

Ethylglucuronide et éthylsulfate, marqueurs biologiques de la consommation d'alcool

Thomas Gicquel^{a,b,c}, Sylvie Lepage^a, Isabelle Morel^{a,b,c}

RÉSUMÉ

L'éthanol est la substance psychoactive la plus consommée en France et pose de réel problème de santé publique. La mise en évidence de sa consommation par des méthodes biologiques peut s'avérer importante aussi bien dans des contextes cliniques que dans des affaires médico-judiciaires. L'éthylglucuronide (EtG) et l'éthylsulfate (EtS) sont des marqueurs directs d'une consommation d'éthanol pouvant être identifiables dans différentes matrices biologiques comme le sang, l'urine ou les cheveux, ce qui représente un intérêt majeur à leur utilisation. De plus, leur détection peut se faire plusieurs heures voire même plusieurs jours après ingestion, ce qui permet de mettre en évidence une consommation d'éthanol après que celui-ci ait disparu de l'organisme. Cet article présente de manière synthétique les voies de production de l'EtG et l'EtS lors du métabolisme de l'éthanol, les méthodes actuellement employées pour leur mise en évidence, ainsi que les précautions d'interprétation des résultats et les applications du dosage de ces marqueurs dans différents contextes.

toxicologie, alcool, éthanol, éthylglucuronide, éthylsulfate.

SUMMARY

Ethylglucuronide and ethylsulfate, biomarkers of ethanol consumption

Ethanol is the most frequently psychoactive substance used in France, leading to major public health problems. Alcohol intake detection might be important in a variety of clinical and forensic settings. Interestingly, ethylglucuronide (EtG) and ethylsulfate (EtS) are potentially direct markers of alcohol consumption, being detected in various biological samples such as blood, urine or hair. Moreover, since their detection timeframe corresponds to few hours until several days, these two biomarkers can prove ethanol intake even after the complete elimination of alcohol from the body. We describe herein the metabolic pathway of ethanol leading to EtG and EtS production, the currently used methods for their determination, the precautions in data interpretation and clinical applications of the measurement of these two biomarkers of alcohol misuse.

toxicology, alcohol, ethanol, ethylglucuronide, ethylsulfate.

1. Introduction

Bien que la consommation « festive » d'alcool fasse partie intégrante de la culture française, celle-ci pose un problème majeur de santé publique, notamment lors d'une consommation chronique d'éthanol (l'éthylisme) qui entraîne des risques importants pour la santé. En effet, l'éthylisme chronique peut conduire au développement d'une fibrose et cirrhose du foie, à des cancers digestifs et des troubles neuropsychiatriques souvent irréversibles, induisant une mortalité prématurée. Malgré une consommation en baisse depuis plusieurs décennies, l'éthanol reste la substance psychoactive la plus consommée en France. Dans le monde, 2,25 millions de décès (45 000 décès en France) sont attribuables à l'alcool chaque année [1], ce qui en fait la deuxième cause de mortalité de notre pays, après le tabac [2].

Il est reconnu que plus de 70 millions d'individus dans le monde présentent un mésusage de l'alcool [1].

Les quantités d'alcool ingérées et les modes de consommation permettent de distinguer plusieurs populations d'individus. Ainsi, le test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) développé par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), qui tient compte à la fois de la fréquence de consommation au cours des douze derniers mois, du volume absorbé pendant une journée type de consommation et de la fréquence des épisodes d'alcoolisation ponctuelle importante, permet de définir quatre types de buveurs : 1) les abstinentes et buveurs occasionnels sans risque, 2) les buveurs réguliers sans risque, 3) les buveurs festifs, à risque ponctuel et 4) les buveurs nocifs, à risque chronique. Les buveurs « à risque ponctuel » boivent habituellement moins que les recommandations maximales courantes (moins de 30 g ou de 3 doses d'éthanol / jour) mais peuvent parfois boire au cours d'une soirée six verres ou plus (> 60 g d'éthanol), il s'agit de « binge drinking » courant chez les jeunes où une grande quantité d'alcool est prise au cours d'une fenêtre de temps très courte. Les buveurs « à risque chronique », quant à eux, boivent régulièrement plus que les recommandations courantes (> 30 g d'éthanol / jour) ou au moins une fois par semaine, six verres ou plus sur l'ensemble de la journée [3].

