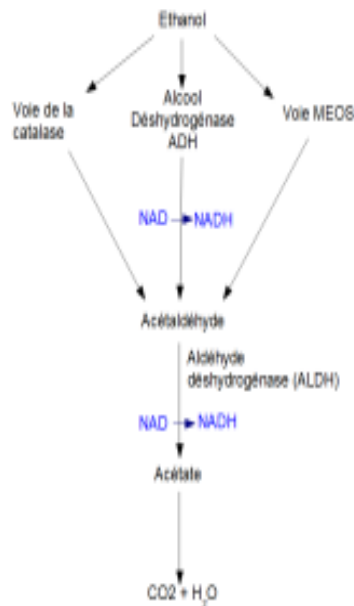


# Métabolisme de l'éthanol :

## Métabolisme



Métabolisme de l'éthanol

90 à 95% de l'éthanol, une fois dans l'organisme, est métabolisé en **acétaldéhyde** selon 3 voies différentes :

- **Voie principale** : via l'alcool déshydrogénase. Cette voie peut être saturée, auquel cas les voies accessoires suivantes vont prendre le relais.
- Par la **voie MEOS** (Cytochrome P450 2E1) dans les hépatocytes centro-lobulaires. Cette voie n'est utilisée que pour des consommations importantes et entraîne la production de **radicaux libres** soit une toxicité hépatique.
- Voie de la **catalase**.

L'acétaldéhyde est le métabolite le plus toxique de l'éthanol, il cause notamment des nausées, vomissements, céphalées et une asthénie.

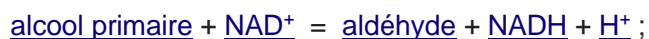
Il va ensuite être oxydé à 90% en **acétate** par l'action de l'aldéhyde-déshydrogénase, on parle de détoxification.

Enfin l'acétate va être expulsé hors du foie et catabolisé en acétyl-CoA : il va en résulter la libération de **dioxyde de carbone** et d'eau.

## Remarque:

Il existe aussi des voies de **métabolisme non oxydatif** empruntées par l'éthanol mais en très faible proportion, notamment au niveau du système nerveux central et du cœur (formation d'esters éthyliques ou de phosphatidyl-éthanol).

L'alcool déshydrogénase (ADH) est une oxydoréductase qui catalyse les réactions :



Il s'agit d'une famille d'enzymes qui permettent l'interconversion de certains alcools, et notamment l'éthanol, en aldéhydes et cétones, couplée la réduction du NAD<sup>+</sup> en NADH. Chez l'humain et de nombreux animaux, l'alcool déshydrogénase est hépatique et participe à la détoxification de l'organisme par l'élimination des alcools toxiques.

Dans cette étude on ne prend compte que l'oxydation de l'alcool par la voie principale

# I. Recherche d'un modèle d'évolution de l'éthanal dans le sang :

## Préambule :

La cinétique de décomposition de l'alcool dans le sang peut être modélisée, de façon élémentaire, en deux étapes :

1 ère étape : Absorption

Passage de l'alcool du milieu extérieur (tube digestif) au milieu intérieur (sang) à travers les parois stomacale et intestinale, processus qui obéit à une cinétique d'ordre 1.

2 -ème étape : Transformation

Oxydation de l'alcool dans le sang, par le foie essentiellement

### 1<sup>ère</sup> étape : Passage de l'alcool à travers la paroi stomacale

La réaction peut se modéliser de la façon suivante :



