

# Intoxication au méthanol : étude toxicocinétique

## *Toxicokinetics study in four cases of methanol poisoning*

---

Wojciech PIEKOSZEWSKI<sup>(1)</sup>, Teresa MADEJ<sup>(2)</sup>, Stanislaw LATA<sup>(2)</sup>, Ewa FLOREK<sup>\*(3)</sup>

---

(1) Institut d'Expertise Légale, Krakow - POLOGNE

(2) Hôpital Départemental, Tarnow - POLOGNE

(3) Chaire de Toxicologie, Académie de Médecine, Poznan - POLOGNE

---

\* Auteur à qui adresser la correspondance : Ewa FLOREK, Chaire de Toxicologie, Académie de Médecine, ul. Dojazd 30, 60-631 Poznan - POLOGNE - Tél/Fax : +4861 847 20 81 - e-mail : eflorek@usoms.poznan.pl

---

(Reçu le 28 avril 2002 ; accepté le 30 mai 2002)

### **RÉSUMÉ**

Nous présentons une étude toxicocinétique chez 4 sujets intoxiqués au méthanol, traités par administration d'éthanol (dose totale allant de 505 g à 682 g) et hémodialyse. Les concentrations maximales de méthanol déterminées à l'admission étaient de 192 à 350 mg/l. Trois des quatre patients ont survécu. Le temps calculé de demi-vie du méthanol, influencé par l'administration d'éthanol et l'hémodialyse, était de 4,29 à 6,54 heures. Chez les patients qui ont survécu, le pH sanguin a été normalisé en 6 à 11 heures et la réserve alcaline en 4 à 12 heures. Le degré de réduction du pH, le trou anionique et le délai avant de commencer le traitement sont des facteurs pronostiques plus importants que la concentration de départ du méthanol.

### **MOTS-CLÉS**

Méthanol, désintoxication, hémodialyse, toxicocinétique.

### **SUMMARY**

The toxicokinetics of methanol were measured in four male patients poisoned by methanol, who were treated by ethanol (total doses of 505 up to 682 g) and hemodialysis. The concentration of methanol upon admission to the hospital ranged from 192 to 350 mg/L. For three patients the therapy was successful. The calculated biological half-life of methanol, influenced by administration of ethanol and hemodialysis, ranged from 4.29 to 6.54 hours. In the surviving patients, blood pH normalised after 6 - 11 hours and base excess after 4 - 12 hours. It can be concluded that the prognosis is better correlated with the blood pH, the anion gap and the delay before the beginning of therapy, than with the initial methanol concentration.

### **KEY-WORDS**

Methanol, treatment, hemodialysis, toxicokinetics.

## Introduction

En Pologne, la cause la plus fréquente d'intoxication au méthanol est la consommation d'alcool d'origine inconnue (1). Dans l'organisme, le méthanol est métabolisé en formaldéhyde et puis en acide formique qui est responsable de l'acidose métabolique observée dans la première période de l'intoxication. L'acide formique est éliminé de l'organisme par voie rénale et par transformation en dioxyde de carbone. Puis, la chaîne respiratoire étant défaillante, une accumulation de lactates peut avoir lieu. Il est généralement connu que l'éthanol, ainsi que le méthanol, sont métabolisés par le même système enzymatique – alcool déshydrogénase, l'éthanol ayant beaucoup plus d'affinité pour l'enzyme que le méthanol. Ce phénomène permet de traiter des patients intoxiqués au méthanol en leur administrant de l'alcool éthylique de façon à obtenir une concentration constante d'éthanol d'environ 1g/l (2, 3). Dans les cas graves, afin d'éliminer le méthanol, l'épuration par hémodialyse s'impose (3, 4).

La présente étude a eu pour objectif une analyse toxicocinétique chez quatre patients intoxiqués, traités par administration d'éthanol et par hémodialyse.

## Description des cas

Un soir, quatre hommes consomment ensemble environ un demi litre d'alcool d'origine inconnue. Dix à 36 heures après l'ingestion, les premiers signes d'intoxication méthylique sont apparus : troubles de la vision, troubles de la conscience et défaillance cardiovasculaire. Les sujets ont été admis à l'hôpital 16 à 63 heures après l'ingestion (tableau I).

Les gaz du sang et ionogrammes ont été réalisés pour tous les patients ainsi que les tests de fonction rénale et les examens toxicologiques (éthanol, méthanol). Les résultats des examens biochimiques sont présentés dans le tableau II. Les paramètres de fonction rénale étaient normaux chez tous les sujets sauf chez le patient H. J., chez qui nous avons observé une augmentation de la créatinémie de 50 %.

Tous les patients ont reçu de l'éthanol en intragastrique (dose totale de 505 g à 682 g en 30 à 36 heures) et une hémodialyse concomitante d'une durée de 18 à 21 heures a été réalisée.

