UNIVERSITE DE LIMOGES Faculté de Médecine



ANNEE 1995



THESE NOTTA

L'INTOXICATION PAR L'ETHYLENE GLYCOL :

un accident industriel à caractère collectif

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 14 Novembre 1995

par

Corinne BASTIER

née le 14 janvier 1970 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur PIVA	PRESIDENT
Monsieur le Professeur DUMONT	JUGE
Monsieur le Professeur FEISS	
Monsieur le Professeur MERLE	JUGE
Monsieur le Docteur MARQUET	MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur NAUCHE	MEMBDE INVITE

Ex3 SiliP

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine



ANNEE 1995

L'INTOXICATION PAR L'ETHYLENE GLYCOL :

un accident industriel à caractère collectif

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 14 Novembre 1995

par

Corinne BASTIER

née le 14 janvier 1970 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur	PIVA	PRESIDENT
Monsieur le Professeur	DUMONT	JUGE
	FEISS	
Monsieur le Professeur	MERLE	JUGE
Monsieur le Docteur	MARQUET	MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur	JAUCHE	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)

OPHTALMOLOGIE

ALAIN Luc (C.S)

CHIRURGIE INFANTILE

ALDIGIER Jean-Claude

NEPHROLOGIE

ARCHAMBEAUD Françoise

MEDECINE INTERNE B

ARNAUD Jean-Paul (C.S)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

BARTHE Dominique (C.S) BAUDET Jean (C.S) HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE

BENSAID Julien (C.S)

CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE

BERNARD Philippe

DERMATOLOGIE

BESSEDE Jean-Pierre

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

BONNAUD François (C.S)

PNEUMOLOGIE

BONNETBLANC Jean-Marie (C.S) DERMATOLOGIE

HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

BORDESSOULE Dominique

PEDIATRIE

BOULESTEIX Jean (C.S) BOUQUIER Jean-José

CLINIQUE DE PEDIATRIE

BOUTROS-TONI Fernand

BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE

BRETON Jean-Christian (C.S)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

DICTION Scan Christian (

ANATOMIE

CAIX Michel
CATANZANO Gilbert (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

CHASSAIN Albert

PHYSIOLOGIE

CHRISTIDES Constantin

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,

COGNE Michel

IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre (C.S)

UROLOGIE

CUBERTAFOND Pierre (C.S)

CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE

DARDE Marie-Laure (C.S)

PARASITOLOGIE

DE LUMLEY WOODYEAR

PEDIATRIE

Lionel (C.S)

DENIS François (C.S)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DESCOTTES Bernard (C.S)

ANATOMIE

DUDOGNON Pierre

REEDUCATION FONCTIONNELLE

DUMAS Jean-Philippe

UROLOGIE

DUMAS Michel (C.S)

NEUROLOGIE

DUMONT Daniel

MEDECINE DU TRAVAIL

DUPUY Jean-Paul (C.S)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

FEISS Pierre (C.S)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S) PEDOPSYCHIATRIE

GASTINNE Hervé REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S) REANIMATION MEDICALE

GERMOUTY Jean PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE

LABROUSSE Claude (C.S)

LABROUSSE François

REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S) CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE LAUBIE Bemard (C.S) ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES

LEGER Jean-Marie (C.S) PSYCHIATRIE D'ADULTES

LEROUX-ROBERT Claude (C.S) NEPHROLOGIE

LIOZON Frédéric CLINIQUE MEDICALE A

MELLONI Boris PNEUMOLOGIE

MENIER Robert (C.S) PHYSIOLOGIE

MERLE Louis PHARMACOLOGIE

MOREAU Jean-Jacques (C.S) NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique CHIRURGIE INFANTILE

OUTREQUIN Gérard ANATOMIE

PECOUT Claude (C.S) CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

PERDRISOT Rémy BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

PILLEGAND Bernard (C.S) HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

PIVA Claude (C.S) MEDECINE LEGALE

PRALORAN Vincent (C.S) HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

RAVON Robert (C.S) NEUROCHIRURGIE

RIGAUD Michel

ROUSSEAU Jacques (C.S)

SAUTEREAU Denis

SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)

TABASTE Jean-Louis (C.S)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

TREVES Richard (C.S)

VALLAT Jean-Michel

VALLEIX Denis

THERAPEUTIQUE

NEUROLOGIE

ANATOMIE

VANDROUX Jean-Claude (C.S) BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

VIDAL Elisabeth (C.S) MEDECINE INTERNE

WEINBRECK Pierre MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Monsieur le Professeur Claude PIVA, Président du jury

Médecine légale

Médecin des hôpitaux

Chef de service

Doyen de la faculté de médecine

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury. Nous vous prions de croire en notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Daniel DUMONT

Médecine du travail

Médecin des hôpitaux

Tout au long de nos études médicales, nous avons apprécié la qualité de votre enseignement.

Nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Pierre FEISS

Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Anesthésiologiste des hôpitaux
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger notre thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Louis MERLE

Pharmacologie clinique Médecin des hôpitaux

Vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement et de l'étendue de vos connaissances.

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Nous vous prions de croire en notre profond respect.

A Monsieur le Docteur Philippe NAUCHE

Chef de service des URGENCES-SMUR de Brive

Nous te remercions vivement pour tes inestimables conseils tout au long de cette thèse,

Sans toi, elle ne serait encore qu'une ébauche.

Nous gardons un merveilleux souvenir des semaines passées dans ton service.

Par ce travail, sois assuré de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pierre MARQUET

Pharmacologie et toxicologie Médecin des hôpitaux

Nous vous sommes très reconnaissant pour l'aide précieuse que vous avez apportée à la réalisation de cette thèse.

Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A mes parents,

A toi Mémère, qui m'a donné l'énergie, l'élan et la force;
Sans ton dynamisme, j'aurais baissé les bras,
Sans ton amour, je ne serais pas là.
Et toi, Papa, je te remercie pour ton soutien précieux.
Recevez tout mon Amour.

A mes grands parents,

Vous qui m'avez quittée bien trop tôt,

Vous que je n'ai pas assez connus,

Chaque jour, résonne en moi cette mélodie :

« Mamy Blue »

Chaque jour, je vous sens près de moi.

Recevez toute mon affection.

A toi Cyril,

Toi qui a surgi, tel un beau prince, dans ma vie
Sans toi, je serais triste, loin d'ici,
Soleil de mon ciel gris, sans Toi, je ne serais rien
Tu m'as donné ton amour, je t'offre tout le mien.
Boum-Ta

A Carine et Christelle, les Nénettes,

Plus que des nièces, vous êtes mes deux soeurettes

Jamais loin de moi, vous n'êtes

Toujours proches dans mon coeur, les deux minettes!

Toute ma tendresse,

A Cathy, Claude, Odette, Pierrot, mais aussi à Jessica, ma filleule, et à toute ma famille que je ne peux citer mais que je n'oublie pas.

A Lili et Papy Guy,

Qui m'ont si gentiment accueillie, mais que je connais encore si peu. Recevez toute mon affection.

Aux bons moments passés avec vous,

Jojo, Nano, Hélène, Sophie, P.A., J.P., Bads.

Malheureusement, le temps nous éloigne peu à peu...

Toute mon amitié,

A Corinne et Anne-Laure, les deux lilloises que j'ai lâchement abandonnées, dans le « plat pays nordique ».

A Annie, Marie, Hélène, Louise, Cyrille.

Je remercie aussi,

Cathy, si douce

Florence, si gentille et si forte

et toute l'équipe du service des Urgences-SMUR de Brive,
qui m'ont tant appris pendant 18 mois.

Je vous offre mon amitié.

Enfin, je fais une caresse,

A Gaston, le lapin farceur dont les sottises ont rythmé les chapitres de cette thèse.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE: L'ETHYLENE GLYCOL

- I Caractères physico-chimiques
- II Utilisation de l'éthylène glycol et circonstances d'intoxication
- III Manifestations cliniques et biologiques
- IV Diagnostic positif
- V Traitement

<u>DEUXIEME PARTIE</u>: A PROPOS D'UNE INTOXICATION AIGUË COLLECTIVE A L'ETHYLENE GLYCOL

- I Circonstances d'intoxication et prise en charge médicale
- II Description des résultats cliniques et biologiques
- III Analyse et interprétation des résultats
- IV Conclusion

INTRODUCTION

L'éthylène glycol est principalement connu comme composant essentiel de l'antigel. Son intoxication aiguë est grave, pouvant être fatale. Les effets secondaires d'une ingestion massive ont été très souvent décrits dans la littérature, mais les complications liées à l'absorption répétée de doses minimes sont moins bien connues.

Or, le sujet de notre travail porte sur l'ingestion de faibles quantités d'éthylène glycol, répétée pendant plusieurs jours, et ce, chez un grand nombre de personnes.

Ainsi, nous ferons, dans un premier temps, une étude analytique de l'éthylène glycol, selon les données de la littérature, puis, dans un second temps, nous développerons notre observation personnelle et ses conclusions.

PREMIERE PARTIE

L'ETHYLENE GLYCOL

I - CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

I-1 - Formule (28, 41)

L'ETHYLENE GLYCOL appartient à la famille des glycols : ce sont des dialcools.

C'est le 1,2 ETHANE-DIOL, de formule chimique :

I-2 - Propriétés (4)

L'ETHYLENE GLYCOL est un liquide visqueux, de saveur chaude et sucrée, ce qui lui a valu le nom, aux Etats-Unis, de « SWEET-KILLER » (57).

- Il est: inodore
 - incolore
 - stable
 - non volatile
- Sa masse moléculaire est : 62,07
- Sa densité: 1,1135
- Sa solubilité: Il est soluble dans l'eau, l'alcool éthylique, l'acétone, l'acide acétique, la glycérine, la pyridine et les aldéhydes.
 - Il est peu soluble dans l'éther.
 - Il est insoluble dans les huiles, les graisses, les hydrocarbures halogénés.
- Il est peu inflammable.
- Son point d'ébullition à la pression athmosphérique est de 197,5°C.
- Son point de fusion est à 13°C.

- Il est très rapidement dégradé dans l'eau :

- en 3 jours à 20°C
- en 7 jours à 8°C

I-3 - Toxicocinétique et métabolisme

I-3-1 - Absorption

L'absorption de l'éthylène glycol peut se faire par trois voies différentes : orale, respiratoire ou cutanée.

- Par voie orale

L'ingestion de glycol est la circonstance la plus fréquemment observée.

L'absorption de l'éthylène glycol se fait au niveau de l'estomac et de tout le tractus digestif ; elle est rapide et presque complète.

Le pic sérique apparaît en 30 à 60 minutes. (5)

- Par voie respiratoire (19)

Une étude a été réalisée sur des volontaires sains, consistant à faire inhaler des aérosols enrichis d'éthylène glycol à des concentrations variables. Ainsi, il a pu être constaté :

1/ Une irritation des voies aériennes supérieures à partir de 188 mg/m³, soit 75 ppm.

2/ Une irritation intense et intolérable des yeux et de la bouche à partir de 308 mg/m³, soit 123 ppm.

Il est à noter que tous ces symptômes sont transitoires et qu'aucune lésion n'est retrouvée à moyen et long terme.

