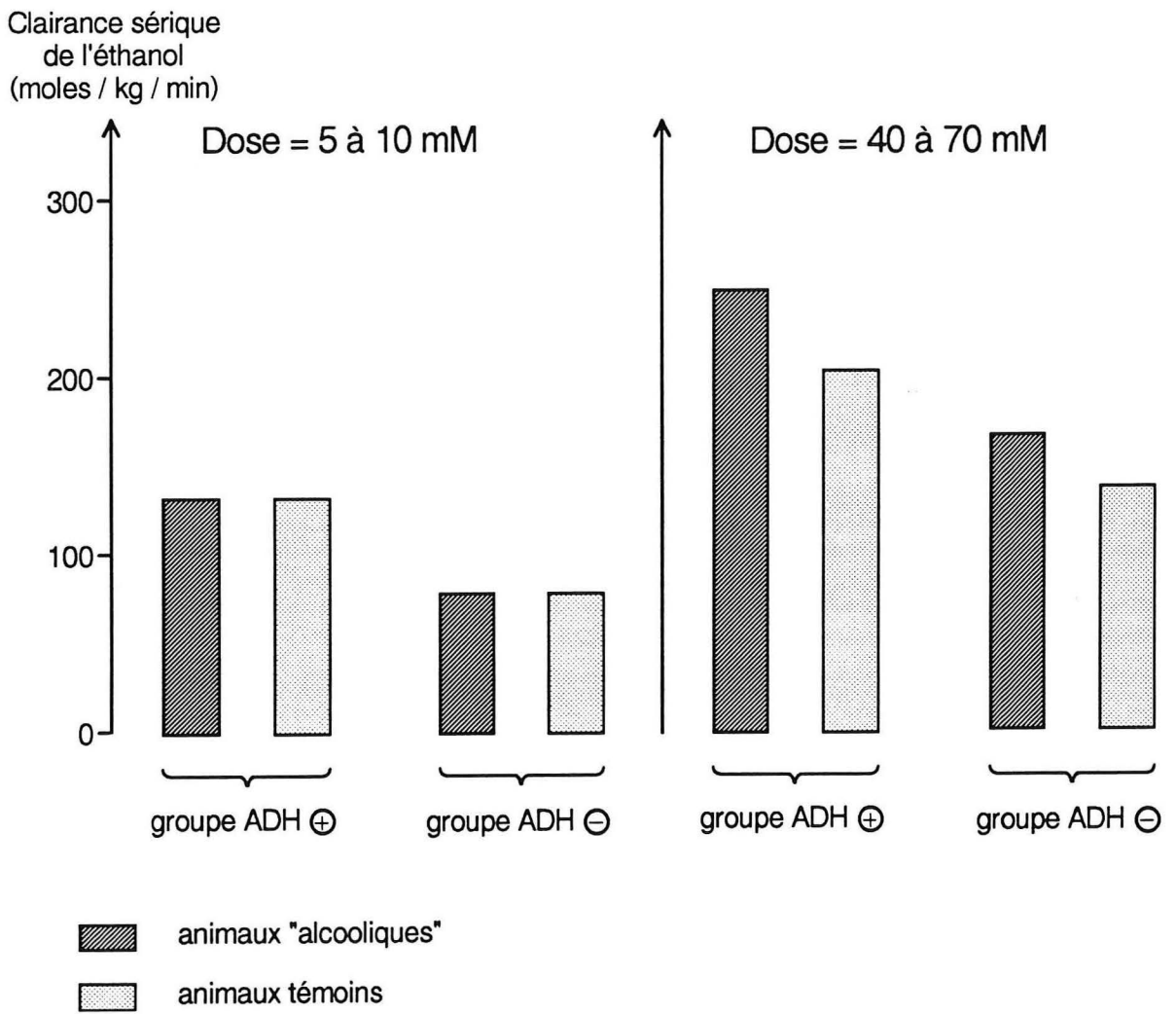


Schéma 5 : Effets d'un régime alcoolique chronique sur le taux d'élimination sérique de l'éthanol chez des souris ADH \oplus et ADH \ominus à deux doses différentes d'administration immédiate d'alcool⁽⁷⁴⁾

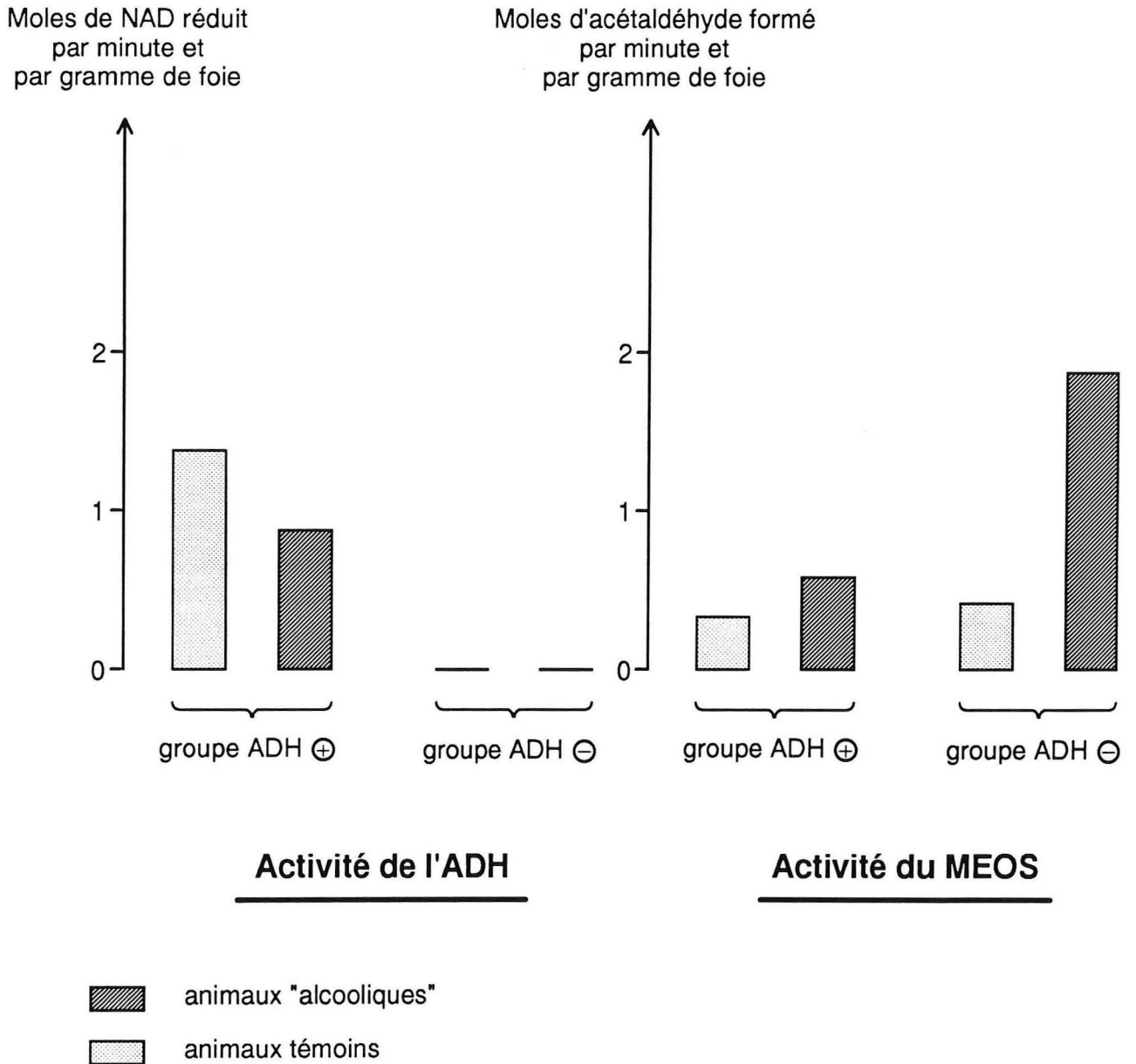


Schéma 6 : Effets de la consommation chronique d'alcool sur l'activité de l'ADH hépatique et du MEOS vis-à-vis d'une prise aiguë d'alcool

Cette induction affecte aussi le métabolisme microsomal de certains xénobiotiques : elle peut expliquer la potentialisation par l'alcool de certains solvants industriels (tétrachlorure de carbone, bromobenzène par exemple). De même, une telle induction favorise la transformation de dérivés du tabac en substances mutagènes.

Le devenir de nombreux médicaments dont le métabolisme s'effectue au niveau microsomal sera affecté : la toxicité du paracétamol, par exemple, se trouve accrue chez les consommateurs habituels d'alcool (car il y a production excessive de métabolites agressifs).

c) Le système de dégradation de l'éthanol par action des radicaux libres

Ingelman, Sundberg et Johansson ont montré⁽²⁷⁾ in vitro que la production d'acétaldéhyde par le système à cytochrome P₄₅₀ à partir d'éthanol était inhibée par la présence de composés ayant une certaine affinité pour les radicaux hydroxyles OH[•] (mannitol, thiourée...). Ceci indiquerait la participation de radicaux hydroxyles dans le mécanisme oxydatif.

Les auteurs ont donc cherché un mécanisme possible : ils ont constaté que l'apport de fer et de chélateur du fer (EDTA) dans leur milieu réactionnel était primordial pour la formation de radicaux hydroxyles.

Ils ont proposé un schéma montrant le mécanisme de formation et d'intervention du radical hydroxyle dans l'oxydation de l'éthanol (voir schéma 7).

Après réduction, le cytochrome P₄₅₀ se lie rapidement à l'oxygène et le complexe oxycytochrome P₄₅₀ ainsi formé va s'autooxyder et libérer un anion superoxyde (O₂^{•-}) qui réduit l'EDTA ferrique (ou un chélateur endogène du fer) en EDTA ferreux et se transforme en peroxyde d'hydrogène H₂O₂.

De plus, le complexe semble en mesure de réduire directement le fer chélaté.

Le radical hydroxyle est produit par clivage du peroxyde d'hydrogène par l'intermédiaire du complexe Fe - EDTA réduit.

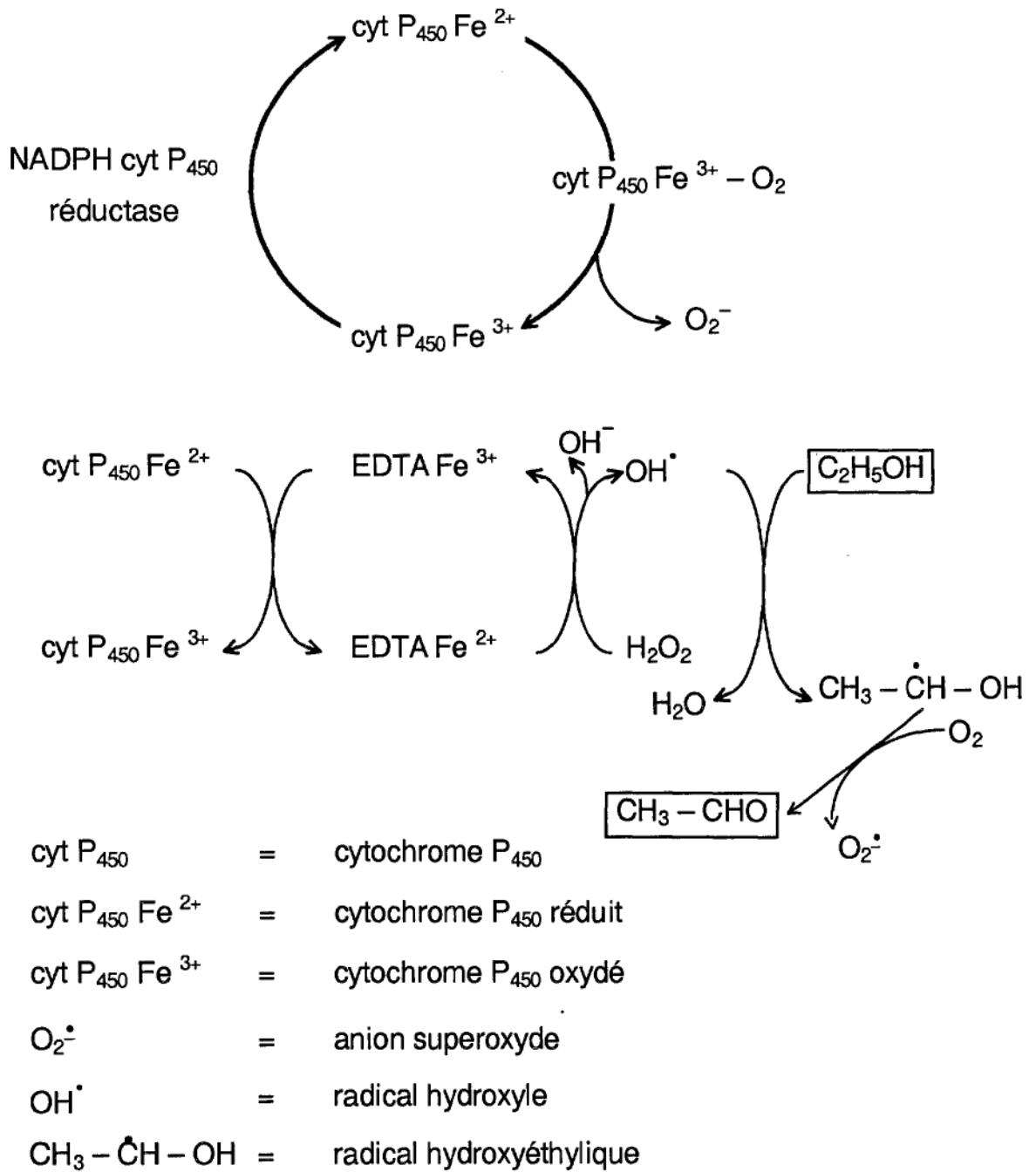


Schéma 7 : Mécanisme de formation et d'intervention du radical hydroxyle dans l'oxydation de l'éthanol⁽²⁷⁾

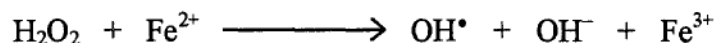
Ce radical hydroxyle captera un atome d'hydrogène d'une molécule d'éthanol formant ainsi de l'eau et le radical hydroxyéthylique. Ce radical pourra réagir avec de l'oxygène et produire un anion superoxyde et de l'acétaldéhyde.

Le radical OH[•] apparaît comme l'espèce réactive ayant une responsabilité majeure dans la cytotoxicité des radicaux libres. Ces radicaux libres peuvent être définis⁽⁵⁹⁾ comme des éléments caractérisés par la présence, dans leur structure, d'un électron non apparié sur leur orbitale externe ; ce sont en général des espèces très réactives dont la durée de vie est très brève. Leur rôle paraît de plus en plus évident dans la pathogénie de nombreux états pathologiques et en particulier dans les manifestations toxiques consécutives à la consommation d'alcool. Ces radicaux libres sont produits au cours des transferts d'électrons microsomaux. Ils peuvent aussi se former au niveau cytosolique et mitochondrial.

Ils sont susceptibles d'oxyder l'éthanol en acétaldéhyde selon un mécanisme que l'on peut simplifier :



L'éthanol est dégradé par les radicaux libres OH[•] mais il contribue également à leur production : ce radical peut être formé à partir d'H₂O₂ suivant une réaction à laquelle participe un métal de transition tel que le fer :



L'ion ferrique ainsi généré peut être réduit en ion ferreux par l'anion superoxyde O₂^{•-} :



Conclusion de la première partie

Les voies de métabolisation de l'alcool sont différentes en fonction des doses ingérées et de la fréquence des ingestions.

De plus, il existe des différences génétiques.

Nous avons vu qu'en cas d'ingestion massive et/ou chronique, les capacités de détoxification classique seront dépassées et des voies accessoires seront activées. Ces voies ne sont pas dépourvues d'effets néfastes ; la surconsommation va entraîner des désordres métaboliques (au niveau du métabolisme glucidique et lipidique) ainsi qu'une certaine toxicité sur de nombreux phénomènes physiologiques : la production d'acétaldéhyde et de radicaux libres présente une toxicité propre qui va être développée dans la seconde partie de ce travail.

2^{ème} partie
ASPECT TOXICOLOGIQUE

2^{ème} partie : ASPECT TOXICOLOGIQUE

La métabolisation de l'alcool produit plusieurs composés parmi lesquels l'acétaldéhyde et des radicaux libres qui sont actuellement très étudiés ; ils pourraient expliquer les lésions observées dans différents organes de certains consommateurs chroniques⁽⁶⁸⁾.

I. Rôle toxique de l'acétaldéhyde

L'acétaldéhyde est le premier métabolite de la dégradation oxydative de l'alcool.

L'acétaldéhyde est une molécule active qui se combine facilement avec de nombreuses autres molécules (protéines, lipides, acides aminés, acides nucléiques) pour former des complexes dont certains sont instables, immédiatement réversibles (appelés bases de Schiff) et d'autres stables.

Les complexes formés avec les protéines sont les plus stables et donc potentiellement plus toxiques. Ils intéressent l'albumine, les protéines plasmatiques, les protéines membranaires (érythrocytaires, hépatocytaires), les protéines microsomales et l'hémoglobine.

In vitro on a pu observer⁽⁶⁸⁾ :

- Une altération du fonctionnement des mitochondries.
- Une inactivation du coenzyme A.
- Une diminution de synthèse des protéines par l'hépatocyte, la cellule myocardique et la cellule musculaire.
- Une baisse de sécrétion de protéines par l'hépatocyte.
- Une augmentation de synthèse du collagène par les myofibroblastes hépatiques et par les fibroblastes cutanés.

- Une suppression de la prolifération des progéniteurs de l'hématopoïèse.
- Une nécrose hépatocytaire qui a été montrée sur des hépatocytes humains obtenus par biopsie.

Cette nécrose pourrait être due à l'action directe d'un complexe acétaldéhyde albumine :

Ceci a été prouvé⁽⁸²⁾ en mettant en contact du sérum humain de volontaires sains ayant absorbé de l'alcool et des cellules humaines. La réaction observée est la formation, entre l'acétaldéhyde et les protéines, de bases de Schiff (qui contiennent une liaison C = N) instables. Il a été montré que l'effet cytotoxique résulte de la dissociation de l'acétaldéhyde de ce complexe.

On a aussi observé que l'acétaldéhyde provoque une formation de radicaux libres.

Par exemple, une étude⁽⁵²⁾ a montré que la xanthine oxydase pouvait oxyder l'acétaldéhyde pour former des métabolites toxiques de l'oxygène qui joueraient un rôle intermédiaire important dans l'apparition des pancréatites alcooliques.

⇒ L'ensemble de ces observations suggère le rôle, au moins partiel, de l'acétaldéhyde dans la genèse de lésions viscérales.

Néanmoins, des réserves doivent être faites⁽⁶⁸⁾ :

- Les concentrations d'acétaldéhyde utilisées in vitro sont souvent supérieures à celles mesurées dans le sang chez l'homme.
- Il est possible que les concentrations tissulaires en acétaldéhyde soient plus élevées que les concentrations sanguines : cela est suggéré par le fait que l'ADH a été retrouvée dans de nombreux tissus (cellules pariétales de la muqueuse stomacale, cellules endocrines du pancréas, neurones du cerveau, neurones de l'hypothalamus...) mais on ne sait actuellement pas mesurer les taux d'acétaldéhyde tissulaires.

II. Rôle toxique des radicaux libres

1. Capture et production de radicaux libres au cours de la métabolisation de l'alcool

Une molécule d'alcool, comme nous l'avons vu dans la première partie, peut utiliser un radical hydroxyle pour s'oxyder en acétaldéhyde.

Parallèlement, il y a possibilité de production de radicaux libres lors du métabolisme de l'alcool vers l'acétaldéhyde.

Des recherches récentes ont montré que des radicaux libres prooxydants dérivés de l'oxygène ou de l'éthanol lui-même se forment au cours de l'oxydation microsomale : la voie du MEOS est productrice de radicaux hydroxyles.

Par ailleurs, la transformation de l'acétaldéhyde en acétate, par les voies accessoires de l'aldéhyde oxydase et de la xanthine oxydase, est également productrice de radicaux superoxydes cytotoxiques qui, dans des conditions physiologiques, sont transformés en peroxyde par la SOD (super oxyde dismutase)⁽⁶⁸⁾.

Voir schéma 8.

Or l'alcool peut induire une inhibition de la SOD, moyen de défense contre les attaques des radicaux libres⁽⁴⁰⁾.

Le schéma 9 illustre la baisse de l'activité de la SOD chez des rats ayant consommé de l'alcool par rapport à celle de rats témoins.

La réalité de ces voies complexes a été démontrée in vivo⁽⁵⁸⁾ chez le rat en mettant en évidence des modifications de la vitesse du métabolisme de l'alcool lorsqu'on déplete l'organisme en fer (en utilisant un chélateur) ou lorsqu'on le surcharge en fer, cet élément jouant un rôle important dans le fonctionnement de la SOD et de la voie du MEOS.