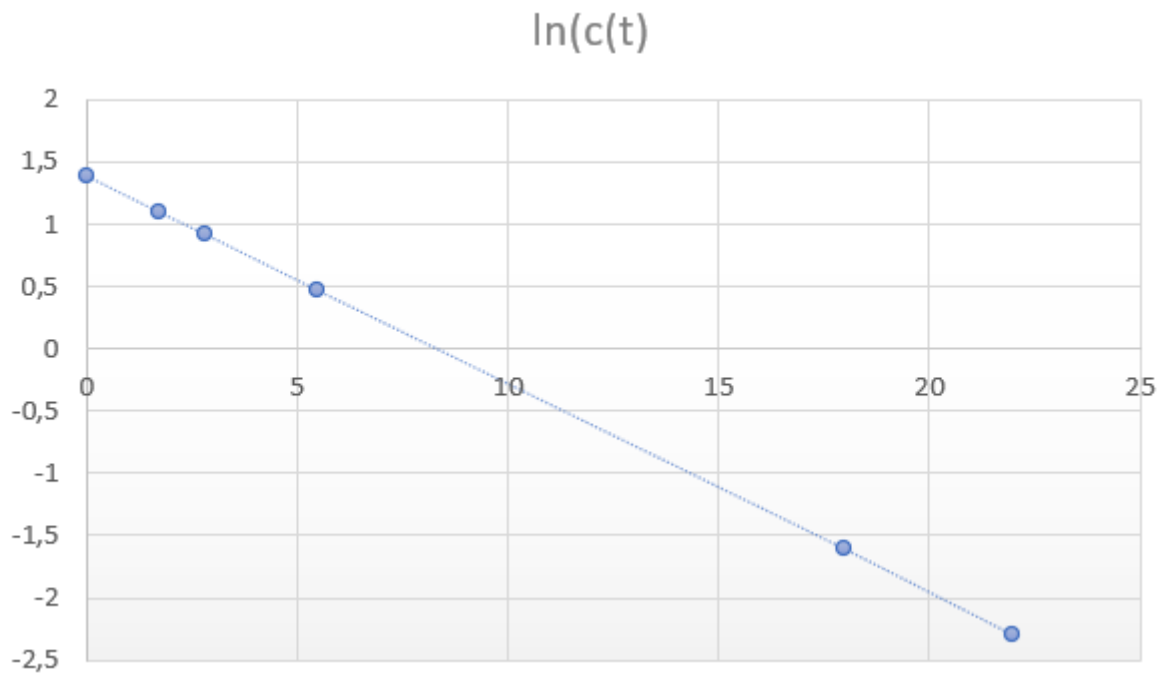
On adopte les conventions suivantes :

-L'estomac est considéré comme un milieu réactionnel de volume  $V_1$  égal pour chaque expérience au volume d'alcool absorbé.

-On réalise l'expérience suivante : un homme boit d'un apéritif contenant 1 mole d'éthanol. On mesure la concentration de l'éthanol dans l'estomac en fonction du temps. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous

t en min	0	1,73	2,8	5,5	18	22
$C_1$ en mol.L <sup>-1</sup>	4,0	3,0	2,5	1,6	0,2	0,1

Tableau1 : Données tirées d'une épreuve de mines



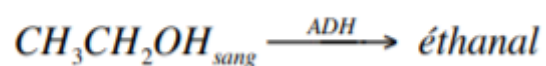
### Interprétation :

Ce graphe montre que la cinétique de la réaction de l'absorption est d'ordre 1

La pente de cette droite qui représente la constante de vitesse est  $k_1=0.16$

### 2<sup>ème</sup> étape : oxydation de l'alcool dans le sang

Une fois que l'alcool est passé dans le sang, il est progressivement éliminé (surtout au niveau du foie) par une réaction d'oxydation qui le transforme en éthanal ( $\text{CH}_3\text{CHO}$ ). Cette réaction a lieu grâce à une enzyme appelée alcool-déshydrogénase (ADH) :