Une expérience chez le rat et la souris concernant la cinétique de l'éthylène glycol après exposition à des vapeurs ou des aérosols, a mis en évidence une très

faible absorption de 1,2 éthane-diol par l'arbre respiratoire. Le taux pouvant être responsable de toxicité, suite à une inhalation, est de 2 500 mg/m³ chez la souris.

En pratique, les personnes exposées à une inhalation d'éthylène glycol sont celles utilisant des produits contenant de l'antigel. Mais une étude réalisée sur des ouvriers chargés de dégivrer les ponts autoroutiers aux USA, avec une solution d'éthylène glycol concentrée à 50 %, a révélé que les concentrations du toxique dans les échantillons d'air, étaient très inférieures au taux minimal potentiellement toxique et très inférieures au taux pouvant être irritant.

- Par voie cutanée:

Une expérience chez le rat et la souris, étudiant le taux de passage transcutané, montre un faible taux d'absorption d'éthylène glycol allant de 5 à 16 % (19). Il y a donc, par cette voie, un risque moins important que par ingestion : il faut une dose de 3 549 mg/kg/j appliquée sur le revêtement cutané pour observer des effets toxiques. Dans de telles conditions, le pic plasmatique apparaît au bout de 9 heures.

Chez l'homme, une étude similaire a été réalisée, in vitro, sur des fragments de peau de cadavres, cryopréservés ; on observe alors un taux d'absorption assez important, mais la valeur de cette expérience a été plus ou moins remise en question puisqu'aucune étude n'a été faite sur peau saine. (19)

Quoiqu'il en soit, c'est la voie de contamination paraissant la plus fréquente de façon accidentelle et en médecine du travail, notamment lors de la vidange de radiateurs de voiture; mais au vu des résultats d'études chez l'animal (faible absorption et nécessité de doses très importantes pour un effet toxique), il y a, semble-t-il, peu de danger de contamination aiguë par cette voie. (19)

Donc, bien que la voie cutanée et la voie respiratoire soient les voies de contamination potentiellement les plus exposées, le risque de toxicité aiguë est majeur en cas d'ingestion. (19)

I-3-2 - Distribution

L'éthylène glycol se distribue rapidement dans l'eau totale de l'organisme (19); son volume de distribution estimé est de 0,4 à 0,8 l/kg (28).

L'éthylène glycol se fixe préférentiellement, chez le rat, dans les tissus suivants : reins > cerveau > rate > foie > muscles > tissus adipeux. (31)

En fait, l'éthylène glycol peut être retrouvé dans les cellules de tous les organes, dont le tissu cérébral car le produit passe la barrière hématoméningée. (31)

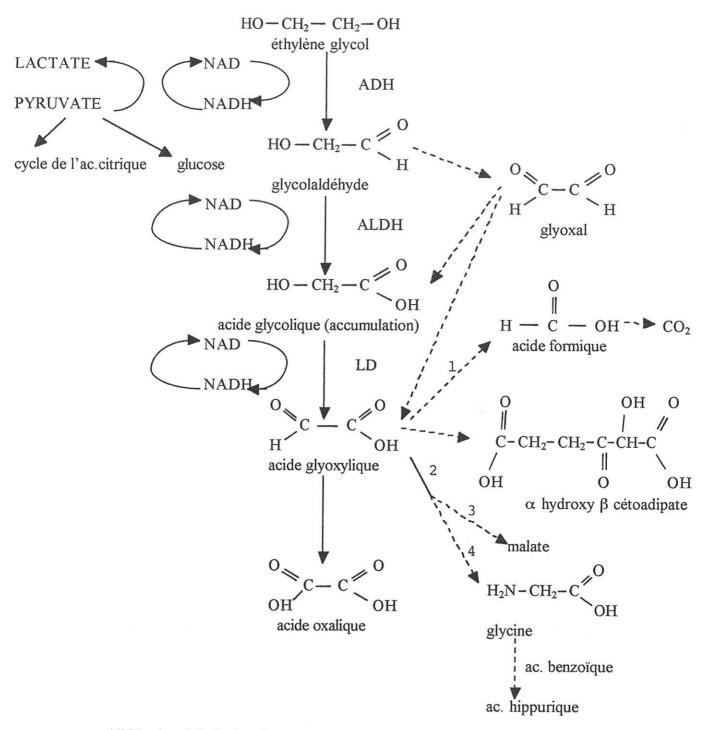
Après une distribution initiale de l'éthylène glycol dans le secteur plasmatique, responsable de l'augmentation de l'osmolalité, il existe une diffusion secondaire du toxique de part et d'autre des membranes cellulaires, permettant d'initier son métabolisme intracellulaire. Il existe également un phénomène de relargage du « stock » cellulaire vers le secteur vasculaire, expliquant un possible rebond du taux sérique après un traitement par épuration extra-rénale. (5)

I-3-3 - Métabolisme

La biotransformation de l'éthylène glycol débute au bout de 30 à 60 minutes après l'absorption. Elle se déroule au niveau du foie essentiellement, mais aussi du rein, initiée par une enzyme : l'alcool deshydrogénase (ADH), que l'on retrouve dans ces deux organes. (41)

L'éthylène glycol n'est pas toxique par lui-même mais par ses métabolites. On comprend donc que l'inhibition de l'ADH lève la toxicité de l'éthylène glycol.

Les différentes étapes de la dégradation sont (figure 1) : (41)



ADH: alcool deshydrogénase ALDH: aldéhyde deshydrogénase

LD: lacticodeshydrogénase ou acide glycolique deshydrogénase

NAD: nicotinamide adénine dinucléotide

1 : décarboxylase - 2 : transamination - 3 : thiamine dépendante - 4 : pyridoxine dépendante

Figure n°1: METABOLISME DE L'ETHYLENE GLYCOL

1/ L'éthylène glycol se transforme en glycolaldéhyde sous l'action de l'ADH; l'affinité de cette enzyme est 100 fois supérieure pour l'alcool éthylique d'où l'utilisation de ce dernier comme antidote afin d'éviter la formation des métabolites toxiques de l'éthylène glycol.

2/ Le glycolaldéhyde se dégrade en acide glycolique grâce à l'aldéhyde deshydrogénase (= ALDH).

3/ L'acide glycolique est le plus abondant de tous les métabolites ; il est très labile et peut être converti en de multiples produits (19). La voie de dégradation la plus commune est la conversion par une décarboxylase en acide formique après avoir été transformé en acide glyoxylique sous l'action de la lacticodeshydrogénase (19). En fin de chaine, l'acide formique est dégradé en dioxyde de carbone (= CO₂) mais aussi excrété dans les urines.

Finalement, l'acide glycolique est encore présent dans le sang après la métabolisation complète de l'éthylène glycol. Le dosage de ce métabolite peut aider à confirmer le diagnostic, à un stade tardif de l'intoxication.

4/ L'acide glyoxylique est un métabolite très labile in vivo et n'est trouvé qu'à faible concentration dans le plasma; il ne joue aucun rôle dans l'acidose. Son produit de dégradation majeur est l'acide oxalique, mais l'acide glyoxylique peut se transformer aussi très rapidement par d'autres voies accessoires, à savoir :

=> Une transaminase pyridoxine-dépendante le transforme en glycine; cet acide aminé conduit, en présence d'acide benzoïque, à la formation d'acide hippurique; or des cristaux d'hippurate ont pu être observés dans les urines ou les tissus d'intoxiqués à l'éthylène glycol; ils sont favorisés par la présence d'acide benzoïque dans certaines préparations d'antigels.

=> Il existe deux voies supplémentaires dépendantes d'autres

cofacteurs:

- celle dépendante du TPP : triphosphate de pyridoxal

- l'autre dépendante du FMN : flavine mononucléotide.

5/ L'acide oxalique : bien qu'il ne soit formé qu'en faible quantité, correspondant à environ 2,3 % de la dose d'éthylène glycol ingérée, il possède une importante toxicité par la formation de cristaux d'oxalate de calcium (19). C'est le deuxième métabolite le plus toxique dans la chaîne de dégradation du 1,2 éthane-diol.

6/ D'autres métabolites peuvent être retrouvés mais en plus faible quantité. Il s'agit de la glycine, l'acide hippurique, l'acide γ hydroxy-alphacetoglutirique et l'acide oxalomalique (19).

1-3-4 - Elimination

L'éthylène glycol inchangé s'élimine par les urines pendant quelques heures, provoquant une diurèse osmotique au début (41).

Son élimination se fait par filtration glomérulaire et réabsorption par le tube distal en suivant les mouvements de l'eau (28).

Sa clairance rénale est de 17 à 39 ml/min (28), soit une clairance voisine de l'urée, substance de poids moléculaire voisin.

La demi-vie spontanée de l'éthylène glycol est de 3 heures (5, 30) et s'allonge à 8,4 heures en cas d'insuffisance rénale, en l'absence d'antidote. Avec l'éthanol ou le 4-méthylpyrazole, la demi vie augmente à 11-17 heures (30). L'hémodialyse permet d'obtenir une demi vie plasmatique de 2,5 à 4,5 heures, et une clairance de l'éthylène glycol à 192 ml/min.

L'acide glycolique : il a un faible volume de distribution, 0,5 à 0,6 l/kg. La clairance urinaire de cet acide est plus importante que celle du glycol : elle a pu être évaluée à 87 ml/min (28), en présence d'insuffisance rénale modérée.

L'acide glycolique est retrouvé dans les urines, sous forme de sels, jusqu'à 34 à 44 % de la dose d'éthylène glycol ingéré (41).

La clairance de l'acide glycolique par hémodialyse a été évaluée à 254 ml/min.

L'acide oxalique éliminé inchangé dans les urines correspond à environ 2,3 % de la dose d'éthylène glycol ingéré (41).

Il existe également une élimination d'éthylène glycol par les voies aériennes supérieures, grâce à sa dégradation en acide formique, lui-même transformé en CO₂.

Ni le glycolaldéhyde, ni l'acide glyoxylique n'ont été retrouvés dans les urines (41).

Donc, on peut dire qu'il existe trois voies essentielles d'élimination du glycol (19). Il s'agit de :

- l'élimination urinaire d'éthylène glycol,
- l'élimination urinaire d'acide glycolique,
- l'élimination dans l'air expiré du dioxyde de carbone.

I-4 - Toxicité de l'éthylène glycol

I-4-1 - Manifestations toxiques

Il existe des différences de toxicité selon les expèces animales, en rapport avec leur aptitute à métaboliser l'éthylène glycol. Ceci est en fait dépendant de l'ADH. Par exemple, le taux de cette enzyme est plus élevé chez le rat mâle et le chat. Parmi toutes les espèces, l'homme est la plus sensible à l'éthylène glycol.

L'éthylène glycol a une faible toxicité par lui-même. La plus grande part étant due à ses métabolites hépatiques (29), puisque l'inhibition de l'ADH peut supprimer tout

effet toxique. Son rôle néfaste propre, est dû à son fort pouvoir osmotique, responsable d'une polyurie et d'une déshydratation globale. Une hypothèse a également été avancée, évoquant une inhibition de l'hormone antidiurétique, mécanisme aussi retrouvé dans l'intoxication éthylique. (28)

Parmi ses métabolites, l'acide glycolique et l'acide oxalique interviennent de façon primordiale dans la toxicité :

- L'acide glycolique est responsable de l'acidose métabolique et sa concentration plasmatique sera donc corrélée au trou anionique. (28)
- L'acide oxalique est le deuxième métabolite toxique : il précipite dans les tubules rénaux après formation de cristaux d'oxalates de calcium, responsable d'insuffisance rénale aiguë. (28)
 - L'acide glyoxylique n'interviendrait pas dans la toxicité.