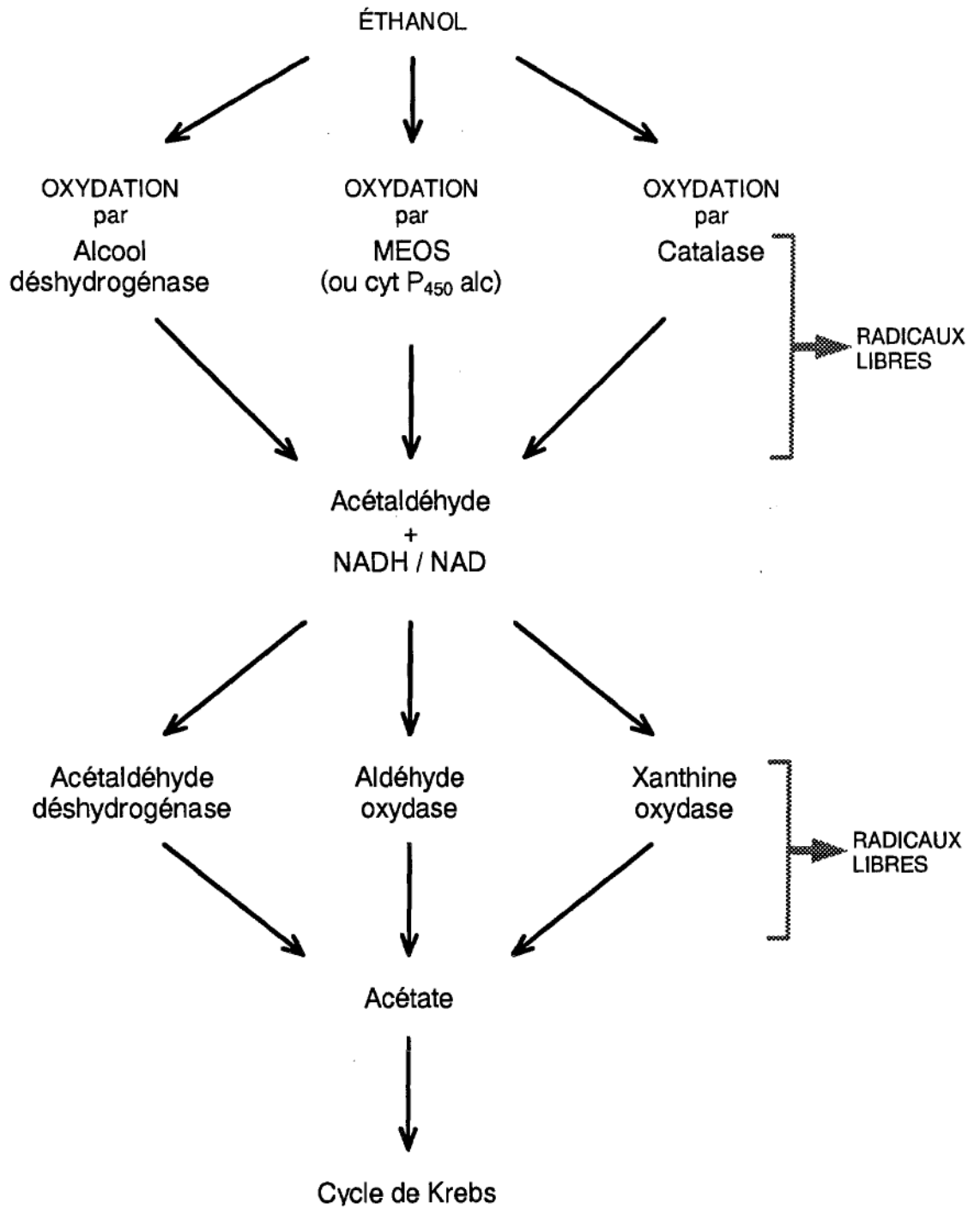


Schéma 8 : Voies métaboliques de l'alcool potentiellement toxiques⁽⁶⁸⁾

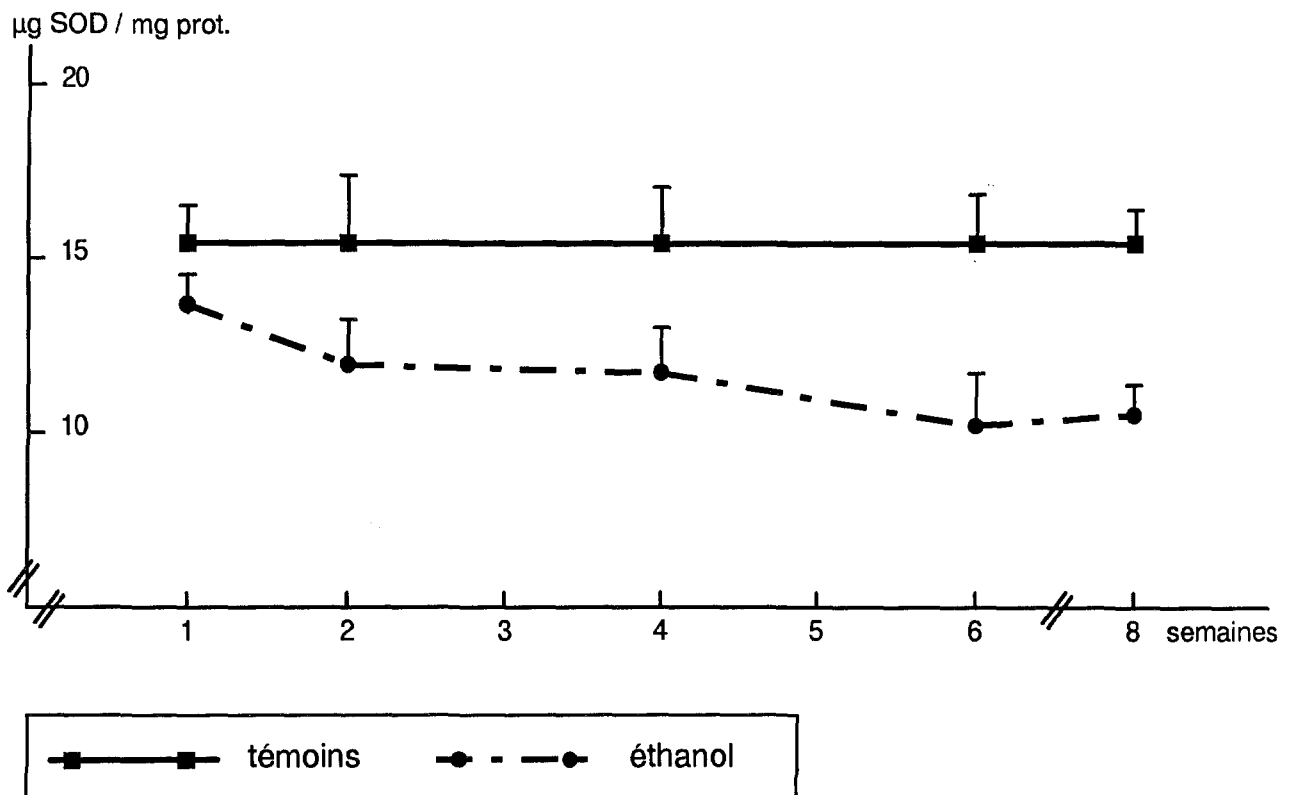


Schéma 9 : Activité de la superoxyde dismutase (SOD) de cerveaux de rats témoins [■] et d'animaux ayant consommé de l'alcool à 20 % [●]⁽⁴⁰⁾

Lorsque la production de ces radicaux libres dépasse les possibilités de détoxification par les mécanismes de défense antioxydante, il se produit un "stress oxydatif" :

Il a été montré sur des rats⁽³⁴⁾, par rapport à un lot témoin, que le traitement à l'éthanol entraînait une augmentation de 50 % de l'activité de la NADPH cytochrome C réductase dans les microsomes hépatiques ainsi qu'une hausse des taux d'intermédiaires réactifs de l'oxygène. Ceci confirme le lien étroit entre la voie du MEOS et la production de radicaux libres donc le phénomène de "stress oxydatif".

2. Mécanismes cellulaires de contrôle

Au niveau de la cellule, la concentration de radicaux libres et de leurs dérivés cytotoxiques (comme l'eau oxygénée H_2O_2) reste normalement faible car des mécanismes protecteurs interviennent⁽⁹⁾.

Ces mécanismes sont de deux types :

- mécanismes enzymatiques,
- mécanismes non enzymatiques.

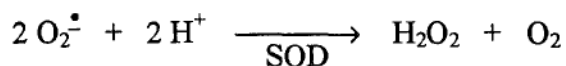
a) Les mécanismes enzymatiques⁽⁶³⁾

* La superoxyde dismutase (SOD)

On en distingue deux types chez l'homme :

- Une enzyme cytosolique à cuivre et à zinc (Cu, Zn SOD).
- Une enzyme mitochondriale à manganèse (Mn SOD).

Ces enzymes dismutent l'anion superoxyde selon la réaction :



L'eau oxygénée formée est un dérivé toxique des radicaux libres ; elle va disparaître sous l'action de deux enzymes : la glutathion peroxydase et la catalase.

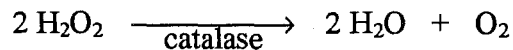
* **La glutathion peroxydase (GPX)**

Elle se trouve dans le cytoplasme et les mitochondries. Elle contient un atome de sélénium sous la forme sélénocystéine.

Elle catalyse la réduction de H_2O_2 en présence de glutathion réduit (GSH) d'où formation de glutathion disulfide GS – SG.



* La catalase est située surtout dans les peroxysomes où elle peut transformer le peroxyde d'hydrogène en eau suivant la réaction :



b) Les mécanismes non enzymatiques⁽⁶³⁾

De nombreuses substances s'opposent à l'action des radicaux libres. Ce sont surtout des antioxydants qui sont situés soit dans la membrane cellulaire riche en acides gras insaturés (tels que la vitamine E), soit dans le cytoplasme (comme le glutathion et la vitamine C).

Voir schéma 10.

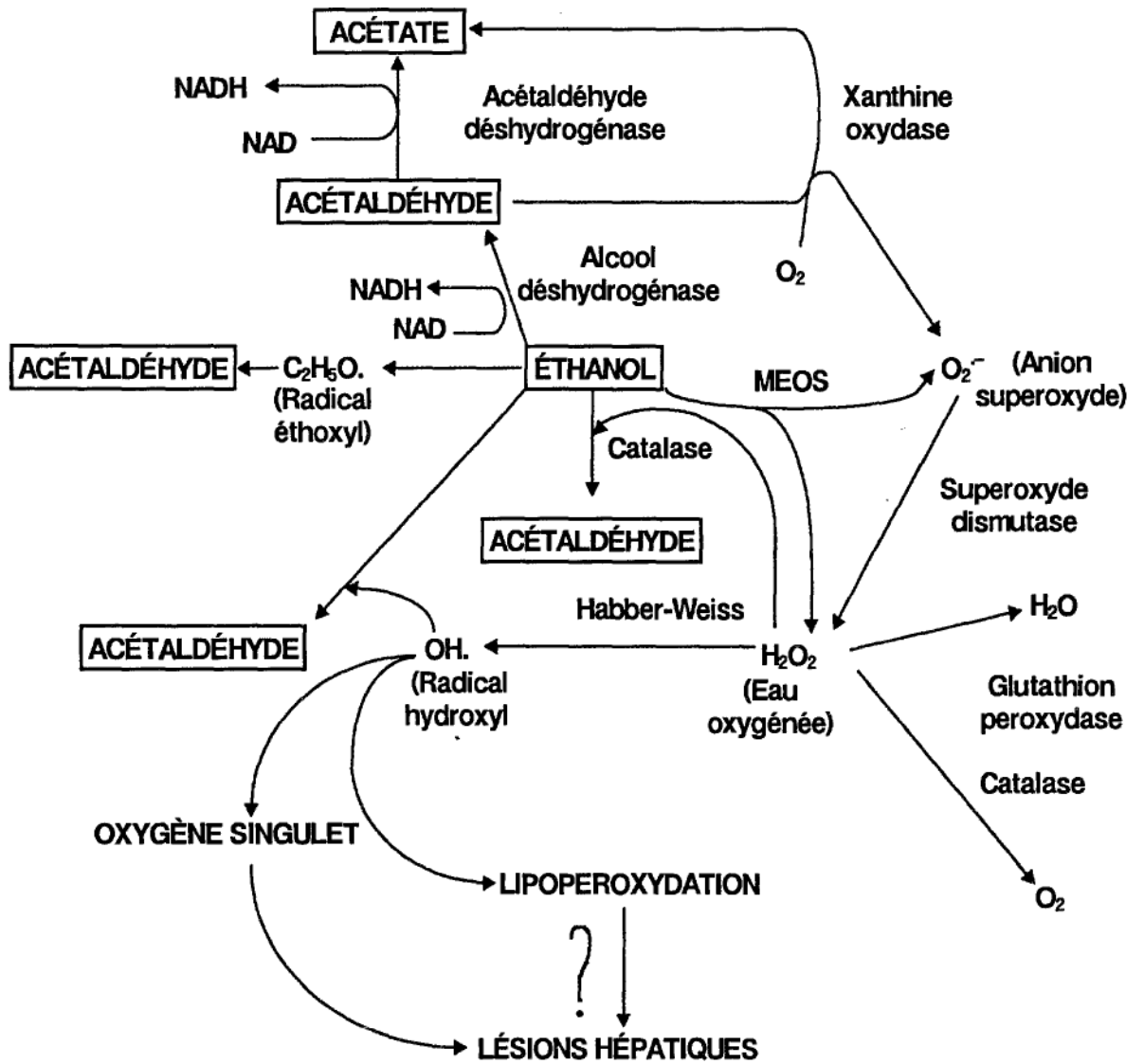


Schéma 10 : Métabolisme de l'éthanol et des radicaux libres⁽⁹⁾

3. Lésions tissulaires dues aux radicaux libres

En cas d'alcoolisme chronique, on dit qu'il y a stress oxydatif car il y a excès de radicaux libres oxydants par rapport aux antioxydants (prooxydants / antioxydants). Par exemple, l'éthanol peut induire une inhibition de l'activité de la SOD ; il en résulte donc une augmentation des radicaux superoxydes⁽³⁹⁾.

Ce stress oxydatif est fortement pathogène :

- On a observé des lésions de protéines ; leur susceptibilité à l'action des radicaux libres dépend de leur composition en acides aminés : les molécules soufrées sont particulièrement fragiles.

Les lésions d'acides nucléiques et en particulier de l'ADN sont à l'origine de mutations et de cancérogenèse.

Néanmoins il n'existe pas actuellement de moyens utilisables en biologie clinique courante pour évaluer les lésions des acides nucléiques et des protéines⁽⁹⁾.

- Le phénomène le plus étudié est la relation entre les radicaux libres, la lipoperoxydation et les maladies alcooliques du foie. Les données chez l'animal sont très contradictoires. Chez l'homme, la plupart des études observent une augmentation des marqueurs de la lipoperoxydation (tels que le malondialdéhyde, des diènes conjugués) dans les maladies aiguës et chroniques du foie.

Il a été montré⁽⁶⁰⁾ que l'intoxication alcoolique détermine une exacerbation de la lipoperoxydation hépatique dont la localisation est essentiellement mitochondriale. Cette forte production mitochondriale de radicaux O_2^{\bullet} pourrait être l'une des causes des altérations fonctionnelles et structurales des mitochondries hépatiques observées au cours de l'alcoolisme expérimental et humain.

Plus récemment, une expérimentation sur un modèle (des hépatocytes de rats)⁽⁶⁶⁾ a permis de confirmer que la peroxydation lipidique jouerait un rôle majeur dans la destruction aiguë des hépatocytes.

Une autre étude⁽⁷⁾ s'est intéressée aux taux de lipides peroxydés dans le sang et le foie de rats ayant subi une alcoolisation : l'alcool était administré par gavage deux fois dans la journée, à raison de deux fois 2,5 grammes d'éthanol par kilogramme de poids, ceci durant quatre semaines. Il n'a pas été observé de changement significatif dans la peroxydation lipidique, ni sur les activités des systèmes enzymatiques antioxydants tels que la SOD. Mais il a été observé une baisse des taux de glutathion et d'autres antioxydants non enzymatiques comme la vitamine E. Ceci confirme bien qu'il existe un lien étroit entre alcoolisme, systèmes antioxydants et donc, par voie de conséquence, un lien avec la peroxydation lipidique. Néanmoins tout n'est encore pas précisément clarifié.

En ce qui concerne l'apparition des cancers, la lipoperoxydation semble aussi impliquée (en plus des changements induits sur les acides nucléiques) : il a été mis en évidence⁽⁴⁾ une relation entre alcoolisme chronique et baisse des taux sériques de vitamine E. Ainsi, il y aurait déséquilibre entre prooxydants et antioxydants (en faveur des prooxydants) qui pourrait favoriser l'inflammation et accélérer la synthèse de collagène. Cela pourrait avoir un rôle dans l'initiation de cancers. Les auteurs concluent qu'il serait intéressant d'évaluer le rôle de la nutrition (c'est-à-dire d'apport d'antioxydants par l'alimentation) dans les mécanismes de défense antioxydante.

Des études⁽⁶⁰⁾ sur les effets de la desferrioxamine sur l'élimination de l'alcool (la desferrioxamine inhibant la biosynthèse du radical OH^\bullet par chélation du fer et par captation de l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$), ont montré que ce produit diminuerait très significativement la dépendance physique envers l'éthanol chez la souris soumise à une alcoolisation prolongée. Ceci suggère que des lésions liées à un excès de radicaux libres pourraient être impliquées dans cette alcoolodépendance. Il a ensuite été étudié l'influence de l'alcoolisation sur la lipoperoxydation du cervelet, cet organe ayant été choisi en raison de sa susceptibilité particulière à la lipoperoxydation in vitro certainement liée à sa teneur élevée en fer. Il y a eu accroissement de la lipoperoxydation accompagnée d'une chute du taux d'ascorbate réduit (composé antioxydant). Ces résultats ont fait suggérer aux auteurs que le système nerveux central est, comme le foie, l'objet d'une agression par les radicaux libres au cours de l'intoxication alcoolique.

Conclusion de la 2^{ème} partie

Ces différents résultats expérimentaux ouvrent de nouvelles perspectives en matière de prévention et traitement des atteintes tissulaires de l'alcoolisme par l'intermédiaire d'enzymes ou de substrats favorisant la défense antioxydante.

Une autre approche consisterait en l'utilisation de piègeurs de radicaux libres ou de produits réduisant la disponibilité d'une variété de fer impliquée dans la synthèse de radicaux libres agressifs.

Des perturbations diverses au niveau du système nerveux central seraient impliquées dans l'alcoolodépendance : ceci sera l'objet de la troisième partie de ce travail.

3^{ème} partie
DÉPENDANCE ALCOOLIQUE

3^{ème} partie : DÉPENDANCE ALCOOLIQUE

I. Définitions

Lorsqu'on parle d'alcoolisme, il faut bien distinguer l'intoxication aiguë de l'intoxication chronique.

1. L'intoxication aiguë⁽⁴¹⁾

Elle peut aller de l'imprégnation alcoolique à l'ivresse. Comme pour la plupart des intoxications, ses effets disparaissent lorsque le toxique est éliminé sans laisser de traces.

2. L'alcoolisme chronique

Il se manifeste à longue échéance. Il provoque d'importants troubles métaboliques qui ne sont que lentement et pas toujours réversibles. Il est à l'origine de graves complications dont les plus fréquentes sont les complications nerveuses (qui vont de la polynévrite à l'état démentiel) et les complications digestives dont la plus connue est la cirrhose⁽⁴¹⁾.

Au stade de l'alcoolisme chronique, il y a deux notions à prendre en compte :

- la tolérance à l'éthanol,
- la dépendance à l'éthanol.

a) La tolérance à l'éthanol

C'est la capacité acquise de l'organisme à supporter une dose de plus en plus forte d'éthanol avant qu'apparaissent des symptômes pathologiques. Il s'agit d'un phénomène d'adaptation du système nerveux central à la présence chronique d'éthanol⁽²¹⁾.

Une étude de Susan, Grieve et Littleton⁽⁷⁷⁾ consistait à étudier sur des souris l'effet d'une inhalation continue d'éthanol. Les animaux étaient placés dans une chambre contenant des vapeurs d'éthanol pendant 8 heures. Dès que l'un d'eux perdait le réflexe de redressement (cette perte signifiant l'apparition d'effets narcotiques), il était retiré de la chambre et on dosait l'éthanol qu'il expirait ; ceci permet de convertir ces valeurs en alcoolémie. Après cela la souris était remise dans la chambre. Les résultats obtenus sont rapportés sur le schéma 11.

Ces résultats montrent que, rapidement, les concentrations sanguines en éthanol nécessaires à la perte du réflexe de redressement deviennent très élevées. Les auteurs ont pu conclure qu'il existe une tolérance à l'éthanol acquise suite à une inhalation continue d'éthanol.

Une même dose, administrée de façon répétée, voit ses effets pharmacologiques diminuer progressivement. Il faut alors élever la dose pour retrouver le résultat obtenu avec la dose initiale.

b) La dépendance à l'éthanol

En 1973, un comité d'experts de l'OMS a donné une définition de la dépendance :

" La dépendance représente un état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance."⁽⁴⁵⁾

Concentration sanguine en éthanol (mg / ml)
au moment de la perte du réflexe de redressement

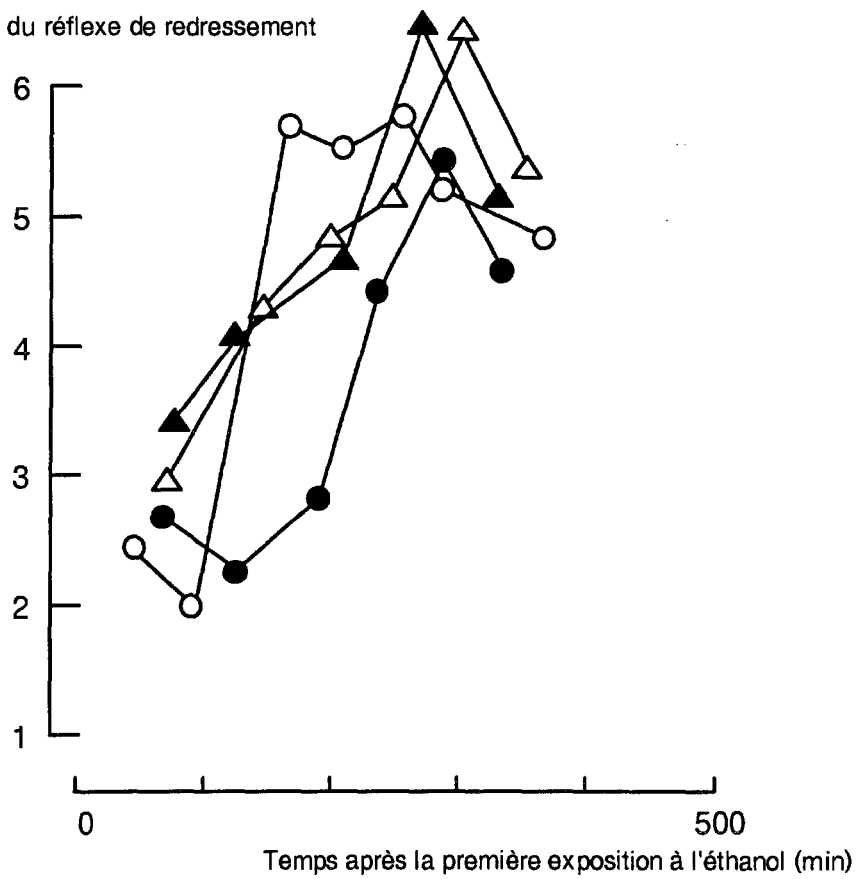


Schéma 11 : Développement d'une tolérance cellulaire à l'éthanol sur 4 lots de souris

On distingue⁽²¹⁾ :

- L'alcoolodépendance psychique qui serait caractérisée par le désir irréprouvable de renouveler la prise d'éthanol pour en ressentir les effets.
- L'alcoolodépendance physique qui serait un état d'adaptation tel que des troubles physiques pathologiques intenses apparaissent lorsque la consommation d'éthanol est suspendue. Ces troubles constituent le syndrome de sevrage : il s'agit de tremblements, d'épilepsie alcoolique ou de *delirium tremens*.

