

# Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

N°8 - OCTOBRE 1999

## Société de Toxicologie Clinique

### Président :

Dr V. DANIEL

### Vice Présidents :

Mme J. ARDITTI

Pr P. MAHIEU

### Secrétaire général :

Dr F. FLESCHE

### Secrétaire associé :

Dr J. MANEL

### Trésorier :

Dr J.M DROY

### Trésorier associé :

Dr R. GARNIER

### Conseillers

Dr P. HARRY

Dr R. DUCLUZEAU

## Infotox

### Rédaction :

Dr Ph.SAVIUC

Dr J.M. DROY

Dr J.P. LEROY

### Téléphone :

0476 765 946

### Télécopie :

0476 765 670

### Courriel : (ou Email)

Infotox@chu-rouen.fr

## Sommaire

### Éditorial

### Informations diverses

### Dossier:

« Le méthanol »

### Notes de lecture

### Nouveaux ouvrages

## Bloc Notes

### Lundi STC

8/11/99

### Congrès National

Angers : 9-10/12/99

### Congrès EAPCCT

Amsterdam : 05/00

## Éditorial

Cinéphiles ou non, nous avons tous en mémoire une scène anthologique des "Tontons flingueurs". A demi affalés autour d'une table de cuisine, quatre malfrats ingurgitent vaillamment un alcool au goût, à l'odeur et à l'origine plus que suspects, qui présente l'attrait vénéneux d'un produit de contrebande. Et nos protagonistes d'évoquer le bon vieux temps, quand les anciens concoctaient une eau-de-vie à base de pommes de terre et de sciure de bois, qui, note l'un d'entre eux, aurait rendu aveugles ceux qui s'étaient risqué à y goûter. Hélas, en matière de toxicologie clinique, tout le talent de Michel Audiard ne suffirait pas à rendre la réalité plus souriante...

En France, nous connaissons l'intoxication au méthanol comme un corollaire occasionnel de l'alcoolisme. Qu'il s'agisse d'une ingestion accidentelle ou volontaire, nous sommes parfois confrontés à ce type d'empoisonnement. "Frère ennemi" de l'alcool éthylique, issu avec lui de la distillation, d'une nocivité extrême, l'alcool méthylique est aussi dénommé "alcool de bois". D'une utilisation courante, puisqu'il entre en partie dans la composition de l'alcool à brûler, sa présence dans les boissons alcoolisées indique une distillation défectueuse ou un ajout délibéré. Il est inutile de rappeler ici ses conséquences graves, voire fatales, sur la santé. Celles-ci font l'objet du dossier central de ce numéro.

Par le passé, aux États-Unis et au Canada, l'alcool de contrebande, impropre à la consommation, est le produit grâce auquel les fabricants sans scrupules ont bâti de colossales fortunes. La prohibition, en provoquant l'explosion de la distillation et de la distribution illégales d'alcools frelatés, a produit les effets inverses à ceux attendus par les politiques.

Ce qui pourrait relever de l'Histoire bel et bien révolue se répète aujourd'hui, sous une forme il est vrai différente, dans des pays en voie de développement ou connaissant des difficultés économiques structurelles. C'est le cas au Cameroun, où l'intoxication par le méthanol constitue un fléau social insidieux et d'autant plus tenace qu'il se greffe à une tradition populaire et un contexte socio-économique défavorable.

C'est parmi les couches sociales les plus défavorisées que se fait une ample consommation d'"odontol", ou "Africa gin", boisson fortement alcoolisée obtenue par la distillation "sauvage" du vin de palme. Opération indispensable faisant suite à la distillation, la rectification sépare l'alcool éthylique de l'alcool méthylique, présent en quantité plus ou moins importante selon le substrat utilisé (grains, vins, fruits, palme...) C'est cette étape finale, essentielle à l'obtention d'une boisson, sinon de qualité, du moins dépourvue de toxicité, qui est passée outre par les distillateurs-revendeurs de l'"odontol", équipés d'un dispositif de fortune. Leur activité n'est pas plus réprimée qu'elle n'est contrôlée ; elle représente dans bien des cas un palliatif à la misère. C'est pourquoi ses tristes artisans, inconscients, ne sauraient être condamnés. Mais on signale un nombre croissant de victimes, et les médecins camerounais ignorent souvent la nature même de ces mixtures locales.

