

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Intoxication aiguë au méthanol

E. BRASSEUR (1), T. LEMINEUR (1), P. LEONARD (2), M. RICHARDY (2), B. LAMBERMONT (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons un cas d'intoxication aiguë au méthanol d'issue fatale chez un patient éthylique chronique. Nous en aborderons ensuite la physiopathologie ainsi que les éléments diagnostiques et les différents traitements à notre disposition.

CAS CLINIQUE

Un homme de 43 ans se présente spontanément au service des urgences à la suite d'un épisode d'hématémèse. Il signale des céphalées et une vision floue apparues depuis quelques heures. Il est suivi pour une cirrhose éthylique de stade B7 selon la classification de CHILD et a bénéficié récemment d'un shunt porto-cave chirurgical dans le cadre d'hémorragies sur varices gastriques. Ses autres antécédents se limitent à un tabagisme à raison de 10 cigarettes par jour et un diabète de type II contrôlé par la prise d'antidiabétiques oraux (Glucophage® 850).

A l'admission, le patient est en état d'ébriété, somnolent et polypnéique. Sa pression artérielle est de 15/9 mmHg et sa fréquence cardiaque est régulière à 92 battements par minute. On note la présence de multiples angiomes stellaires thoraciques et un réseau veineux abdominal collatéral "en tête de méduse". Le foie de consistance ferme est palpé à deux centimètres sous le rebord costal. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Rapidement, l'état neurologique du patient se dégrade et nécessite une intubation et une ventilation mécanique.

Sur le plan biologique, la glycémie est de 1,54 g/l. Le bilan hépatique est modérément perturbé avec des signes de cytolysse et de cholestase. Les bicarbonates totaux veineux sont effondrés à 5 mmol/l et le pH artériel révèle une acidose métabolique sévère avec un trou anionique fortement augmenté à 35 mmol (tableau I).

Un screening toxicologique (méthanol, acide acétylsalicylique, éthylène glycol et éthanol) est réalisé; seul le méthanol est anormal à 3,8 g/l.

Une oesophago-gastroduodénoscopie met en évidence une oesophagite modérée et une gastrite fundique. L'hématémèse est vraisemblablement la conséquence d'un Mallory-Weiss.

(1) Etudiant 4^{ème} Doctorat.

(2) Candidat spécialiste en Médecine Interne, Unité de Soins Intensifs Médicaux.

(3) Département de Médecine, Chef de clinique adjoint, Unité de Soins Intensifs Médicaux.

METHANOL INTOXICATION (CASE REPORT)

SUMMARY : We report a fatal methanol intoxication and discuss its physiopathology, diagnosis and treatment.

KEYWORDS : Méthanol - Ethanol - Alcool - Intoxication

TABLEAU I. EQUILIBRE ACIDE - BASE ARTÉRIEL ET IONOGRAMME VEINEUX.

pH	6.81	7.35 - 7.45
pCO ₂	21.2	35 - 43 mmHg
St Bicarbonate	4.5	19 - 24 mmol/l
Excès de base	-32.2	-3 - 3 mmol/l
HBO ₂	98.9	80 - 100 %
pO ₂	256	90 - 100 %
Na ⁺	136	135 - 145 mmol/l
K ⁺	4.1	3.1 - 4.9 mmol/l
Cl ⁻	100	98 - 108 mmol/l
Bicarbonates totaux	5	23 - 33 mmol/l
trou anionique	35.1	3 - 13 mmol/l

On observe une acidose métabolique majeure avec un trou anionique augmenté

L'acidose est corrigée par la perfusion de bicarbonate. Compte tenu de l'intoxication sévère au méthanol, le patient est placé sous perfusion d'éthanol à 5 % et est dialysé pendant 12 heures, permettant d'atteindre un taux sérique de méthanol inférieur à 0,24 g/l.

Malheureusement, le patient reste dans un coma profond avec un score de Glasgow Liège de E₁ V M₃ R₄ soit 9/20. Les scanners cérébraux réalisés aux jours 2 et 6 montrent une démyélinisation sévère et diffuse de l'étage supra-tentorial avec une atteinte des noyaux gris centraux (fig. 1). Les différents EEG évoquent une souffrance cérébrale diffuse majeure et les potentiels évoqués somesthésiques révèlent une absence de réponse corticale bilatérale. Ultérieurement, le patient bénéficie d'une trachéotomie et, après sevrage du respirateur, est transféré en salle banalisée où il décède.