Sachant qu'un tiers des décès liés à la prise d'alcool correspond à des accidents, l'aspect médico-légal de la consommation d'éthanol est très important, notamment du point de vue de la conduite automobile. Les délits routiers

a CHU Rennes, Laboratoire de toxicologie biologique et médico-légale
F-35033 Rennes, France.

b Université de Rennes 1
Faculté de pharmacie, F-35043 Rennes, France

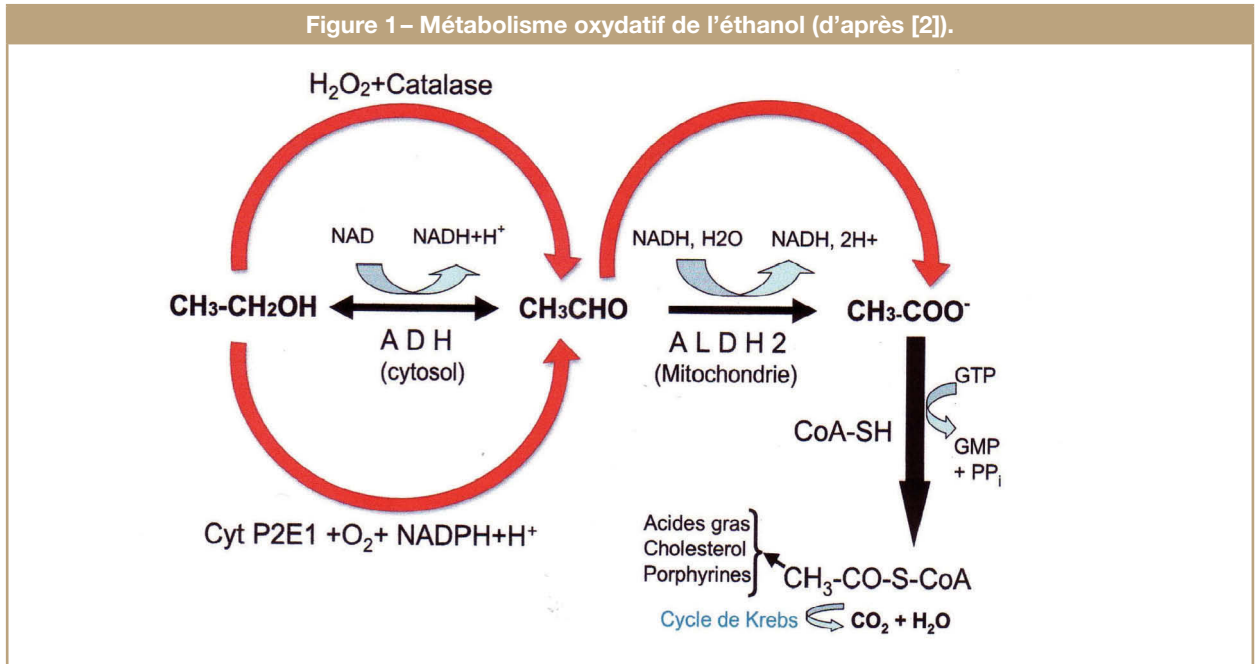
c INSERM, UMR991
« Foie, Métabolismes et Cancer »
F-35043 Rennes, France

* correspondance :
isabelle.morel@chu-rennes.fr

article reçu le 17 août, accepté le 30 septembre 2015

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Figure 1 – Métabolisme oxydatif de l'éthanol (d'après [2]).



