

11- Toxicologie Ethanol, Méthanol, Ethylène Glycol

Ethanol

1 Généralités

- 1 % d'alcool v/v = 1g d'EtOH pur pour 100 mL (d=0,79)
- Baisse de l'alcoolémie de 0,15g/L/h

2 Epidémiologie

On estime à 5 millions le nombre de personnes ayant des difficultés médicales, psychologiques ou sociales en relation avec l'alcool # **10% !**

En France, la consommation excessive d'alcool est la 2ème cause de décès évitables.

L'alcool est responsable de 45 000 décès par an :

- > 16 000 sont dus à des cancers
- > 8 200 à des affections digestives
- > 7 600 à des maladies cardiovasculaires
- > 7 700 à des accidents et traumatismes

Au total, 14% des décès masculins et 3% de décès féminins sont dus à l'alcool.

3 Propriétés chimiques

- Formule brute : $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (->Faible MM)
- Liquide incolore, inflammable, odeur caractéristique
- Soluble dans l'eau et peu dans les graisses

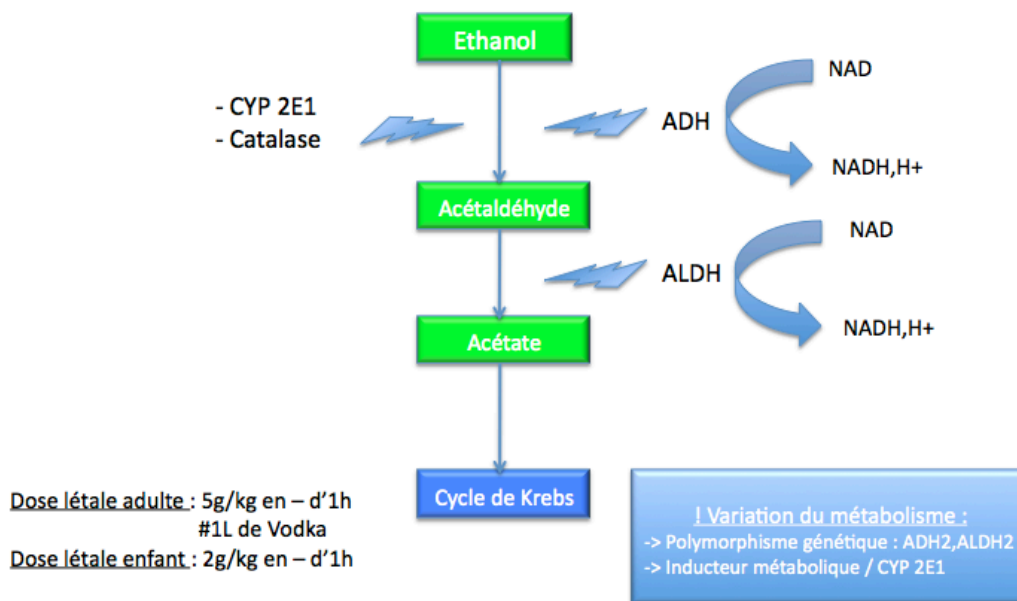
4 Etiologies

- Consommation excessive de boissons alcoolisées
- Consommation chronique
- 50g d'alcool pdt 10 ans -> cirrhose

5 Toxicocinétique

Absorption	-Digestive +++ (grêle) -Cutanée -Favorisée par le jeune, le CO2, vidange rapide
Distribution	Rapide
Métabolisation	Oxydation hépatique
Elimination	Rénale Pulmonaire Sueur
½ vie	

6 Mécanisme d'action toxique



7 Effets sur l'organisme

Dépresseur du SNC :

- Agoniste des Rc aux GABAa (inhibition du SNC)
- Inhibitions des Rc aux glutamate (excitateur)
- Action sur les Rc à a Dopamine et aux opioïdes
→ Activation du système limbique (plaisir et alcoolodépendance)

Désordres métaboliques :

- Hyperlactacidémie -> acidose, crampes...
- Carence en NAD -> Stéatose (β -oxydation)

Stress oxydant :

- Production de RLO
- Atteintes des lipides, protéines et ADN
 - ➔ Mort cellulaires, K

Action de l'acetaldéhyde :

- Liaison covalentes sur ADN, ARN et protéines

Complications

Complications digestives et ORL :

- **Manifestations hépatiques :**
Stéatose macrovésiculaire
Hépatite alcoolique
Cirrhose alcoolique (50g pdt 10 ans -> 50% Mortalité à 5 ans !!!)
➔ hémorragies digestives/varices, infections, Carcinome hépatocellulaire
- **Manifestations pancréatiques :**
PA ou chronique -> nécrose
Diabète, K
- **Manifestations oesophagiennes :**
RGO
Oesophagite ulcéreuse ou chronique
Varices oesophagiennes
K de l'œsophage
- **Manifestations de l'intestin grêle :** Hémorragie, diarrhée...
- **Manifestations gastriques :** gastrite, hémorragie