DISCUSSION

Le méthanol : généralité et cinétique

Le méthanol (CH₃OH), liquide clair et inflammable à température ambiante est un produit domestique utilisé en général comme alcool à brûler. Il entre aussi dans la composition de l'antigel, de nombreux solvants, de carburants et des solutions alcooliques désinfectantes à usage médical. Il peut être à l'origine d'intoxications graves dans diverses circonstances le plus souvent accidentelles (alcoolique en sevrage qui

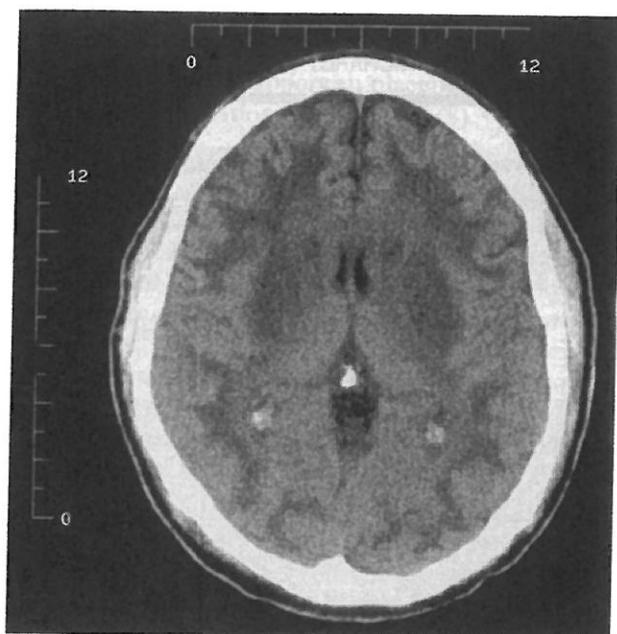


Fig. 1. Scanner cérébral sans contraste au 5^{ème} jour. On observe une hypodensité des noyaux gris de la base, une démyélinisation diffuse de la substance blanche et un oedème réactionnel avec compression des ventricules.

absorbe du méthanol faute d'alcool; mauvais étiquetage, ...), parfois suicidaires et exceptionnellement criminelles. Il peut aussi être responsable d'intoxications collectives lors de la fabrication frauduleuse d'alcool (vin "amélioré",...). Sans traitement, le taux plasmatique létale minimale est comprise entre 0,3 et 1 g/l (1, 2).

Une fois ingéré, le méthanol est rapidement absorbé (15 minutes) avec un pic plasmatique atteint dès la 30 à 60^{ème} minute. Il a un volume de distribution proche de 0,7 l/kg (ce qui correspond à l'eau totale de l'organisme).

Physiopathologie

Le méthanol est métabolisé par l'alcool déshydrogénase hépatique en formaldéhyde qui, à son tour, est transformée en acide formique par la formaldéhyde déshydrogénase (fig. 2).

C'est l'acide formique qui, en inhibant les cytochromes oxydases mitochondriales, induit une baisse de la synthèse d'ATP qui est responsable de la toxicité cellulaire. Celle-ci est surtout neurologique et ce sont les noyaux gris de la base et les voies optiques qui sont préférentiellement lésées.

En effet, le système nerveux central est particulièrement sensible à la baisse d'ATP indispensable au fonctionnement des différents transporteurs ATP dépendant dont notamment les Na⁺K⁺ATPases qui interviennent dans la conduction électrique. La diminution d'activité des Na⁺K⁺ATPases induit une diminution des