Que dire, en revanche, des pays industrialisés où la production de certains spiritueux échappe à tout contrôle légal ? Les alcools produits à partir de la pomme de terre (associée à des céréales ou non) doivent être rectifiés avec le plus grand soin. La Russie, toute à sa crise interne, voit ainsi chaque année périr des milliers de personnes des suites de l'ingestion de vodka frelatée : onde de choc de la "loi sèche" instaurée par Mikhaïl Gorbatchev à l'époque de la *Perestroïka*, avec là encore des effets pervers particulièrement dévastateurs.

Contrôle strict et répression s'imposent pour interdire ces "eaux-de-mort". En toxicologie, il existe certes des traitements, applicables au cas par cas et efficaces dans les intoxications diagnostiquées précocement. En amont, des campagnes d'information devraient être organisées ; mais une prise de conscience tardive pourrait-elle résorber un phénomène de cette gravité ? Car c'est bien l'alcoolisme endémique et ses causes qu'il serait nécessaire de traiter en profondeur.

- La rédaction -

# INFORMATIONS DIVERSES

Mise au point sur la toxicité des pyréthrinoides  
Congrès de l'EAPCCT 22 - 25 juin 1999 - Dublin

---

## **Pourquoi note t-on une augmentation de leur utilisation ?**

*White GB Royal Entomo-logical Society London.*

C'est en 1974 qu'a été découvert le 1<sup>er</sup> pyréthriinoïde photostable (perméthrine).

Les pyréthriinoïdes sont rapidement efficaces à doses modérées, présentent une toxicité faible pour l'utilisateur et l'environnement et ne sont pas bioaccumulables. Les spécialités commerciales récentes se présentent sous forme de suspension aqueuse, grains solubles, microcapsules.

Malgré l'apparition d'une résistance de certains insectes, il est vraisemblable que l'usage des pyréthriinoïdes va continuer à augmenter, l'utilisation mondiale actuelle totalisant plus de 100 000 tonnes / an.

## **Mécanismes de Toxicité, signes cliniques, synergies (résultats d'études expérimentales) :**

*Ray D.E., Forshaw P.J. Medical Research Council Toxicology Unit Leicester.*

Les pyréthriinoïdes agissent au niveau des canaux sodiques avec un prolongement de la phase d'excitation, et un effet bloquant relativement faible. En dehors d'un effet irritant local au niveau de la voie de contamination, deux types de syndromes ont été observés (certaines pyréthrines pouvant induire les deux).

*Type I* (perméthrine) : hyperréflexie et tremblements.

*Type II* (deltaméthrine et cyperméthrine) : salivation, hyperexcitabilité, choréathétose, convulsions.

La  $\frac{1}{2}$  vie sanguine est brève (de l'ordre de quelques heures), puis la molécule est hydrolysée par une estérase dans le sang et le foie. Une exposition massive aux pyréthrines peut saturer la carboxyestérase et augmenter ainsi la toxicité d'un organophosphoré en cas d'association des deux types de produits.

**Effets Cliniques :** *He F. Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing China.*

Il s'agit du résultat d'une analyse de toutes les publications chinoises de 83 à 97. 1580 cas ont été rapportés dont 1/3 d'intoxications professionnelles et 2/3 volontaires.

La substance la plus souvent en cause est la deltaméthrine. 100 cas concernent une association pyréthrines + organophosphorés avec des signes cliniques principalement en rapport avec les organophosphorés.

En cas d'exposition professionnelle les premiers signes d'intoxication surviennent après un délai de 4 à 6 heures et comprennent : prurit, sensation de brûlure au niveau du visage, vertiges.

Après ingestion, on note 10 minutes à 1 heure plus tard : épigastalgies, nausées, vomissements. L'intoxication systémique se traduit par des vertiges, céphalées, nausées, anorexie, fatigue, fasciculations musculaires, troubles de la conscience, convulsions, dyspnée, cyanose, OAP. L'évolution de ces intoxications est en général favorable. Les rares décès étaient dus à un traitement inapproprié en particulier en cas d'association aux organophosphorés.

## **Les paresthésies dues aux Pyréthrinoides effet central ou local ?**

*Wilks M.F, Stenardship Department, Zeneca Agrochemicals.*

Elles sont surtout observées après contact cutané, sont très variables d'un sujet à l'autre, sont principalement localisées au niveau du visage et surviennent 1 à 2 heures après le début de l'exposition. Elles disparaissent spontanément en 24 heures. Il n'y a pas d'effet à long terme connu.