Les lésions, retrouvées à l'autopsie d'intoxiqués par l'éthylène glycol de façon aiguë, sont les suivantes (48) :

- sur les reins : cristaux biréfringents d'oxalates de calcium précipités dans les tubules rénaux et nécrose corticale extensive,
- dans le cerveau : oedème cérébral et dépots d'oxalates de calcium,
- au niveau du foie : dégénérescence centrolobulaire avec ballonisation cellulaire,
- une congestion pulmonaire,
- des hémorragies de la muqueuse digestive et des surrénales.

Concernant la toxicité chronique (19), une étude a été menée sur des rats avec administration quotidienne, pendant deux ans, de 1 à 2 % d'éthylène glycol dans l'alimentation. On a pu retrouver les lésions suivantes :

- calcifications rénales : lithiase oxalique
- dégénérescence centrolobulaire hépatique.

I-4-2 - Dose toxique

- Chez l'enfant, la dose léthale moyenne (DL50) est de 1 ml/kg d'éthylène glycol pur.
- Chez l'adulte : la DL50 est de 1,4 ml/kg.

La dose toxique est estimée à 1 ml/kg bien que la dose minimale toxique soit difficile à apprécier.

En moyenne, pour un adulte de 70 kg, on dit que 100 ml (40, 57) suffisent pour entraîner le décès.

Le taux sérique minimum toxique a été fixé à 3,2 mmol/l mais des survies ont pu être constatées pour des taux aussi hauts que 104,8 mmol/l. (22)

Il faut savoir qu'une même dose d'éthylène glycol, mais administrée de façon fractionnée n'entraîne pas la même toxicité. En effet, une expérience sur les rats a montré qu'en les gavant avec une seule dose bolus, on observait plus de manifestations toxiques qu'en répartissant cette même dose sur plusieurs jours. (19)

II - UTILISATION DE L'ETHYLENE GLYCOL ET CIRCONSTANCES D'INTOXICATIONS

II-1 - Utilisation

Le quart de la production d'éthylène glycol est consacré à la fabrication d'antigels dans lesquels sa concentration peut atteindre 95 % (28). Son usage domestique est la principale source d'intoxication.

Il est également retrouvé :

- dans la fabrication industrielle de :
 - assouplissants,
 - différents produits de nettoyage, détergents,
 - lave-vitres (par un de ses dérivés : l'éther butyrique)
 - solvants de pesticides, de peintures, de plastiques,
 - parfums,
 - encres, teintures, fibres synthétiques,
 - liquide hydraulique de freins,
 - explosifs, condensateurs. (28)
- comme agent de déshydratation.

Aucune des utilisations industrielles n'a été rapportée comme cause d'intoxication en dehors des lave-vitres (41).

Il existe aussi un usage pharmaceutique mais qui est limité : il s'agit de topiques pour application cutanée ; ils ne doivent pas dépasser 5 % de concentration en éthylène glycol (41).

II-2 - Les circonstances d'intoxication

II-2-1 - Volontaires

Il s'agit le plus souvent de suicides, parfois de meurtres. A signaler d'ailleurs qu'il existe là un rôle médiatique important. En effet, un événement mettant en cause les journalistes, a été rapporté en Suède : en 1987, suite à deux intoxications mortelles, ayant fait la « une » des journaux, 30 suicides à l'éthylène glycol ont été répertoriés en 5 mois ; importance qui n'avait pas été constatée auparavant (18, 31, 41, 43).

On peut également classer dans ce chapitre une circonstance d'intoxication au glycol qui aurait pu entrer dans le cadre d'homicide, probablement involontaire, car les responsables ne devaient pas avoir conscience de la toxicité potentielle de l'éthylène glycol: il s'agit d'une addition frauduleuse de 1,2 éthane-diol, aux vins, jus de fruits, champagnes allemands et autrichiens en 1985. Mais fort heureusement, aucune manifestation toxique n'a été décrite.

Quelques cas d'intoxications meutrières ont été publiés notamment celui d'un nourrisson de 6 mois par sa baby-sitter. Intoxication confondue initialement avec un désordre métabolique héréditaire. (58)

II-2-2 - Involontaires

La principale cause d'accidents domestiques, en particulier chez les enfants, est une confusion avec une boisson sucrée après reconditionnement de liquide de refroidissement auto ou de lave-vitres dans des bouteilles plastiques (41).

L'accident peut être dû aussi à une méconnaissance du risque, en cas :

- d'ingestion d'antigel comme produit de substitution par un éthylique chronique (5)

- d'ingestion d'eau d'un radiateur de voiture en cas de grande pénurie (ce sont les voyageurs assoiffés en région désertique).

Il peut s'agir aussi de la contamination de l'eau courante, par le circuit de refroidissement d'un chauffage central ou d'un chauffe-eau, due à l'absence ou au défaut de la valve anti-retour mise en place sur le système. Cette circonstance d'intoxication rejoint notre observation personnelle, objet de cette thèse. (28, 41)

Une circonstance exceptionnelle a pu être rapportée ; il s'agit d'une erreur de préparation pharmaceutique. En 1990, une erreur de fabrication a remplacé le propylène glycol -solvant classique du sirop de paracétamol- par de l'éthylène glycol. En quatre mois, 47 petits Nigériens traités par paracétamol sont décédés. (48)

II-3 - Fréquence des intoxications

Des statistiques de 1992 révèlent 40 à 60 décès par ingestions d'éthylène glycol aux U.S.A. (57)

III - MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

III-1 - Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques décrites dans l'intoxication aiguë à l'éthylène glycol sont généralement classées en 3 stades, bien que récemment certains auteurs (54) les aient classées en 4 stades, le dernier regroupant les signes neurologiques tardifs et prolongés.

III-1-1 - Stade I

Le premier stade débute 30 minutes à 12 heures après l'ingestion ; les signes cliniques sont essentiellement dus à l'éthylène glycol lui-même, et pour une faible part à ses métabolites en voie de formation. (40)

On note une nette prédominance de la dépression du système nerveux central mais il existe aussi une symptomatologie digestive et des anomalies métaboliques. (40)

Les signes neurologiques

A ce stade, l'intoxication simule une alcoolisation aiguë mais sans odeur caractéristique de l'haleine. (54) Cependant, dans le doute, il faudra toujours contrôler l'éthanolémie avant de débuter tout traitement antidotique. (28)

Donc, un patient intoxiqué par l'éthylène glycol peut présenter :

- ébriété, confusion, agitation ou torpeur,
- céphalées, dysarthrie (41), hypo ou hyper-réflexie (40),
- tremblements, ataxie (40, 57)
- tétanie (22) ou myoclonies (en rapport avec l'hypocalcémie habituelle ou liée à une myosite par dépôts d'oxalates de calcium pouvant aussi se retrouver au stade suivant),
 - dépression, hallucinations, état maniaque (18, 40),

- syndrome méningé, convulsions, coma (53, 57),
- troubles de la mémoire (58),
- nystagmus (41), ophtalmoplégie, paralysie d'autres nerfs crâniens, baisse de l'acuité visuelle (3, 58), hypoacousie (4), vus également à un stade tardif : stade IV (12, 53),

- oedème papillaire, hypertension intracrânienne en rapport avec une inflammation méningée et parenchymateuse, riche en exsudats neutrophiles périvasculaires et dépôts de cristaux d'oxalates de calcium (53).

La dépression du système nerveux central est quasi constante, mais elle peut manquer lorsque la dose d'éthylène glycol ingérée est très faible, ou lorsque les prises sont échelonnées dans le temps. (41)

Les mécanismes toxiques de l'éthylène glycol sur le système nerveux ne sont pas bien connus mais on sait que le toxique passe la barrière hématoméningée (31) et peut donc avoir une action toxique directe sur les neurones. Une étude expérimentale (18), faite sur culture de cellules nerveuses, montre une dégénérescence neuronale et une baisse du nombre de cellules cholinergiques en présence de glycol ; l'action de l'éthylène glycol est dirigée électivement contre les cellules neuronales acétylcholinestérases positives (AchE \oplus) ; l'éthylène glycol a donc un effet cholinomimétique au niveau de la synapse, qui pourrait expliquer la survenue de convulsions et des états euphoriques. Mais ces convulsions pourraient également relever de l'hypocalcémie.

Les signes digestifs (28, 40) sont très souvent observés :

- nausées (41),
- vomissements (41),
- douleur abdominale à type de crampe,
- hématémèse parfois (5)

Les signes métaboliques (28)

L'effet osmotique de l'éthylène glycol est responsable de la soif et de la polyurie pouvant se compliquer de déshydratation intracellulaire avec hypernatrémie.

III-1-2 - Stade II

Il comprend les manifestations de la 12ème à la 24ème heure après l'ingestion, manifestations liées à la toxicité des métabolites de l'éthylène glycol.

Les manifestations cardiopulmonaires : elles sont prépondérantes.

- * La toxicité cardiaque s'exprime par : (46)
 - une tachycardie sinusale,
 - une arythmie par fibrillation auriculaire,
 - une extrasystolie ventriculaire,
 - un allongement de l'espace QT, expliqué par l'hypocalcémie habituelle,
 - une hypo ou hypertension,
- un collapsus, un état de choc, un arrêt cardiorespiratoire en cas d'ingestion massive. L'analyse anatomopathologique retrouve alors une dégénérescence des cellules myocardiques avec myosite par inclusion de cristaux d'oxalates de calcium. (22)
 - * L'atteinte pulmonaire se manifeste par :
 - un oedème cardiogénique (28, 41)
 - une tachypnée ou dyspnée de Kussmaul, reflet de l'acidose métabolique,
- un oedème pulmonaire lésionnel sans qu'aucune explication véritable n'ait pu être donnée ; mais lors d'autopsies, il a été observé des cristaux d'oxalates de calcium et des hémorragies pleuroparenchymateuses.

Un oedème lésionnel peut aussi se voir après inhalation du contenu gastrique chez le sujet comateux, mais ceci n'est pas spécifique de l'intoxication.

L'atteinte musculaire (28)

Des myoclonies, des contractions tétaniques peuvent encore se voir à ce stade, en rapport avec la myosite et/ou l'hypocalcémie.

Les signes digestifs (57)

Ils peuvent persister après la 12ème heure.

C'est à ce stade que le risque majeur de décès existe, par les complications cardiopulmonaires. (28)

III-1-3 - Stade III

Il regroupe les signes cliniques de la 24ème à la 72ème heure après l'ingestion.

L'insuffisance rénale aiguë (5,46)

C'est le grand risque de ce type d'intoxication. Il s'agit d'une tubulopathie aiguë anurique par précipitation de cristaux d'oxalates de calcium. On peut observer :

- une oligurie puis une anurie qui font suite à la polyurie osmotique du premier stade (41),
- des douleurs lombaires (41),
- une protéinurie (41),
- une hématurie le plus souvent microscopique,
- une élévation de l'azotémie et de la créatininémie (41).

Son évolution est imprévisible :

- régression complète
- anurie persistante pendant quelques mois,
- insuffisance rénale chronique.