Le retour aux valeurs normales des gaz du sang a été observé en 6 à 11 heures pour le pH et en 4 à 12 heures pour la réserve alcaline (chez le patient H. J., qui est décédé, les valeurs ne se sont pas normalisées).

## Examens toxicologiques

### Matériels et méthodes

Dans le cadre de l'étude toxicologique, l'éthanol et le méthanol ont été déterminés chez chaque patient. Les échantillons de sang de 2 ml (12 à 19 par patient) étaient prélevés régulièrement (durée totale 42 heures après l'admission). Le premier échantillon a été prélevé au moment de l'admission à l'hôpital.

La concentration de l'éthanol et du méthanol était déterminée au moyen de chromatographie en phase gazeuse avec injection d'espace de tête. (Perkin Elmer, AutoSystem XL avec un passeur d'échantillons HS 40). Afin de doser l'éthanol, nous avons prélevé 0,2 ml de sang et mélangé à 1,8 ml d'étalon interne (2-méthylpropanol 0,02 g/l). L'échantillon de sang était incubé pendant 22 minutes à 60° C. La séparation était réalisée sur colonne Carbowax 1500 en conditions isothermiques (température de 100° C). La température du détecteur à flamme ionisée était de 200° C.

Pour le dosage du méthanol, 0,5 ml de sang était mélangé à 0,1 ml d'étalon interne et 0,5 ml de carbonate de potassium saturé (5). Les autres paramètres de la méthode étaient identiques à ceux de la méthode de dosage de l'éthanol.

Les chromatogrammes étaient enregistrés et les résultats étaient calculés à l'aide du logiciel Turbochrom. Une courbe de calibration de 6 points préparée au préalable (0,1 – 4g/l pour l'éthanol, 0,1 – 500 mg/l pour le méthanol) était employée pour le calcul final. Les coefficients de variation pour le dosage d'éthanol (1g/l) et de méthanol (100mg/l) dans une même série étaient de 4,3 % et 5,1 %, et entre séries différentes de 4,9 % et 5,4 % respectivement. La limite de détection était de 0,05 g/L pour l'éthanol et 0,05 mg/L pour le méthanol et la limite de quantification était de 0,1 g/L pour l'éthanol et 0,1 mg/L pour le méthanol.

## Résultats et discussion

Les informations relatives à l'influence de l'éthanol sur l'élimination du méthanol chez les sujets non alcooliques sont en principe concordantes en ce qui concerne l'inhibition de l'élimination du méthanol par l'alcool éthylique et le mécanisme de cette interaction serait probablement lié à la plus grande affinité de l'éthanol pour l'alcool déshydrogénase. Cette interaction n'est toutefois pas aussi claire chez les sujets dépendants. Certains auteurs (6, 7) affirment que chez les alcooliques l'élimination du méthanol est également assurée par le système CYP2E1 (anciennement MEOS), dont l'activité est induite par l'alcool et qui ne

**Tableau I :** Age, présence d'alcoolisme chronique, délais des premiers symptômes et de consultation et durée d'hospitalisation des patients.

Patient	Age (années)	Alcoolique chronique	Délai survenue de premiers symptômes (heures)	Temps écoulé jusqu'à l'admission (heures)	Durée d'hospitalisation (jours)
W. J.	19	Non	10	16	10
J. M.	42	Oui	20	25	10
M. J.	25	Oui	24	53	8
H. J.	46	Oui	36	63	2 - décès

**Tableau II :** Examens biochimiques des patients intoxiqués.

	pH	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	Réserve Alcaline (mmol/l)	HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	PO <sub>2</sub> (mmHg)	O <sub>2</sub> (%)	Potassium (mmol/l)
Valeurs Normales	7,35-7,45	35-45	±2,5	22-26	85-105	85-100	3,5-6,5
W. J.	6,98	18	-27	4,1	88	86	8,6
J. M.	7,07	2,15	-24	4,4	68	86	5,28
M. J.	7,01	17	-26	4,2	115	93	6,34
H. J.	6,89	11	-31	2,2	88	86	6,1

peut être bloqué par l'éthanol. Il y a également des opinions contraires selon lesquelles le système MEOS ne participerait pas au métabolisme du méthanol ou bien que lui aussi serait inhibé par l'éthanol (8).

Pendant le traitement d'une intoxication aiguë, l'élimination du méthanol est influencée non seulement par l'alcool éthylique (ingéré ou administré dans un but thérapeutique), mais surtout par différentes méthodes d'épuration accélérée comme l'hémodialyse.