L'éthanol est un psychotrope. Il efface soucis et chagrins, calme l'anxiété et lève les inhibitions. Toutefois, la levée des inhibitions libère l'impulsivité et l'agressivité.

L'expérimentation en aigu chez l'animal a montré que l'éthanol est, dans la classification des psychotropes, un tranquillisant mineur dont les effets sont à rapprocher de ceux des benzodiazépines et de ceux des barbituriques⁽²³⁾.

La dépendance de type barbiturique proche de celle alcoolique est une dépendance psychique forte (excitation, euphorie, sédation de l'anxiété) ; il y a une tolérance partielle et dépendance physique avec de dangereux syndromes de sevrage.

II. Matériel et méthodes d'études : intérêts et limites

Comme nous venons de le voir, la dépendance vis-à-vis de l'alcool revêt deux aspects fondamentaux : physique et psychologique que l'on observe fréquemment chez l'homme.

L'étude de la dépendance à l'égard de l'alcool, chez l'animal, nécessite la création de modèles l'obligeant à absorber des doses toxiques d'alcool. En effet, l'animal est doué, contrairement à l'homme, d'une toxicophobie qui lui permet d'ajuster ses prises alimentaires à ses besoins et donc de stopper la consommation d'un aliment en deçà d'un seuil toxique.

Les modèles dont on dispose actuellement ont permis, d'une part de faire progresser nos connaissances sur le mécanisme d'acquisition de la dépendance et, d'autre part, d'envisager quelques possibilités de traitement des alcooliques⁽³⁷⁾.

1. Exemples de méthodes d'études

Nous n'allons citer ici que quelques exemples d'études ayant permis de mettre en évidence la tolérance ou la dépendance mais aussi d'obtenir cette dépendance ou cette tolérance.

a) Relation entre sensibilité initiale et prise de boissons alcoolisées

Différents tests, utilisés pour mesurer la sensibilité initiale (temps de sommeil, hypothermie...), montrent des différences individuelles pouvant être interprétées comme des différences de sensibilité initiale à l'éthanol.

En étudiant les réactions initiales et le comportement des rats face à la prise de boissons alcoolisées, on a pu montrer que, chez les rats les moins sensibles, la prise de boisson est plus grande (fait que l'on retrouve chez l'homme en général). De plus, on a observé que le traitement chronique par l'éthanol produit une tolérance plus grande chez la souris la moins sensible. Ceci fait donc apparaître qu'il existe une susceptibilité individuelle initiale à l'alcool qui gouverne le comportement de l'animal face à l'alcool⁽⁴⁶⁾.

La tolérance à l'éthanol a aussi été étudiée sur deux lignées de rats élevés sélectivement pour leur sensibilité initiale à l'éthanol. Pour cela, l'hypothermie et le sommeil induits par l'éthanol ont été mesurés.

Tout d'abord, il a été observé que les rats les moins affectés étaient ceux dont la sensibilité initiale à l'éthanol était la plus faible et que les plus affectés étaient ceux dont la sensibilité initiale était la plus grande.

Le traitement chronique à l'éthanol induit une tolérance plus rapide et plus marquée chez les animaux MA (most-affected) en début d'expérience mais on observe que les deux lignées MA et LA (least-affected) atteignent le même niveau final de tolérance (visualisé par le temps de sommeil et l'hypothermie provoqués sur les schémas 12a et 12b)⁽³¹⁾.

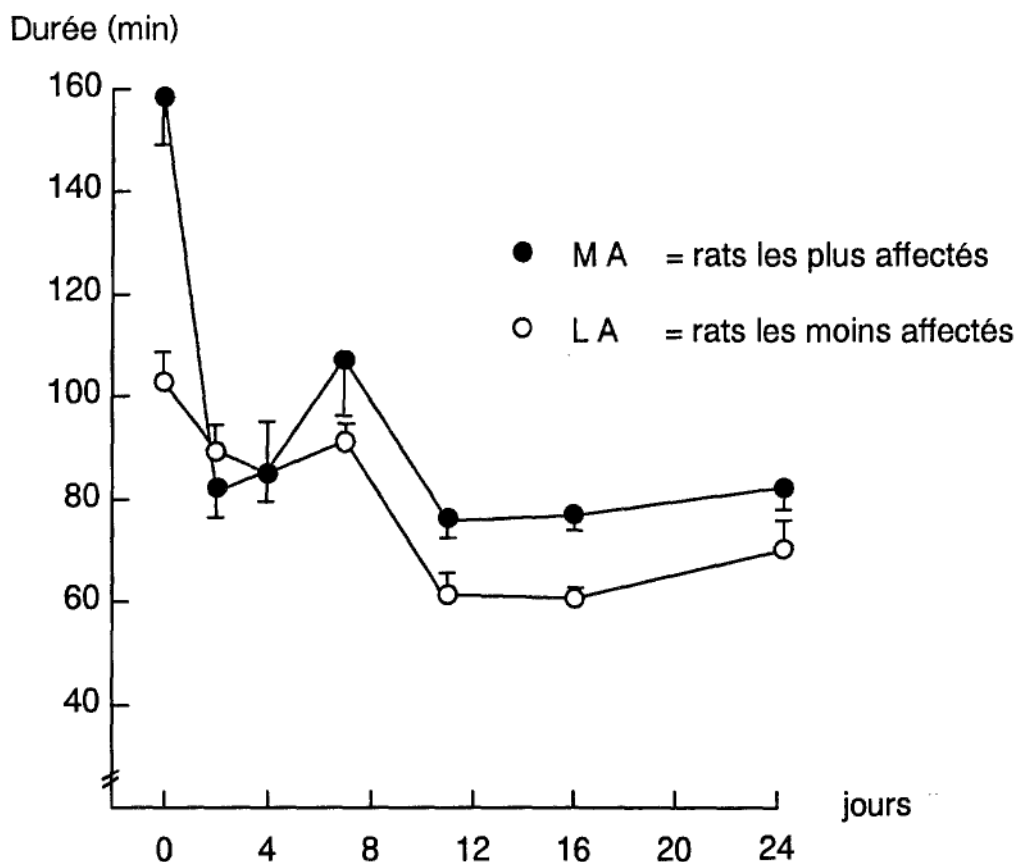


Schéma 12a : Temps de sommeil induit par un traitement chronique à l'éthanol⁽³¹⁾

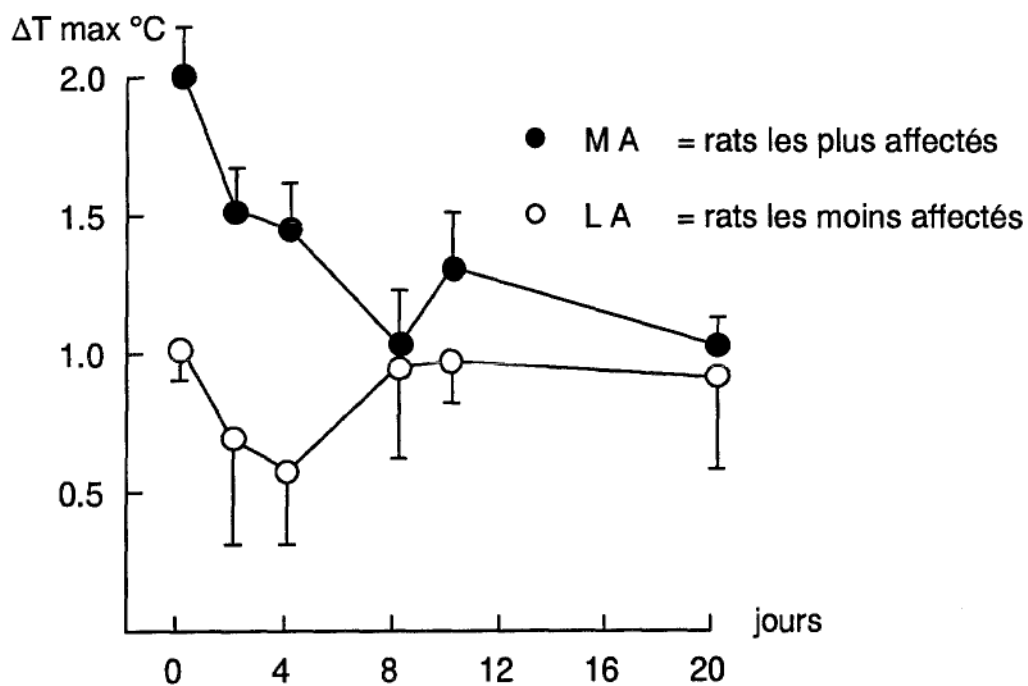


Schéma 12b : Hypothermie induite par un traitement chronique à l'éthanol⁽³¹⁾

b) Induire une dépendance chez l'animal

Nous allons évoquer ici des expériences réalisées pour induire une dépendance.

La première description, en 1968, des réactions de sevrage est due à Essib et Lam expérimentant sur des chiens. L'alcool était administré, au moyen d'une canule intragastrique, toutes les quatre heures pendant deux semaines. Lors du sevrage, on observait un tableau clinique comparable à celui du syndrome d'abstinence chez l'homme : tremblements, spasmes, cris et convulsions parfois mortelles⁽³⁷⁾.

Par la suite, de nombreux travaux virent le jour.

Pour induire une dépendance, il semblait, au départ, important que des concentrations élevées se maintiennent longtemps dans le sang, ce qui impliquait l'administration de doses fréquentes dans la journée.

Cependant, il paraît possible qu'une simple dose d'éthanol puisse reproduire des signes de sevrage quelques heures après la prise. Ainsi, si les conséquences physiologiques de cette dose se maintiennent relativement longtemps, il ne semblerait pas nécessaire d'avoir une concentration sanguine élevée de façon permanente :

Des rats, à qui on donne des doses uniques quotidiennes pendant un mois, montrent des signes de sevrage⁽⁷⁸⁾.

On a voulu ensuite savoir si une exposition discontinue produisait des signes de sevrage aussi sévères qu'une exposition continue : des souris à qui on donne quatre cycles de trois jours d'inhalation d'éthanol (avec un jour d'interruption entre chaque cycle) paraissent moins dépendantes que les souris exposées en continu pendant douze jours⁽⁷⁸⁾.

Ainsi, une exposition discontinue engendre un niveau de dépendance finale et donc des signes de sevrage moins sévères.

c) Reproduire un modèle animal de l'alcoolisme humain

Les chercheurs ont essayé de reproduire un modèle animal de l'alcoolisme humain. C'est une tâche difficile car les animaux n'absorbent pas spontanément de fortes quantités d'alcool. Ils ont donc essayé de trouver des moyens permettant d'augmenter la consommation volontaire d'alcool de ces animaux (car les méthodes d'administration forcée ne satisfont pas au modèle humain).

On a utilisé des lignées de rats sélectionnés pour leur préférence à l'alcool⁽⁸¹⁾.

On distingue les rats P (preferring) des rats NP (non preferring). Les rats P consomment volontairement 5 à 7 grammes d'alcool par kilogramme de poids et par jour (ce qui chez un homme adulte de 70 kg correspondrait à près de 500 g d'alcool pur). Cette consommation permet de créer un état de dépendance physique. 25 % de leur ration calorique sont couverts par l'alcool ; cette consommation est suffisante pour prévenir le sevrage.

Par des restrictions de nourriture et par aromatisation des solutions d'éthanol, on peut augmenter la consommation jusqu'à 10 grammes par kilogramme et par jour (et même jusqu'à 14 g / kg / jour).

De même, il est également possible d'obtenir une forte consommation d'alcool (12 g / kg / jour) chez les rats ne préférant pas l'alcool (rats NP) quand ils ont subi une restriction alimentaire alors que l'aromatisation seule ne donne qu'une consommation de 3 g / kg / jour.

On peut en conclure que l'augmentation de la consommation d'alcool est dictée par la valeur calorique de l'alcool sans que la notion de saveur n'intervienne.

2. Limites des modèles expérimentaux

Si alcooliser des animaux ne pose pas de grands problèmes, les intoxiquer, c'est-à-dire leur administrer une dose toxique d'alcool (dose supérieure à celle qu'ils peuvent dégrader) est beaucoup plus difficile. Cela s'explique pour deux raisons :

- la première est la toxicophobie dont nous avons déjà parlé ;
- la seconde est que les animaux de laboratoire ont une capacité d'oxydation de l'alcool toujours supérieure à celle de l'homme (voir tableau 2).

Espèces	Métabolisation <i>mg / kg / heure</i>
Homme	100 - 120
Chat	130 - 150
Chien	130 - 150
Lapin	200 - 220
Cobaye	200 - 220
Pigeon	250 - 280
Rat	300 - 400
Poulet	300 - 400
Souris	500 - 600

Tableau 2 : Capacité d'oxydation de l'éthanol de différentes espèces animales⁽³⁷⁾

On ne peut pourtant pas imaginer rendre dépendants des animaux qui n'ont pas été intoxiqués par l'alcool⁽³⁷⁾.

Les modèles doivent reproduire certains caractères de la maladie humaine, à savoir :

- une absorption par voie orale,
- une utilisation volontaire,
- l'obtention d'effets psychiques et non nutritionnels,
- une reprise d'une consommation d'alcool non contrôlée après une période plus ou moins longue d'abstinence.

C'est pourquoi on peut critiquer la méthode de polydipsie psychogène : cette méthode consiste à affamer un animal qui compense en buvant beaucoup ; on lui offre alors des boissons alcoolisées obligatoires et c'est ce caractère obligatoire qui est critiquable.

Le conditionnement opérant "fabrique" des animaux qui, ayant retrouvé des conditions de vie normale, continuent de boire des boissons alcoolisées. Les limites de cette méthode ont été précisées :

- Il faudrait que la consommation d'alcool ne soit pas ajustée aux besoins nutritionnels.
- La consommation d'alcool devrait être inélastique, c'est-à-dire que, en présence d'aliments dont il est friand (nutriments riches en glucides ou en lipides, eau sucrée), l'animal maintienne sa consommation d'alcool, ce qui n'est pas vérifié expérimentalement.
- Il faudrait que l'alcoolémie, selon certains auteurs, soit élevée une grande partie du nyctémère : chez les hommes alcoolodépendants, elle a été retrouvée supérieure à 1 gramme par litre plus de 18 heures sur 24 ; chez les souris, seulement 3 heures.
- Il serait souhaitable que la consommation volontaire d'alcool soit augmentée par des stress autres que la faim.

On pense, en fait, que la consommation volontaire d'alcool de certains animaux ne serait pas due à une hausse de l'appétence pour l'alcool, mais à une baisse de l'aversion olfactive et gustative vis-à-vis de l'alcool⁽⁶⁸⁾.

La création d'un modèle expérimental de la maladie humaine présente toujours un intérêt d'autant plus grand qu'il se rapproche au plus près de ce qui existe chez l'homme. En ce qui concerne la dépendance alcoolique chez l'homme, qui comporte des composantes physiologiques, génétiques, psychologiques et environnementales, il est à craindre que l'on ne puisse jamais reproduire un modèle animal parfait de la situation humaine.

III. Alcool et neurochimie

Les données concernant l'action de l'alcool sur le système nerveux restent, malgré des recherches multiples, souvent contradictoires. Certains points sont pourtant précisés : on sait que l'éthanol diffuse rapidement à travers la barrière hémato-méningée, du fait de sa liposolubilité et du fait qu'il s'établit un équilibre entre les deux versants de cette membrane.

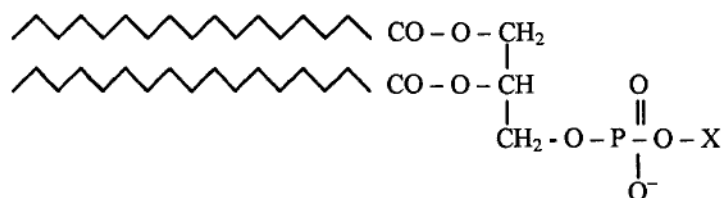
Le fonctionnement neuronal peut donc être altéré par deux grands types de phénomènes : les phénomènes membranaires et les phénomènes métaboliques (perturbation des neurotransmetteurs et déviation des métabolismes)⁽²⁾.

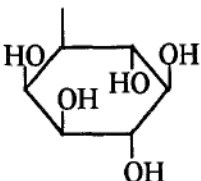
A. Altérations membranaires

1. Structure des membranes naturelles⁽⁷¹⁾

Le modèle membranaire est représenté par deux feuilletts phospholipidiques monocouches, jointifs par leurs extrémités hydrophobes, alors que les groupements hydrophiles sont en contact avec le milieu aqueux, c'est-à-dire les faces extra et intracellulaires de la membrane.

Les phospholipides membranaires possèdent une tête polaire et une queue apolaire. La tête polaire comprend un groupe glycérolphosphate et la queue apolaire est constituée de deux chaînes hydrocarbonées porteuses de doubles liaisons. Les phospholipides naturels varient par leur groupement présent sur la tête polaire ; ils sont représentés ci-dessous :



X = - H	acide phosphatidique
- CH ₂ - CH ₂ - N ⁺ (CH ₃) ₃	phosphatidylcholine
- CH ₂ - CH ₂ - NH ₃ ⁺	phosphatidyléthanolamine
- CH ₂ - CH - NH ₃ ⁺ COO ⁻	phosphatidylsérine
- CH ₂ - CHOH - CH ₂ OH	phosphatidylglycérol
	phosphatidylinositol

Outre la bicouche phospholipidique, la membrane possède :

- des protéines plus ou moins ancrées, intrinsèques ou extrinsèques ;
- des stérols qui forment le liant de l'architecture membranaire ;
- des oses qui ne participent pas vraiment à la constitution de l'architecture mais qui ont un rôle fondamental dans les processus de reconnaissance cellulaire.

La membrane est dite en mosaïque fluide car ses constituants sont mobiles les uns par rapport aux autres, soit par diffusion latérale, soit par diffusion transverse ("flip-flop").

2. Altérations au niveau des lipides membranaires

a) Rigidification de la membrane

La fluidité membranaire peut être mesurée par résonance magnétique nucléaire (RMN), résonance paramagnétique d'électrons (RPE) ou par polarisation de fluorescence.

D'une manière générale, les anesthésiques, et l'éthanol en particulier, agissent sur la membrane cellulaire en augmentant sa fluidité, c'est-à-dire en dissolvant les lipides de membrane.

L'administration répétée d'alcool déclenche la mise en oeuvre de mécanismes adaptatifs qui tendent à induire un effet opposé à celui provoqué par une dose unique d'alcool : divers protocoles expérimentaux ont en effet démontré que, dans ces conditions, la membrane se rigidifiait progressivement.

Cette évolution de la viscosité est due à des modifications dans la composition chimique de la membrane ; les modifications peuvent se faire par deux mécanismes :

- une augmentation des taux de cholestérol ;
- une augmentation des taux d'acides gras saturés^(36,83).

Il a été montré récemment par Beauge (en 1987) que les membranes érythrocytaires des alcooliques étaient plus rigides que celles des sujets normaux⁽³⁷⁾.

b) Phospholipides et acides gras^(36,83)

La phosphatidylcholine domine, en quantité, dans la couche externe et les phosphatidyl éthanolamine, sérine et inositol dominant dans la couche interne. Or on a observé que 90 % des changements induits concernent les phosphatidyl éthanolamine, sérine et inositol.

Ces changements diffèrent selon le côté de la bicouche :

- échange de phospholipides entiers pour la bicouche externe,
- acylation dans la partie interne.

Le fait que la majorité des changements se voit sur la face interne pourrait signifier que la face interne est la plus ordonnée : il y aurait donc modification de la forme des globules rouges (entre autres) et cela pourrait expliquer l'emploi du VGM (volume globulaire moyen) pour la caractérisation de l'alcoolisme.

D'autre part, on a recherché l'influence du régime alimentaire : Littleton et Jones ont observé que, si on donnait à des souris un régime riche en acides gras saturés, elles devenaient peu à peu plus tolérantes à l'alcool.