Les lésions histologiques retrouvées sont (5) :

- des cristaux intratubulaires sans autre anomalie au début, alors que la fonction rénale est conservée et qu'une protéinurie existe isolément ;

- au stade d'insuffisance rénale : des dépôts cristallins obstructifs, prédominant dans le tube contourné proximal avec une dégénérescence de l'épithélium tubulaire ; ces lésions s'accompagnent de tubulorrhexis (interruption des tubules rénaux) en rapport avec une ischémie corticale focale.

Au total, on observe l'association de plusieurs lésions :

- lésions obstructives,
- nécrose tubulaire,
- phénomènes ischémiques focaux.

Des complications hématologiques (41)

Il a été décrit une observation de pancytopénie d'origine centrale, apparue au 3ème jour d'une intoxication à l'éthylène glycol, traitée par hémodialyse : anomalie sanguine réversible en 2 mois. Cette manifestation ne peut pas être totalement imputée à l'éthylène glycol car le patient était sous phénytoïne, cependant le glycol était fortement soupçonné car la reprise du traitement médicamenteux n'a pas déclenché de nouvelle pancytopénie.

La myopathie (5)

La myosite par dépôts d'oxalates de calcium peut persister tardivement.

Les complications visuelles (41)

ont été observées dans différents cas d'intoxication à l'éthylène

glycol:

- oedème papillaire,
- altération dégénérative rétinienne,
- mydriase aréflexique,

- rare cécité, qui pourrait être due à la formation d'acide formique : le mécanisme toxique est identique à celui de l'intoxication au méthanol.

III-1-4 - Stade IV (4, 12, 53)

Certains auteurs ont défini récemment un stade IV regroupant les signes neurologiques apparaissant de façon retardée.

En effet, des observations rapportent des paralysies de nerfs crâniens apparues 1 à 2 semaines après l'ingestion d'éthylène glycol ; tous les nerfs crâniens peuvent être atteints (paralysie faciale, hypoacousie, anisocorie, dysphagie, ataxie). Dans toutes ces observations, les patients avaient consommé plus de 100 ml d'éthylène glycol, étaient traités de façon variable par alcool, hémodialyse ou dialyse péritonéale.

L'évolution fut variée avec :

- régression complète en plusieurs mois (7 mois),
- régression incomplète,
- décès.

Le mécanisme d'action de la toxicité de l'éthylène glycol sur les nerfs crâniens est inconnu ; il doit certainement être d'origine multifactorielle.

Un premier mécanisme a pu être mis en évidence, lors d'autopsies où ont été découverts des dépôts de cristaux d'oxalates de calcium sous arachnoïdiens, au niveau du nerf facial et du nerf auditif.

Un deuxième mécanisme est basé sur un déficit en vitamine B6. En effet, la pyridoxine est un cofacteur de détoxification de l'éthylène glycol, transformant l'acide glyoxylique en glycine. Or des neuropathies dégénératives ont pu être observées chez des animaux (des rats) intoxiqués et carencés en vitamine B6. Donc, on pourrait penser qu'un

33

tel déficit vitaminique favorise la toxicité neurologique mais dans les différentes

observations humaines, le déficit en vitamine B6 n'a pu être retrouvé.

Concernant la prévention de ces signes neurologiques, il semble que

l'hémodialyse avec correction de l'acidose métabolique et des désordres hydroélectroly-

tiques ne prévienne pas ces séquelles nerveuses. De même, on ne sait pas si la

supplémentation par vitamine B6, ou le traitement précoce d'inhibition métabolique par

l'éthanol, a un effet sur l'apparition de la neuropathie.

III-2 - Les manifestations biologiques

III-2-1 - Equilibre acido-basique et osmolalité

L'acidose métabolique

L'acidose métabolique à trou anionique élevé est un signe biologique

précoce dans l'intoxication à l'éthylène glycol.

Le trou anionique reflète les anions indosés ; son élévation signe la

présence de protéines chargées négativement, autrement dit l'accumulation d'acides

organiques dans le sérum. Il se calcule de la façon suivante :

 $Ta = Na^{+} - (Cl^{-} + HCO_{3}^{-}) = 12 + / - 2 \text{ mmol/l } (54)$

ou

 $Ta = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) = 16 + / - 2 \text{ mmol/l} (41)$

avec: Ta: trou anionique

- ions en mmol/l

Différentes étiologies peuvent être évoquées devant une acidose

métabolique à trou anionique élevé (54) :

- insuffisance rénale,
- acidose lactique,
- acidocétose diabétique, alcoolique ou de jeûne,
- intoxications à : éthanol, méthanol, propanol, éthylène glycol acide acétylsalicylique ethers de glycol paraldéhyde, metformine.

Dans l'intoxication à l'éthylène glycol, le trou anionique s'explique par l'accumulation plasmatique de l'anion glycolate qui représente 96 % (28). Ainsi, on peut déduire le taux d'acide glycolique du trou anionique (54). Si toutefois, une hyperlactacidémie est observée au cours de l'intoxication, les millimoles de lactates peuvent être soustraites du trou anionique pour connaître le taux d'acide glycolique (25, 37).

Le trou anionique peut être normal au tout début de l'intoxication, avant l'initiation de la métabolisation du toxique en acide glycolique. De même, la coingestion d'éthanol peut retarder l'apparition d'acidose en inhibant l'ADH et allongeant le délai de mise en route du métabolisme.

L'acidose métabolique à trou anionique augmenté est un bon signe d'orientation vers une intoxication à l'éthylène glycol; cependant, il a été rapporté un cas, en février 1994, d'une intoxication à trou anionique normal et absence d'acidose métabolique (44). Il s'agissait d'une jeune femme de 25 ans, schizophrène, ayant ingéré une grande quantité d'éthylène glycol associé à 2,4 g de carbonate de lithium. De cette façon, la baisse du pH observée habituellement était compensée par l'alcalinisation liée au sel de lithium. En effet, le carbonate de lithium est un précurseur d'ions bicarbonates qui tamponnent l'acidité liée à la présence d'acide glycolique (44).

Une observation un peu similaire a été faite lors d'une intoxication associée aux bromures ; le mécanisme est différent du cas cité ci-dessus car, ici, aux mesures photométriques de chlorures, se sont ajoutés les bromures, créant ainsi une fausse

hyperchlorémie modifiant le calcul théorique du trou anionique. Donc, dans ce cas précis, le trou anionique était normal mais il persistait tout de même une acidose métabolique. (41)

L'osmolalité

Tout comme il existe un trou anionique, on peut évaluer un trou osmolaire (To) qui représente les osmoles indosées.

On le détermine ainsi :

To = osmolalité mesurée (OM) - osmolalité calculée (OC) en mOsm/kg H_2O

L'osmolalité sanguine est mesurée sur un prélèvement sanguin simple. L'osmolalité calculée peut être rapidement estimée selon la formule suivante :

$$OC = 2 [Na^{+}] + GLUC/18 + Usg/2,8 + (alcoolémie/4,6)$$
 (22)

ou

$$OC = 2 [Na^{+}] + [K^{+}] + GLUC/18 + Usg/2,8 + (alcoolémie/4,6) (49)$$

avec:

- GLUC : glycémie en mg/dl

- Usg: urémie en mg/dl,

- alcoolémie en mg/dl

- [Na⁺] : natrémie en mmol/l

- [K⁺] : kaliémie en mmol/l

Ces deux formules compliquées peuvent être simplifiées en :

$$OC = |Na^{+}| \times 2 + 10$$
 (28, 41)

L'osmolalité calculée normale est comprise entre :

280 et 295 mOsm/kgH2O

Le trou osmolaire normal est de 10 mOsm/kgH₂O

L'augmentation du To permet d'affirmer la présence dans le plasma d'une molécule ayant un effet osmotique. Il peut s'agir du : mannitol, glycérol, éthanol, éthylène glycol, acétone, isopropanol. (54)

Etant donné que l'éthanol a un propre pouvoir osmotique, il faudra toujours mesurer l'alcoolémie en cas de suspicion d'intoxication à l'éthylène glycol et avant de débuter tout traitement antidotique. (28) Ainsi, après avoir éliminé les osmoles qui reviennent à C₂H₅-OH, le To est le reflet de la concentration d'éthylène glycol et la relation entre éthylène glycol et To est linéaire. (41) On peut appliquer l'équation suivante :

To x 6.2 = concentration d'éthylène glycol en mg/dl (44)

ou

To = concentration d'éthylène glycol en mmol/l (22)

Comme le To reflète la présence d'éthylène glycol dans le plasma, on peut constater son élévation au début de l'intoxication puis sa diminution jusqu'à normalisation au fur et à mesure que le toxique est métabolisé; ses métabolites n'ayant pas d'activité osmotique.

Intérêt de ces deux dosages

Il a été montré que l'élévation combinée du trou anionique et du trou osmolaire, dans une acidose métabolique, est un marqueur sensible d'intoxication au méthanol ou à l'éthylène glycol, ce qui sera un facteur déterminant pour la décision thérapeutique. (1)

Dans une telle circonstance, on limitera tout retard thérapeutique, en débutant un traitement antidotique par éthanol, voire par 4-méthylpyrazole, tous deux actifs dans ces deux types d'intoxications. On confirmera ensuite le diagnostic par détermination sérique du toxique.

III-2-2 - Les autres perturbations biologiques

- Une hypernatrémie peut être constatée dans les premières heures, due à la polyurie osmotique, et responsable de deshydratation intracellulaire. (41)
- L'hyperkaliémie est commune, liée certainement à un transfert cellulaire du fait de l'acidose.
- L'hypocalcémie est un peu tardive, à partir de 12 à 36 heures ; elle traduit la formation d'oxalates de calcium.
- Une hyperleucocytose à prédominance neutrophile et une hyperglycémie sont fréquentes en cas d'ingestion massive ; elles sont surement d'origine adrénergique. (44, 58)
- Quelques cas d'hypoglycémie ont pu être constatés (avant tout traitement par éthanol), mais il est difficile de l'attribuer de façon certaine à l'éthylène glycol, car il s'agissait de personnes porteuses d'autres pathologies, en particulier infectieuses. (48)
- L'altération de la fonction rénale. Il apparaît dans un ordre croissant : protéinurie, leucocyturie et/ou hématurie, puis élévation des taux sériques d'urée et de créatinine au stade III.
- Des anomalies du liquide céphalorachidien ont été détectées au premier stade de l'intoxication, à savoir :
 - aspect trouble ou hématique du liquide,
 - élévation de la protéinorachie,
 - augmentation de la pression,
 - cytologie variable. (46)

IV - DIAGNOSTIC POSITIF

Suite à la forte présomption d'intoxication à l'éthylène glycol (ou au méthanol), devant une acidose métabolique à trou anionique et trou osmolaire élevés, il est nécessaire de prouver la présence du toxique dans l'organisme.

IV-1 - Mise en évidence de l'éthylène glycol

Il existe plusieurs techniques d'ordre soit qualitatif, soit quantitatif.

IV-1-1 - Test qualitatif (56)

Il s'agit d'un examen basé sur la recherche de fluorescence à la lampe de Wood. En effet, une substance fluorescente est additionnée à certaines préparations commerciales d'antigel (substance bleue), au départ dans le but de repérer plus facilement les fuites de radiateur d'automobile. Cette substance est ajoutée à un taux de $20~\mu g/ml$. Elle a une fluorescence verte à la lampe de Wood.