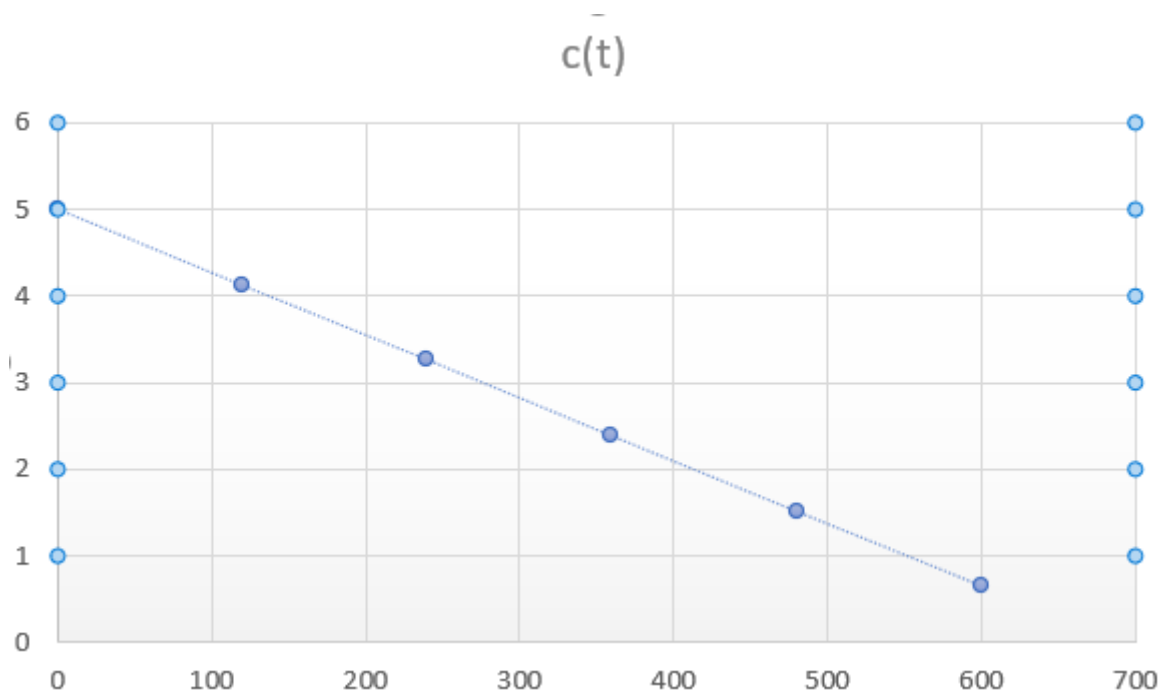


On cherche à présent à déterminer la loi de vitesse de cette réaction d'élimination de l'alcool

Pour cela, on injecte directement (par voie veineuse) une certaine quantité d'alcool dans le sang d'un homme et on mesure par des prélèvements successifs l'évolution de la concentration  $c_2$  de l'alcool dans le sang de cet homme au cours du temps (on suppose que l'injection est quasi-instantanée et que la concentration de l'alcool dans le sang est la même en tout endroit du corps). On obtient les données du tableau suivant :

t en min	0	120	240	360	480	600	720
$C_2$ en $\text{mol.L}^{-1}$	$5.10^{-2}$	$4,13.10^{-2}$	$3,26.10^{-2}$	$2,39.10^{-2}$	$1,52.10^{-2}$	$0,65.10^{-2}$	0

Tableau2 : Données tirées d'une épreuve de mines



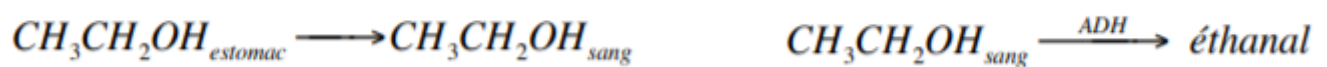
### Interprétation :

L'ordre de cette réaction est 0

La pente de cette droite qui représente la constante de vitesse est égale à  $k_2 = 0.00725 \cdot 10^{-2}$

### Conclusion :

Le modèle retenu à partir de ces deux expériences est le suivant



Utilisons plutôt les lettres A, B, C pour désigner respectivement l'éthanol estomac, l'éthanol sang et l'éthanal

Soient  $C_a$ ,  $C_b$ ,  $C$  les concentrations respectives de A, B, C

La concentration de sortie est C, la concentration d'entrée est  $C_0$  (concentration initiale de A)