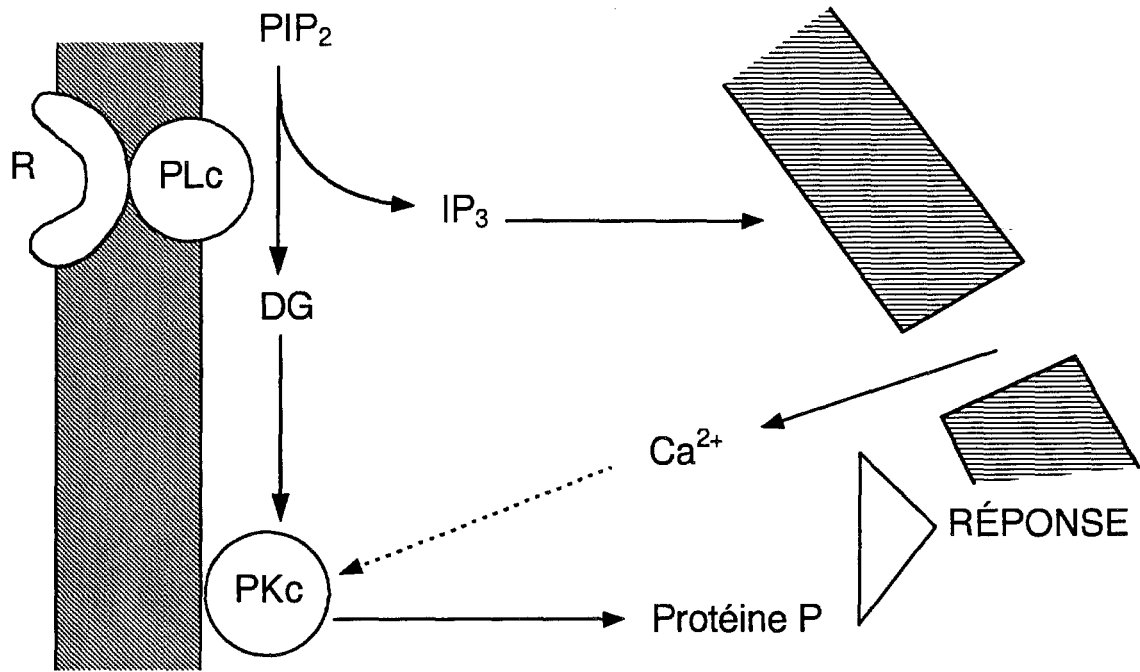
c) Le système IP_3 - DG (inositol triphosphate-diacylglycérol)⁽⁷⁶⁾

L'alcool peut avoir des effets détournés en agissant sur les lipides. On peut prendre le cas du phosphatidylinositol : certains récepteurs peuvent accélérer sa synthèse et sa dégradation. Le récepteur, lui-même activé par des agonistes (tels que la vasopressine), active la phospholipase C qui catalyse la conversion du phosphatidylinositol diphosphate PIP_2 en IP_3 (inositol triphosphate) et diacylglycérol (DG) qui servent de seconds messagers :

- L' IP_3 ouvre les canaux calciques donc la concentration intracellulaire du calcium augmente et le calcium se lie à la calmoduline. Ce complexe ainsi formé active la protéine kinase C qui phosphoryle les protéines.
- Le diacylglycérol active la protéine kinase C.

L'ensemble de ces réponses produit l'effet biologique.

(Voir schéma 13).



- R = Récepteur
- PLc = Phospholipase C
- IP₃ = Inositol triphosphate
- PIP₂ = Phosphatidyl inositol diphosphate
- DG = Diacyl glycérol
- PKc = Protéine kinase C
- Protéine P = Protéine phosphorylée

Schéma 13 : Le système IP₃ DG

L'action de l'enzyme protéine kinase C est régulée par l'environnement lipidique et est couplée à l'activation d'un récepteur de surface ; cette action est calcium dépendante.

Une étude a essayé de mesurer ce phénomène en examinant le taux d'incorporation de phosphore marqué P^{32} : chez les rats traités de façon chronique à l'éthanol, on constate que la synthèse de phosphatidyl inositol est deux fois plus importante que celle qui a lieu chez les animaux de contrôle.

3. Modifications des enzymes

Comme l'alcool perturbe l'organisation des membranes, il peut également perturber le fonctionnement des enzymes qui sont liées à cette membrane.

L'adénylate cyclase et la $Na^+ - K^+$ ATPase sont deux enzymes liées à la membrane dont nous allons étudier les perturbations éventuelles de fonctionnement par l'éthanol.

a) L'adénylate cyclase

L'activation du récepteur membranaire par un agoniste stimule l'adénylate cyclase, système enzymatique qui va hydrolyser l'ATP en AMP cyclique (AMPC) lequel est considéré comme second messenger. Cet AMPC phosphoryle et donc active des protéines kinases intracellulaires, ce qui déclenche la réponse des effecteurs ; la nature de cette réponse dépend des kinases qui sont en jeu. L'excès d'AMP cyclique peut être dégradé en AMP 5' par une phosphodiesterase (schéma 14).

L'adénylate cyclase membranaire possède une sous-unité catalytique, elle-même sous la dépendance de protéines régulatrices dites G_s (de stimulation) et G_i (d'inhibition). Ces protéines ne sont actives qu'après liaison au guanosine triphosphate (GTP) ; elles contiennent trois sous-unités α , β , γ mais il semble que la liaison au GTP se produit surtout au niveau de la sous-unité α .

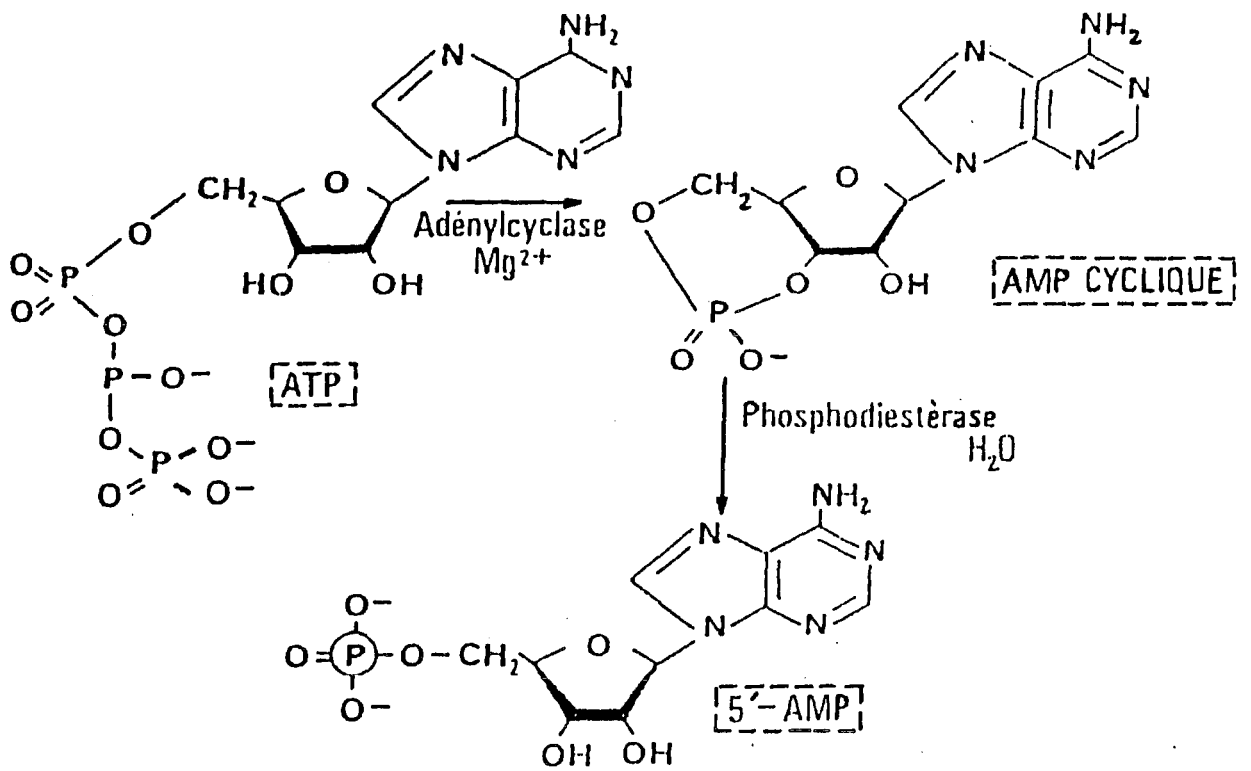


Schéma 14 : Biosynthèse et dégradation de l'AMP cyclique⁽³⁸⁾

La stimulation du récepteur entraînerait une modification de la forme allostérique de la protéine G, permettant au GTP de se lier à la sous-unité α . La transmission du message cesse après hydrolyse du GTP en GDP (= guanosine diphosphate) et le retour de la protéine G à l'état initial⁽³⁸⁾ (schéma 15).

Différents récepteurs fonctionneraient ainsi ; c'est le cas pour :

- les récepteurs de la dopamine de type D_1 ;
- les récepteurs de la sérotonine de type $5 H T_1$;
- les récepteurs α_2 et β adrénergiques ;
- les récepteurs de la vasopressine vasodilatateurs de type V_2 .

On constate que le calcium active l'adénylate cyclase par l'intermédiaire de la calmoduline, protéine calcium dépendante.

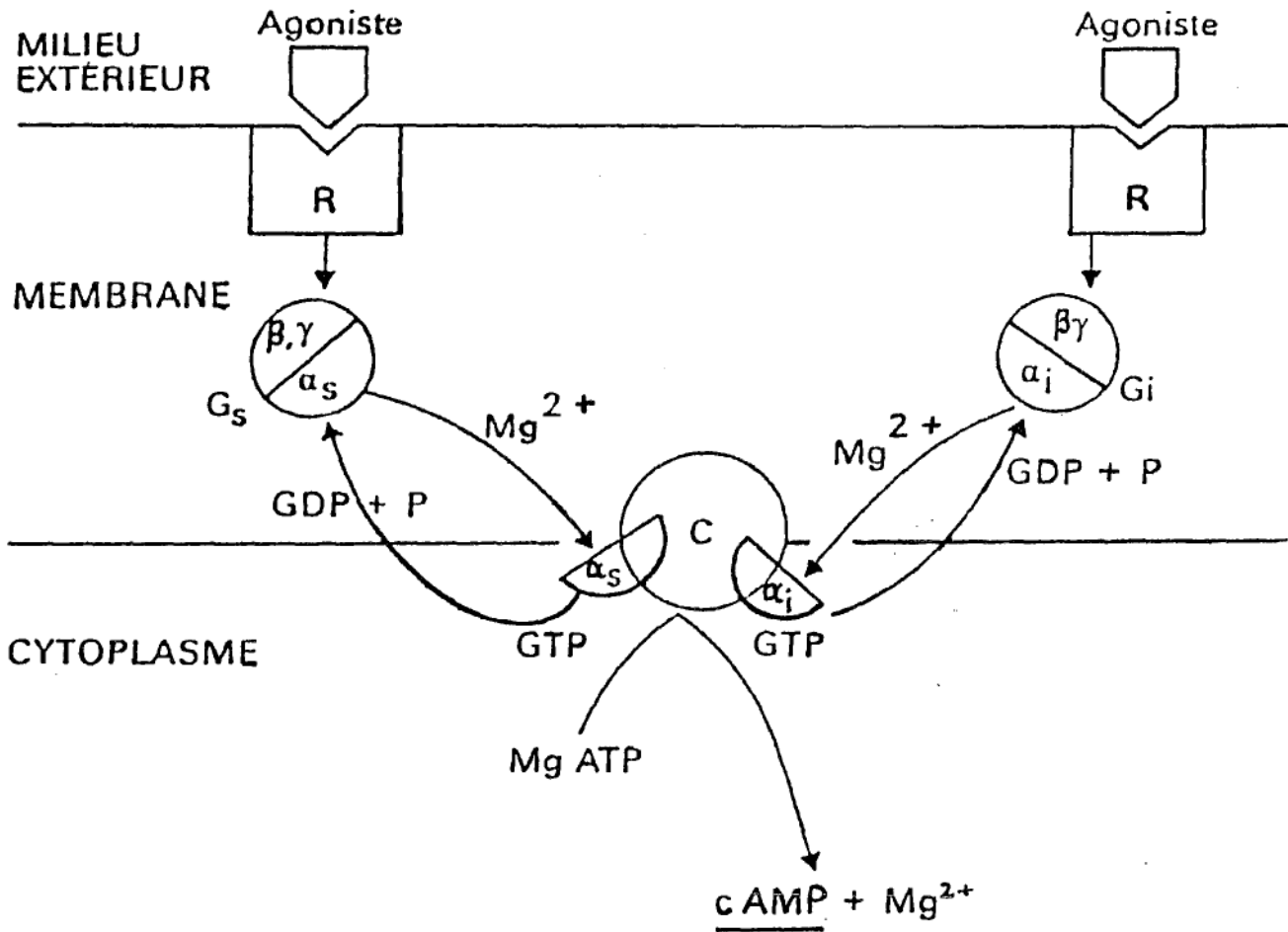
Dans l'hypothèse où l'éthanol agit sur le système, son action peut se situer à différents niveaux :

- interaction récepteur - protéine G_s ;
- interaction prot G_s - unité catalytique ;
- intervention du calcium.

Il semble que l'alcool n'affecte pas la capacité du calcium à activer l'adénylate cyclase.

On constate que l'éthanol est capable d'augmenter l'activité de l'adénylate cyclase.

D'autre part, l'éthanol ne paraît pas intervenir au niveau de la GTPase (hydrolysant le GTP en GDP + Pi) car le prétraitement par la toxine cholérique (qui inhibe la GTPase) n'entraîne aucune réduction de l'activation par l'éthanol.



R = récepteur

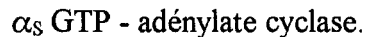
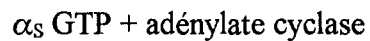
C = sous-unité catalytique

G = protéine régulatrice composée des sous-unités α , β , γ

Schéma 15 : Système de l'adénylate cyclase⁽³⁸⁾

Luthin et Tabakoff⁽⁴³⁾ ont proposé l'hypothèse suivante : l'interaction du complexe protéine G - GTP avec l'enzyme serait le résultat de la diffusion latérale d'une ou des deux protéines.

L'éthanol pourrait alors augmenter l'activité de l'adénylate cyclase en favorisant la diffusion de l'enzyme ou de la protéine G donc en favorisant la réaction :



La dopamine augmente la sensibilité de l'adénylate cyclase à l'éthanol :

171 nM d'éthanol sont nécessaires pour augmenter l'activité basale de l'enzyme alors qu'en présence de dopamine, 68 nM suffisent. L'alcool et la dopamine ont donc une action synergique.

Une étude récente⁽⁶⁵⁾ s'est intéressée aux effets de la consommation chronique d'éthanol sur les protéines G dans différentes régions du cerveau associées au système dopaminergique nigrostrié et mésolimbique. Pour cela, les auteurs ont mesuré la quantité d'ARN messager (codant pour ces protéines $G_{i\alpha}$ et $G_{s\alpha}$, α représentant la sous-unité se liant au GTP) présent dans ces cellules.

L'expérience a été menée sur des rats âgés de trois mois soumis pendant quatre semaines à un régime liquide à 6,6 % (v/v) d'éthanol. Les auteurs ont démontré une augmentation de 30 à 40 % d'ARNm codant pour les sous-unités $G_{i\alpha}$ dans le cortex frontal, l'aire tegmentaire ventrale et le pallidum ventral. Une baisse de 20 % d'ARNm codant pour les sous-unités $G_{s\alpha}$ a été observée dans la substance noire.

On pense donc qu'il y a bien stimulation de l'adénylate cyclase par l'éthanol mais qu'il y a aussi une action inhibitrice sur les protéines G.

b) La Na⁺ - K⁺ ATPase

L'alcool, en modifiant la structure membranaire peut aussi perturber le fonctionnement d'une autre enzyme qui y est liée : la Na⁺ - K⁺ ATPase.

Cette enzyme intervient dans le transport actif des ions Na⁺ et K⁺ et maintient leur gradient de concentration de part et d'autre de la membrane.

Les résultats des différents travaux concernant l'action de l'éthanol sur cette enzyme sont parfois contradictoires.

L'activité d'enzymes associées à la membrane, telles que la Na⁺ - K⁺ ATPase, la Mg²⁺ ATPase et la 5' nucléotidase a été étudiée dans le foie de rats⁽¹⁶⁾.

Auparavant, il avait été suggéré que les changements d'activité des enzymes étaient dus à l'augmentation de la quantité d'eau cellulaire et à l'augmentation de la taille de la cellule induite par une ingestion chronique d'éthanol.

Après une exposition aiguë à l'éthanol (3 grammes par kilogramme de poids), on constate une hausse d'activité de la Na⁺ - K⁺ ATPase et de la 5' nucléotidase tandis que l'activité de la Mg²⁺ ATPase reste inchangée (schéma 16).

L'élévation de l'activité n'est certainement pas due à un effet direct de l'éthanol car la concentration d'alcool est alors de 25 mM et la concentration en acétaldéhyde de 50 mM, alors qu'in vitro, une concentration en éthanol de 100 mM est nécessaire pour induire des modifications enzymatiques. La modification serait plutôt due à l'altération de la membrane, ce qui expliquerait les variations parallèles de la Na⁺ - K⁺ ATPase et de la 5' nucléotidase, la Mg²⁺ ATPase étant également beaucoup plus résistante à d'autres agents perturbateurs de la membrane (d'après des études antérieures).

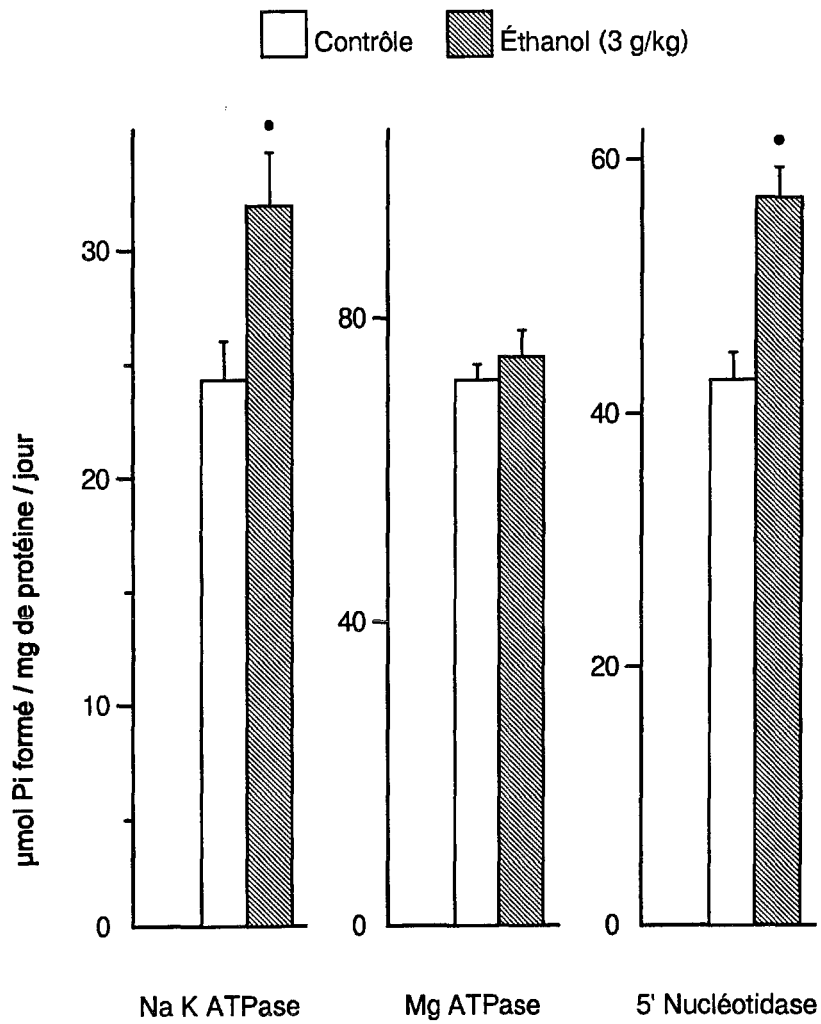


Schéma 16 : Effet d'une simple dose d'éthanol (3 g / kg) sur des enzymes membranaires⁽¹⁶⁾

Le rôle des lipides a été étudié en rapport avec l'effet de l'éthanol sur la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase. Pour cela, des membranes natives et des membranes délipidées ont été testées⁽⁴⁷⁾. On a observé, sur des membranes natives que l'éthanol avait un effet biphasique que ce soit sur des membranes d'animaux alcooliques ou d'animaux sains : pour des concentrations inférieures à 100 mM il y a hausse de l'activité enzymatique $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase alors que des concentrations supérieures à 200 mM sont inhibitrices.

On observe aussi que, sur des membranes délipidées au Lubrol WX ou à la phospholipase A, il n'y a pas de modification significative de l'activité enzymatique (schéma 17).

D'autre part, si on étudie la thermodynamique de l'enzyme, on constate que certaines phases de la réaction de l'ATPase sont sensibles à la fluidité de la membrane, particulièrement l'équilibre entre l'ATP et les formes de liaison de l'enzyme aux ions K^+ (qui stabilisent une conformation ordonnée de l'enzyme).

Cela suggère donc que les changements enzymatiques seraient causés par les modifications de composition lipidique de la membrane et/ou par les modifications de conformation de la protéine enzymatique.

Récemment, une étude⁽¹⁴⁾ s'est intéressée à la recapture des acides aminés dépendant du sodium. Dans ce but, les auteurs ont utilisé deux lots de rats :

- des rats péripubaires âgés de 30 à 40 jours,
- des rats adultes âgés de 60 à 100 jours.

Chez les rats péripubaires, ils ont observé une réponse biphasique sous l'influence de l'alcool : il y avait stimulation de la recapture des acides aminés pour une concentration en éthanol de 40 à 160 mM alors que, pour des concentrations supérieures, il y avait inhibition. La phase de stimulation n'est pas observée dans le cas de rats adultes (schéma 18).