Dans la présente étude nous avons réalisé les examens toxicocinétiques chez quatre sujets présentant une intoxication aiguë, dont trois étaient des alcooliques chroniques. Au moment de l'admission à l'hôpital (16 à 63 heures après l'ingestion) l'éthanol n'a pratiquement pas été mis en évidence dans le sang des patients. (patient H. J. en avait 0,2 g/l) ; cependant la concentration du méthanol variait de 192 mg/l (patient M. J.) à 350 mg/l (patient J. M.). De l'éthanol a été administré aux patients et une hémodialyse a été pratiquée. Le profil pharmacocinétique du méthanol et de l'éthanol de chaque patient est présenté sur la figure 1. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau III.

Les modifications de concentration de l'alcool méthylique observées chez les patients se sont produites comme résultat des réactions de phase I. Ainsi, la détermination de la constante de vitesse de réaction est pleinement justifiée, ce qui est également cohérent avec les observations des autres auteurs (9, 10).

La durée de demi-vie du méthanol était plus importante que celle observée par Haffner (11) et d'autres auteurs (12, 13).

Ces auteurs n'ont pas démontré l'influence de l'éthanol sur la vitesse d'élimination du méthanol. Cependant; nos propres résultats (une élimination plus lente et plus longue) confirment les observations de Blizer (12), Gilg (8) et de Zuby (13) concernant la diminution d'épuration du méthanol par l'alcool éthylique. Les paramètres pharmacocinétiques du méthanol observés chez les sujets sont la résultante de deux processus : blocage du métabolisme hépatique du méthanol par l'éthanol et élimination plus rapide par hémodialyse, ce qui fait que les paramètres ainsi calculés sont difficiles à généraliser.

Le traitement instauré (administration d'éthanol et hémodialyse) a permis de sauver trois des quatre patients intoxiqués. Chez le patient H. J., malgré le traitement, il n'était pas possible de régler l'acidose métabolique ; il est décédé après deux jours d'hospitalisation.

Les cas décrits ci-dessus confirment le fait que dans l'intoxication au méthanol, le temps écoulé avant le début du traitement (63 heures chez le patient décédé) et le degré de diminution du pH (dans le cas du patient H.J. le pH était le plus bas - 6.89) et le trou anionique sont des facteurs pronostiques plus importants que la concentration du méthanol elle-même.