La fluorescéine, une fois absorbée, se dépose dans les tissus et est éliminée par le rein.

Ainsi, en 1990, il a été proposé un test diagnostic de dépistage de l'intoxication à l'éthylène glycol par antigel : il s'agit d'exposer les urines du malade aux ultra-violets à la lampe de Wood. Pour cela, il faut utiliser des tubes en verre et non en plastique, en raison de la forte fluorescence naturelle des récipients à analyse d'urine.

Mais il faut savoir que la fluorescence peut disparaître en solution acide à pH = 4,5 et sa demi-vie est de 4,25 heures avec un pic sérique en 120 minutes après ingestion.

Ce test, non invasif et rapide, peut être fait sur les urines mais aussi sur la peau et le liquide gastrique.

Cependant, il faut rester prudent dans l'interprétation des résultats car il peut exister :

1/ des faux positifs : quand d'autres produits avec une certaine fluorescence sont aussi ingérés tels que la carbamazépine, les carotènes, les métabolites urinaires des benzodiazépines.

2/ des faux négatifs :

=> Si l'urine est collectée moins de 4 heures après l'ingestion d'éthylène glycol, le test est négatif puisque la fluorescéine ne sera pas encore excrétée dans les urines alors qu'un taux sérique d'éthylène glycol pourra être détecté.

=> Si le pH du prélèvement à tester est acide < 4,5 la fluorescence disparaît. Ainsi, on doit mesurer le pH du prélèvement et le corriger si nécessaire avant de le passer à la lampe de Wood.

=> De même, on peut avoir de faux négatifs car la fluorescéine n'est pas ajoutée à toutes les préparations commerciales à base d'éthylène glycol; un examen négatif peut se voir alors que la personne a absorbé du glycol.

Donc, un test négatif n'élimine pas le diagnostic mais il s'agit d'une méthode rapide dans le cadre de l'urgence, facilement réalisable, avant un diagnostic final quantitatif. Mais en pratique, cette méthode est très peu employée, du fait de la sensibilité faible et surtout de son manque de spécificité.

IV-1-2 - Test quantitatif

Il existe des méthodes d'orientation et des méthodes analytiques. Les méthodes analytiques sont les plus fiables mais plus difficiles à mettre en oeuvre en urgence. Par contre, il y a des méthodes d'orientation faisant appel à un matériel disponible dans tout laboratoire.

Méthodes d'orientation (41)

* Méthode enzymatique : elle repose sur l'utilisation d'une enzyme, l'ADH, qui permet d'estimer un taux d'éthylène glycol mais il peut exister une interférence avec l'éthanol ou le méthanol.

C'est une méthode de dépistage ayant une grande valeur en cas de négativité mais demandant confirmation par un autre test, en cas de positivité ; elle assure de la présence d'un alcool, sans spécificité.

* Interférence de l'éthylène glycol dans le dosage des triglycérides : il s'agit d'un vieux test d'orientation, qui n'est plus employé. Il est cité à titre anecdotique.

Ces deux types de méthodes sont très rarement employés, bien que disponibles, dans tout centre hospitalier ; le diagnostic est affirmé par les méthodes analytiques.

Méthodes analytiques (41)

Ces techniques sont réalisables dans les centres hospitaliers équipés d'un service de toxicologie.

=> Chromatographie en phase gazeuse (2):

L'examen se fait sur un échantillon de sang et donne directement le taux d'éthylène glycol en mmol/l, sachant que la conversion en g/l est donnée par la relation

$$1 \text{ mmol/l} = 0.062 \text{ g/l} (28)$$

C'est la méthode de référence pour le dosage de ce toxique, applicable aux prélèvements sanguins et urinaires. Elle est assez spécifique en elle-même mais elle peut être couplée à la spectrométrie de masse pour confirmer le diagnostic et assurer une spécificité de 100 %.

A l'hôpital de Limoges, cette méthode a été améliorée récemment avec un protocole de réalisation rapide, de sorte que les résultats peuvent être obtenus en 10 à 15 minutes.

Donc, la chromatographie en phase gazeuse est la meilleure méthode de dosage de l'éthylène glycol même s'il peut exister des faux positifs : il peut y avoir parfois une interférence avec le propylène glycol, qui est un solvant de grande inocuité, et qui peut être trouvé à forte concentration dans des préparations parentérales de médicaments tels que la phénytoïne ou le diazépam. (54)

=> Spectométrie de masse :

C'est un test de spécificité maximale (100 %) éventuellement employé seul ou le plus souvent en complément de la chromatographie en phase gazeuse. Malheureusement, il s'agit d'une méthode lourde et coûteuse, disponible dans peu de centres hospitaliers.

IV-2 - Dosage des métabolites : l'acide glycolique

En fait, un seul métabolite a un intérêt d'être dosé : il s'agit de l'acide glycolique, en majeure partie responsable de l'acidose. Ainsi, une étude a montré que le taux d'acide glycolique est corrélé au trou anionique, au taux de bicarbonates mais surtout aux symptômes et au décès. (32)

Il existe deux méthodes de dosage:

- chromatographie en phase gazeuse
- méthode colorimétrique.

La méthode colorimétrique aurait de nombreux avantages (25) :

- La majorité des laboratoires pourrait faire ce dosage lors de suspicion d'intoxication à l'éthylène glycol.
 - Le dosage peut être fait en moins d'une heure après réception du prélèvement.
 - La méthode est spécifique de l'acide glycolique.

L'intérêt de ce dosage est d'une part qu'il est corrélé à la gravité de l'intoxication mais aussi qu'il peut être positif à un stade tardif alors que l'éthylène glycol est déjà métabolisé donc indétectable. (25)

Le taux est exprimé en mmol/l ; la conversion est donnée par la relation suivante :

1 mmol/l = 0.076 g/l

Mais, en pratique, ce dosage est exceptionnellement réalisé.

IV-3 - Cristallurie

La présence de cristaux d'oxalates de calcium dans les urines est un élément caractéristique de l'intoxication à l'éthylène glycol.

La cristallurie est une technique simple sur des urines fraichement émises, étudiées au microscope optique à lumière polarisée : ceci permet une étude morphologique des cristaux ; la lumière polarisée est nécessaire car la biréfringence est un caractère supplémentaire de leur reconnaissance. (5)

Ils peuvent apparaître dans les urines de 4 à 8 heures après l'ingestion, mais ne sont pas toujours présents. (30, 54)

Ils peuvent être de deux types:

=> <u>Forme</u> <u>monohydratée</u> : cristaux de whewellite qui ont une forme caractéristique hexagonale, symétrique, allongée, en forme d'aiguille, alors que chez le patient lithiasique, en dehors de toute intoxication à l'éthylène glycol, il présente une forme de sablier ou de bâtonnets à extrémités renflées.

La forme monohydratée peut être confondue avec les cristaux d'hippurate. (54)

=> <u>Forme</u> <u>dihydratée</u> : elle existe lorsque les urines sont très riches en oxalates et en calcium et a tendance à se transformer en moins de 24 heures en forme monohydratée thermodynamiquement stable.

Aucune explication n'a encore été trouvée mais une hypothèse retient l'idée que cette transformation pourrait faire intervenir la présence simultanée d'éthylène glycol,

d'acide glycolique et d'oxalates de calcium ou bien faire intervenir des différences de pH urinaire entre intoxiqué et patient lithiasique.

Donc, les deux formes de cristaux peuvent être observées au début de l'intoxication.

Il peut exister des faux négatifs en cas de traitement antidotique précoce ou en cas d'excrétion limitée lors d'insuffisance rénale aiguë.

Il peut exister aussi des faux positifs car une hyperoxalurie peut aussi se voir en cas de :

- hyperoxalurie primitive : oxalose
- hyperoxalurie secondaire:
 - . alimentation riche en oxalates (épinards, rubarbes, cacao, thé),
 - . dysfonctionnement de l'iléon terminal (maladie de Crohn, shunt jéjunoiléal),
 - . anesthésie au méthoxyfluorane,
 - . autres causes : prise excessive d'acide ascorbique déficit en vitamine B6 cirrhose, maladie de Klinefelter...(42)

De toute façon, une cristallurie négative n'élimine pas le diagnostic et elle devra être recherchée ultérieurement. (28)

V - TRAITEMENT

Le traitement repose sur l'évacuation digestive précoce, le traitement symptomatique, le traitement antidotique et l'épuration éventuelle. Ces différentes techniques seront mises en oeuvre en fonction du stade de l'intoxication.

Quoiqu'il en soit, c'est une urgence thérapeutique qui doit être prise en considération sans retard pour limiter la formation de métabolites toxiques.

V-1 - Evacuation digestive

V-1-1 - Les vomissements provoqués (16)

Les vomissements provoqués par le sirop d'IPECA sont contre-indiqués en raison de l'installation possible de troubles de la conscience avec risque d'inhalation, à moins qu'il ne soit administré immédiatement après l'ingestion, dans un délai de 30 minutes au plus (54).

V-1-2 - Le lavage gastrique (16)

Il peut être intéressant s'il est précoce, 1 à 2 heures après la prise du toxique (16). Il sera inutile au delà de 2 h30.

Bien entendu, il se fera sous couvert d'une intubation pour protéger les voies aériennes, en cas de troubles de la conscience.

V-1-3 - Le charbon activé (54)

L'éthylène glycol est très faiblement adsorbé par le charbon activé mais il est indiqué en cas de co-ingestion toxique ou médicamenteuse (16), à la dose de 50 g per os ou par la sonde nasogastrique.

V-2 - Traitement symptomatique

V-2-1 - Assurer les fonctions vitales

En cas de défaillance polyviscérale, les mesures de réanimation symptomatique classiques sont appliquées en association au traitement étiologique.

On pourra être amené à pratiquer une intubation et une ventilation artificielle, assurer un état hémodynamique correct...etc, traiter des convulsions fréquentes.

V-2-2 - Alcalinisation

Des perfusions de bicarbonate de sodium permettent de corriger une acidose métabolique sévère et de surcroit, en alcalinisant les urines, on augmente l'élimination urinaire d'acide oxalique et diminue l'apparition de cristaux d'oxalates. (5)

V-2-3 - Gluconate ou chlorhydrate de calcium (16)

L'un ou l'autre peut être employé en cas d'hypocalcémie symptomatique (tétanie...) mais il est fortement déconseillé à visée systématique car il pourrait favoriser la précipitation de cristaux d'oxalates de calcium.

46

V-2-4 - Hydratation (28, 29)

Une importante hydratation devra être assurée, de 6 à 8 litres par jour, si le traitement antidotique est mis en route seul, c'est-à-dire en dehors d'épuration extra-rénale et ce, en l'absence de toute altération majeure de la fonction rénale.

V-3 - Les antidotes

grêle.

Le but des différents antidotes est de stopper la dégradation de l'éthylène glycol en métabolites toxiques. Il existe des drogues inhibant le métabolisme (éthanol, 4-méthylpyrazole) et d'autres (thiamine et pyridoxine) ré-orientant la dégradation vers des métabolites moins toxiques.

V-3-1 - L'éthanol (6, 10, 33)

L'emploi d'éthanol dans le traitement d'une telle intoxication remonte à 1963, après les études de Peterson (50).