Complications neurologiques :

- **Fct de la dose :**
Psychostimulant si < 0,5 g/L
Désinhibant puis sédatif au delà
- **Syndromes de Wernicke et Korsakoff :**
Confusion, ataxie, paralysie oculomotrice, troubles végétatifs
Troubles de la mémoire, troubles cognitifs

- Delirium tremens et démence alcoolique (hallucinations)
- Epilepsie
- Encephalopathie
- Coma ethylique : Hypotonique, hypothermique

Complications CV :

- Cardiomyopathie
- Troubles du rythme
- HTA

Complications hématologique :

- Anémie macrocytaire
- Leucopénie
- Thrombopénie

Complications génitaux-urinaires :

- Atrophie testiculaire
- Aménorrhée
- Infertilité, avortements spontanés et répétés

Complications embryonnaire :

- Malformations crânio-faciales
- Retard de croissance global -> Nanisme
- Anomalies du SN
- Malformations d'organes

8 Diagnostic

8.1 Clinique

Intoxication aiguë = Ivresse :

- **Phase d'euphorie (< 1g/L) :**
 - ⇒ Excitation intellectuelle et psychique
 - ⇒ Baisse du contrôle de soi : Désinhibition -> Acte impulsifs
 - ⇒ Baisse de l'attention
 - ⇒ Perturbation motrice (maladresse)
- **Phase d'ivresse (1-2 g/L) :**
 - ⇒ Incoordination motrice
 - ⇒ Baisse des fcts intellectuelles, confusion mentales
 - ⇒ Baisse des réflexes et de l'acuité visuelle
- **Ivresse comateuse (2g/L) :**
 - ⇒ Coma calme (>3g/L)

- ⇒ Hypotonie, HypoT°
- ⇒ Fcts vitales ralenties (hypotension, hypoventilation)
- ⇒ Hypoglycémie
- ⇒ Mort par paralysie des centres respiratoires et cardiaques

Intoxication chronique = Alcoolisme :

A la clinique :

- Teint gris
- Tremblements fins (polynévrite), sueurs
- Anxiété, agitation, insomnie
- Troubles sensoriels (vision), nystagmus
- Confusions, convulsions
- Foie dur à la palpation, hépatomégalie
- HTA

Dépendance physique et psychique

Tolérance

Syndrome de sevrage :

- TREMBLEMENTS + sueurs, pâleur, anxiété, envie de boire
- HALUCCINATIONS + cauchemars, agitation, fièvre, délire
- EPILEPSIE ALCOOLIQUE
- DELIRIUM TREMENS (confusions profonde, mydriase, hyperT°, tachy...

8.2 Diagnostic biologique

NFS :

- ⇒ Anémie macrocytaire
- ⇒ Leucopénie
- ⇒ Thrombopénie

Bilan biochimique :

Troubles hépatiques:

- ⇒ ↑ Transaminases
- ⇒ ↑ γGT
- ⇒ Transferine désialylée

Troubles métaboliques :

- ⇒ Acidose métabolique (ac. lactique) et respiratoire
- ⇒ HyperK+, hyperosmolarité
- ⇒ Hypoglycémie
- ⇒ Hyperuricémie

9 Traitement

Intoxication aiguë :

- ⇒ Pas d'antidote
- ⇒ Ttt symptomatique (Tension, respiration)
- ⇒ Si coma éthylique -> NALOXONE® (/Rc opioïdes)

Intoxication chronique :

Ttt symptomatique :

Sevrage et ethylothérapie :

- ⇒ Préparation (Information, documentation)
- ⇒ Sevrage (ambulatoire, hospitalisation)
- ⇒ Consolidation (psychothérapie, ateliers...)

Cure de dégoût :

- ⇒ Disulfiram = ESPERAL® (bloque l'ALDH) -> Effet antabuse
- ⇒ Acamprosate = AOTAL® (agoniste GABA)
- ⇒ Naltrexone = REVIA® (antagoniste opioïde)

Autres médicaments :

- ⇒ Anxiolytiques, hypnotiques, ATD, Neuroleptiques
- ⇒ Vit B (rapparaion des gaines de myélines)

10 Toxicologie analytique

Sang :

- ⇒ Alcoolémie : Taux légal au volant = 0,5 g/L
- ⇒ Méthode de dosage d'oxydoréduction de Cordebard

Air expiré :

- Taux légal = 0,25mg/L d'air
- /Ethyloest = oxydoréduction du bichromate de potassium Jaune-> Vert
 - ➔ Parfois erroné -> pas de valeur juridique
- Ethylomètre = Détection IR

Recommandations OMS pour une consommation à moindre risque :

Consommations régulières :

