

## LE METHANOL

Source Infotox 1999

<http://www.toxicologie-clinique.org/>

Cette synthèse a été réalisée par J. MANEL et la rédaction à partir des articles de la réunion scientifique qui s'est tenue le 10 mai dernier à l'Hôpital Fernand Widal à Paris à l'instigation du Pr. P. MAHIEU.

Nous aborderons dans ce dossier tous les aspects de l'intoxication au méthanol : les différents troubles provoqués par l'ingestion, volontaire ou non, de cet alcool, leur évolution et leur suivi, le traitement mis en œuvre. Sera également évoquée la possibilité de prélèvements d'organes.

### L'intoxication au méthanol: approche physiopathologique

P. Mahieu (1)

L'intoxication au méthanol évolue de manière spontanée en trois phases : on observe une ivresse initiale, souvent peu importante et apparaissant rapidement après l'ingestion, suivie d'un temps de latence de plusieurs heures puis enfin une symptomatologie principalement visuelle accompagnée d'une acidose métabolique.

La première de ces phases est liée à la résorption rapide de l'alcool (pic plasmatique atteint en 30 à 60 minutes), qui se distribue dans l'eau totale de l'organisme, laquelle représente chez l'adulte 60 % du poids corporel.

Le méthanol est une substance osmotiquement active possédant une relation linéaire avec la méthanolémie (31 mosm correspondent à une méthanolémie de 1g/l). Cela se traduit par le " trou osmolaire " qui existe entre osmolarité calculée et osmolarité mesurée. L'élimination spontanée du méthanol, dont la cinétique est d'ordre 0, avec une demi-vie plasmatique de 14 à 30 heures, explique l'apparition de la seconde phase.

Enfin, la métabolisation hépatique lente du méthanol en formaldéhyde par l'alcool déshydrogénase (ADH), et rapide en acide formique par l'acétaldéhyde déshydrogénase est à l'origine de la troisième phase.

Les folates interviennent dans l'élimination de l'acide formique. Notons que la biotransformation par l'ADH sera ralentie par la présence simultanée dans l'organisme de l'éthanol et par le traitement par le 4-MP.

L'acidose constatée est essentiellement formique ; il existe d'ailleurs une corrélation entre la diminution du CO<sub>2</sub> total et le taux de formates. Cette acidose s'accompagne d'une augmentation des indosés organiques, d'où le "trou anionique", auquel s'associe parfois une hypokaliémie paradoxale, consécutive à la formation de formates potassiques.

Le principal responsable de la toxicité du méthanol est l'acide formique. Il s'agit d'un toxique fonctionnel et potentiellement lésionnel. Cette toxicité est surtout neurologique et touche en particulier les voies visuelles ; cependant elle peut aussi être systémique avec possibilité d'hémolyse, de rhabdomyolyse et de retentissements parenchymateux, par exemple sur les reins, le pancréas... Ces complications nécessitent bien sûr bilans et traitements appropriés.

Le mécanisme de toxicité mis en cause serait l'inhibition de l'activité cytochrome oxydase mitochondriale, celle-ci entraînant à son tour une

inhibition de la synthèse d'ATP. Au niveau visuel, l'œdème de la papille optique serait la conséquence de la diminution du flux axonal, énergie-dépendant, avec stase axonale. La neuropathie serait en outre secondaire à l'inhibition de l'activité Na-K-ATPase, qui provoquerait diminution de la conduction électrique et troubles visuels.

L'efficacité de l'épuration extra-rénale (hémodialyse) du méthanol, qui permet également l'élimination des métabolites toxiques, est liée aux caractéristiques de cette substance : bas poids moléculaire, faible volume de distribution (0,7 l/kg), absence de liaison aux protéines. Cette dernière propriété rend compte de l'inutilité du charbon de bois adsorbant dans l'épuration gastrique de ce toxique.