Propriétés de l'éthanol

C'est l'alcool éthylique de formule : CH₃ - CH₂ - OH

Les équivalences sont : 1 g/l = 22 mmol/l

L'absorption digestive se fait dans la première partie de l'intestin

Son catabolisme est hépatique : Il est d'abord oxydé en acétaldéhyde par l'ADH pour laquelle il a une affinité 100 fois plus grande que l'éthylène glycol (22) ; d'où son intérêt dans la thérapeutique de cette intoxication grâce à un mécanisme compétitif.

Mais le métabolisme de l'éthanol est très variable selon les individus et la vitesse d'oxydation peut être doublée chez l'éthylique chronique. Ceci explique l'emploi de doses thérapeutiques plus importantes chez l'alcoolique chronique.

Son effet dépresseur sur le système nerveux central apparaît assez précocément. Cette action narcotique se manifeste à partir d'une concentration de 0,6 g/l.

Utilisation comme antidote

L'alcool éthylique peut être employé dans les intoxications au méthanol, à l'éthylène glycol ou au di-éthylène glycol, qui sont tous trois des substrats compétitifs de l'ADH.

Les modalités d'emploi dans l'intoxication à l'éthylène glycol seront développées ci-dessous :

* Forme galénique:

Les préparations utilisées à l'assistance publique de Paris sont :

- . Alcool absolu en ampoules de 5 et 10 cm³
- . solution à 96° en ampoules de 10 cm³,
- . association d'éthanol à 33 % avec 0,5 g de glucosé dans une ampoule de $10~\rm{cm}^3$.

Il n'y a aucun problème de conservation.

* Administration:

Elle peut se faire par voie entérale ou parentérale.

L'administration per os ou par sonde gastrique peut être utilisée :

1/ lorsqu'on ne dispose pas d'alcool pur officinal,

2/ si le patient n'a pas reçu de charbon activé avant car il ralentit l'absorption de l'alcool,

3/ s'il n'y a pas de vomissement.

Dans ce cas, on utilise alors du whisky ou des eaux de vie, qui titrent à 40-45°, soit 320 à 360 g d'alcool/l.

La voie intra-veineuse est préférable car paraissant plus éthique et plus crédible auprès des patients qui pourraient mal accepter l'obligation de se trouver la main forcée, dans un état d'ivresse aiguë. Par ailleurs, il n'existe pas de contre-indication à cette voie d'administration, contrairement à la voie orale.

Ici, on utilisera le plus souvent les ampoules à 96° de 10 cm³ soit 7,68 g d'alcool par ampoule ou 768 g d'alcool par litre.

* La dose (46)

Il faut administrer des doses suffisantes pour obtenir une alcoolémie aux alentours de 1 g/l car le pourcentage de saturation de l'ADH par l'alcool est fonction de sa concentration sanguine.

pour un taux de 0,2 g/l, on note une saturation de 50 %, # pour un taux de 0,5 g/l, on note une saturation de 90 %, # pour un taux de 1 g/l, on note une saturation de 100 %.

Il faut donc assurer une alcoolémie assez élevée sans toutefois dépasser 1,3 g/l.

Les doses préconisées sont très légérement variables en fonction des auteurs, mais toutes ont fait preuve de leur efficacité. Nous citerons trois méthodes :

Selon CURTIN (22), il faut faire une dose de charge de 0,8 à 1 g/kg puis une dose d'entretien de 80 à 130 mg/kg/h

Selon JOUGLARD (41), on donne:

- une dose de charge de 1 ml/kg d'éthanol à 96°
 (soit 0,76 g d'éthanol par ml)
- une dose d'entretien de 0,1 à 0,3 ml/kg/h d'éthanol à 96°

Ce protocole rejoint le précédent mais module les doses d'entretien en fonction d'une assuétude éventuelle à l'alcool, en proposant :

- 0,1 ml/kg/h chez les non buveurs
- 0,2 m/kg/h chez les buveurs occasionnels

- 0,3 ml/kg/h chez les alcooliques.

Selon HARRY (28), sont recommandés:

- un bolus de 0,6 g/kg puis
- 66 à 154 mg/kg/h; la dose maximale étant pour les alcooliques.

Quelle que soit la dose proposée, les modalités d'administration sont les mêmes :

=> Par voie intraveineuse, l'alcool sera dilué dans du glucosé 5 % à une concentration de 5 à 10 % et le bolus sera administré en 20 minutes suivi immédiatement de la perfusion d'entretien. (22, 28)

=> Per os ou par sonde gastrique, l'alcool sera dilué au tiers dans une boisson sucrée.(41, 52)

Prenons comme exemple un adulte de 75 kg non alcoolique, pour lequel on calcule une dose de charge de 0,6 g/kg puis une dose d'entretien de 90 mg/kg/h. Le traitement sera de 45 g d'alcool en bolus (soit 6 ampoules de 10 cm³ d'alcool à 96°, diluée dans du glucosé 5 % ou 140 cm³ de whishy à 40° dilué au tiers dans du jus d'orange). Le relais sera pris par une dose d'environ 7 g/h (soit en moyenne 1 ampoule de 10 cc à 96° par heure ou 20 cc de whishy à 40°).

Lors de l'administration du traitement antidotique en cours d'hémodialyse, il faut tenir compte du fait que l'éthanol est facilement dialysable, c'est-à-dire que 9 à 10 g d'alcool par heure peuvent être épurés pour un débit de dialyse à 200 cc/h, donc pour maintenir une éthanolémie efficace, il faudra apporter 16 à 20 g d'alcool/h chez un adulte, pendant une épuration. (6)

* La surveillance du traitement

Pendant le traitement d'entretien, la concentration sérique d'éthanol est ajustée par les dosages répétés, horaires au début, jusqu'à ce qu'un taux constant de 1 g/l soit obtenu. (45)

Il est impératif de surveiller la glycémie en raison du risque important d'hypoglycémie avec l'alcool, et ce d'autant qu'il s'agit d'enfants : on devra parfois, chez ces derniers, perfuser du glucosé hypertonique enrichi en potassium.

* Efficacité

Dans des conditions de blocage correct de l'ADH, la demi-vie de l'éthylène glycol passe de 3 à 17 heures. (22)

Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que le taux sérique d'éthylène glycol soit inférieur à 10 mmol/l, soit 62 mg/dl. (45) Pour certains auteurs (16), le traitement sera stoppé lorsque, en plus du taux d'éthylène glycol quasi nul (voire nul pour quelques-uns (22)), l'acidose métabolique aura complètement régressé. (16)

En général, si le traitement antidotique est isolé, il faut le poursuivre 2 à 3 jours, tandis qu'associé à l'hémodialyse, il est rarement supérieur à 24 heures. (46) Il faut, cependant, maintenir l'éthanol 12 heures après l'hémodialyse, car il existe un risque de relargage de stocks tissulaires d'éthylène glycol à la fin de l'épuration. (16)

* Indications (16, 22, 46)

Le traitement par éthanol doit être mis en route :

- dès que l'on soupçonne fortement une telle intoxication, sans attendre le résultat des dosages,
- ou lorsque l'on se trouve face à une acidose métabolique à trous anionique et osmolaire élevés (54),
- ou quand le taux d'éthylène glycol sérique est supérieur ou égal à 20 mg/dl (54).

* Inconvénients

L'éthanol a un rôle dépresseur sur le système nerveux central qui vient s'ajouter à l'effet de l'éthylène glycol pouvant ainsi aggraver les signes cliniques d'un patient déjà critique (6).

51

Il existe le risque d'hypoglycémie, majeur chez l'enfant, d'où la surveillance rapprochée des glycémies capillaires.

Ce traitement est veinotoxique, car même utilisé à des concentrations de 5 à 10 %, l'éthanol a un grand pouvoir osmotique, c'est pourquoi l'on est parfois obligé de recourir à la voie veineuse centrale (28, 52).

Des thrombophlébites peuvent apparaître, en partie liées à la veinotoxicité, ainsi que des gastrites hémorragiques lors de l'administration per os (28).

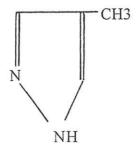
Acidose métabolique et hépatotoxicité ont été observées.

V-3-2 - 4-Méthylpyrazole (9)

C'est grâce à LI, en 1969, que l'effet de différents imidazolés, tel le pyrazole et des dérivés (comme le 4-méthylpyrazole) est montré in vitro sur l'ADH. Ce sont en fait des inhibiteurs compétitifs de l'oxydation de l'éthanol par l'ADH et par conséquent de l'oxydation de l'éthylène glycol. Le 4-méthylpyrazole est plus puissant et moins toxique que le pyrazole.

Formule

 $C_4 H_6 N_2$



Mécanisme d'action

Cette molécule forme un complexe avec l'ADH et augmente l'élimination rénale d'éthylène glycol sous forme inchangée.

Le blocage de l'enzyme est assuré pour un taux sérique de 4-méthylpyrazole à 15 mg/l. (29)

Elimination

1 % de la dose administrée est excrété sous forme inchangée dans les urines, le reste est totalement métabolisé.

Le 4-méthylpyrazole est dialysable.

Forme galénique

Il est fabriqué par la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. On

utilise:

- Par voie orale : la solution de chlorydrate de 4-méthylpyrazole
 ampoule de 20 ml = 100 mg de 4-MP
- Par voie veineuse : la solution de sulfate de 4-MP ampoule de 20 ml = 100 mg de 4-MP

Il se conserve à 4°C à l'abri de la lumière.

Il se périme au bout de trois ans.

Posologie

La dose optimale est encore mal définie, mais il est conseillé :

Par voie orale : une dose de charge de15 mg/kg

puis 12 heures après 5 mg/kg

puis toutes les 12 heures 10 mg/kg

Il faudra diluer les ampoules dans du jus de fruit car le produit a un goût désagréable.

Par voie veineuse : certains auteurs préconisent les mêmes doses que per os, au même rythme, mais d'autres donnent des doses dégressives toutes les 12 heures (28) et d'autres administrent 20 mg/kg en bolus puis 10 m/kg toutes les 12 heures (41).

Dans les trois cas, les doses seront perfusées sur 15 à 30 minutes. Contrairement à l'alcool, il n'y a pas de dilutions précises à respecter pour les perfusions.

Quelle que soit la voie d'administration, le traitement doit être poursuivi jusqu'à un taux sérique d'éthylène glycol indétectable. On observe la même efficacité, que ce soit per os ou intraveineux (54), à savoir, une augmentation de la demi-vie plasmatique du glycol jusqu'à 11 à 15 heures.

Avantages et inconvénients

- * Les inconvénients sont mineurs : on peut voir :
- une élévation transitoire des transaminases, non dose-dépendante, probablement liée à une toxicité directe et non à une hypersensibilité. Il semblerait que la courte durée thérapeutique abaisse le risque d'anomalies hépatiques (38).
 - une hypertriglycéridémie,
 - des nausées et vomissements à très fortes doses comme 50 à 100 mg/kg,
 - une élévation des CPK d'origine musculaire,
 - un rash cutané,
- une hyperéosinophilie mais dont l'imputabilité au 4-MP n'est pas certaine car aucune numération formule sanguine n'avait été faite avant la mise en oeuvre du traitement,
- ce traitement est bien entendu contre-indiqué en cas d'allergie connue aux pyrazolés.

* Les avantages:

- Le 4-MP est moins rapidement éliminé que l'éthanol et il n'a pas d'effet dépresseur du système nerveux central ; il serait donc préférable à l'alcool.