sous l'influence de l'alcool sont une préoccupation majeure des forces de l'ordre et la récente modification de la réglementation avec la baisse de la limite légale de l'alcoolémie chez les jeunes conducteurs à 0,20 g/L en est l'illustration. Bien que la mesure de la concentration sanguine d'alcool et celle dans l'air expiré soient les méthodes les plus couramment employées pour déterminer l'imprégnation alcoolique d'un individu, il n'en reste pas moins que l'utilisation d'autres marqueurs de la consommation d'alcool s'avère nécessaire dans d'autres situations, notamment lors du suivi de l'abstinence chez l'alcoolique chronique, comme nous le décrirons ultérieurement dans cet article. Parmi ces marqueurs d'exposition à l'alcool, ceux issus directement du métabolisme de l'éthanol, l'éthylsulfate (EtS) et de l'éthylglucuronide (EtG), présentent des intérêts majeurs que nous allons présenter, en développant leurs avantages et applications ainsi que les limites d'utilisation et les précautions d'interprétation des résultats de leur dosage.

2. Production de l'éthylglucuronide et de l'éthylsulfate lors du métabolisme de l'éthanol

Après ingestion, l'éthanol est absorbé au niveau de l'estomac (environ 10 %) et surtout au niveau du duodénum et du jéjunum proximal (70 à 80 %), c'est-à-dire le début de l'intestin grêle. L'éthanol atteint ensuite le foie par la veine porte puis la circulation générale. Après la prise d'alcool, le pic de concentration sanguine est atteint en moyenne entre 45 à 60 minutes. L'éthanol se distribue rapidement dans tout l'organisme notamment dans les différents compartiments très vascularisés de l'organisme comme le cerveau, les poumons et le foie, où il pénètre par simple diffusion du fait de sa forte liposolubilité au travers des membranes. Le

volume de distribution est en moyenne de 0,5 L/kg chez la femme et de 0,6 L/kg chez l'homme. Une faible proportion d'éthanol est éliminée sous forme inchangée par la sueur, la respiration ou l'urine, mais la majorité de l'éthanol est métabolisée, principalement par oxydation au niveau du foie. Le métabolisme hépatique élimine plus de 80 % de l'alcool ingéré grâce à trois grandes étapes. Dans un premier temps, l'éthanol est oxydé par l'alcool deshydrogénase (ADH) en acétaldéhyde (CH_3CHO), qui est un métabolite hautement toxique dans le cytoplasme de l'hépatocyte. Dans un deuxième temps, l'acétaldéhyde est transformé en acétate (CH_2COO^-) par l'aldéhyde deshydrogénase (ALDH2), essentiellement dans la mitochondrie, puis dans un troisième temps, l'acétate produit dans le foie, est libéré dans la circulation sanguine et enfin lui-même oxydé par les tissus périphériques en dioxyde de carbone (CO_2) et en eau au cours du cycle Krebs (figure 1).

Parallèlement, il existe une autre voie métabolique dite métabolisme non oxydatif de l'éthanol, voie minoritaire aboutissant à la formation d'esters éthyliques d'acides gras (FAEE), de phosphatidyléthanol (PHEt), de l'éthylsulfate (EtS) et de l'éthylglucuronide (EtG). Ces composés correspondent aux marqueurs dits « directs » de l'imprégnation éthylique. L'EtG (éthyl β -D-6-glucuronide) est un métabolite de phase II, qui est issu de la conjugaison de l'éthanol avec un acide glucuronique via les UDP-glucuronyl transférases (UGT) du réticulum endoplasmique de l'hépatocyte (figure 2). Bien qu'elle soit souvent plus faible que la glucuroconjugaison, la sulfoconjugaison est une voie primordiale de détoxification des xénobiotiques par métabolisme de phase II. Ainsi, l'éthanol va être biotransformé par les sulfotransférases (SULTs) cytosoliques en un métabolite sulfoconjugué, l'éthylsulfate (EtS) [4] (figure 2). Les autres marqueurs dits « indirects » dont les variations biologiques peuvent résulter d'une consommation d'alcool sont plus couramment utilisés et correspondent aux enzymes hépatiques (γ -GT et transaminases),

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7646627>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7646627>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)