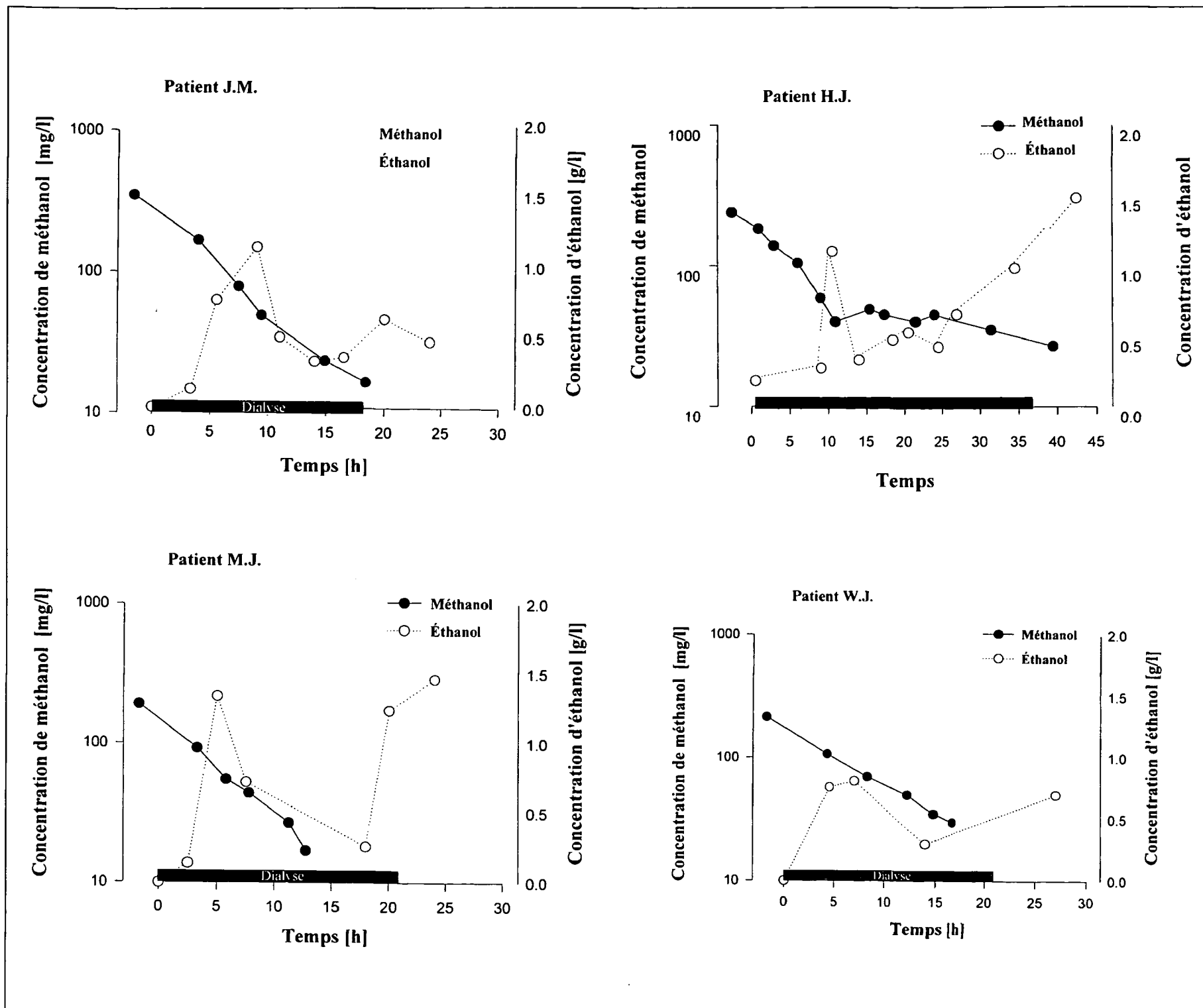


Figure 1 : Évolution de la concentration du méthanol et de l'éthanol.

Tableau III : Paramètres toxicocinétiques chez les sujets intoxiqués.

Patient	Surface sous la courbe Concentration/temps (mg/l/h)	Temps de demi-vie (h)	Constante de vitesse d'élimination (h <sup>-1</sup> )	Concentration du méthanol au moment de l'admission (mg/l)
W. J.	1975	6,54	0,106	215
J. M.	2319	4,39	0,158	350
M. J.	1260	4,29	0,162	192
H. J.	3715	5,76*/35,58#	0,120/0,020	240

\* pour la période 0-10 h

# pour la période 10-24 h

## Références

1. Pach J., Kamenczak A., Pach K., Marek Z., Winnik L. The evaluation of the threat of acute chemical compound poisonings among the adult inhabitants of Krakow in the years 1983 and 1993. *Przegląd Lekarski*. 1995 ; 52 : 243-248.
2. Jacobsen D., Jansen H., Wiik-Larsen E., Bredesen J.E., Halvorsen S. Studies on methanol poisoning. *Acta Medica Scandinavica*. 1982 ; 212 : 5-10.
3. Palatnick W., Redman L.W., Sitar D.S., Tenenbein M. Methanol half-life during ethanol administration: implications for management of methanol poisoning. *Annals of Emergence Medicine*. 1995 ; 26 : 202-207.
4. McCoy H.G., Cipolle R.J., Ehlers S.M., Sawchuk R.J., Zaske D.E. Severe methanol poisoning. Application of a pharmacokinetic model for ethanol therapy and hemodialysis. *American Journal of Medicine*. 1979 ; 67 : 804-807.
5. Zuba D., Chlobowska Z., Parczewski A. Analysis of volatile organic compounds in blood of people consuming alcoholic drinks by means of gas chromatography. *Problems Forensic Sciences*. 1998 ; 38 : 36-54.
6. Barz J., Sprung R., Freudenstein P., Bonte W., Nimmerichter A., Lesch O.M., Jacob B. Investigations on methanol kinetics in alcoholics. *Blutalkohol*. 1988 ; 25 : 163-171.
7. Musshoff F., Daldrup T., Bonte W., Leitner A., Nimmerichter A., Walter H., Lesch O.M. Ethanolunabhanige Methanolelimination bei chronischen Alkoholikeren. *Blutalkohol*. 1995 ; 32 : 317-336.
8. Gilg T. Methanol: Stoffwechsel bei kurzfristiger und chronischer Alkoholaufnahme und Stellewert als biochemischer Alkoholismusmarker. *Habilitationsschrift*. Munchen ; 1992.
9. Liu J.J., Daya M.R., Carrasquillo O., Kales S.N. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*. 1998 ; 36 : 175-181.
10. Wu A.H., Kelly T., McKay C., Ostheimer D., Forte E., Hill D. Definitive identification of an exceptionally high methanol concentration in an intoxication of a surviving infant: methanol metabolism by first-order elimination kinetics. *Journal of Forensic Sciences*. 1995 ; 40 : 315-320.
11. Hafner H.Th., Banger M., Graw M., Besserer K., Brink T. The kinetics of methanol in alcoholics and the influence of ethanol. *Forensic Science International*. 1997 ; 89 : 129-136.
12. Bilzer N., Penners B.M., Conrad A. Die Methanolkinetik bei chronischem Alkoholismus. *Blutalkohol*. 1991 ; 28 : 377- 392.
13. Zuba D., Piekoszewski W., Pach J., Winnik L., Parczewski A. Concentration of ethanol and other volatile compounds in the blood of acutely poisoned alcoholics. *Sous presse*.