Indications

Il n'y a aucune incompatibilité d'administration entre le 4-méthylpyrazole et l'éthanol, mais le 4-MP ralentira le métabolisme de l'éthanol et donc son élimination.

Lorsque la fonction rénale est normale, le 4-MP pourrait être une bonne alternative à l'éthanol.

En cas d'altération de la fonction rénale, sa pharmacocinétique et son intérêt n'ont pas encore été démontrés.

Son mode d'administration lors de la dialyse n'est pas encore connu.

V-3-3 - Les autres antidotes

Thiamine et pyridoxine

L'utilisation de ces deux cofacteurs dans la dégradation de l'éthylène glycol, est discutée dans la littérature et leur emploi est recommandé empiriquement pour faciliter une autre voie de transformation en produits non toxiques comme la glycine (par la voie de la pyridoxine) (8) et l'acide malique (par la voie de la thiamine) (52).

Pour être efficaces, ces drogues doivent être administrées très tôt (46) à la dose de 100 mg, quatre fois par jour, pendant deux jours (52, 54).

Pour certains auteurs, ces méthodes sont considérées comme adjuvantes d'autres thérapeutiques.

1,3- butylèneglycol : un produit encore à l'étude (21)

Une étude expérimentale a été menée par COX en 1992, sur le traitement par le 1,3-butylèneglycol qui présente, lui aussi, plus d'affinité pour l'ADH que l'éthylène glycol.

Cette étude animale, sur des rats, montre que le 1,3-butylèneglycol agit par inhibition compétitive du métabolisme de l'éthylène glycol. On observe, qu'administré per os, à différentes doses, il est moins toxique que l'éthanol et l'éthylène

glycol; il n'a pas de signes dépresseurs du système nerveux central, ni de neurotoxicité, pas de néphrotoxicité, ni d'atteinte pulmonaire ni même de toxicité hépatique.

Il semblerait donc que le 1,3-butylèneglycol soit un meilleur antidote que l'éthanol (aucune étude n'a été faite versus 4-méthylpyrazole) mais il n'y a pas encore d'étude réalisée chez l'homme.

Par ailleurs, le 1,3-butylèneglycol semble induire un meilleur blocage du métabolisme de l'éthylène glycol car on peut voir, dans cette étude, pour des mêmes doses toxiques d'éthylène glycol, des taux urinaires du glycol plus élevés et des taux sériques de métabolites (acide oxalique et acide glycolique) moins élevés avec ce nouveau produit, qu'avec l'éthanol (pour des prélèvements effectués aux mêmes temps).

V-4 - L'hémodialyse

L'hémodialyse peut être un traitement de l'intoxication à l'éthylène glycol car ce dernier :

- a un faible poids moléculaire,
- n'a pas de fixation aux protéines plasmatiques,
- a un faible volume de distribution.

La clairance de dialyse de l'éthylène glycol est de 148 à 227 ml/min.

L'épuration permet de diminuer la demi-vie du toxique de 2,5 heures.

Par ailleurs, les métabolites sont aussi dialysables (acide oxalique et acide glycolique).

La séance d'hémodialyse doit être poursuivie au moins 8 heures pour épurer avec certitude l'éthylène glycol et ses métabolites car une séance trop brève pourrait favoriser un rebond de la concentration d'éthylène glycol et d'acide glycolique (28).

Pour la plupart des auteurs, le meilleur critère d'interruption de l'hémodialyse est une concentration d'éthylène glycol ou d'acide glycolique (à un stade avancé de l'intoxication) indétectable (28, 52) et pour certains, l'arrêt du traitement épurateur prend aussi en compte la disparition de l'acidose (52).

Le traitement antidotique par l'éthanol ou le 4-méthylpyrazole doit être poursuivi durant l'épuration et au-delà pour éviter un rebond du taux de toxique (22, 28).

Les indications de l'hémodialyse sont :

- une altération de la fonction rénale (28, 46),
- une acidose métabolique quelque soit le taux sérique d'éthylène glycol (16, 22, 41, 46, 52); certains donnent comme critère pH < 7,15 (45),
- un taux d'éthylène glycol de 30 à 50 mg/dl (16, 22, 41, 46, 52),
- autrefois, certains incluaient systématiquement toute intoxication massive mais l'apparition du 4-méthylpyrazole remet en cause cette indication (41).

VI - CONCLUSION

L'intoxication à l'éthylène glycol est grave et peut être fatale, c'est pourquoi diagnostic et mise en route thérapeutique précoces sont impératifs.

Elle doit être systématiquement soupçonnée devant une acidose métabolique à trous anionique et osmolaire augmentés, le traitement antidotique doit alors être débuté sans attendre les résultats des dosages toxicologiques.

C'est le retard à la mise en oeuvre des moyens thérapeutiques qui est le facteur essentiel de mauvais pronostic.

Par ailleurs, un effort de prévention devrait être fait en particulier afin de prévenir les ingestions accidentelles : de ce fait, il a été suggéré d'additionner une substance de goût amer, aux préparations contenant de l'antigel (57). Egalement, afin d'assurer un diagnostic rapide de présence d'éthylène glycol, il a été proposé d'ajouter, à tous les produits commercialisés contenant ce toxique, une substance fluorescente, facilement détectable, au niveau de la peau, du liquide gastrique ou des urines. Une telle substance est déjà présente dans les liquides pour radiateurs de voitures. (56)

DEUXIEME PARTIE

A PROPOS D'UNE INTOXICATION AIGUË COLLECTIVE A L'ETHYLENE GLYCOL

I - CIRCONSTANCES D'INTOXICATION ET PRISE EN CHARGE MEDICALE

I-1 - Histoire de la contamination

Le 18 octobre 1994 au matin, dans une entreprise de la ville de Brive, un employé vient trouver l'infirmière pour lui signaler que l'eau des robinets a un aspect étrange. Il lui dit : « L'eau paraît bleutée et a un goût légèrement sucré ». L'infirmière, inquiète, constate elle-même que toutes les sources d'eau potable d'un des bâtiments de l'usine, le bâtiment B, sont concernées. Après concertation avec le médecin du travail, l'alerte est donnée faisant couper toute l'alimentation en eau du bâtiment B : robinets et distributeurs automatiques de boissons sont mis hors service à 10 h. du matin. A ce moment là, la contamination de l'eau par de l'antigel est suspectée, car quelques jours auparavant, avait été effectuée une réalimentation du système de climatisation, en antigel ; de plus, l'aspect bleuté de l'eau en était assez évocateur.

Le bureau municipal d'hygiène de Brive est contacté pour réaliser des prélèvements d'eau, qui seront envoyés au laboratoire de toxicologie de Monsieur le Professeur MERLE, au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Limoges.

Les analyses ont confirmé la présence d'éthylène glycol. Les dosages quantitatifs par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse retrouvent les taux suivants :

- dans l'eau du circuit de refroidissement : 660 g/l, ce qui est tout à fait normal pour un liquide de climatisation,
 - dans le circuit d'eau potable du bâtiment B : 18 g/l à 10 h ; 7 g/l à 13 h.

Bien entendu, le médecin du travail n'a pas attendu ces résultats pour débuter le recensement des personnes potentiellement intoxiquées ; et ce d'autant plus, qu'après entretien avec certains, on apprend que l'eau des toilettes avait une coloration bleutée depuis quelques jours. Mais personne ne s'était inquiété, pensant que les agents de service

utilisaient un nouveau détergent. Ni l'eau, ni le café, ni les jus de fruits des distributeurs n'avaient un goût anormal ; personne ne s'était donc alarmé.

Dans les jours et semaines qui ont suivi, sont effectués des prélèvements d'eau quotidiens jusqu'à obtenir un taux nul d'éthylène glycol et le 5 décembre 1994, l'alimentation des circuits d'eau potable est à nouveau ouverte. Des analyses, faites courant décembre, confirment la disparition de toute pollution.

Une enquête, menée secondairement, semble montrer que la présence du toxique dans l'eau était due à une communication anormale entre le système de climatisation et le circuit d'eau potable.

En effet, lors de la vérification des installations, la jonction entre l'eau fournie par la compagnie des eaux (SAUR) et le circuit de refroidissement n'était pas conforme au règlement sanitaire départemental : en cas d'apport d'eau sur le circuit de refroidissement, un retour d'eau traitée était possible sur le réseau d'eau potable.

Néanmoins, les circonstances de contamination sont assez difficiles à préciser, les experts ne peuvent affirmer exactement le mécanisme responsable. A ce jour, la procédure d'enquête est encore en cours.

I-2 - L'organisation des secours médicaux

Devant cette intoxication potentielle et collective à l'éthylène glycol, la décision est prise de pratiquer, le jour même, examen clinique et prélèvements sanguins, chez tout le personnel susceptible d'avoir bu de l'eau contaminée le 18 octobre ou les jours précédents :

- à 10 h 19, le médecin du travail informe le centre hospitalier de Brive par le SMUR, qu'une ou peut être 3 personnes peuvent être suspectées d'intoxication à l'éthylène glycol.

- à 13 h 30, l'intoxication pourrait concerner un plus grand nombre d'employés : débute alors la mise en oeuvre, au sein de l'hôpital, des mesures habituelles prises dans le cadre d'un afflux massif de victimes.
- à 14 h 30, le médecin du travail annonce que 70 personnes sont peut-être concernées.
- à 14 h 45, une organisation médicale se met en place entre l'entreprise et le service des urgences-SMUR de l'hôpital de Brive.

I-2-1 - Un premier tri dans les locaux de l'entreprise

- à 14 h 45, un officier sapeur-pompier et un médecin du SMUR se présentent à l'usine pour recenser, en collaboration avec le médecin du travail, les éventuelles personnes concernées.
- Sont évacués en premier vers l'hôpital, les patients ayant des symptômes d'intoxication, et ce, quel que soit le jour d'ingestion d'eau.
- Partent ensuite, les personnes asymptomatiques mais ayant bu le 18 octobre au matin.
- Sont envoyés en dernier les patients asymptomatiques ayant bu le 17 octobre ou avant.
- Le transfert vers l'hôpital est assuré par ambulances de sapeurs-pompiers et ambulances de l'hôpital. Les personnes partent par groupe de quatre, toutes les quinze minutes environ. Le premier départ est à 14 h 55.

I-2-2 - A l'hôpital de Brive

Afin de ne pas saturer le service d'urgences, une structure d'accueil est mise en place dans les locaux de consultations. Il est organisé :

=> Un accueil administratif:

Deux secrétaires recueillent l'identité des patients, établissent des dossiers médicaux et dénombrent les entrées.

=> Un accueil médical :

Sept médecins examinent les patients selon leur ordre d'arrivée réalisant un deuxième tri.

Des infirmières effectuent les prélèvements biologiques et l'électrocardiogramme.

A la fin de l'examen médical, la décision thérapeutique est prise :

- * soit abstention thérapeutique et retour à domicile,
- * soit traitement par antidote et hospitalisation.

Les critères thérapeutiques seront développés dans un chapitre suivant.

=> Un point d'évacuation :

Une équipe, comprenant un médecin et une secrétaire, est chargée de l'évacuation des patients :

- * soit retour à domicile,
- * soit hospitalisation : une équipe en poste dans les locaux du SMUR se charge de trouver des lits disponibles dans différents hôpitaux (Brive, Tulle, Périgueux, Sarlat, Limoges). Cette équipe est en relation permanente avec le point d'évacuation où se gère la répartition des patients. Cette équipe est également chargée de dénombrer les sorties et d'organiser leur transfert par la route vers les hôpitaux d'accueil.