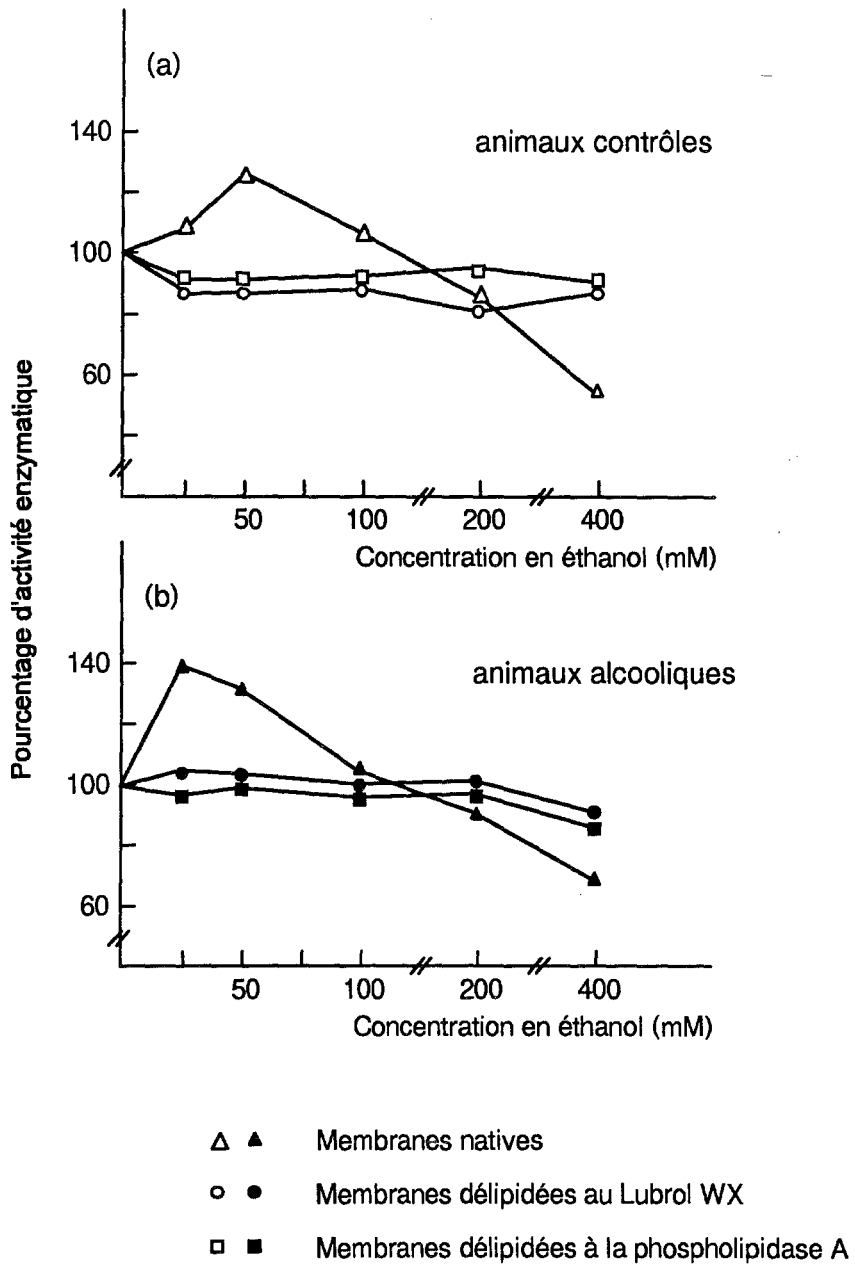


Schéma 17 : Effets de l'éthanol sur la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase synaptosomale sur un lot contrôle (a) et un lot alcoolique (b)⁽⁴⁷⁾

Recapture du GABA
(% de stimulation ou d'inhibition)

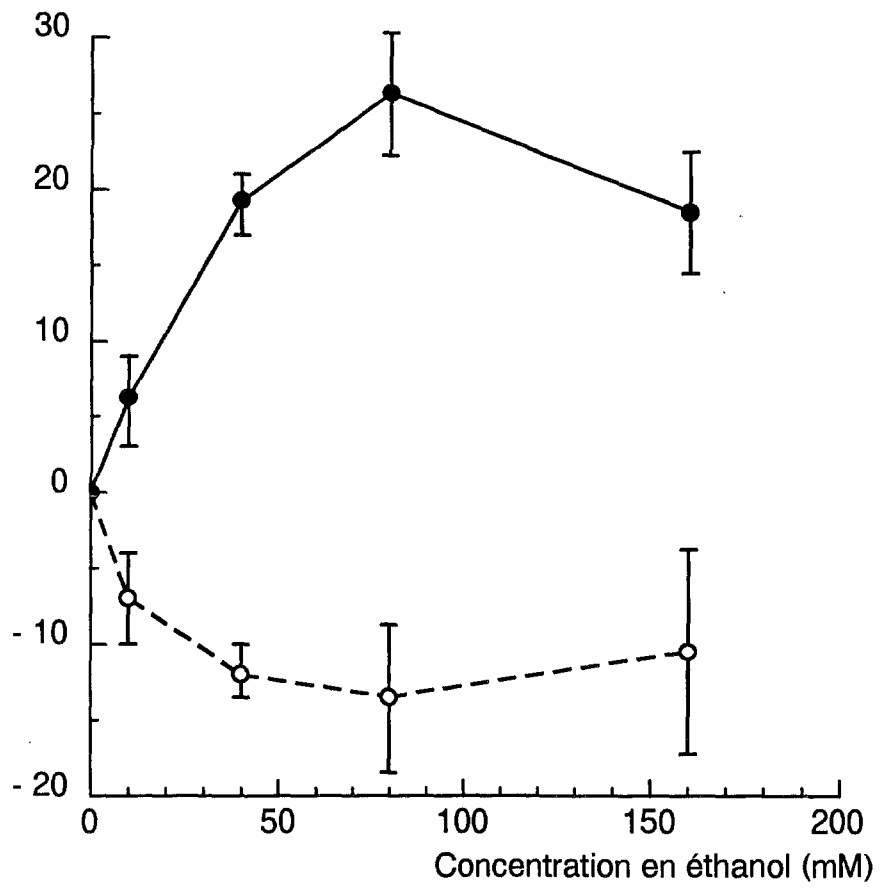


Schéma 18 : Effet de l'éthanol sur la recapture du GABA
dans le cas de rats péripubaires (●)
et dans le cas de rats adultes (○)⁽¹⁴⁾

L'activité de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase a aussi été mesurée : pour une concentration nulle en éthanol, elle est en moyenne de 253 μmol de Pi par mg de protéines alors que pour une concentration de 80 mM, elle est de 385 μmol de Pi par mg de protéines.

Les auteurs ont conclu que la stimulation de la recapture des acides aminés dépendant du sodium par l'éthanol était secondaire à la hausse d'activité de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase. Il semblerait aussi que cela soit lié à un certain niveau de développement du rat (différences entre rats jeunes et rats adultes).

4. Le calcium⁽⁶⁴⁾

Le calcium est régulateur de beaucoup de processus cellulaires. Le calcium agit par l'intermédiaire de la calmoduline.

Les résultats des mesures des taux de calmoduline dans le cerveau suite à une intoxication aiguë à l'éthanol ou chez des animaux dépendants divergent.

Tous les travaux concluent tout de même sur le fait que les taux de calmoduline varient avec l'alcoolisation mais pas toujours dans le même sens suivant les différentes régions du cerveau.

On pense néanmoins que le traitement chronique par l'éthanol augmente les taux de calcium au niveau des synaptosomes grâce à un afflux de calcium par les canaux calciques lents. Il a aussi été observé que le nombre de canaux calciques cérébraux était augmenté chez les rats tolérants à l'alcool.

B. Effets de l'alcool sur les neuromédiateurs

Étant donné le rôle fondamental des neuromédiateurs dans la transmission nerveuse, il n'est pas étonnant que de nombreux travaux aient été consacrés à l'étude des neurotransmetteurs centraux. La recherche des mécanismes d'action pose de nombreux problèmes du fait des interrelations entre les différents types de neurones : cholinergiques, adrénérgiques, sérotoninergiques, gabaérgiques et peptidérgiques.

La répartition et la réponse des neurotransmetteurs pouvant varier selon les régions du cerveau, il convient d'étudier les effets de l'alcool dans des zones bien définies anatomiquement et fonctionnellement : les résultats obtenus sont souvent différents selon la zone cérébrale étudiée. Ces résultats expérimentaux se heurtent à des problèmes méthodologiques :

- Les neuromédiateurs sont de petites molécules à taux de renouvellement rapide, ce qui rend difficile l'appréciation de leur effet à un instant donné.
- Le système nerveux central n'est pas un ensemble homogène. Il comporte de nombreuses régions spécialisées ayant des activités, des métabolismes, et des neuromédiateurs différents ; l'alcool pourra perturber une zone et non une autre.
- Souvent, des résultats dispersés seront obtenus ce qui s'explique, entre autres, par des différences entre les espèces et les souches animales utilisées.

1. Alcool et système cholinergique

L'acétylcholine est largement répandue dans le système nerveux central ; elle peut agir sur deux types de récepteurs :

- les muscariniques,
- les nicotiniques.

On considère que la réduction générale de l'activité du système nerveux central sous l'effet de l'alcool est, pour une bonne part, liée à une diminution de la libération d'acétylcholine. En effet l'éthanol aurait une action directe sur la transmission cholinergique en bloquant en partie la synthèse d'acétylcholine. En réaction à ce défaut de synthèse, on pense qu'il y a une hausse de l'activité de la choline acétyltransférase (enzyme de synthèse de l'acétylcholine) ; le striatum et l'hippocampe seraient particulièrement affectés⁽⁴⁰⁾.

Des expériences conduites chez des rats tolérants à l'éthanol montrent que la liaison spécifique du quinuclidinyl benzylate tritié (antagoniste des récepteurs muscariniques) est augmentée de 7 % dans le striatum et diminuée de 5 % dans le cortex⁽⁵⁰⁾. Par contre, on ne trouve dans le cortex aucun changement pour les récepteurs nicotiniques⁽⁵³⁾.

Une étude plus récente⁽⁶⁾ a cherché à connaître la durée de l'hypofonctionnement cholinergique induit par une consommation d'éthanol prolongée. On a donné à des rats Wistar mâles adultes comme seule source liquide une solution à 20 % (v/v) d'éthanol pendant trois mois (pour le premier lot) et six mois (pour le second). Après trois mois de consommation d'alcool et une semaine de sevrage, la libération d'acétylcholine était diminuée de 57 % dans l'hippocampe et de 32 % dans le cortex ; l'activité de la choline acétyltransférase était diminuée de 30 % uniquement dans l'hippocampe. L'activité totale de l'enzyme et des taux normaux d'acétylcholine n'étaient retrouvés qu'au bout de quatre semaines sans consommation d'alcool.

Après six mois de consommation d'alcool et quatre semaines de sevrage (second lot d'animaux), les auteurs ont observé un taux normal d'acétylcholine mais un niveau d'activité de l'enzyme plus faible que celui des lots témoins. Ils ont donc conclu que les variations des taux d'acétylcholine et d'activité de la choline acétyltransférase, sous l'influence de l'alcool, ne sont pas parallèles.

2. Les catécholamines

a) Adrénaline et noradrénaline

Différentes études ont montré que l'administration aiguë d'éthanol induit une baisse des taux d'adrénaline et de noradrénaline :

Les résultats d'une injection intrapéritonéale de 2 grammes d'éthanol par kilogramme de poids à des rats sont rapportés sur le schéma 19⁽¹⁷⁾.

Une autre expérience s'est intéressée aux effets d'une administration aiguë en intrapéritonéal et a précisé que la baisse des taux d'adrénaline et de noradrénaline concernait toutes les régions cérébrales sauf la substance noire et l'amygdale dorsale. De plus, les auteurs ont montré qu'il existait un maximum de variation des taux de base deux à trois heures après l'administration de 3 grammes d'éthanol par kilogramme⁽³⁰⁾.

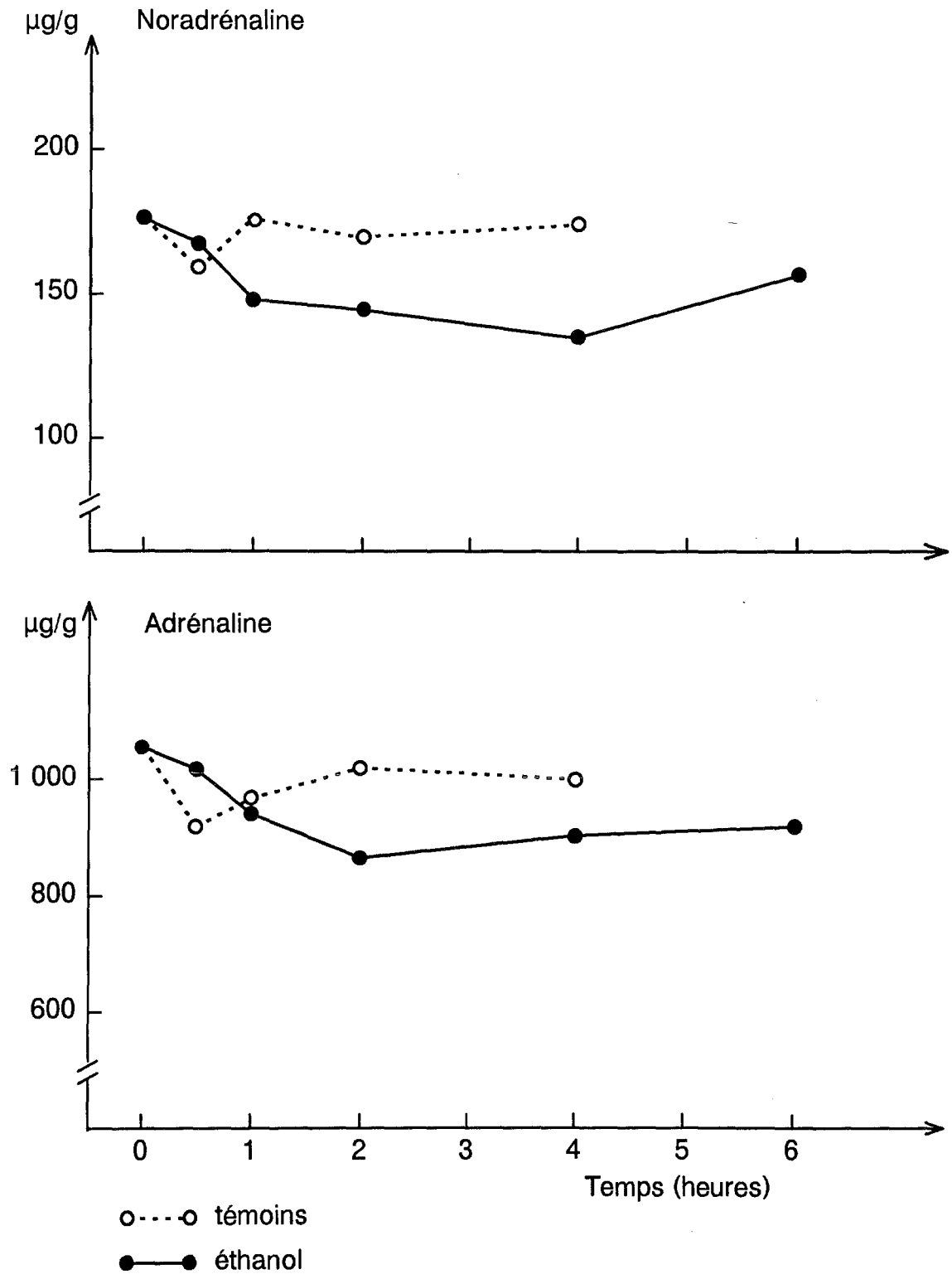


Schéma 19 : Effet d'une administration aiguë d'éthanol (2 g/kg) à des rats sur les taux de noradrénaline et d'adrénaline⁽¹⁷⁾

En fait, il semblerait que l'éthanol en aigu agirait surtout sur le taux de renouvellement (turn-over) de la noradrénaline et de l'adrénaline : cela a été étudié grâce à un inhibiteur de synthèse de ces neuromédiateurs ; il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase. Après administration de ce produit à des rats, on leur a donné de l'éthanol : le tableau 3 indique les résultats obtenus. On observe une diminution des taux de noradrénaline et d'adrénaline chez les rats traités par l'inhibiteur par rapport aux témoins. La baisse des taux est encore plus importante chez les rats traités par l'inhibiteur et l'éthanol (deux heures après la prise). On pense donc que l'éthanol agirait aussi par augmentation du taux de renouvellement de ces catécholamines⁽¹⁷⁾.

En ce qui concerne les effets de l'alcoolisme chronique sur les taux d'adrénaline et de noradrénaline, les résultats diffèrent :

Si on administre 2 grammes d'éthanol par kilogramme à des rats pendant sept jours consécutifs⁽³⁰⁾, on observe une baisse des taux.

Par contre, la consommation d'alcool de plus longue durée (un an au moins chez le rat) entraîne une augmentation du taux cérébral de noradrénaline⁽⁴⁰⁾.

b) Dopamine

À la suite d'une intoxication aiguë (1 à 4 grammes d'éthanol par kilogramme de poids chez des rats)⁽³⁰⁾, le fait dominant pour la dopamine paraît être une diminution de sa libération.

Cette réduction de la décharge en transmetteur des neurones dopaminergiques est accompagnée d'une accélération de leur métabolisme, reflet probable d'une réaction de compensation à l'inhibition de la libération du neurotransmetteur. Après consommation chronique, le phénomène de compensation s'épuise et le métabolisme de la dopamine diminue.

Traitement	Temps (heure)	Noradrénaline ($\mu\text{g/g}$)	Adrénaline ($\mu\text{g/g}$)
Non traités	-	176 ± 10	$1\ 064 \pm 28$
Inhibiteur de la tyrosine - hydroxylase	-	143 ± 12	$1\ 031 \pm 88$
Inhibiteur \oplus éthanol	1	145 ± 14	$1\ 168 \pm 76$
Inhibiteur \oplus éthanol	2	110 ± 7	975 ± 34
Inhibiteur \oplus éthanol	4	128 ± 10	$1\ 019 \pm 47$

Tableau 3 : Effets sur l'adrénaline et la noradrénaline d'une administration aiguë d'alcool à des rats⁽¹⁷⁾

Néanmoins, certains travaux indiquent, après administration aiguë, une baisse des métabolites de la dopamine dans le sang, les métabolites les plus étudiés étant l'acide homovanillique (HVA) et l'acide 3,4-dihydroxy-phénylacétique (DOPAC). Ces mêmes travaux montrent une hausse des taux de HVA et de DOPAC après une consommation chronique⁽³⁰⁾.

Par ailleurs, après exposition chronique à l'éthanol, il existe une hausse significative de la densité des récepteurs D₁ et D₂ dans le striatum, sans changement au niveau de l'affinité⁽²⁵⁾.

Certains ions semblent interférer avec le mécanisme d'action de l'éthanol sur la libération et la synthèse de dopamine. Les effets de l'éthanol ont été étudiés sur des coupes de striatum mises en cultures⁽¹⁸⁾. On sait que l'absence d'ions Ca²⁺ dans le milieu de culture stimule la formation de dopamine.

Après ajout d'éthanol, on n'observe aucun changement au niveau de cette synthèse.

On sait aussi que la présence d'ions K⁺ à une concentration de 55 mM stimule la formation de dopamine (la synthèse est double par rapport à la synthèse physiologique). Par contre l'addition d'éthanol au milieu bloque fortement la synthèse de dopamine induite par ces ions K⁺ ; les auteurs ont précisé que ceci était indépendant d'une action sur l'ATPase. Il a aussi été montré que l'éthanol n'agit pas au niveau de la libération de la dopamine induite par les ions K⁺. Les auteurs ont donc conclu, suite à ces différentes constatations, qu'il existerait un système de régulation de synthèse de la dopamine autre que le système de rétrocontrôle négatif sur la tyrosine hydroxylase (enzyme de synthèse).

D'autres auteurs précisent l'effet de l'éthanol sur la libération de dopamine : après injection in vivo de 3 grammes d'éthanol par kilogramme en intrapéritonéal à des rats, la libération de dopamine a été mesurée (1 heure à 4 heures après). Il y avait augmentation significative de la libération basale et diminution de la libération induite par les K⁺ dans le striatum. Six heures après l'injection, les deux types de libération redeviennent normales alors que les concentrations sanguines en éthanol

sont encore élevées. Cela pourrait impliquer l'acquisition par les tissus de tolérance fonctionnelle aiguë à la drogue⁽²⁴⁾. Le schéma 20 rapporte les résultats obtenus.

L'action complexe de l'éthanol sur le taux de renouvellement de la dopamine striatale a pu être reliée, chez l'animal d'expérience, à une modulation par des peptides morphiniques endogènes peut-être génétiquement déterminés⁽¹⁾.

De plus, la dopamine semble jouer, aux côtés d'autres amines biogènes, un rôle important dans la dépendance alcoolique : son métabolisme peut être dévié et cela peut donner lieu à la formation de nouveaux produits dont l'action se situerait au niveau des récepteurs opiacés.

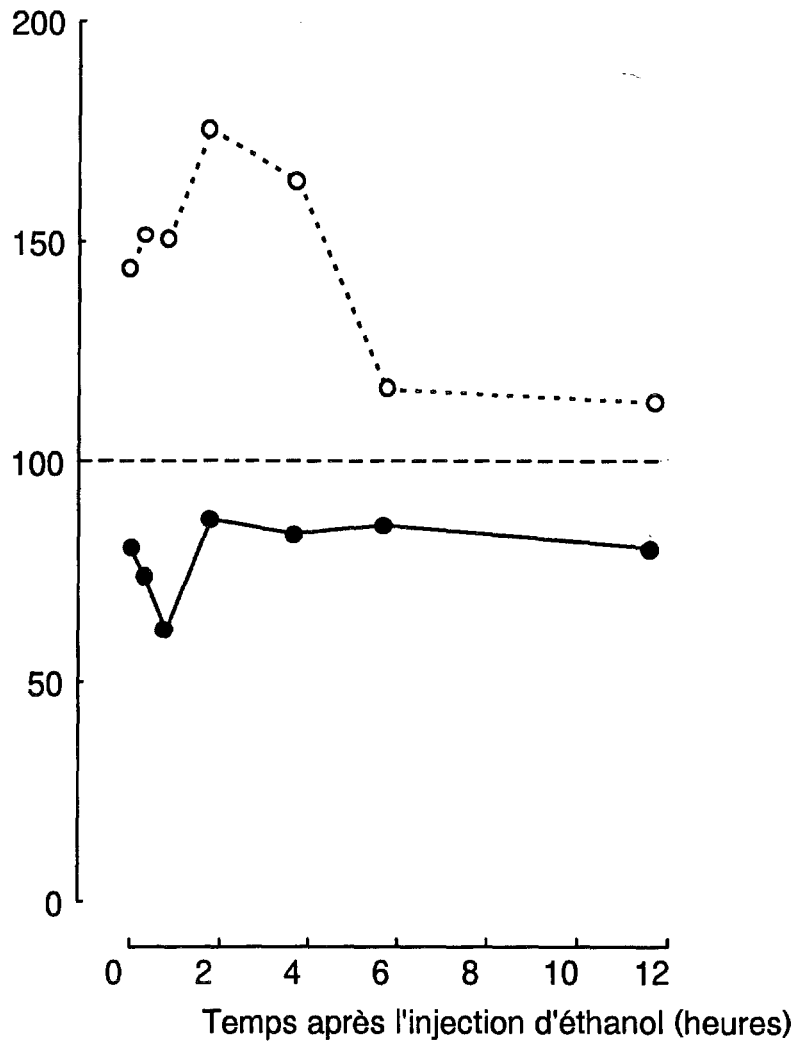
3. Le système sérotoninergique

Suite aux mesures des taux de sérotonine et de son métabolite majeur (l'acide 5-hydroxyindole-acétique ou 5-HIAA) dans le cerveau après traitement aigu ou chronique à l'éthanol, les résultats observés sont contradictoires : on a constaté, selon les cas, une augmentation, une diminution, ou une absence de changement, ceci à cause de problèmes méthodologiques (espèce, âge, voie d'administration, durée de traitement...).