Ces paresthésies sont dues à un effet local direct au niveau des terminaisons nerveuses cutanées et constituent un signe d'alarme en cas d'exposition importante.

## **Traitement des intoxications par les pyréthrines :**

*Bateman D.N. Scottish Poisons Information Bureau Edinburgh.*

En cas de paresthésie : l'application d'une pommade à la vitamine E pourrait être efficace ; en cas d'intoxication sévère : le traitement est uniquement symptomatique.

**Françoise FLESCHE**

## *LE DOSSIER : Le Méthanol*

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** <sup>1</sup>

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 → trou osmolaire (méthanolémie 1 g/l → 31 mosm)
- résorption rapide (< 15 minutes, pic plasmatique atteint en 30-60 minutes)
- diffusibilité → 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 → formaldéhyde
  - ♦ rapide  
ACDH → acide formique → folates → 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 → cécité)

Éléments 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 → bradypnée → 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 <sup>2</sup>

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 Rantson 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 (cf. page n°8) 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*<sup>2</sup>, *A. Hassoun*<sup>3</sup>,  
*M. Jadoul*<sup>4</sup>, *P.Mahieu*<sup>1</sup>

### 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 µmol/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 µmol/l.

Ttt : Rp/Ethanol + hémodialyse

- J2 : oligurie à urines foncées, cylindres pigmentés,
  - CPK 435 UI/l,
  - myoglobine urinaire 600 ng/ml
- J5 : créatinine 848 µmol/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<sup>2</sup>

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 (cf. page 8) 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 Tourtchaninoff<sup>1</sup>, Ph; Hantson<sup>2</sup> &  
P. Mahieu<sup>1</sup>**

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 électro-physiologique bien défini au stade aigu, elle est liée aux concentrations en bicarbonates, formates et méthanol. Un index de fonctionnement global du cortex cérébral (IFGC)  $\geq 3$  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 (cf page n°8) illustre les mécanismes probables de la neuropathie optique toxique

<sup>1</sup>*Clinique Saint-Luc*

<sup>2</sup>*Département des Soins Intensifs*

<sup>3</sup>*Laboratoire de Toxicologie*

<sup>4</sup>*Service de Néphrologie*

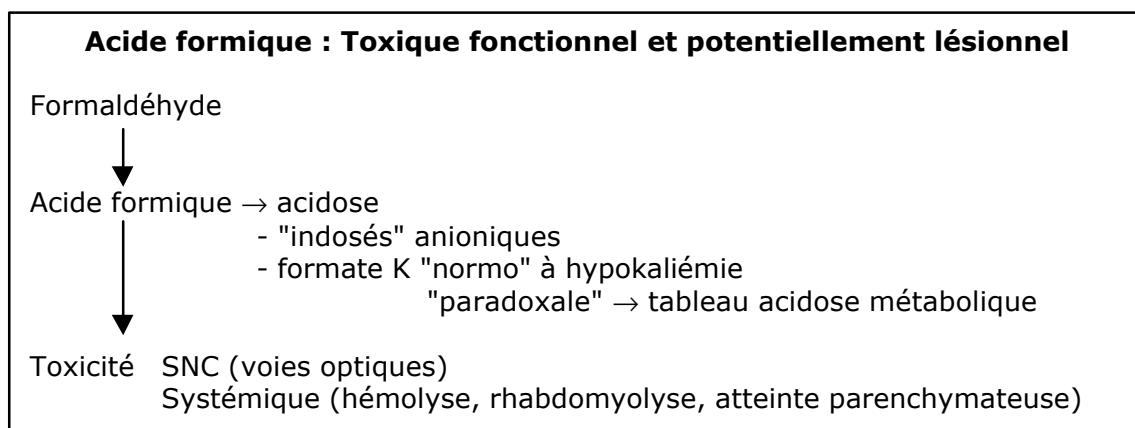
<sup>5</sup>*Unité d'Exploration Electrophysiologique  
du Système Nerveux  
Bruxelles, Belgique*

## **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 2<sup>ème</sup> édition de l'ouvrage «les intoxications aiguës», Arnette 1999.