- Femmes : pas plus de 2-3 unités d'alcool en moyenne par jour (moins de 14/semaine)
- Hommes : pas plus de 3-4 unités d'alcool en moyenne par jour (moins de 21/semaine)
- Au moins une fois par semaine sans boisson alcoolique

Consommations occasionnelles :

- Pas plus de 4 unités d'alcool en une seule occasion

Pas d'alcool dans les circonstances suivantes :

- Pendant la grossesse
- Pendant l'enfance
- Quand on conduit un véhicule
- Quand on conduit une machine dangereuse
- Quand on exerce des responsabilités qui nécessitent de la vigilance
- Quand on prend certains médicaments
- Dans certaines maladies aiguës ou chroniques (épilepsie, pancréatite, hépatite virale, etc.)
- Quand on est un ancien alcoolodépendant

Méthanol

1 Propriétés chimiques

- Formule brute : CH_3OH (->Faible MM)
- Liquide incolore, inflammable, odeur agréable, légèrement alcoolique
- Soluble dans l'eau
- Excellent solvant chimique
- Stable
- Oxydable en formaldéhyde et acide formique



2 Etiologies

Produits domestiques :

- Alcool à brûler (90% EtOH, 10% méthanol)
- Alcool dénaturé (Alcool + dénaturant)
- Alcool frelatés (alcool « maison »)
- Dissolvants

Produits industriels :

- Agents d'extraction
- Diluants de peintures
- Vernis, teintures, encres
- Colorants

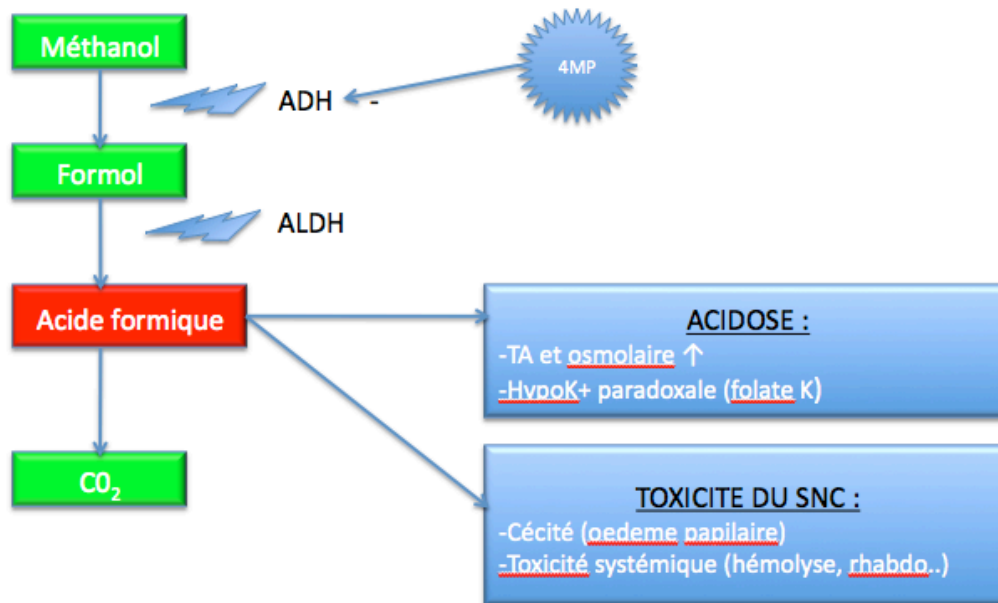
3 Toxicocinétique

Absorption	-Digestive -Pulmonaire -Cutanée
Distribution	Peu lié au PP Faible <u>Vd</u>
Métabolisation	Oxydation hépatique
Élimination	Pulmonaire Rénale
½ vie	- 20h en intox modéré - 30h en intox sévère

4 Mécanisme d'action toxique

Dose toxique : 10 – 15 ml pur

Dose létale : 1 ml/kg PO



5 Diagnostic

5.1 clinique

Acidose + Troubles visuels
URGENCE MEDICALE !!!

Phase aiguë :

Latence de 12 à 24h

Syndrome neuro-encéphalique :

- Trouble de la conscience, coma
- Céphalées

Signes digestifs :

- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Anorexie, faiblesse

Acidose métabolique :

- Hyperventilation, Kussmaul

Secondairement :

Atteinte de la vision et des couleurs :

- Oedeme papillaire et névrite optique
- Baisse de l'acuité visuelle
- Possible cécité définitive

Complications :

- Coma, convulsions
- Pancréatite aiguë
- Défaillance cardio-circulatoire
- SDMV
- Décès !