Après alcoolisation aiguë, on a dosé les taux de sérotonine et de 5-HIAA dans le cerveau de souris ; les auteurs ont observé une hausse du taux de 5-HIAA deux et cinq heures après alcoolisation ; ils ont interprété cela comme étant le résultat d'une augmentation du taux de renouvellement de la sérotonine. Au contraire, d'autres auteurs ont montré que l'alcoolisation aiguë de la souris le diminuait. L'augmentation de la teneur cérébrale en 5-HIAA serait alors seulement due à une diminution de son transport au niveau du système nerveux central.

Actuellement, on pense que l'alcoolisation aiguë augmenterait le catabolisme de la sérotonine ; la concentration en 5-HIAA augmenterait, alors que celle en sérotonine serait le plus souvent abaissée⁽⁸⁾.

Libération de dopamine (% contrôle)



- libération basale
- libération induite par les ions K⁺

Schéma 20 : Effet d'une injection d'éthanol (3 g/kg) sur les deux types de libération de dopamine dans le striatum des rats.

Les effets de la prise chronique d'éthanol sur la neurotransmission sérotoninergique varient selon la localisation cérébrale. Une étude⁽⁴⁹⁾ portant sur trois régions cérébrales de rats mâles (tronc cérébral, corps striés, hippocampe) a mis en évidence, suite à l'administration chronique d'une solution diluée d'éthanol à 10 % (v/v), une baisse significative du renouvellement de la sérotonine (baisse du ratio 5 HIAA / 5 HT) uniquement dans les corps striés. Cette évolution correspond à une réduction des taux de 5-HIAA associée à une élévation significative du taux de sérotonine.

La sérotonine semble être impliquée en grande partie dans la genèse de l'alcoolodépendance. Cela est suggéré par les résultats de différents travaux. La capture de la sérotonine marquée au tritium $^3\text{H}^{(22)}$ a été comparée au niveau des plaquettes chez l'alcoolodépendant et chez des témoins. Trois groupes d'alcoolodépendants ont été étudiés :

- un groupe au moment du sevrage ;
- un groupe entre le 20^e et le 30^e jour du sevrage ;
- un groupe d'alcoolodépendants abstinents depuis un à onze ans.

Une augmentation de l'affinité des récepteurs plaquettaires pour la sérotonine (ceci étant visualisé par une baisse du Km) a été mise en évidence chez ces divers alcoolodépendants. Mais on ignore si l'affinité exagérée pour la sérotonine est acquise du fait de l'intoxication éthanolique ou bien congénitale.

Des travaux se sont intéressés à la relation qui existerait entre la préférence pour l'éthanol et la sérotonine. On a imposé à des rats la prise d'alcool comme seule source liquide pendant quatorze jours puis on leur a laissé la possibilité de boire de l'eau ou de l'alcool. 25 % des rats ont préféré continuer à boire de l'alcool et ont été appelés rats P, les autres étant les rats NP. Les auteurs ont mis en évidence que les broyats de cerveau (striatum) des rats P présentaient une affinité beaucoup plus importante pour la sérotonine que les rats NP⁽⁵⁾ (voir schéma 21a).

D'autre part, le regroupement des rats P dans une même cage diminue l'affinité des récepteurs cérébraux pour la sérotonine (voir schéma 21b).

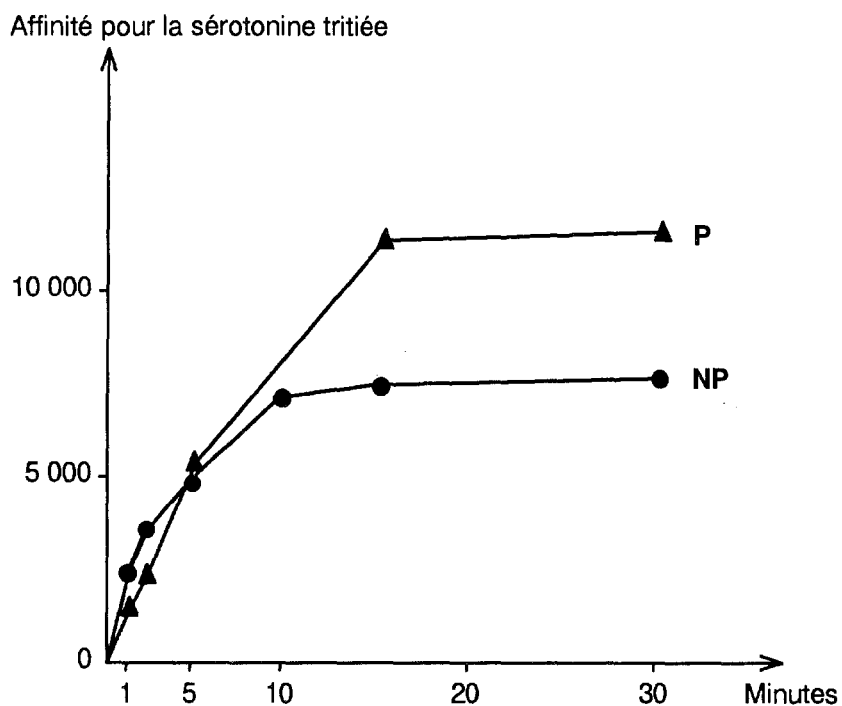


Schéma 21a : L'affinité pour la sérotonine (tritiée) des broyats de striatum de rats préférant l'alcool (P) est plus grande que celle des rats non préférants (NP)⁽⁵⁾

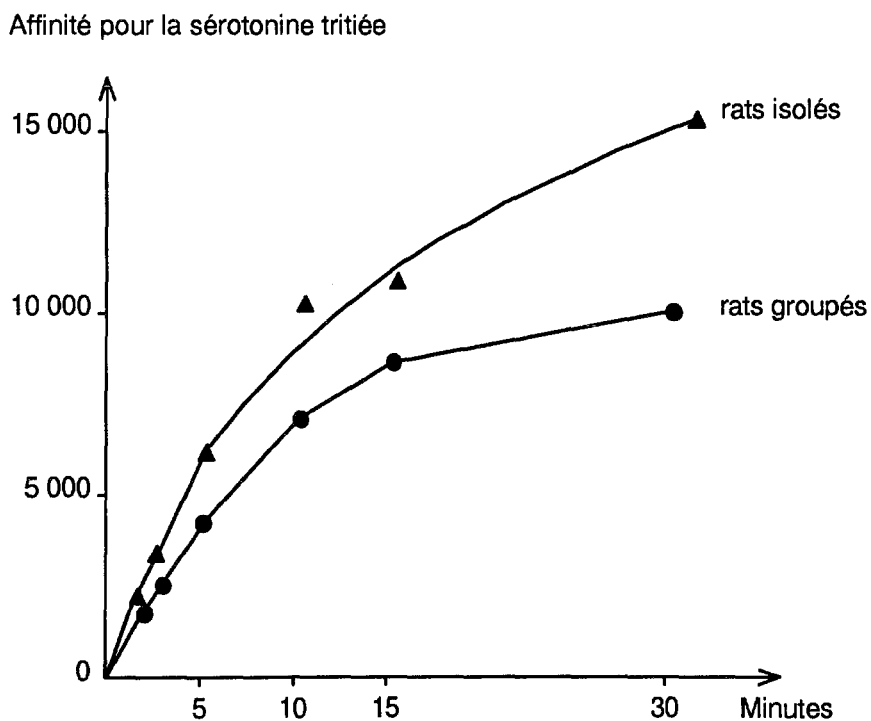


Schéma 21b : Le groupement des rats P diminue l'affinité des récepteurs du striatum pour la sérotonine⁽⁵⁾

Il apparaît donc que, chez le rat P, il existe un déficit de stimulation des récepteurs sérotoninergiques qui rend ces récepteurs plus "avides" de sérotonine ; cette affinité exagérée semble être compensée partiellement par le regroupement des animaux : des phénomènes héréditaires et environnementaux interviennent donc aussi.

Suite à différentes études montrant un taux peu élevé de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien au cours de certaines pathologies comportementales et de l'alcoolisme, certains auteurs émettent l'hypothèse que les alcooliques au comportement antisocial (suicide, agressivité) le plus marqué seraient ceux dont le taux de renouvellement de la sérotonine est le plus bas. D'autres auteurs affirment que les alcooliques qui ont commencé à boire jeunes ont un déficit sérotoninergique important ; la prise d'alcool aurait alors pour but d'augmenter la teneur cérébrale en sérotonine. Chez ces sujets, il semble préexister des modifications notoires au niveau de la biodisponibilité du tryptophane ; la consommation d'alcool augmente le passage cérébral de cet acide aminé mais ce passage est diminué lors du sevrage pour revenir à son état basal initialement peu élevé⁽⁸⁾.

Des relations entre le comportement et la transmission sérotoninergique ont été mises en évidence par différentes études cliniques : une faible concentration en 5-HIAA dans le L.C.R. a été associée à un comportement suicidaire et une baisse de la transmission sérotoninergique semble être liée en partie à un comportement agressif envers les autres et envers soi-même. On pense aussi qu'une augmentation transitoire (au début de l'intoxication alcoolique) de la fonction sérotoninergique serait responsable des effets euphoriques initiaux de l'éthanol. Des antidépresseurs tels que la fluoxétine, bloqueurs de la recapture de la sérotonine, auraient une action bénéfique chez les alcooliques du fait de l'augmentation du fonctionnement sérotoninergique⁽¹¹⁾.

Les drogues favorisant l'activité sérotoninergique (par inhibition de la recapture, stimulation de la libération, effet agoniste sur les récepteurs) semblent être aujourd'hui des thérapies pour le traitement de l'alcoolisme chronique⁽⁷⁰⁾. De même, la buspirone (agoniste des récepteurs 5 HT₁) est un anxiolytique qui diminue le désir de consommer de l'alcool⁽⁷⁹⁾.

Comme nous venons de le voir, la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine et leurs métabolites respectifs (DOPAC, HVA, MHPG : 3-méthoxy 4-hydroxy-phénol et 5-HIAA) semblent à l'heure actuelle beaucoup incriminés dans les pathologies nerveuses associées à l'alcoolisme. Néanmoins, on pense que ces métabolites ne seraient pas impliqués dans le mécanisme de l'ataxie alcoolique⁽²⁹⁾.

Des études psychiatriques se sont aussi intéressées aux relations existant entre le taux de 5-HIAA et de HVA et différents aspects de la personnalité des alcooliques⁽⁴²⁾.

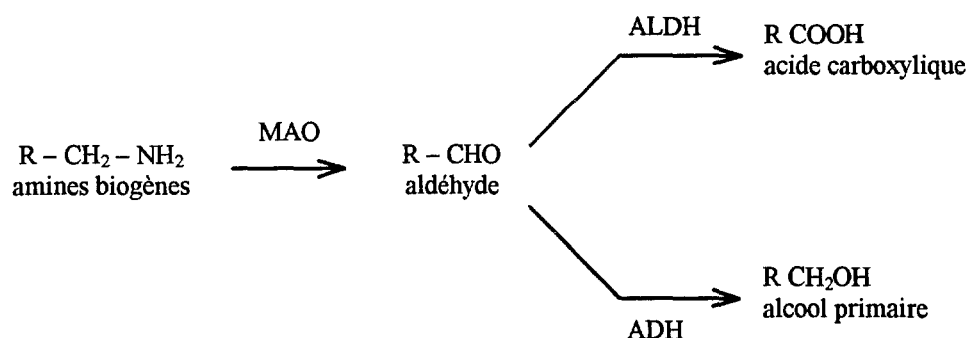
De même que pour la dopamine, il existe des modifications des voies métaboliques de la sérotonine ce qui conduit à la synthèse de produits dont le rôle, dans le phénomène de dépendance alcoolique, ne semble pas négligeable.

4. Déviations du métabolisme de la dopamine et de la sérotonine.

Les amines biogènes sont normalement métabolisées in vivo par la monoamine oxydase (MAO) en aldéhydes qui peuvent être dégradés de deux manières :

- par l'aldéhyde déshydrogénase pour former des composés carboxyliques ;
- par l'alcool déshydrogénase pour former des alcools primaires.

Les deux enzymes impliquées dans ce métabolisme sont les mêmes que celles de la dégradation de l'éthanol.



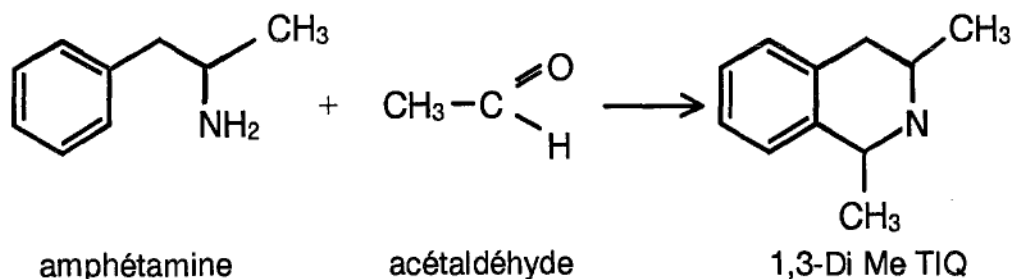
a) Le métabolisme normal de la dopamine conduit à la formation de 3,4-dihydroxyphénylacétaldéhyde qui est lui-même dégradé par l'ALDH en acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (voir schéma 22).

Chez l'alcoolique, le métabolisme de l'éthanol mobilisant l'activité de l'ALDH, il y aurait accumulation de 3,4-dihydroxyphénylacétaldéhyde. Cet aldéhyde en excès se condenserait ensuite avec la dopamine pour former la tétrahydropapavéroline (THP) qui est un alcaloïde voisin de la morphine (schéma 23).

De même, l'acétaldéhyde (premier intermédiaire formé dans le catabolisme de l'éthanol) peut se condenser avec la dopamine et former une tétrahydroisoquinoline (TIQ) appelée le salsolinol (schéma 24)^(1,40).

Plusieurs études chez l'animal ont montré que la perfusion prolongée de salsolinol ou de tétrahydropapavéroline dans le ventricule latéral du cerveau du rat accentue la préférence induite pour l'éthanol. On a aussi montré qu'il existait, dans l'urine de sujets alcooliques, une concentration significativement plus élevée de salsolinol et de ses métabolites que dans celle de sujets témoins non alcooliques.

Les tétrahydroisoquinolines ont aussi été incriminées dans les comportements anormaux des rats alcooliques : on a administré de l'amphétamine de façon répétée à des rats traités chroniquement à l'éthanol. Dans le cerveau de ces rats, on a identifié la présence d'un dérivé des tétrahydroisoquinolines : la 1,3-diméthyl 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (alors que chez les rats n'ayant reçu que de l'amphétamine ce produit était absent). Certains de ces rats présentaient des comportements anormaux ; dans leur cerveau, les taux de 1,3-diméthyl 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline étaient beaucoup plus élevés que dans celui des rats ayant subi le même traitement mais présentant un comportement normal. Les auteurs ont proposé un mécanisme de formation de ce produit⁽⁴⁴⁾ :



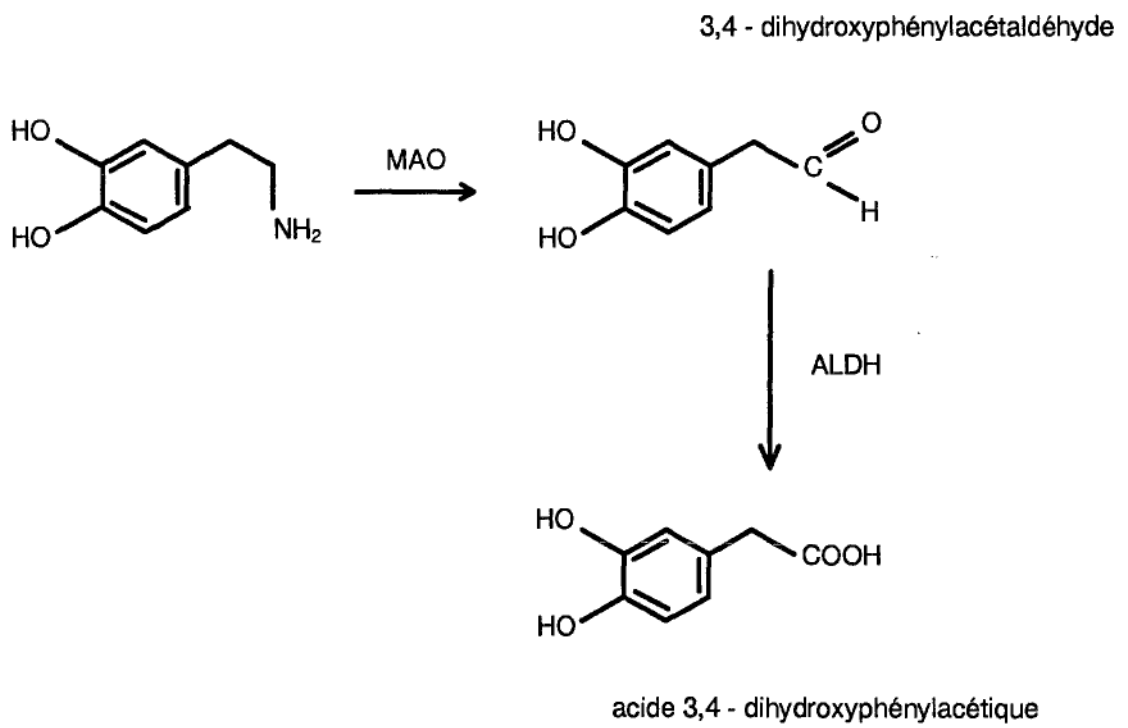
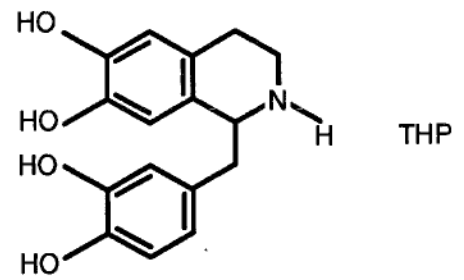
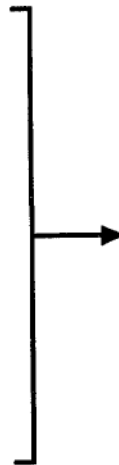
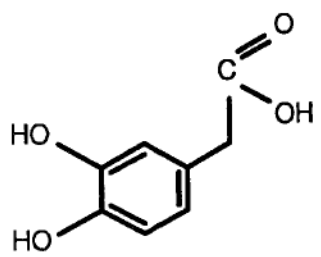
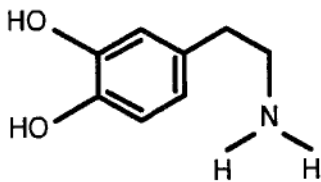


Schéma 22 : Métabolisme de la dopamine⁽³⁸⁾

dopamine



3,4 - dihydroxyphénylacétaldéhyde

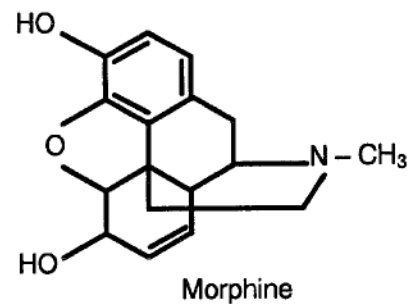


Schéma 23 : Formation de THP - Analogie de structure avec la morphine⁽⁶²⁾

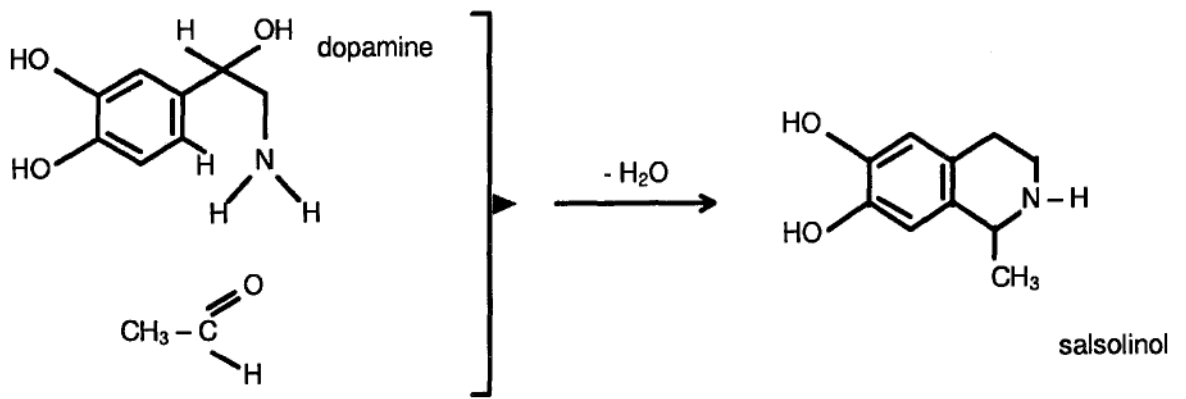
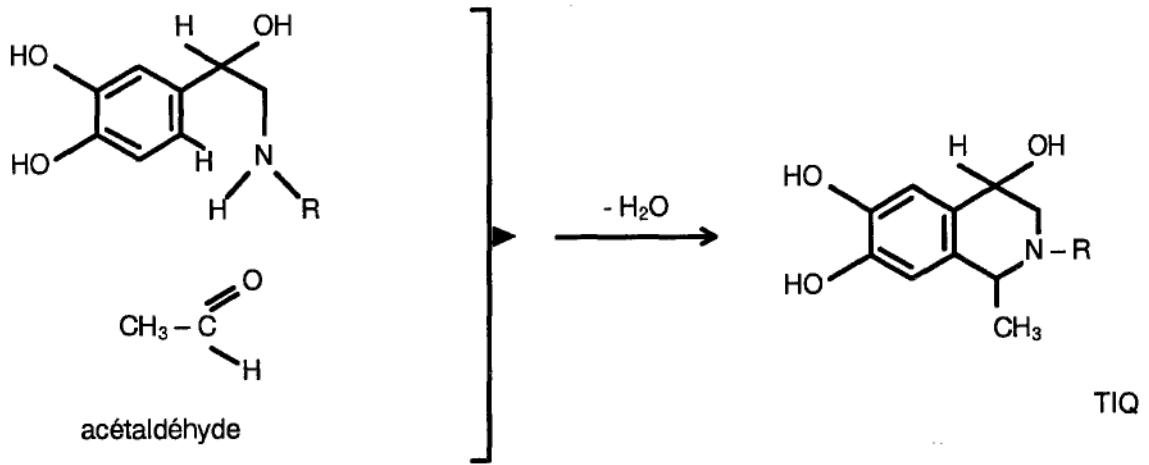


Schéma 24 : Formation des TIQ et du salsolinol en particulier⁽⁶²⁾

- b) La sérotonine est normalement métabolisée en 5-hydroxytryptophol et en 5-HIAA (schéma 25). Ce métabolisme, en cas d'alcoolisme chronique, est dévié vers une cyclisation avec l'acétaldéhyde pour former des alcaloïdes carboliniques de la série de l'harmane qui ont une action toxicomanogène proche de celle de la morphine (schéma 26).