### **Données physico-chimiques et cinétiques de l'alcool méthylique ou méthanol (CH<sub>3</sub>OH)**

- PM : 32,04
- substance osmolaire à trou osmolaire (méthanolémie 1 g/l à 31 mosm)
- résorption rapide (< 15 minutes, pic plasmatique atteint en 30-60 minutes)
- diffusibilité à eau totale (60 % poids corporel)
- faible volume de distribution (0,7 l/kg)
- non lié aux protéines (charbon inefficace)
- élimination spontanée: cinétique ordre 0, demi-vie : 14 à 30 h
- dialysance élevée
- biotransformation :
  - lente encore ralentie par la présence simultanée de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH ADH hépatique à formaldéhyde
  - rapide ACDH à acide formique à folates à CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O
- symptomatologie évolutive, trompeuse! (ivresse - temps de latence : 12-24 h, jusqu'à 90 h - troubles visuels à cécité)

### **Eléments d'appréciation de la gravité de l'intoxication :**

- quantité ingérée > 40 ml
- délai thérapeutique > 10 h
- degré d'acidose métabolique CO<sub>2</sub> total < 10mmol/l
- formates sanguins > 0,5 g/l

### **Cas clinique d'intoxication au méthanol**

- homme de 27 ans, 75 kg.
- ingestion de pastis "bon marché" contenant 52 % de méthanol.
- J1 : apparition d'une dyspnée.
- J2 : diminution progressive de la vision, accompagnée d'une altération elle aussi progressive de la conscience -> hospitalisation

Il présente alors le tableau suivant :

- coma profond, mydriase aréflexique, clonus achilléen gauche
- polypnée 30/min à bradypnée à V.A (ventilation artificielle)
- méthanol (g/l)
  - sang = 0,75
  - urines = 1,06
- acidose métabolique
  - pHa = 6,9
  - paCO<sub>2</sub> = 20mmHg
  - CO<sub>2</sub> Total = 4mmol/l
  - lactacidémie = 3,9 mmol/l
  - potassium = 3,1 mmol/l

- "trou osmolaire"
- osmolarité calculée : 280 mosm/l
- osmolarité mesurée : 310 mosm/l

## **Manifestations cliniques particulières lors de l'intoxication aiguë par le méthanol**

Ph. Hantson (2)

Les complications habituelles de l'intoxication aiguë par le méthanol sont une toxicité neurologique et rétinienne, ces troubles étant en rapport avec l'acidose métabolique et l'accumulation d'acide formique dans l'organisme. D'autres complications sont possibles, de type lésions rénales et pancréatiques. L'atteinte pancréatique, bien que peu traitée jusqu'à présent dans la littérature, a été décrite dans des séries autoptiques. Notre expérience se base sur 22 cas d'intoxication aiguë par le méthanol recensés entre 1982 et 1998. Tous les patients ont été traités à l'éthanol et deux d'entre eux ont bénéficié d'une thérapeutique par 4-méthylpyrazole, tandis qu'une hémodialyse a été pratiquée dans 18 cas. Onze patients ont présenté une élévation des enzymes pancréatiques lors de leur séjour en Soins Intensifs, et sept des anomalies pancréatiques d'emblée, avant la mise en route du traitement à l'éthanol. Au total, sept sujets avaient des antécédents d'alcoolisme chronique, cependant aucun d'entre eux n'avait auparavant connu de problèmes de pancréatite aiguë ou chronique. Lors de l'admission, le score moyen de Ranson était de 1,72. Cinq patients ont été traités par dialyse péritonéale. Quatre patients sont décédés : trois de mort cérébrale et un des conséquences directes d'une pancréatite aiguë.

Ces observations suggèrent que l'atteinte pancréatique n'est pas aussi exceptionnelle qu'on pourrait le croire en cas d'intoxication aiguë par le méthanol et lors de son traitement par l'éthanol. Cependant, il est difficile de faire la part des choses et d'imputer cette complication à l'une ou l'autre substance. Des données expérimentales semblent néanmoins indiquer que la combinaison de plusieurs alcool toxiques puisse majorer les lésions pancréatiques. Cette constatation clinique pourrait montrer l'intérêt d'un traitement par un inhibiteur de l'alcool-déshydrogénase autre que l'éthanol, à savoir le 4-MP, pour limiter les risques de pancréatite.