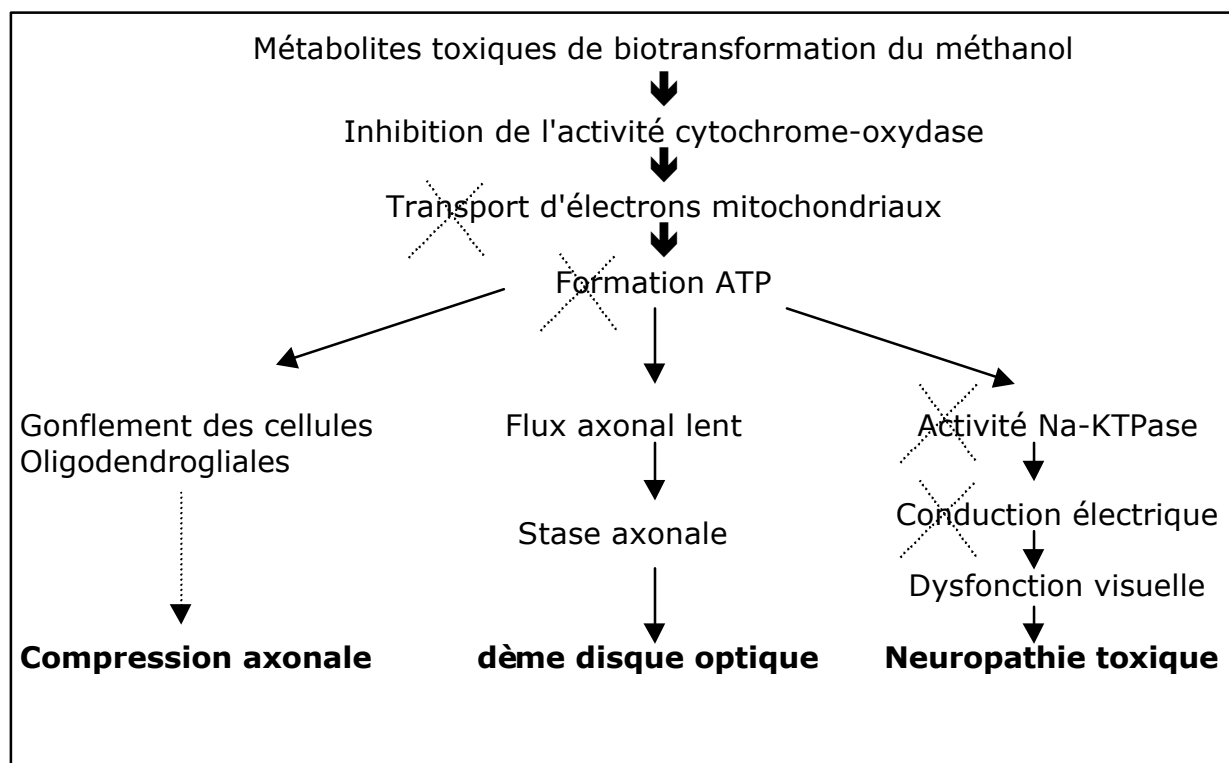
**Tableau I : Processus de formation et toxicité de l'acide formique**



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





# NOTES DE LECTURE

**L'acide dimercaptosuccinique** n'est pas un traitement efficace de l'intoxication chronique par l'arsenic. Dans la mesure où l'élimination urinaire d'arsenic se normalise en quelques jours à 3 ou 4 semaines après l'arrêt de l'exposition, on pouvait s'en douter. C'est confirmé ! (*Mazumder et coll. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1998 ; 36 : 683-690*).

Après l'ingestion de 6000 mg **d'indinavir** (Crixivan®), un homme de 47 ans n'a présenté qu'une somnolence, des sensations vertigineuses, des paresthésies des extrémités, des nausées et des vomissements. Il a été traité par administration de charbon activé et perfusion de sérum salé isotonique (200ml/heure). Les auteurs pensent que l'hyperhydratation peut avoir prévenu la précipitation d'indinavir dans l'arbre urinaire qui est un accident fréquent à dose thérapeutique (*Buckhart et al. J. Toxicol. Chim. Toxicol. 1998 ; 36 : 747*).

La toxicité pour l'homme de beaucoup de produits phytosanitaires est mal connue. Une publication récente rapporte une série de 6 cas d'intoxication aiguë par **Arsenal®**, qui est une préparation herbicide constituée de sel **d'isopropylamine d'imazapyr**, de tensioactifs et d'eau. Les troubles observés étaient principalement digestifs (vomissements, brûlures chimiques). Dans 3 cas sévères, ils étaient associés à une acidose métabolique, à une dépression du système nerveux central et à une pneumopathie d'inhalation. Il n'est pas certain que l'imazapyr lui-même soit responsable des troubles observés. L'isopropylamine pourrait suffire à les expliquer (*Lee et al, J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1999 ; 37:83-89*).