La perfusion intracérébroventriculaire (ICV) d'une β carboline pendant douze jours a augmenté la consommation volontaire d'alcool chez des rats mâles⁽⁶⁷⁾. Bien que la concentration d'éthanol ait provoqué, du point de vue gustatif, d'avantage d'aversion vers la fin de la période de prise d'alcool, les rats ont néanmoins sélectionné des quantités croissantes d'éthanol. De plus, ce phénomène a persisté un mois après l'arrêt de l'application ICV : à l'issue de cette période, lorsque les rats ont eu à nouveau accès à l'éthanol, une ingestion anormalement élevée de cette drogue a été constatée.

D'autres expériences^(62,67) ont confirmé cet effet des β carboline sur la prise volontaire d'alcool et ont suggéré un rôle important de ces produits de condensation dans la dépendance à l'éthanol.

5. L'acide γ aminobutyrique (GABA)

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur majeur ; 30 % environ des synapses cérébrales seraient gabaergiques. Il intervient dans le contrôle de l'action d'autres neurotransmetteurs : le GABA a une action importante dans la régulation des systèmes catécholaminergiques, inhibant notamment la fonction dopaminergique extrapyramidale et mésolimbique. Son taux est abaissé dans de nombreuses maladies : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, schizophrénie...⁽⁴⁰⁾.

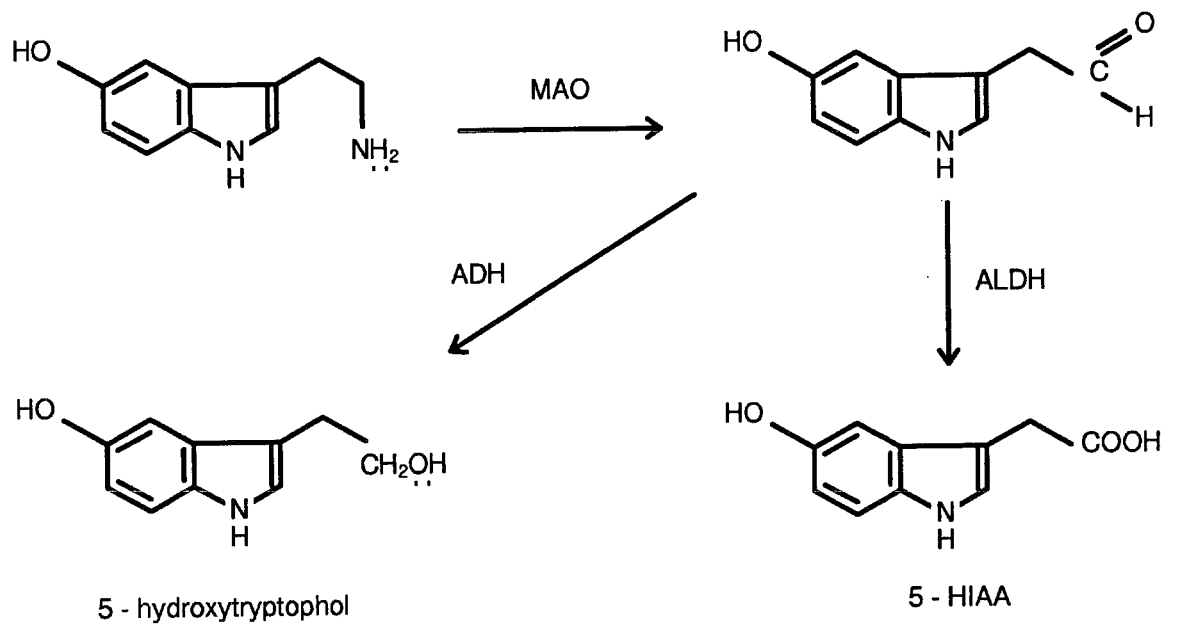


Schéma 25 : Métabolisme de la sérotonine⁽³⁸⁾

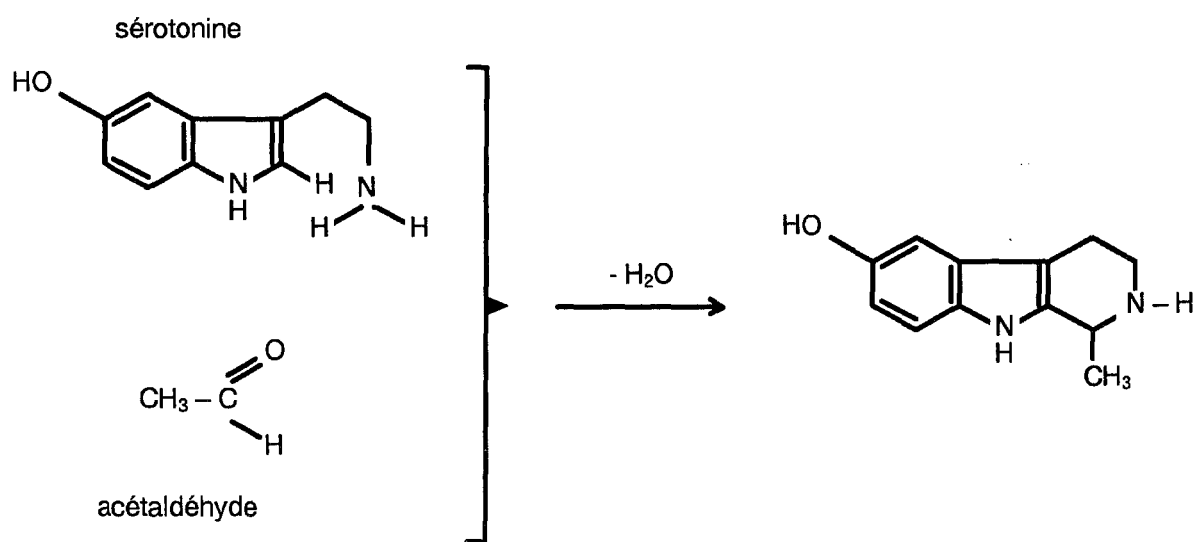
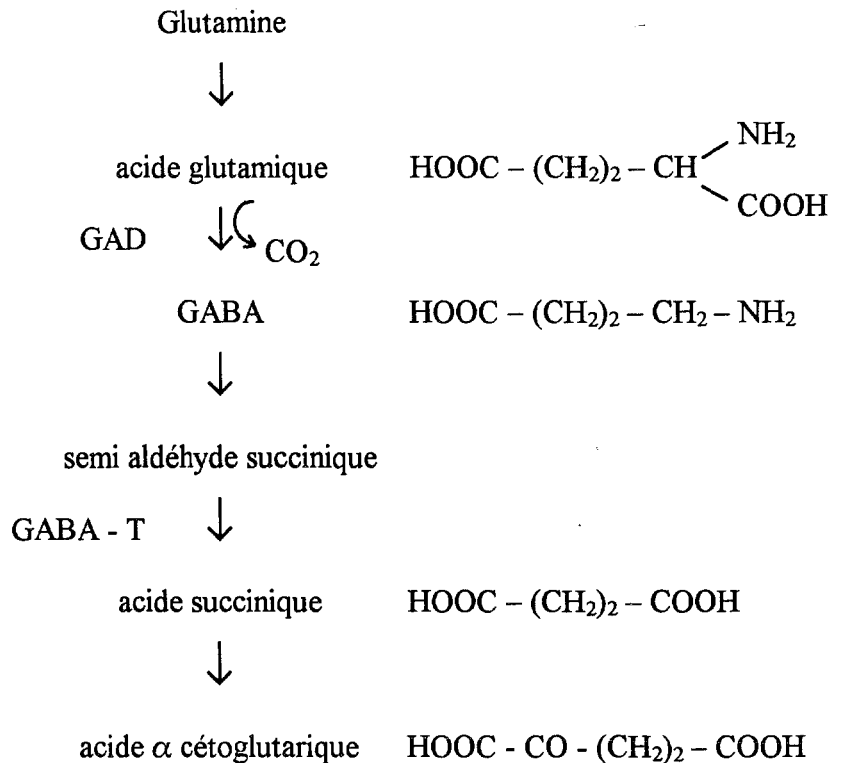


Schéma 26 : Synthèse de β carboline à partir de la sérotonine⁽⁶²⁾

a) Métabolisme du GABA

Le GABA est synthétisé essentiellement à partir de l'acide glutamique grâce à une décarboxylation catalysée par la glutamate décarboxylase (GAD) qui utilise comme cofacteur la vitamine B₆⁽³⁸⁾.



(GABA - T = GABA transférase)

b) Effets de l'alcool sur les taux de GABA

Les travaux demeurent contradictoires en ce qui concerne l'évolution du taux de GABA après alcoolisation aiguë ou chronique.

En cas d'alcoolisation aiguë, le taux cellulaire de GABA augmente, parallèlement à un accroissement de la concentration en acide glutamique, sans doute à la suite du blocage du cycle de Krebs. Lors de l'intoxication chronique, le taux de synthèse du GABA est abaissé dans de nombreuses zones du cerveau⁽⁷⁵⁾.

Les études du comportement montrent que les agonistes du GABA augmentent l'action de l'éthanol alors que les antagonistes du GABA la réduisent⁽²⁰⁾ : le progabide, agoniste des récepteurs du GABA, a été testé pour sa capacité à supprimer les signes du sevrage à l'éthanol⁽¹²⁾ ; des rats ont été rendus dépendants à l'éthanol puis, lors du sevrage, on leur a administré des doses différentes de progabide : ils ont reçu 100 à 400 mg/kg en intrapéritonéal de progabide. Les expérimentateurs ont observé une diminution des tremblements dus au sevrage proportionnelle aux doses de progabide reçues. Avec une dose de 400 mg/kg, tous les signes de sevrage ont disparu.

Ces résultats montrent qu'une baisse de la transmission gabaergique joue un rôle dans l'apparition des symptômes de sevrage à l'éthanol. Cela suggère que le progabide pourrait être une thérapeutique pour le sevrage chez l'homme. Sur des patients alcooliques présentant des désordres affectifs (anxiété, dépression), on a étudié respectivement l'effet du baclofène (ligand des récepteurs GABA B), du diazepam et de l'amitryptiline. Ces trois produits se sont révélés avoir la même efficacité pour le traitement des désordres affectifs ; l'intérêt du baclofène est qu'il n'engendrerait pas les complications tardives observées avec les deux autres molécules⁽³³⁾.

La diminution de la transmission gabaergique pourrait s'expliquer par une augmentation de la dégradation du GABA : une étude⁽⁷³⁾ sur des cerveaux de rats exposés à l'éthanol pendant 90 semaines a montré une hausse de l'activité de la GABA-T de 20 à 45 % selon les régions cérébrales étudiées. Néanmoins, pour certains rats, l'activité est restée la même que celle des lots témoins.

D'autre part, des études sur les plaquettes d'alcooliques montrent que l'activité de la GABA-T est inférieure à celle des volontaires sains bien que les taux de GABA sanguins de ces alcooliques soient bas⁽⁷²⁾.

c) Action de l'éthanol sur le complexe GABA - benzodiazépine - canal chlore

On sait que les neurotransmetteurs exercent leurs effets par interaction avec un ou plusieurs récepteurs. Dans le cas du GABA, ce récepteur apparaît être une entité complexe ayant au moins trois sites de liaison se différenciant par leur capacité de liaison avec trois classes de substances :

- L'un des trois sites est occupé par le GABA lui-même.
- Le second site est associé aux benzodiazépines (BDZ) ; il existerait au moins deux types de récepteurs aux BDZ : l'un, couplé au canal chlore, serait responsable de l'action anxiolytique et anticonvulsivante des BDZ, l'autre, indépendant des chlorures, induirait les autres propriétés des benzodiazépines.
- Un troisième site a été identifié en utilisant un antagoniste du GABA, dérivé de la picrotoxine, substance excitatoire qui bloque la transmission gabaergique sans modifier la fixation du GABA sur son récepteur.

Les effets pharmacologiques des barbituriques et des benzodiazépines sont essentiellement liés à leur activation du système gabaergique qui se traduit par un transport accru d'ions Cl^- et une hyperpolarisation membranaire. Cette dernière réduit la possibilité d'induire une dépolarisation sous l'effet de divers stimuli et peut donc être assimilée à un état d'hypoexcitabilité membranaire⁽⁵⁶⁾.

Si l'action de l'éthanol se fait par l'intermédiaire de ce complexe, un composé qui se lie au ionophore chlore (ou qui intervient sur un autre composé du complexe) pourrait bloquer une ou plusieurs actions de l'éthanol. On a montré que l'isopropyl cyclophosphate qui se lie au niveau du canal chlore réduit la durée de la perte de réflexes induite par l'éthanol⁽⁴⁸⁾.

Les BDZ augmentent l'affinité des récepteurs du GABA et réciproquement : un agoniste inverse des BDZ réduit la consommation volontaire d'alcool alors qu'un agoniste des récepteurs aux BDZ maintient, chez des rats, la préférence pour l'alcool durant le sevrage alcoolique⁽²⁰⁾.

Actuellement, on pense que l'alcoolisation aiguë entraînerait une augmentation des récepteurs du GABA ; ainsi, une dose d'éthanol produisant une dépression du système nerveux central faciliterait la transmission gabaergique en augmentant la densité des sites de liaison.

Par contre, lors d'une administration répétée d'alcool, on assiste à une baisse des sites de liaison ce qui se traduit par une réduction de la fonction gabaergique⁽⁶⁹⁾ : chez la souris, l'éthanol en aigu, le flunitrazepam et le salsolinol induisent une facilitation de la transmission gabaergique par le canal chlore. Après sept jours d'inhalation d'éthanol, on observe une diminution de la transmission gabaergique qui ne redevient normale que huit heures après le sevrage⁽³⁵⁾.

d) Hypothèse concernant les effets de l'alcool sur le transport des ions Cl⁻

L'alcoolisation aiguë détermine une augmentation du transport des ions Cl⁻ en exerçant une action proche de celle des barbituriques sur les canaux chlore associés à certains récepteurs du GABA.

Cette action contribue vraisemblablement à la dépression de l'excitabilité nerveuse et la tendance au sommeil observées en cas d'alcoolisation aiguë. L'effet inhibiteur de l'alcoolisation aiguë sur le récepteur de l'acide N-méthyl-D-aspartique concourt sans doute à cette hypoexcitabilité. Ce récepteur, sur lequel agissent les acides aminés excitateurs tels que le glutamate, est lié à des canaux ioniques impliqués dans le transport de cations, et notamment du calcium.

L'alcoolisation répétée a, par contre, pour conséquence une augmentation du nombre de canaux calciques. Ceci résulte d'un démasquage d'ionophores calciques préexistants à l'état non fonctionnel ou d'une synthèse de nouveaux ionophores. L'accroissement du flux calcique qui en résulte s'oppose à la dépression de l'excitabilité nerveuse liée à l'action de l'éthanol sur le transport des ions Cl^- . La tolérance envers l'alcool observée dans ces conditions d'alcoolisation répétée apparaît donc médiée par la coexistence d'une stimulation des flux d'ions Cl^- et Ca^{2+} résultant d'une action conjointe de l'éthanol sur les récepteurs du GABA et sur certains canaux calciques. L'accroissement du flux calcique représente, dans cette hypothèse, un mécanisme d'opposition à l'augmentation du flux d'ions Cl^- . L'hyperexcitabilité observée au moment du sevrage serait alors liée au rétablissement, du fait de la suppression de l'éthanol, d'un flux normal d'ions Cl^- , alors même que le flux calcique reste accru, en raison de l'augmentation d'un nombre d'ionophores calciques secondaire à l'alcoolisation chronique précédant le sevrage.

Cette hypothèse ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques reposant sur l'utilisation d'inhibiteurs des canaux calciques. Chez l'animal, l'administration de tels produits s'est révélée efficace pour prévenir l'apparition de la tolérance envers l'alcool et réduire l'intensité du syndrome de sevrage.

6. Les opioïdes endogènes

Ce groupe comprend des substances proches de la morphine. Il s'agit essentiellement des enképhalines et des endorphines. La très large distribution de ces substances et de leurs récepteurs dans tout le système nerveux central confirme leur importance physiologique.

Sur le plan biochimique, les enképhalines sont des pentapeptides dont il existe deux types : la méthionine enképhaline et la leucine enképhaline. Pour les endorphines, on distingue trois types : α , β , γ . Ce sont des peptides de 16 à 31 acides aminés. Récemment, on a découvert la dynorphine (17 acides aminés) et la néoendorphine (10 acides aminés).

Toutes ces substances ont des récepteurs spécifiques interagissant avec un canal calcique et, selon la zone cérébrale considérée, avec la plupart des neurotransmetteurs⁽⁴⁰⁾.

Les récepteurs actuellement individualisés sont les récepteurs μ , κ (kappa), ϵ (epsilon), σ (sigma) et δ (delta).

Il semble que les enképhalines se fixent préférentiellement sur les récepteurs delta, les dynorphines sur les récepteurs kappa et la β endorphine sur les récepteurs epsilon.

Étant donné leurs rôles multiples dans la douleur, la régulation de la faim et de la soif, le sommeil, le comportement émotionnel, l'apprentissage et la mémorisation, on conçoit que l'alcool puisse perturber l'ensemble de ces fonctions.

On a constaté que certaines tétrahydroisoquinolines (TIQ) ont des caractéristiques chimiques structurales similaires aux opioïdes endogènes. Ces TIQ, formées notamment à partir de la dopamine, pourraient donc agir par l'intermédiaire des récepteurs opiacés. De plus, on a observé que la naloxone, antagoniste spécifique de la morphine, inhibait les convulsions de sevrage chez la souris rendue alcoolodépendante. Les récepteurs μ semblent avoir plus d'affinité pour la naloxone, ce qui laisserait à penser que les TIQ se lient aux récepteurs μ ⁽¹⁾.

D'autre part, les propriétés de liaison de la tétrahydropapavéroline (THP) et du salsolinol sont proches de celles des enképhalines. Or, quand on ajoute de l'alcool à des fractions membranaires contenant des récepteurs delta, on constate qu'il y a une diminution de liaison des enképhalines alors que les liaisons de la naloxone ne sont pas affectées. Les récepteurs delta ne semblent donc pas impliqués dans les actions de la naloxone.

Hormis l'action des produits de type TIQ, THP, β carboline formés suite à une déviation du métabolisme des neurotransmetteurs, l'éthanol pourrait agir directement sur la synthèse d'opioïdes endogènes⁽¹⁵⁾ : l'alcool paraît stimuler leur libération. Des antagonistes des récepteurs opiacés seraient intéressants dans le traitement de l'alcoolisme chronique mais on ne sait pas encore si cette augmentation de synthèse des opioïdes endogènes ne serait pas aussi due à un phénomène de stress.

C'est par l'étude de la répartition des endorphines et des enképhalines au niveau cérébral et par la recherche d'interactions des opiacés sur l'action des systèmes catécholaminergiques que l'on a pu mettre en évidence des rapports entre les voies enképhalinerigiques et dopaminergiques. Les résultats de nombreux travaux permettent de comprendre un fait biochimique hypothétique de l'alcoolisme :

À l'état physiologique normal, l'organisme n'est pas dépendant de ses propres substances morphiniques ; elles sont rapidement métabolisées par les enzymes cérébrales et les récepteurs ne sont donc pas constamment exposés à des concentrations importantes d'endorphines. Mais en cas de consommation chronique d'alcool, il y a production de pseudorphines ou alcaloïdes morphine-like (THP, TIQ...) qui entrent en compétition avec les endorphines. Des phénomènes d'adaptation se mettraient alors en place, les récepteurs deviendraient tolérants à cette exposition prolongée aux pseudorphines (baisse de sensibilité des récepteurs μ). Au cours du sevrage, le taux d'alcaloïdes faux neuromédiateurs baisse et les symptômes de l'état de manque surviennent. Les endorphines ne peuvent alors pourvoir aux nouveaux besoins de leurs récepteurs ; l'organisme devient dépendant, non pas de l'alcool directement, mais de ces substances morphine-like élaborées à partir de l'alcool. Néanmoins, certains auteurs supposent l'existence de récepteurs cérébraux spécifiques des TIQ, comparables à ceux des benzodiazépines ou de la morphine⁽¹⁾.

7. La vasopressine⁽²⁶⁾

La vasopressine, si elle est administrée de façon systémique à des animaux tolérants à l'éthanol, peut maintenir une tolérance fonctionnelle : l'injection de vasopressine dans le ventricule cérébral maintient, par exemple, la tolérance aux effets hypnotiques de l'éthanol.

Les résultats de cette étude montrent qu'il s'agit d'une action centrale de ce neuropeptide. La tolérance produite n'entraîne aucun changement dans le métabolisme de l'éthanol ; de plus, des injections de vasopressine en intracérébral n'ont produit aucun changement dans la pression artérielle, ce qui prouve bien qu'il s'agit d'un effet central.

D'autres études ont montré que la vasopressine était capable de maintenir d'autres effets de la tolérance à l'éthanol (hypothermie, sédation, ataxie) mais il semble que l'action de la vasopressine nécessite la présence d'un système neuronal noradrénergique intact dans le système nerveux central. On pense actuellement que la vasopressine agirait par modulation de l'activité des neurones noradrénergiques.