L'atteinte rénale reste exceptionnelle. Elle est dans la plupart des cas la conséquence d'une rhabdomyolyse. Cependant, dans deux des cas observés, la survenue précoce d'une oligurie avec émission d'urines noires n'a pas permis de mettre en évidence une rhabdomyolyse. Ces intoxications se caractérisaient par des concentrations sanguines de méthanol particulièrement élevées, et l'hypothèse de lésions tubulaires rénales de type "néphrose osmotique" pourrait alors être avancée.

Le [tableau I](#) montre le processus de formation et de toxicité de l'acide formique, produit de la dégradation du méthanol dans l'organisme.

## Insuffisance rénale aiguë de type myoglobinurique à la phase précoce d'une intoxication par le méthanol

Ph.Hantson (2), A. Hassoun (3), M. Jadoul (4), P.Mahieu (1)

### Cas clinique

- homme de 48 ans, éthylique chronique.
- admission à H 12 de l'ingestion de méthanol. Agité, pas de réponses aux ordres simples.
- paramètres vitaux : T 32,2 °C, TA 115/87 mm Hg, F.C = 74/min, FR = 18/min, SaO<sub>2</sub> 97 %.
- masse musculaire sans particularité, ROT faible, sans signes de compression

### Données biologiques :

- gazométrie : pH 7,23, pO<sub>2</sub> 9,33 kPa, pCO<sub>2</sub> 5,2 kPa, bicarbonate 16 mmol/l, base excess -11, lactate 0,5 mmol/l
- trou anionique 33, trou osmolaire 234
- toxicologie : méthanol 7,2 g/l, éthanol 0, acide formique 3,1 mmol/l
- urée 10,7 mmol/l, créatinine 88,4 µmol/l, K 4,2 mmol/l, Ca 1,70 mmol/l, Ph 1,03 mmol/l
- CPK : 209 UI/l (<170)
- LDH : 372 UI/l (<340)
- amylasémie : 144 UI/l (<200)
- lipasémie : 244 UI/l (<220)
- débit urinaire sur 6 heures : 100 ml
- urines de couleur noire
- pH urinaire : 4,5
- hématurie microscopique cylindres granuleux
- myoglobine urinaire : 10752 ng/ml

### Thérapeutique spécifique

- éthanol
- correction de l'acidose métabolique
- hémodialyse, en présence de ses principales indications :
  - acidose métabolique
  - concentration méthanol = 7,2
  - oligo-anurie

### Evolution clinique

- pancréatite biologique résolutive
- septicémie à entérocoques sans déstabilisation hémodynamique
- reprise d'une diurèse efficace à J24
- pas de séquelles visuelles

### Revue de cas traités dans le service

#### Cas 1

- ingestion de 1 l de méthanol (12,9 g/l)
- admission précoce, pas d'acidose
- arrêt cardiocirculatoire bref
- CPK > 17000

- myoglobinémie 2084 ng/ml (6-85),
- myoglobinurie 25000 ng/ml (0-5)
- créatinine 130  $\mu\text{mol/l}$ ,
- débit urinaire conservé

**ttt : hémodialyse à visée toxicocinétique.**

### **Cas 2**

- admission tardive
- méthanol 3,4 mg/dl,
- acidose majeure pH 6,77,
- trou anionique 47
- J2 : rhabdomyolyse,
- CPK 130 000 UI/l, myoglobinurie
- collapsus réfractaire
- A l'autopsie : nécrose tubulaire

### **Dans la littérature**

**(S. Grufferman, D. Morris, J. Alvarez, Méthanol poisoning complicated by myoglobinuric renal failure, Am. J. Emerg. Med 1985, 3, 24-6)**

### **Cas clinique**

- homme de 30 ans
- ingestion de 0,7 l de méthanol.
- admission 90 mn après
- somnolence, T 36,8 °C
- pas d'acidose
- méthanolémie 4,1 g/l,
- CPK 311 UI/l,
- myoglobine urinaire 600 ng/ml
- créatinine 72,2  $\mu\text{mol/l}$ .