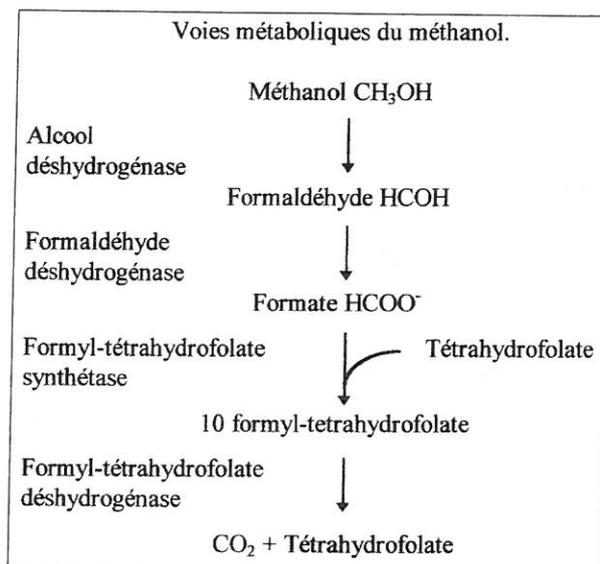


Fig. 2. La métabolisation complète du méthanol en CO₂ passe par l'acide formique : un métabolite hautement toxique.

flux axonaux des voies optiques avec stase axonale et oedème papillaire. De plus, les axones oedématisés entraînent des lésions de compression surajoutées. Les noyaux gris de la base seraient quant à eux particulièrement sensibles en raison de leur intense activité nécessitant des apports énergétiques importants (3-5). Les lésions les plus fréquemment observées sont des plages ischémiques et hémorragiques des noyaux gris ainsi que des hémorragies du putamen avec oedème et démyélinisation de la substance blanche avoisinante (6-8).

Des toxicités systémiques sont aussi décrites : hémolyse ou rhabdomyolyse avec insuffisance rénale secondaire, pancréatites et hépatites aiguës (qui seraient la conséquence de la combinaison de l'effet toxique du méthanol et de l'éthanol utilisé dans le traitement) (9).

L'acide formique est le principal responsable de l'acidose métabolique, mais en inhibant les réactions oxydatives, il favorise le métabolisme anaérobie générateur d'acide lactique et d'acide pyruvique qui aggravent l'acidose (10, 11).

Les intoxications méthyliques sont grevées d'une morbidité et d'une mortalité importantes (22 à 36 %). Outre les patients qui présentent des lésions du système nerveux central sévères avec état de vie végétative prolongée, les séquelles les plus fréquentes sont optiques, allant de simples scotomes à une cécité totale. Un syndrome Parkinson-like secondaire à l'atteinte des noyaux de la base et des polyneuropathies sensitivo-motrices sont aussi décrits (12, 13).

Symptômes et diagnostic

La symptomatologie d'une intoxication méthylique est assez trompeuse puisqu'elle peut être retardée de 12 à 24 heures et évolue en trois phases. Initialement, elle mime l'intoxication éthylique : ébriété, somnolence et céphalées; ensuite, surviennent (6 à 12 heures plus tard) nausées, vomissements et douleurs abdominales. Douze à 24 heures après les premiers signes, apparaissent les troubles visuels (baisse de l'acuité, vue floue et oedème papillaire) et les signes neurologiques évoluant vers un coma profond et parfois des crises tonico-cloniques. Il est intéressant de signaler que le patient ne présente pas l'haleine typique de l'intoxication éthylique (14).

Le diagnostic sera suspecté devant tout patient en état d'ébriété et la démarche diagnostique, après un examen clinique complet (et surtout neurologique), débutera par une analyse sanguine comportant au minimum un ionogramme, une étude de la fonction rénale, un dosage des bicarbonates, de la glycémie et de l'éthanolémie ainsi que la réalisation d'un pH artériel. Ces analyses permettront la mise en évidence d'une acidose métabolique avec trou anionique augmenté. Les différentes étiologies d'une telle acidose (tableau II) devront être recherchées. Une analyse complémentaire comprenant un dosage du méthanol, de l'éthylène glycol, de l'acide acétylsalicylique et de l'acide lactique apportera le diagnostic étiologique.

Dans les cas où le patient et son entourage évoquent l'ingestion de méthanol, les différents dosages doivent être effectués d'emblée et le traitement instauré rapidement.

Traitement

Le traitement a pour but, d'une part, la correction rapide de l'acidose et, d'autre part, la mise en route du traitement spécifique permettant d'inhiber la formation d'acide formique et d'éliminer le méthanol et ses métabolites.

La correction de l'acidose s'effectue par la perfusion de solutions alcalines (400 à 600 mEq de bicarbonates peuvent être nécessaires) ajustées en fonction des différents pH effectués toutes les 4 à 8 heures. L'instauration rapide de l'épuration extra-rénale corrige aussi l'acidose.