CONCLUSION

CONCLUSION

La consommation d'alcool produit des altérations multiples, structurales et fonctionnelles au niveau du cerveau : les membranes cellulaires, les neurotransmetteurs et les canaux ioniques subissent des modifications différentes selon que l'intoxication est aiguë ou chronique.

Actuellement, le devenir de l'alcool dans l'organisme est connu pour l'essentiel : voies métaboliques induites par l'alcoolisation chronique, rôle de certains radicaux libres dans la toxicité de l'éthanol.

De même, on connaît mieux les mécanismes de tolérance et de dépendance envers l'alcool (malgré des résultats parfois contradictoires) : l'action biphasique de l'éthanol sur des membranes cellulaires a été mise en évidence ainsi que le rôle des altérations de certains neurotransmetteurs, récepteurs ou canaux ioniques.

Cela ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement de la dépendance et du syndrome de sevrage à l'éthanol.

Les benzodiazépines à propriété anxiolytique importante sont aujourd'hui des médicaments très utilisés lors du sevrage.

Les drogues à activité sérotoninergiques semblent être une solution pour le traitement de l'alcoolisme chronique : on rétablit ainsi le niveau de la transmission sérotoninergique.

Les agonistes du GABA pourraient être une thérapie qui réduirait les symptômes de sevrage éthanolique.

L'utilisation d'inhibiteurs des canaux calciques chez l'animal s'est montrée efficace pour prévenir l'apparition d'une tolérance à l'éthanol et pour réduire l'intensité du syndrome de sevrage. Cependant, ces médicaments ont des propriétés cardio-vasculaires actuellement utilisées ce qui rend leur usage difficile pour une pathologie courante comme l'excès de boissons alcoolisées. On recherche des antagonistes calciques qui n'agiraient que sur les canaux calciques neuronaux ; il s'agirait alors d'inhibiteurs spécifiques qui permettraient d'agir sur cet élément d'hyperexcitabilité.

Une autre perspective actuelle est de mieux connaître la dépendance liée aux systèmes endorphiniques. En effet, la naloxone peut réduire les convulsions de sevrage et même retarder le développement de la dépendance chez l'animal. Cela pourrait conduire à de nouveaux traitements de l'alcoolisme.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ADES J.
Conduites alcooliques.
Enc. Med. Chir. Psy., 1984, 37398 A 10 : 1 - 10.
2. BARRUCAND D.
Alcool éthylique et système nerveux.
Enc. Med. Chir. End. 1984, 10385 A 60 : 1 - 6.
3. BERLIOZ B.
Toxicologie de l'éthanol.
Lyon pharmaceutique, 1984, 35 (1) : 17 - 28.
4. BJORNEBOE A., BJORNEBOE G. E.
Antioxidant status and alcohol related diseases.
Alcohol Alcohol., 1993 Jan, 28 (1) : 111 - 116.
5. BOISMARE F., DAOUST M.
Neuromédiateurs et alcoolisme.
Gaz. Med., 1984, 91 (9) : 58 - 59.
6. CASAMENTI F., SCALI C., VANNUCHI M. G., BARTOLINI L., PEPEU G.
Long-term ethanol consumption by rats : effects on acetylcholine release in vivo, choline acetyl transferase activity, and behaviour.
Neuroscience, 1993, 56 (2) : 465 - 471.
7. COUDRAY Ch., RICHARD M. J., FAURE H., FAVIER A.
Blood and liver lipid peroxide status after chronic ethanol consumption in rats.
Clin. Chim. Acta, 1993, 219 : 35 - 45.
8. DAOUST M., ERNOUF D., NARCISSE G.
Alcool et système sérotoninergique.
Ann. Med. Psychol., 1992, 150 (2 - 3) : 143 - 146.
9. DARMONI S. J., LINDENBAUM A., POYNARD T., NAVEAU S., CHAPUT J. C.
Lipoperoxydation, radicaux libres et maladies alcooliques du foie.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1986, 10 : 752 - 759.
10. DAS I., BURCH R. E., HAHN.
Effect of zinc deficiency on ethanol metabolism and alcohol and aldehyde deshydrogenase activities.
J. Lab. Clin. Med., 1984, 104 (4) : 610 - 617.

11. EXTEIN I. L., GOLD M. S.
Hypothesized neurochemical models for psychiatric syndromes in alcohol and drug dependence.
J. Addict. Dis., 1993, 12 (3) : 29 - 43.
12. FADDA F., MOSCA E., MELONI R., GESSA G. L.
Suppression by progabide of ethanol withdrawal syndrome in rats.
Eur. J. Pharmacol., 1985, 109 : 321 - 325.
13. FLEURY B., NALPAS B., COUZIGOU P., IRON A., POUPON E.
Les isoenzymes de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase : rôle dans le métabolisme et la toxicité hépatique de l'alcool.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1988, 12 : 912 - 920.
14. FOLEY T. D., RHOADS D. E.
Effects of ethanol on Na⁺-dependent amino acid uptake : dependence on rat age and Na⁺, K⁺ - ATPase activity.
Brain Res., 1992, 593 (1) : 39 - 44.
15. FROEHLICH J. C., Li T. K.
Recent developments in alcoholism : opioid peptides.
Recent. Dev. Alcohol., 1993, 11 : 187 - 205.
16. GONZALEZ-CALVIN J. L., SAUNDERS J. B., CROSSLEY I. R., DICKENSON C. J., SMITH H. M., TREDGER J. M., WILLIAMS R.
Effects of ethanol administration on rat liver plasma membrane - bound enzymes.
Biochem. Pharmacol., 1985, 34 (15) : 2685 - 2689.
17. GUAZA C., BORRELL S.
Adrenomedullary responses to acute and chronic ethanol administration to rats.
Biochem. Pharmacol., 1983, 32 (20) : 3091 - 3095.
18. GYSLING K., BUSTOS G., CONCHA I., MARTINEZ G.
Effect of ethanol on dopamine synthesis and release from rat corpus striatum.
Biochem Pharmacol., 1976, 25 : 157 - 162.
19. HARADA S., AGARWAL D. P., GOEDDE H. W., TAGAKI S., ISHIKAWA B.
Possible protective role against alcoholism for aldehyde dehydrogenase isoenzyme deficiency in Japan.
Lancet, 1982, 2 : 827.
20. HARRIS R. A., BRODIE M. S., DUNWIDDIE T. V.
Possible substrates of Ethanol Reinforcement : GABA and Dopamine.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1992, 654 : 61 - 69.
21. Haut Comité d'Etude et d'Information sur l'Alcoolisme.
Dictionnaire d'Alcoologie.
La Documentation Française 1987 Paris, p 132.

22. HILLEMAND B., LHUINTE J. P., DAOUST M., MOORE N., BOISMARE F.
Alcoolodépendance et sérotonine : données nouvelles.
Bull. Acad. Natl. Med., 1986, 100 (8) : 1045 - 1050.
23. HILLEMAND B., LHUINTE J. P., JOLY J. P., PROUST B.
L'éthanol ou alcool éthylique.
Enc. Med. Chir. Tox. Vol 1, 1987, 16047 A 20 : 1 - 9.
24. HOLMAN R. B., SNAPE B. M.
Effects of ethanol in vitro and in vivo on the release of endogenous catecholamines from specific regions of rat brain.
J. Neurochem., 1985, 44 : 357 - 363.
25. HRUSKA R. E.
Effect of ethanol administration on striatal D₁ and D₂ dopamine receptors.
J. Neurochem., 1988, 50 : 1929 - 1933.
26. HUNG C-R., TABAKOFF B., MELCHIOR C. L., HOFFMAN P. L.
Intraventricular arginine vasopressin maintains ethanol tolerance.
Eur. J. Pharmacol., 1985, 106 : 645 - 648.
27. INGELMAN, SUNDBERG, JOHANSSON.
Mechanism of hydroxyl radical formation and ethanol oxidation by ethanol inductible and other forms of rabbit liver microsomal cytochrome P450.
J. Biol. Chem., 1984, 259 (10) : 6447 - 6458.
28. JENKINS W. J., PETERS T. J.
Selectively reduced hepatic acetaldehyde deshydrogenase in alcoholics.
Lancet, 1980, 1 : 628 - 629.
29. KAAKKOLA S., TUOMAINEN P., MÄNNISTÖ P. T., PALO J.
Biogenic amine metabolites in the CSF of patients with late onset and alcoholic ataxias.
Acta Neurol. Scand., 1993, 87 : 309 - 311.
30. KANEYUKI T., MORIMASA T., OKADA H., SHOHMORI T.
The effect of acute and repeated ethanol administration on monoamines and their metabolites in brain regions of rats.
Acta Med. Okayama, 1991, 45 (4) : 201 - 208.
31. KHANNA J. M., LE A. D., LEBLANC A. E., SHAH G.
Initial sensitivity versus acquired tolerance to ethanol in rats selectively bred for ethanol sensitivity.
Psychopharmacology, 1985, 86 : 302 - 306.
32. KRUIH J.
Biochimie vol II : métabolismes.
Édition Hermann 1983 Paris, p 251.

33. KRUPITSKY E. M., BURAKOV A. M., IVANOV V. B., KRANDASHOVA G. F., LAPIN I. P., GRINENKA A.Ja., BORODKIN Yu. S.
Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients.
Drug Alcohol Depend., 1993, 33 (2) : 157 - 163.
34. KUKIELKA E., LEDERBAUM A.
The effect of chronic ethanol consumption on NADH and NADPH dependant generation of reactive oxygen intermediate by isolated rat liver nuclei.
Alcohol Alcohol., 1992 May, 27 (3) : 233 - 239.
35. KURIYAMA K., UEHA T.
Functionnal alterations in cerebral GABA A receptor complex associated with formation of alcohol dependance : analysing using GABA-dependant ³⁶Cl-influx into neuronal membrane vesicles.
Alcohol Alcohol., 1992, 27 (4) : 335 - 343.
36. LADROITTE P., LAMBOEUF Y., DE SAINT-BLANQUAT G.
Lipid composition of the synaptosome and erythrocyte membranes during chronic ethanol treatment and withdrawal in the rat.
Biochem. Pharmacol., 1984, 33 (4) : 615 - 624.
37. LE BOURHIS B.
Dépendance envers l'alcool : intérêts et limites des modèles expérimentaux.
Med. Sciences, 1988, 6 : 346 - 351.
38. LECHAT P.
Pharmacologie générale.
Edition MASSON 1990 Paris, p 741.
39. LEDIG M., M'PARIA J. R., RANDEL P.
Superoxide dismutase activity in rat brain during acute and chronic ethanol intoxication.
Neurochem. Res., 1981, 6 : 385 - 390.
40. LEDIG M., MANDEL P.
Alcool et neurochimie.
Med. Sciences, 1988, 6 : 352 - 357.
41. LEREBoullet J.
Qu'est-ce que l'alcoolisme chronique.
In "Mieux connaître l'alcoolique".
La Documentation Française 1979 Paris, p 221.
42. LIMSON R., GOLDMAN D., ROY A., LAMPARSKI D., RAVITZ B., ADINOFF B., LINNOILA M.
Personality and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in alcoholics and controls.
Arch. Gen. Psychiatry, 1991, 48 (5) : 437 - 441.
43. LUTHIN G., TABAKOFF B.
Activation of adenylate cyclase by alcohols requires the nucleotide binding protein.
J. Pharm. Exper. Ther., 1984, 228 (3) : 579 - 586.

44. MAKINO Y., OHTA S., TASAKI Y., TACHIKAWA O., KASHIWASAKE M., HIROBE M.
A novel and neurotoxic tetrahydroisoquinoline derivative in vivo : formation of 1,3-Diméthyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, a condensation product of amphetamines, in brains of rats under chronic ethanol treatment.
J. Neurochem., 1990, 55 (3) : 963 - 969.
45. MALKA, FOUQUET
"Abrégé d'alcoologie", Édition Masson 1986 Paris, p 22 à 24.
46. MARFAING - JALLAT P., LE MAGNEN J.
Relations between initial sensitivity to ethanol and the high alcohol intake in dependant rats.
Pharmacol. Biochem. Behav., 1985, 22 : 19 - 23.
47. MARQUES A., GUERRI C.
Effects of ethanol on rat brain (Na + K) ATPase from native and delipidized synaptic membranes.
Biochem. Pharmacol., 1988, 37 (4) : 601 - 606.
48. MENDELSON W. B., MARTIN J. V., WAGNER R., ROSEBERRY C., SKOLNICK P., WEISSMAN B., SQUIRES R.
Are the toxicities of pentobarbital and ethanol mediated by the GABA - Benzodiazepine receptor - chloride ionophore complex ?
Eur J. Pharmacol., 1985, 108 : 63 - 70.
49. MORINAN A.
Reduction in striatal 5-hydroxytryptamine turn-over following chronic administration of ethanol to rats.
Alcohol Alcohol., 1987, 22 : 53 - 60.
50. MULLER P., BRITTON R. S., SEEMAN P.
The effect of long-term ethanol on brain receptors for dopamine, acetylcholine, serotonin and noradrenaline.
Eur. J. Pharmacol., 1980, 65 : 31 - 37.
51. NAHAS G.
"Abrégé de toxicomanie" Édition Masson 1988 Paris, p 57 à 59.
52. NORDBACK I. H., MAC GOWAN S., POTTER J. J., CAMERON J. L.
The role of acetaldehyde in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis.
Ann. Surg., 1991 Dec, 214 (6) : 671 - 678.
53. NORDBERG A., WAHLSTROM G., ERIKSSON B.
Relations between muscimol, quinuclidinyl benzilate and nicotine binding sites in brain after very long treatment with ethanol in rats.
Eur. J. Pharmacol., 1985, 115 : 301 - 304.

54. NORDMANN R.
Le métabolisme de l'alcool et ses variations au cours de l'alcoolisme aigu et de l'alcoolisme chronique.
Enc. Med. Chir. Endoc., 1983, 10384 A 10 : 1 - 7.
55. NORDMANN R.
Métabolisme de l'alcool.
Psychiatr. Fr., 1987, 4 : 37 - 42.
56. NORDMANN R.
Recherche biomédicale en alcoologie : présent et futur.
In Actes de la 1^e Biennale HCEIA.
La Documentation Française Paris 1990, p 391.
57. NORDMANN R., PETIT M. A., NORDMANN J.
Rôle of the malate - aspartate shuttle in the metabolism of ethanol in vivo.
Biochem. Pharmacol., 1975, 24 : 139 - 143.
58. NORDMANN R., RIBIÈRE C., ROUACH H.
Alcool et radicaux libres : données actuelles.
Med. Sciences, 1988, 6 : 336 - 345.
59. NORDMANN R., RIBIÈRE C., ROUACH H.
Rôle potentiel du fer dans le métabolisme de l'éthanol et l'hépatotoxicité de l'alcoolisation aiguë.
Cah. IREB, 1989, 9 : 229 - 240.
60. NORDMANN R., RIBIÈRE C., ROUACH H., SINACEUR J., SABOURAULT D.
Alcool et radicaux libres.
Bull. Acad. Natl. Med., 1985, 169 (8) : 1201 - 1206.
61. OHNISHI K., LIEBER C. S.
Reconstitution of the microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) : qualitative and quantitative changes of cytochrome P450 after chronic ethanol consumption.
J. Biol. Chem., 1977, 252 : 7124 - 7131.
62. PAILLE F., BARRUCAND D.
Alcoolodépendance.
La revue de l'alcoolisme, 1983 : 225 - 227.
63. PAIN R.
Dressing the SOD.
Nature, 1984, 306 : 228.
64. PANT H., MAJCHROWICZ E., VIRMANI M.
Cerebral alteration in calmodulin levels associated with the induced of physical dependence upon ethanol in rats.
Brain Res., 1985, 342 : 379 -381.

65. PELLEGRINO S. M., WOODS J. M., DRUSE M. J.
Effects of chronic ethanol consumption on G Proteins in brain areas associated with the nigrostriatal and mesolimbic dopamine systems.
Alcohol. Clin. Exp. Res., 1993, 17 (6) : 1247 - 1253

66. POLI G.
Liver damage due to free radicals.
Br. Med. Bull., 1993 Jul, 49 (3) : 604 - 620.

67. ROMMELSPACHER H., BUCHAU C., WEISS J.
Harman induces preference for ethanol in rats : is the effect specific for ethanol ?
Pharmacol. Biochem. Behav., 1987, 26 : 749 - 755.

68. RUEFF B.
Alcoologie clinique Flammarion 1989 Paris, p 16 à 28.

69. SEILICOVICH A., DUVILANSKI B., GONZALEZ N., RETTORI V., MITRIDATE DE NOVARA A., MAINES V., FIZZER DE PLAZAS S.
The effect of acute ethanol administration on GABA receptor binding in cerebellum and hypothalamus.
Eur. J. Pharmacol., 1985, 111 : 365 - 369.

70. SELLERS E. M., HIGGINS G. A., SOBELL M. B.
5 HT and alcohol abuse.
Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13 (2) : 69 - 75.

71. SHECHTER E.
Biochimie et biophysique des membranes.
Aspects structuraux et fonctionnels.
Edition Masson 1990 Paris.

72. SHERIF F., HALLMAN J., ORELAND L.
Low platelet gamma aminobutyrate aminotransferase and monoamine oxidase activities in chronic alcoholic patients.
Alcohol Clin. Exp. Res., 1992, 16 (6) : 1014 - 1020.

73. SHERIF F., WAHLSTRÖM G., ORELAND L.
Brain GABA - Transaminase and Monoamine Oxidase after chronic ethanol treatment in rats.
Alcohol Clin. Exp. Res., 1993, 17 (6) : 1313 - 1318.

74. SHIGETA Y., NOMURA F., IIDA S., LEO M., MICHAEL R., LIEBER F. and C.
Ethanol metabolism "in vivo" by the microsomal ethanol system in deermice lacking alcohol deshydrogenase (ADH).
Biochem. Pharmacol., 1984, 33 (5) : 807 - 814.

75. SIMLER S., CLEMENT J., CIESIELSKI L., MANDEL P.
 γ aminobutyric acid turn-over rates after spontaneous chronic ethanol intake and withdrawal in discrete brain areas of C 57 mice.
J. Neurochem., 1986, 47 : 1942 - 1947.

76. SMITH T. L., VICKERS A. E., BRENDDEL K., YAMAMURA H. I.
Influence of chronic ethanol treatment on alpha 1 - adrenergic and vasopressin receptor - stimulated phosphatidylinositol synthesis in isolated rat hepatocytes.
Biochem. Pharmacol., 1983, 32 (20) : 3059 - 3063.
77. SUSAN J., GRIEVE, LITTLETON.
Rapid development of cellular tolerance during continuous administration of ethanol to mice by inhalation.
Br. J. Pharmacol., 1978, 63 : 375 - 376 P.
78. TANG M., FALK J.
Production of physical dependance by a short drinking episode each day.
Pharmacol. Biochem. Behav., 1983, 19 : 53 - 55.
79. TOLLEFSON G. D.
Anxiety and alcoholism : a serotonin link.
Br. J. Psychiatry Suppl., 1991 Sep, 12 : 34 - 39.
80. VIND C., GRUNNET N.
Contribution of non ADH pathways to ethanol oxidation in hepatocytes from fed and hyperthyroids rats.
Bioch. Pharmacol., 1985, 34 (5) : 655 - 661.
81. WALLER M., Mc BRIDE W., LUMENG L., Li T.
Induction of dependance on ethanol by free-choice drinking in alcohol-prefering rats.
Pharmacol. Biochem. Behav., 1982, 16 : 501 - 507.
82. WICKRAMASINGHE S. N., GARDNER B., BARDEN G.
Circulating cytotoxic protein generated after ethanol consumption : identification and mechanism of reaction with cells.
Lancet, 1987, 2 : 122 - 126.
83. WIND D., HARVEY D., BELCHER S., PATTON W.
Changes in membrane lipid after chronic ethanol administration with respect to fatty acyl compositions and phospholipid type.
Biochem. Pharmacol., 1984, 3 (10) : 1625 - 1632.



AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

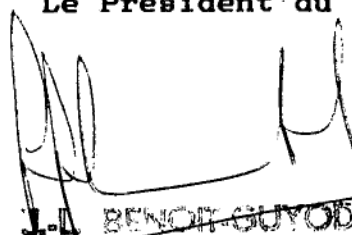
ALCOOL DÉPENDANCE : MÉTABOLITES TOXIQUES
DE L'ETHANOL ET NEUROMÉDIATEURS

CANDIDAT : Madame LAFOREST Veronique

Vu

GRENOBLE, le 6 février 1995

Le Président du Jury



J.-L. BENOIT-GUYOD

Vu

GRENOBLE, le 9 février 1995 P/

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie



J. ROCHAT

RÉSUMÉ

L'éthanol est métabolisé par une voie principale (la voie de l'alcool déshydrogénase) et des voies accessoires se mettant en place en cas d'alcoolisation prolongée : il s'agit des voies d'oxydation par la catalase, par le système microsomal et par les radicaux libres.

L'acétaldéhyde, premier métabolite formé, a une toxicité directe et une toxicité indirecte car il provoque la formation de radicaux libres : en cas d'alcoolisme chronique, ceux-ci provoquent un stress oxydatif se traduisant, entre autres, par une augmentation de la lipoperoxydation.

Grâce à sa diffusion à travers la barrière hémato-méningée, l'alcool peut altérer le fonctionnement neuronal par des modifications membranaires et métaboliques (perturbation des neurotransmetteurs). Les systèmes cholinergique, catécholaminergique, sérotoninergique et gabaergique sont affectés différemment selon que l'alcoolisation est aiguë ou chronique. La sérotonine semble très impliquée dans les phénomènes de dépendance alcoolique. D'autre part, l'éthanol interviendrait sur le système opiacé : par dérivation de la métabolisation de la dopamine et de la sérotonine, il y aurait formation de composés (tels que les tétrahydropapavérolines, tétrahydroisoquinolines et alcaloïdes carboliniques) ; l'alcool aurait aussi une action directe en stimulant la libération de ces opioïdes endogènes.

MOTS-CLÉS

Éthanol.

Métabolisation.

Alcooldéshydrogénase.

Acétaldéhyde.

Radicaux libres.

Alcoolodépendance.

Neuromédiateurs.

Opioïdes endogènes.