### **Ttt : Rp/Ethanol + hémodialyse**

- J2 : oligurie à urines foncées, cylindres pigmentés,
- CPK 435 UI/l,
- myoglobine urinaire 600 ng/ml
- J5 : créatinine 848  $\mu\text{mol/l}$  --> reprise hémodialyse
- J8 : sortie exigée.

Évolution favorable à 1 mois.

### **Discussion**

La nécrose tubulaire est fréquente dans les observations post-mortem. Survient elle précocement ? Il y a des facteurs favorisants : altération de la conscience, hypothermie, compression musculaire. Il y a probablement un effet cytotoxique direct. Celui-ci a déjà été discuté pour l'éthanol et l'éthylène glycol.

## Possibilité de prélèvements d'organes après intoxication aiguë par le méthanol

Ph. Hantson (2)

La mortalité due aux intoxications aiguës est actuellement faible. Cependant, certains agents industriels ou domestiques peuvent être responsables d'une mortalité importante s'il s'agit d'intoxications volontaires. C'est notamment le cas du méthanol, dont l'ingestion engendre chez les survivants de graves séquelles visuelles.

Lors d'une issue fatale à une intoxication au méthanol ou à d'autres substances, la mort du patient peut être d'origine cardiovasculaire (choc cardiogénique, collapsus toxique), infectieuse (complications pulmonaires retardées) ou plus rarement neurologique : le tableau clinique est alors celui d'une mort cérébrale. Dans cette dernière situation, la fonction des autres organes (foie, reins, cœur) peut être, en grande partie, temporairement préservée. Partant de l'expérience de prélèvements d'organes effectués chez des patients en état de mort cérébrale à la suite d'un traumatisme crânien ou d'une hémorragie cérébrale, nous avons évoqué la possibilité de prélèvements d'organes chez les patients intoxiqués en état de "coma dépassé".

Notre étude sur l'intoxication au méthanol comporte sept cas. Les prélèvements suivants ont été réalisés : 1 cœur, 2 poumons, 3 foies, 13 reins. Tous les greffons sont fonctionnels ; le suivi moyen est de 3,2 ans.

Il importe évidemment que le diagnostic de mort cérébrale soit sans équivoque, avec la nécessité de démontrer la présence de lésions anatomiques. Des critères cliniques et neurophysiologiques sont également retenus, ainsi que l'éventualité d'une atteinte visuelle lors de l'interprétation des potentiels évoqués.

La décision de prélèvement s'appuiera sur des critères morphologiques et biologiques et aura lieu sous condition d'une correction complète de l'acidose métabolique ainsi que de la disparition du méthanol sanguin. Il est alors possible d'envisager de prélever reins, foie, poumons et il faudra tenir compte de la notion d'éthylisme chronique, souvent retrouvé, et qui pourrait contre-indiquer le prélèvement hépatique ou pancréatique. Quant au prélèvement cardiaque, il est plus risqué, l'intensité de l'acidose métabolique pouvant être à l'origine d'une altération de la fonction contractile et de lésions démontrables histologiquement.

Dans le [tableau II](#) figurent les principales données cliniques et biologiques concernant les 7 donneurs de cette étude.

## **Intoxication au méthanol: intérêt du suivi par potentiels évoqués**

M. de Tourchaninoff (5), Ph; Hantson (2) & P. Mahieu (1)

L'atteinte visuelle caractéristique de l'intoxication aiguë au méthanol peut non seulement être étudiée à un stade précoce, mais aussi être suivie à long terme à l'aide d'outils électrophysiologiques.

Dix-neuf patients admis en unité de soins intensifs pour intoxication aiguë au méthanol ont été examinés par Potentiels Évoqués Visuels (PEV) au cours des 48 heures qui ont suivi leur admission.