On suppose que le volume de l'estomac  $V_e$  est différent de celui du sang qu'on note  $V_s$

Les valeurs de  $K_1$  et  $K_2$  peuvent différer selon le diamètre des parois de l'estomac et la quantité de l'enzyme ADH dans le sang

On retient la représentation d'état suivante pour ce système chimique :

Tableau d'avancement des deux réactions simultanées

réaction	A	====>	B		B	====>
instant t	$C_A(t) = C_0 - x(t)$		$C_B(t) = \frac{V_e}{V_s} x(t) - C(t)$		$C_B(t) = \frac{V_e}{V_s} x(t) + C(t)$	

Les ordres de réaction qu'on a trouvés précédemment nous permet de trouver l'équation d'état suivante

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C_A \\ C_B \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_A \\ C_B \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ -\frac{k_1}{C_0} \end{bmatrix} C_0$$

$$C(t) = \begin{bmatrix} -\frac{V_e}{V_s} & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_A \\ C_B \end{bmatrix} + \left[ \frac{V_e}{V_s} \right] C_0$$

D'où les matrices d'état A, de commande B, d'observation C, d'action directe D

$$A = \begin{bmatrix} -k_1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} ; \quad B = \begin{bmatrix} 0 \\ -\frac{k_1}{C_0} \end{bmatrix}$$

$$C = \begin{bmatrix} -\frac{V_e}{V_s} & -1 \end{bmatrix} ; \quad D = \left[ \frac{V_e}{V_s} \right]$$

Sachant que les valeurs propres de la matrice d'état sont  $-k_1$  et 0, ce système chimique est stable autour de son point d'équilibre qui est (0,0) au sens d'une stabilité EBSB.

La solution analytique de ce système est facilement accessible. En effet la concentration de l'éthanal dans le sang à l'instant t est :

$$c(t) = C_0 \frac{V_e}{V_s} (1 - e^{-k_1 t}) - k_2 t$$

Le code python fourni avec ce document montre que cette concentration atteint une valeur maximale puis elle converge vers 0.

## II. Modélisation Hybride

### Hybride version 1 :

On suppose que l'alcoolique va consommer une certaine quantité initiale d'alcool en plusieurs portions égales suivant un temps régulier de consommation  $T$ .

On observe que l'alcoolémie atteint naturellement des valeurs plus importantes quand  $T$  est plus élevé (c.-à-d. l'alcoolique consomme des portions plus importantes).

Pour des faibles valeurs de  $T$ , l'alcoolémie tend vers une certaine valeur sans jamais se stabiliser, on retrouve une Lyapunov-stabilité dû au fait que les valeurs propres de la matrice  $A$  ne sont pas toutes strictement négatives.

### Hybride version 2 (infinie) :

On suppose que l'alcoolique est devant une quantité infinie d'alcool qu'il consommera suivant un temps régulier  $T$ , mais cette fois avec une dose constante (indépendante de  $T$ ).

On retrouve un résultat naturel : l'alcoolémie atteint des plus hautes valeurs lorsque  $T$  est plus petite (c.-à-d. l'alcoolique boit la même dose plus souvent).

Pour chaque valeur de  $T$ , l'alcoolémie s'approche en oscillant d'une certaine valeur d'équilibre sans possibilité de stabilisation (Lyapunov stabilité) et cette valeur d'équilibre est plus importante pour les plus faibles valeurs de  $T$ .

### Bibliographie :

- AN DER HEIDEN, U., SCHWEGLER, H., et TRETTER, F. Patterns of alcoholism: a mathematical model. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 1998, vol. 8, no 03, p. 521-541.
- Paquot, N. (2019). Le métabolisme de l'alcool. *Revue médicale de Liege*, 74(5-6), 265-267.
- [http://b.louchart.free.fr/Concours\\_et\\_examens/Mines\\_Ponts/Mines\\_Ponts\\_MP.html](http://b.louchart.free.fr/Concours_et_examens/Mines_Ponts/Mines_Ponts_MP.html)