La première mesure visant l'élimination du méthanol est le lavage gastrique qui sera d'autant plus efficace qu'il sera entrepris rapidement (le méthanol est absorbé en 30 à 60 minutes). La limite de huit heures après ingestion semble raisonnable, mais compte tenu des quantités importantes de méthanol retrouvé dans le liquide gastrique de patients non traités et ce, plusieurs jours après l'intoxication, certains auteurs préconisent des délais plus longs. Le charbon actif n'est pas utilisé, car il n'absorbe pas le méthanol en quantité suffisante.

Il faut empêcher la formation des métabolites toxiques du méthanol. L'éthanol agit en se fixant de manière compétitive à l'alcool déshydrogénase pour lequel il présente une plus grande affinité que le méthanol. Une éthanolémie constante de 100 mg/dl permet une saturation complète du système enzymatique. Elle doit être maintenue de manière prolongée en raison de la longue demi-vie du méthanol (> 35 heures) (15, 16).

D'autres substances inhibant ce système enzymatique existent. Le 4-méthyle pyrazole, inhibiteur puissant de l'alcool déshydrogénase, déjà utilisé pour les intoxications à l'éthylène glycol semble être une alternative intéressante. Son absorption orale est rapide et il présente une toxicité moindre que l'éthanol. Il n'entraîne pas de dépression du système nerveux central. D'autres inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase, tel l'hydrate de chloral, sont à l'étude (17-19).

La seconde mesure thérapeutique essentielle est l'hémodialyse sur bain enrichi en bicarbonate et en éthanol. Celle-ci permet la correction rapide de l'acidose et l'élimination du toxique ainsi que de ses métabolites. Elle est particulièrement efficace en raison des propriétés de ces

TABEAU II. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DES ACIDOSES MÉTABOLIQUES AVEC TROU ANIONIQUE AUGMENTÉ (RÉSUMÉ DES CAUSES LES PLUS FRÉQUENTES, DES MOLÉCULES RESPONSABLES ET DOSAGES UTILES).

Etiologie	Molécule responsable	Molécules à doser
Hypoperfusion systémique, metformine	Acidose lactique (lactates)	Lactate
Diabète déséquilibré, Intoxication alcoolique	Acidocétose (corps cétoniques)	Glycémie, Corps cétoniques, Ethanol
Jeûne prolongé		
Insuffisance rénale	Rétention d'anions (phosphates, urates, sulfates)	Fonction rénale (urée, acide urique, créatinine)
Intoxication au méthanol	Métabolisation du méthanol en formates	Méthanol
Intoxication à l'éthylène glycol	Métabolisation de l'éthylène glycol en glycolates et oxates	Ethylène glycol
Intoxication à l'acide acétylsalicylique	Production de lactates et cétones accrue	Acide acétylsalicylique

L'acidose métabolique avec trou anionique augmenté correspond à une accumulation d'un proton lié à un anion peu ou pas métabolisé, l'accumulation de cet anion non mesuré augmente le trou anionique qui devient l'outil diagnostique

molécules (bas poids moléculaire, faible volume de distribution et absence de liaison aux protéines). Elle doit être prolongée 10 à 15 heures après disparition totale du méthanol sanguin en raison de l'effet rebond parfois observé (libération secondaire de méthanol par les tissus). En raison d'une clairance 8 à 10 fois moins rapide, la dialyse péritonéale doit être réservée seulement aux cas où l'hémodialyse est contre-indiquée (risques de saignement important, instabilité hémodynamique,...). Les critères d'indication de la dialyse sont une méthanolémie supérieure à 50 mg/dl, une ingestion de méthanol supérieure à 30 ml, une acidose métabolique avec trou anionique augmenté, ou la mise en évidence de lésions neurologiques ou oculaires (20, 21).

L'administration d'acide folique est également conseillée, celui-ci intervenant dans la voie de dégradation de l'acide formique.