La fonction visuelle de seize d'entre eux a été suivie cliniquement et/ou électrophysiologiquement. Nous avons donc pu étudier la nature de cette atteinte et les corrélations entre sa survenue et les données cliniques, biologiques et électrophysiologiques.

Les "pH artériel et la concentration sanguine en formates", "la concentration sanguine en formates et en bicarbonates", "le délai écoulé depuis l'ingestion du méthanol et la concentration sanguine en formates", se sont révélés corrélés entre eux de manière significative.

L'évolution clinique correspond à un tableau électrophysiologique bien défini au stade aigu, elle est liée aux concentrations en bicarbonates, formates et méthanol. Un index de fonctionnement global du cortex cérébral (IFGC) <sup>3</sup> apparaît associé à une évolution très péjorative (décès). En revanche, un IFGC  $\leq 2$  a été associé à la survie dans 100 % des cas. Parmi les patients survivants, deux sous-groupes ont pu être définis en terme de pronostic visuel sur la base de la morphologie de l'onde III des PEV et de l'IFGC : les sujets présentant une onde III de morphologie anormale ou ceux présentant un IFGC égal à 2 ont tous développé une atteinte visuelle permanente, tandis que chez les patients du sous-groupe présentant une onde III de morphologie normale et un IFGC compris entre 0 et 1, l'incidence de troubles visuels à long terme n'a été que de 33 %.

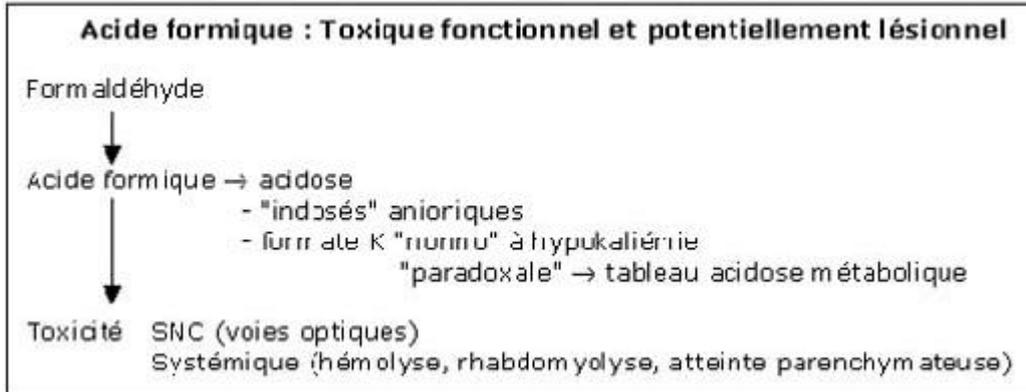
Les résultats des enregistrements électrophysiologiques ont également permis de distinguer deux types de lésions visuelles : l'atteinte rétinienne et la neuropathie optique. Cinq patients ont un bilan électrophysiologique de départ normal. Dix présentent des signes précoces d'atteinte rétinienne ; celle-ci se révèle irréversible chez les huit sujets pour lesquels un suivi est réalisé. Dix autres patients développent une lésion des nerfs optiques ; soulignons qu'un lien ne peut être établi entre la survenue de l'atteinte rétinienne et celle des nerfs optiques.

Ces éléments nous permettent de conclure qu'une atteinte rétinienne peut apparaître précocement dans l'intoxication aiguë au méthanol mais qu'en son absence, la survenue d'une atteinte des nerfs optiques ne peut malgré tout être exclue. Ces deux pathologies peuvent être retrouvées par les PEV.

Une corrélation entre l'apparition d'une "neuropathie optique" et certains "paramètres biologiques et électrophysiologiques", évalués au stade précoce de l'intoxication, est par ailleurs mise en évidence.

Le [schéma I](#) illustre les mécanismes probables de la neuropathie optique toxique.