5.2 Diagnostic biologique

Acidose métabolique :

- ↓ pH, ↓HCO₃⁻, ↓pCO₂
- HypoK⁺ « paradoxale » (folate K⁺)
- Trou anionique > 20 mmol/L
- Trou osmolaire > 15 mosm/kg

Hyperglycémie

Examens complémentaires :

- Dosage de la méthanolémie et de ces métabolites
- Examens ophtalmologique

Le cas « classique » :

Roger qui a acheté du pastis « bon marché » ou Igor qui fabrique sa vodka frelaté dans sa cave.

Trouble neurologique + vision + acidose

6 Traitement et prise en charge

6.1 Traitement spécifique :

Ethanol IV 1g/L

-> surveillance de la glycémie et de la conscience

4 méthyl pyrazole (4MP) : dose de charge de 15mg/kg

-> Bien toléré

Acide THF : ↑ le catabolisme des folates

6.2 Traitement symptomatique :

- Intubation, ventilation assistée
- Anticonvulsivant
- Ttt de l'acidose : Alcalinisation (HCO₃)
- Ttt de la perte hydrique
- Folates pour limiter l'atteinte rétinienne

6.3 Traitement évacuateur

- Hémodialyse (si coma ou acidose non contrôlée)
- Lavage gastrique précoce (< 2h)
- Charbon inefficace !!!

7 Toxicologie analytique

Identification :

- Colorimétrique (K₂Cr₂O₇ ou KMnO₄)

Dosage :

- Méthodes colorimétriques
- CPG

!!! Répéter les dosages pour évaluer l'élimination du toxique !!!

Ethylène glycol

1 Propriétés chimiques

- Formule brute : $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2\text{OH}$ (->Faible MM)
- Liquide incolore, inodore, très hygroscopique, sirupeux, saveur chaude et sucrée
- Soluble dans l'eau, EtOH, ac. Acétique, glycérol, pyridine, aldéhydes...
- Insoluble dans l'éther, huiles, benzene
- Stable à T° ambiante
- Oxydable si T° élevée.



2 Etiologies

Produits domestiques :

- Antigels, liquide refroidissement.
- Détergents
- Assouplissant du linge
- Lave vitre

Produits industriels :

Agents de synthèse

Circuit hydrauliques

Agents plastifiants

Colorants

3 Toxicocinétique

Absorption	Digestive +++
Distribution	Faible <u>Vd</u>
Métabolisation	Oxydation hépatique
Élimination	Pulmonaire Rénale +++
½ vie	- 3h en intox modéré - 6h en intox sévère

IRA obstructive (2 à 3 j après)

- Précipitations de l'oxalate de Ca^{++} -> Calcul
- Atteintes tubulaires proximale et distale
- Anurie si forme grave

Complications :

- Cardiomyopathies
- Myopathies
- Signes neurologiques tardifs
- Atteintes des nerfs crâniens
- IRAp
- Décès

5.2 Diagnostic biologique

Acidose métabolique :

- \downarrow pH, \downarrow HCO_3^- , \downarrow pCO_2
- Hypo Ca^{++}
- Trou anionique > 20 mmol/L
- Trou osmolaire > 15 mosm/kg

IRA :

- Créat \uparrow
- Hématurie
- Protéinurie
- Oligourie/anurie
- Cristaux d'acide oxalique dans les urines
- Hyperglycémie
- Hyperleucocytose

Examens complémentaires :

Dosage de l'EG et de ces métabolites dans le sérum, urines ou liquide de LG

Le cas « classique » :

- >Roger qui se suicide en avalant le bidon de liquide de refroidissement
- >Albert l'alcoolique qui a bu le bidon d'antigel croyant que c'était du Curaçao
- >Bébé qui à vu un liquide bleu chaud et sucré et qui ça a plu^^, ou qui a été attiré par la peluche du bidon de CAJOLINE®

Trouble neurologique + acidose + IRA

6 Traitement et prise en charge

Traitement spécifique :

- Ethanol IV 0,6 g/kg -> alcoolémie de 1g/L
 - ➔ surveillance de la glycémie et de la conscience
- 4 méthyl pyrazole (4MP) : dose de charge de 15mg/kg
 - ➔ Bien toléré et action prolongé
- Vitamine B6 100mg/j : Transforme l'ac. Glyoxylique en glycine -> ↓ oxalate

Traitement symptomatique :

- Intubation, ventilation assistée
- Anticonvulsivant : Diazépam, clonazépam
- Ttt de l'acidose et de l'hypoCa⁺⁺ : Alcalinisation (HCO₃) et Ca⁺⁺
- Ttt de la perte hydrique

Traitement évacuateur

- Hémodialyse (si coma ou acidose non contrôlée), ou dialyse péritonéale
- Lavage gastrique précoce (< 2h)
- Charbon inefficace !!!

7 Toxicologie analytique

Identification :

- Colorimétrique (Cu⁺⁺)

Dosage :

- CPG avec détection à ionisation de flamme
- !!! Répéter les dosages pour évaluer l'élimination du toxique !!!