CONCLUSIONS

Bien que peu fréquente, l'intoxication au méthanol est grave et nécessite une prise en charge rapide afin d'en limiter les conséquences. Elle doit être suspectée devant tout patient se présentant en état d'ébriété et ce d'autant plus s'il signale des troubles visuels. Un examen clinique complet et une analyse sanguine (comportant l'éthanolémie, la glycémie, la fonction rénale et l'ionogramme avec les bicarbonates afin de calculer le trou anionique) doivent donc être effectuées. Ces simples mesures permettent déjà d'orienter le diagnostic et de poursuivre les investigations si cela est nécessaire. Le traitement consiste essentiellement en une réanimation hydro-électrolytique, une administration intraveineuse d'éthanol et la réalisation de la dialyse.

RÉFÉRENCES

- Fischbein L, et al.— *ECH N° 196 : Methanol*. International program on chemical safety, 1997, 196, 1-180.
- Ould-Ahmed M, Drouillard I, Fourel D, et al.— Découverte fortuite d'une intoxication au méthanol lors d'un état d'ébriété. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2000, 19, 198-201.
- Infotox-bulletin de la STC.— Le méthanol (Synthèse de la réunion scientifique de l'hôpital Fernand Vidal, 10-05-1999 Paris). <http://194.57.9.130/cap/dossier8.html>, 11-05-2000.
- Gille M, Depré A, Delbecq J, et al.— Neuropathie motrice, nécrose putaminale et atrophie optique après intoxication aiguë au méthanol. *Rev Neurol*, 1998, 154, 862-865.
- Dyer S.— Methanol : update. *Internet, Clin Tox Rev*, 1998, 20, 1-6.
- Bartoli JM, Laurent C, Moulin G, et al.— Intoxication au Méthanol. A propos de deux observations par tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique. *Ann Radiol*, 1990, 33, 257-259.
- Roberge RJ, Srinivasa NS, Frank LR, et al.— Putaminal infarct in methanol intoxication : case report and rôle of brain imaging studies. *Vet Hum Toxicol*, 1998, 40, 95-98.
- Kuteifan K, Oesterle H, Tajahmady T, et al.— Necrosis and haemorrhage of the putamen in methanol poisoning shown on MRI. *Neuroradiol*, 1998, 40, 158-160.
- Eckfeldt JH, Kershaw MJ.— Hyperamylasemia following methyl alcohol intoxication. *Arch Intern Med*, 1986, 146, 193-194.
- Guillaume c, Perrot D, Bouffard Y, et al.— Intoxication au méthanol. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1987, 6, 17-21.
- Shahangian S, Ash KO.— Formic and lactic acidosis in a fatal case of méthanol intoxication. *Clin Chem*, 1986, 32, 395-397.
- Potier JP.— Intoxication au méthanol. *Rev Med Liege*, 1990, 45, 331-334.
- Liu JJ, Carrasquillo O.— Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1998, 36, 175-181.
- Pamies RJ, Sugar D, Rives LA, et al.— Methanol intoxication. How to help patients who have been exposed to toxic solvents. *Postgrad Med*, 1993, 93, 183-194.
- Harry P.— *Les intoxications aiguës*. Deuxième édition, Arnette, Paris, 1999.
- Haffner HT, Banger M, Graw M, et al.— The kinetics of methanol in alcoholics and the influence of ethanol. *Forensic Sci Int*, 1997, 89, 129-136.
- Girault C, Tamion F, Moritz F, et al.— Fomepizole (4-méthylpyrazole) in fatal methanol poisoning with early CT scan cerebral lésions. *J Toxicol*, 1999, 36, 777-780.
- Egora-sante.— 4-méthylpyrazole. <http://www.egora-sante.com/HTML/HTML.../METYL4PY.HT>, 11-05-2000.
- Congrès ACFAS.— L'utilité possible de l'hydrate de chloral dans l'intoxication au méthanol. <http://www.is.mcgill.ca/ACFAS/S1880.HTM>, 11-05-2000.
- Chow MT, Di Silvestro VA, Yung CY, et al.— Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis using an ethanol-enriched, bicarbonate-based dialysate. *Am J Kidney Dis*, 1997, 30, 568-570.
- Osterloh JD, Pond SM, Becker SG, et al.— Serum formate concentrations in méthanol intoxication as a criterion for hemodialysis. *Ann Intern Med*, 1986, 104, 200-203.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Léonard, Unité de Soins Intensifs Médicaux CHU Sart Tilman, 4000 Liège.