Au cours des 5 dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'exposition professionnelle ou environnementale à **l'arsenic** augmentait significativement le risque de diabète. Une publication récente montre que ce risque est indépendant de celui de dermatite arsenicale (hyperkératose, hyperpigmentation ou dépigmentation), la complication la plus fréquente de l'intoxication chronique. (*Rachman et coll., Occup. Environ. Med. 1999, 56 : 277-281*)

Aucun des chélateurs usuels n'est un traitement efficace de l'intoxication chronique par le **cadmium**. Certains d'entre eux aggravent les effets néphrotoxiques du métal. Une étude vient de montrer que, chez le rat, la toxicité rénale du **cadmium** était prévenue par la co-administration de **N-acétylcystéine** et que les lésions tubulaires produites par 5 semaines de traitement par le cadmium guérissaient lorsque l'arrêt de l'exposition était suivi de l'administration répétée de **N-acétylcystéine pendant 9 semaines**. (*Shaikh et al. Toxicol. Lett. 1999 ; 104 : 137-142*)

Une étude cas-témoin danoise vient de montrer que le risque de **cancer testiculaire** était significativement élevé chez les hommes sans enfant et chez ceux qui avaient moins d'enfants que le nombre attendu à leur âge). C'est une observation importante car certaines études ont par ailleurs montré une augmentation constante de la fréquence des cancers testiculaires chez les hommes jeunes au cours des dernières décennies, alors que d'autres travaux montraient, parallèlement, une altération progressive de la qualité du sperme humain. Ce nouvel article est un argument supplémentaire en faveur de facteurs étiologiques communs et environnementaux. (*Moller et Skakkebaek, Br. Med. J. 1999 ; 318 : 559-562*).

Les intoxications par les **dérivés organiques du mercure** sont rares. Trois nouveaux cas viennent cependant d'être rapportés. Les 3 intoxiqués sont des travailleurs qui produisaient de l'acétate mercurique par oxydation du mercure métallique et réaction de l'oxyde mercurique avec l'acide acétique. Il y a probablement eu formation de mercure organique par production accidentelle d'acide peracétique, capable de réagir avec le mercure inorganique pour former du méthylmercure. Deux des malades sont morts de leur intoxication. Le diagnostic a, dans les 3 cas, été évoqué tardivement. L'auteur rappelle à cette occasion qu'un ratio mercure sanguin/mercure urinaire supérieur à 1 doit faire évoquer une intoxication par le mercure organique ; ce rapport est généralement inférieur à 0,5 chez les individus exposés au mercure inorganique (*Magos, Arch. Toxicol. 1998 ; 72 : 701-705*).

Bien que sa dénomination usuelle ne le laisse pas paraître, le **diglyme** est un éther de glycol. C'est l'éther diméthylrique du diéthylène glycol. Il est employé dans de nombreuses préparations commerciales d'usage courant (peintures, vernis, colles ...). Sa toxicité pour l'espèce humaine n'a fait l'objet d'aucune publication, mais les données expérimentales disponibles montrent qu'il est dépresseur médullaire et toxique pour les organiques lymphoïdes, qu'il bloque la spermatogenèse à un stade précoce et qu'il est tératogène (*Valentine R et coll. Fd. Chem. Toxicol. 1999 ; 37 : 75-86*). Sa toxicité est donc semblable à celle du méthylglycol ; elle est quantitativement moins marquée.

**Robert GARNIER**

## NOUVEAUX OUVRAGES

**Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile** : 1999, 240 pages. Collection OPTION BIO - Elsevier éditeur, 23 rue Linois 75724 PARIS Cedex 15. Prix : 250 fr.

Ce livre vient de paraître, aux éditions Elsevier dans la collection Option Bio. Il a été coordonné par Patrick Mura, 1<sup>er</sup> vice-président de la Société Française de Toxicologie. Ouvrage original, il a pour but de préciser de façon scientifique, l'influence de ces substances sur l'aptitude à conduire un véhicule. Les auteurs se sont attachés à décrire les mécanismes d'action sur le système nerveux central, les effets consécutifs sur l'organisme et les moyens cliniques et biologiques actuellement disponibles pour mettre en évidence une conduite « sous influence » de ces produits psychotropes. Les législations dans les différents pays européens, les résultats d'études épidémiologiques effectuées en France et à l'étranger sont aussi exposés. Cet ouvrage, très utile aux experts, intéressera l'ensemble des toxicologues.