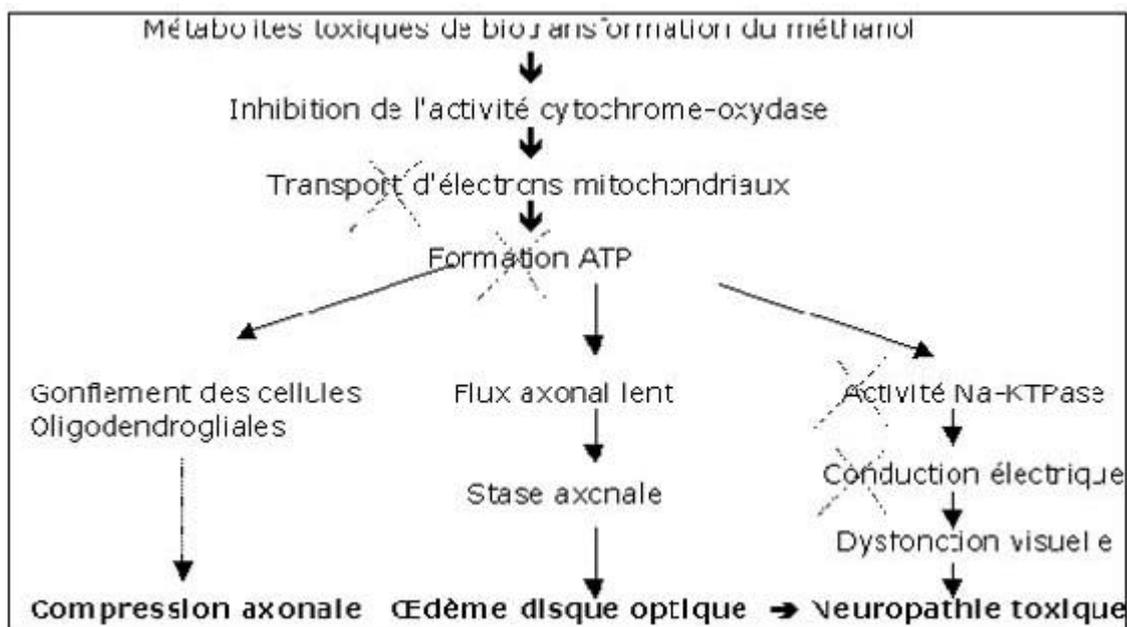
**Tableau 1 : Processus de formation et toxicité de l'acide formique**



**Tableau II : Intoxication au méthanol : tour d'horizon**

Initiales	Sexe/age	Abus chronique ethanol	Concentration sanguine méthanol admission(g/l)	Autres toxiques	Valeur minimale pH	Délai admission diagnostic mort cérébrale(heures)
JM	F/32 a	Non	1.5		6.7	168
CT	M/30 a	Non	2.6		6.8	36
MMA	F/33 a	Oui	0.2		6.67	20
MT	F/35 a	Non	3.18	Benzodiazepines	6.69	86
LC	F/25 a	Non	1.15		6.68	16
MMI	F/49 a	Non	2.3	Ethyl glycol 0.55 g/l ?	6.61	7
SR	M/46 a	Oui	1	Ethanol 0.1 g/l	6.93	82

**Schéma 1 : Mécanismes probables de la neuropathie optique toxique**  
*(Hayreh et al, neurotoxicity of the visual system, 1980)*



**Adresses des auteurs**

- 1 Clinique Saint-Luc
  - 2 Département des Soins Intensifs
  - 3 Laboratoire de Toxicologie
  - 4 Service de Néphrologie
  - 5 Unité d'Exploration Electrophysiologique du Système Nerveux
- Bruxelles, Belgique

**Note de la rédaction**

Dans cette série d'exposés, tous les aspects de l'intoxication aiguë par le méthanol n'ont pu être abordés par les auteurs dont la compétence et l'expérience font autorité dans le monde. Une synthèse de la prise en charge thérapeutique de cette intoxication a été récemment faite par P. HARRY dans la 2ème édition de l'ouvrage "les intoxications aiguës", Arnette 1999.