**Intoxications aiguës en réanimation** : 2<sup>e</sup> édition 1999. 615 pages. Sous la direction de V. Danel et P. Barriot. Arnette éditeur. Prix : 590 F

Depuis la 1<sup>ère</sup> édition publiée en 1993, de nombreux domaines de la toxicologie médicale ont évolué et de nouvelles intoxications sont apparues. Tous les chapitres du livre ont donc été revus en fonction des données actuelles.

De nouvelles thérapeutiques ont été validées, certains traitements ont été abandonnés, quelques indications thérapeutiques ont été précisées ces dernières années. Ainsi par exemple, la place de l'épuration digestive dans la prise en charge d'une intoxication a changé, l'envenimation vipérine a maintenant un traitement bien codifié, de nouveaux antidotes et antagonistes sont disponibles ou en cours d'évaluation.

De nouvelles intoxications sont apparues et avec elles parfois de nouvelles entités sémiologiques. On peut citer par exemple la place importante prise par les antidépresseurs sérotoninergiques et la description plus complète maintenant du syndrome sérotoninergique. Certaines intoxications n'étaient pas abordées dans l'édition précédente : de nombreux chapitres ont été ajoutés ou complétés afin de couvrir au mieux l'éventail des situations rencontrées dans les services d'urgence et de réanimation. On peut citer ainsi les chapitres sur les insecticides, les herbicides, les rodenticides, les solvants, les anti-inflammatoires, les hypoglycémiantes, les anti-dépresseurs non tricycliques.

Certains chapitres ont été complètement remaniés, comme l'analyse toxicologique, l'ingestion de substances corrosives, les produits domestiques, les stupéfiants, l'inhalation de gaz toxiques, les champignons, les envenimations et intoxications par animaux.

## DATES A RETENIR

### Les Lundis Après midi de la STC

#### Paris, 8 novembre 1999

Après-midi 14h00 - 17h00 à l'hôpital Fernand Widal, amphithéâtre Claude Bernard, Paris

**Organisateurs** : Pr. H. Lambert & Dr J. Manel

### Les allergies alimentaires

- Histoire naturelle des allergies alimentaires :  
DA. Moneret-Vautrin (Nancy)
- Les formes à risque vital : angioedème laryngé, choc anaphylactique, asthme aigu grave :  
G. Kanny (Nancy)
- Aspects actuels de l'allergie alimentaire du nourrisson :  
Equipe St Vincent de Paul (Paris)
- Les allergènes alimentaires : apport de la biologie moléculaire :  
JM Wal (Gif sur Yvette)
- Réactions croisées pollens-fruits-légumes : importance actuelle :  
G Pauli (Strasbourg)

ENTREE LIBRE pour les membres de la S.T.C

**L'intérêt du sujet et la qualité des auteurs laissent espérer un large auditoire.**

### Prochains Congrès

#### Angers, 9 - 10 Décembre 1999

Congrès National de la **Société de Toxicologie Clinique** en partenariat avec la **SFTA** (Société Française de Toxicologie Analytique) et la **SFT** (Société Française de Toxicologie).

**Thème retenu** : Toxicologie des produits phytosanitaires.

**Organisation scientifique** : propositions de communications et inscription : **P. HARRY**  
Centre Anti-Poisons - Toxicovigilance  
CHRU, 4, rue Larrey - 49033 Angers Cedex 01.  
Tél: 01 02 41 48 21 21 - Fax: 02 41 35 55 07  
E-mail : centre-antipoison@chu-angers.fr

**Au cours de ce congrès, Assemblée générale de la STC, renouvellement partiel du bureau et remise du prix annuel de la meilleure publication d'un auteur francophone pour 1998.**

#### Amsterdam, 2 - 5 Mai 2000

20<sup>ème</sup> Congrès International de l'Association Européenne des C.A.P et des toxicologues cliniciens.

**Programme scientifique** : Aspects actuels des Toxicomanies en Toxicologie Clinique

**Organisation** : **J. Meulenbelt**, National Poisons Central Center. P.O Box 1, 3720 BA Bilthovens (NL).  
Tel : 31.30.250.8561 - Fax : 31.30.254.1511