I-2-3 - Transfert des patients

Lorsque le patient reste hospitalisé à Brive, le transfert dans le service est assuré par un brancardier de l'hôpital ; mais quand le patient doit être hospitalisé dans un autre hôpital d'accueil, le transport se fait par ambulance privée ou de l'hôpital, ambulance de sapeurspompiers et ambulance SMUR. Le transport médicalisé est réservé aux personnes symptomatiques, sous surveillance électrocardioscopique.

I-3 - Prise en charge médicale des patients

Chaque personne est soumise à un examen clinique et biologique.

I-3-1 - L'examen clinique

Il s'agit, bien entendu, d'un examen clinique (comprenant interrogatoire, inspection, palpation, auscultation, prise tensionnelle et électrocardiogramme); mais soupçonnant l'intoxication par l'éthylène glycol, certains symptômes sont tout particulièrement recherchés:

- céphalées,
- troubles oculaires, nystagmus,
- myalgies, tétanie, paresthésies,
- signes digestifs variés,
- anomalie de l'électrocardiogramme : tachycardie, autres troubles du rythme.

Mais évidemment, tout autre symptôme signalé par le patient est pris en compte.

Par ailleurs, l'interrogatoire précise quantité et date d'ingestion d'eau ou autres boissons de l'entreprise.

I-3-2 - Les examens biologiques

Toute personne examinée subit :

* Un prélèvement sanguin :

Veineux:

- NFS/plaquettes
- fonction rénale
- ionogramme avec bicarbonates

- calcémie
- dosage d'éthylène glycol

Artériel :

- Etude de l'équilibre acidobasique par les

gaz du sang.

- * Un prélèvement urinaire à la recherche :
 - des cristaux d'oxalates de calcium
 - d'éthylène glycol

Quand une hospitalisation est envisagée, le prélèvement urinaire peut être fait secondairement dans le service d'accueil.

Tous les résultats de gaz du sang, NFS/plaquettes, fonction rénale, calcémie, ionogramme sanguin, seront contrôlés en urgence pendant la nuit par un médecin afin de modifier éventuellement les thérapeutiques, notamment lorsqu'une abstention thérapeutique a été décidée à tort : le patient pouvant être recontacté à domicile.

I-3-3 - Le traitement

Les indications thérapeutiques

Devant le grand nombre de personnes susceptibles d'être intoxiquées, toutes ne pouvaient rester en surveillance, donc en partenariat avec le médecin du Centre Anti-Poison de Toulouse, il est décidé, de façon un peu arbitraire :

- => d'hospitaliser et de traiter toute personne ayant des symptômes ou ayant ingéré de l'éthylène glycol le 18 octobre, et parmi elles, de garder en surveillance continue sous scope toute personne symptomatique ;
- => d'autoriser à rentrer chez elle, après prélèvements sanguins et urinaires, les personnes asymptomatiques et n'ayant pas ingéré de toxique le jour de l'examen, en leur conseillant de téléphoner ou de venir à l'hôpital en cas d'apparition de tout symptôme anormal.

Déroulement du traitement

L'indication une fois posée, le traitement est mis en route par perfusion d'éthanol. La prise orale de boissons alcoolisées a été récusée en raison de l'impact psychologique et médiatique difficile à gérer sur un nombre important de patients.

Nous disposons d'ampoules d'éthanol à 96°, de 10 cc, contenant chacune environ 8 g d'alcool (exactement 7,68 g/ampoule).

Un protocole thérapeutique est mis en place :

- Pour un adulte de 70 kg environ, on administre :

* 6 ampoules de 8 g dans 500 ml de glucosé 5 % perfusées en 30 mn Puis un relais est pris par 1 l. de glucosé 5 % avec 10 ampoules à passer sur 10 heures, soit 100 ml par heure.

Cela revient à dire :

- 0,65 g/kg d'éthanol sur 30 mn

- puis 1 g/kg sur 10 h ou 100 mg/kg/h

En fait, les doses administrées correspondaient à celles recommandées par HARRY (28).

Le traitement intraveineux est maintenu 10 heures. Il n'a pas été renouvelé devant la disparition des symptômes et l'absence d'anomalie biologique majeure.

L'éthanolémie est contrôlée 2 heures après le début du traitement pour obtenir un taux de 1 g/l et adapter les doses d'éthanol en conséquence. Malheureusement, bien que les dosages aient été faits, il n'y a eu aucune modification thérapeutique, malgré, parfois, de faibles taux sériques d'éthanol. Les éthanolémies variaient de 0 g/l à 0,98 g/l. La raison en est la suivante : les résultats d'alcoolémie sont parvenus trop tard, le lendemain matin pour la plupart. L'alcoolémie nulle n'a été constatée que deux fois, dont une chez un patient éthylique chronique : ceci laisse supposer que la dose d'éthanol administrée était insuffisante. La deuxième personne consommait peut être aussi de l'alcool régulièrement, mais elle ne l'a pas avoué. L'alcoolémie moyenne était de 0,57 g/l.

I-3-4 - Surveillance des patients

A court terme

* En cas d'abstention thérapeutique :

Un nouveau prélèvement sanguin est fait le 20 octobre, soit 48 heures plus tard, pour analyse de la fonction rénale, de la calcémie et du ionogramme. La collecte est effectuée à l'infirmerie de l'entreprise par les infirmiers du SMUR (tout comme les autres prélèvements effectués par la suite).

* En cas de traitement:

- => La présence de symptômes impose un traitement antidotique de 72 heures avec surveillance continue sous scope en réanimation ou soins intensifs pendant au moins 24 heures.
- => Les autres patients ont pour obligation de rester en surveillance 24 heures avec maintien du traitement pendant ce temps là. Les infirmières doivent prélever pour ces deux groupes de patients :
 - une alcoolémie à la 2ème heure du traitement,
 - une fonction rénale et un ionogramme sanguin quotidiens.

A distance

Chaque personne a une prise de sang pour analyse de la fonction rénale, la calcémie et du ionogramme à :

- 8 jours,
- 2 semaines,
- -1 mois 1/2,
- 4 mois.

Ensuite, les bilans ne sont pas poursuivis puisqu'aucune anomalie n'est plus décelée.

Certaines personnes, absentes le 18 octobre, mais susceptibles d'avoir ingérer de l'éthylène glycol les jours précédents, ont subi les différents contrôles sériques à distance.

II - DESCRIPTION DES RESULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

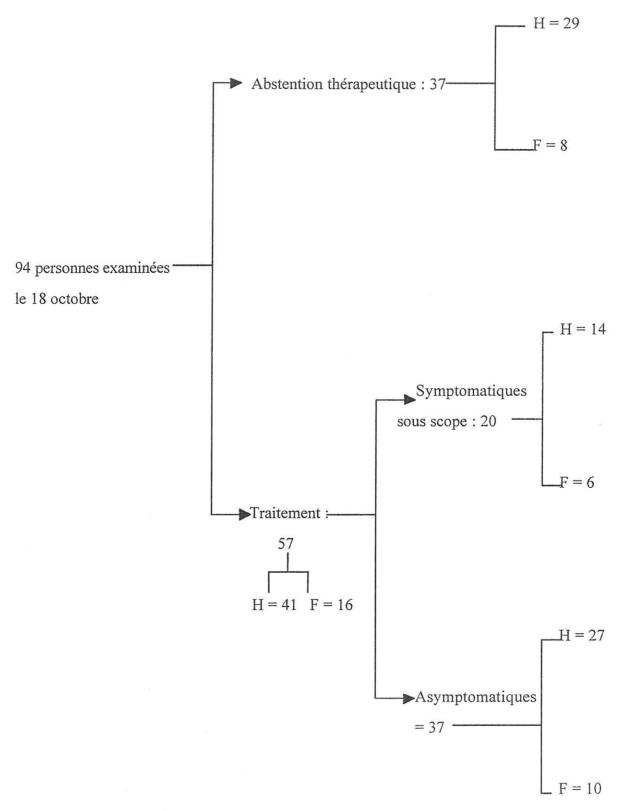
=>	A 11	total	•
	114	wiai	

- 134 personnes ont été concernées par l'intoxication :
 - . 104 hommes
 - . 30 femmes.
- 94 personnes étaient examinées le 18 octobre :
 - . 70 hommes
 - . 24 femmes.
- Les 40 personnes absentes le 18 octobre ont été vues par la suite, lors des prélèvements de surveillance :
 - . 34 hommes
 - . 6 femmes.
 - => Le jour de la prise en charge, le 18 octobre :
- 57 individus sont restés en hospitalisation pour traitement (41 hommes et 16 femmes) dont 20 étaient symptomatiques, en surveillance continue sous scope (14 hommes et 6 femmes).
- 1 personne asymptomatique, mais ayant ingéré de l'eau contaminée le 18 octobre, a refusé le protocole thérapeutique et elle est sortie contre avis médical.

Toutes ces données sont résumées dans la figure n°2

Figure n°2

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS LE 18 OCTOBRE



H: hommes - F: femmes

II-1 - Les manifestations cliniques

II-1-1 - Les signes cliniques décrits le jour de la prise en charge : le 18/10/94

Différents symptômes ont pu être observés, le plus souvent subjectifs, et pour certains, retrouvés chez plusieurs patients.

Nous noterons donc, en regard de chaque symptôme, la fréquence pour laquelle il a été retrouvé.

Rappelons que 20 personnes présentaient des symptômes le 18 octobre.

- Des signes neurologiques :
- céphalées x 7
- nystagmus x 4
- flou visuel x 3
- vertiges x 2
- signe de Romberg positif x 1
- tremblements des extrémités x 1
- <u>Des signes cardiovasculaires</u>:
- tachycardie sinusale x 8

Bien qu'elle ait été souvent décrite dans les études sur l'éthylène glycol, il est difficile d'incriminer le toxique seul : il faut aussi prendre en compte le contexte d'urgence et l'angoisse du malade.

- troubles électriques de la repolarisation, anomalies diverses de l'onde T x 5
- arythmie sinusale x 2
- hypertension artérielle x 1
- oppression thoracique sans modification électrocardiographique x1

- Des signes digestifs :
- douleurs abdominales x 5
- diarrhées x 3
- nausées x 2
- ballonnement abdominal x 1
- Des symptômes divers :
- paresthésies des extrémités x 2
- myalgies x l
- flush x 1

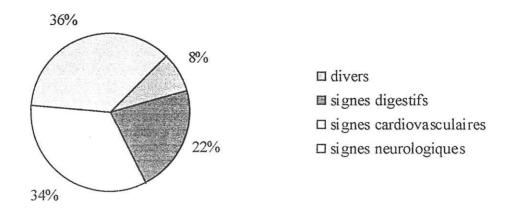
L'ensemble de ces symptômes a disparu au bout de 24 heures.

Ils ont tous été décrits dans la littérature, sauf flush et ballonnement abdominal, mais ces deux signes n'ont été cités qu'une seule fois, par deux personnes différentes, donc peut être en rapport avec une tout autre origine.

De même, l'hypertension artérielle a été constatée chez un homme hypertendu connu et traité, donc peut être tout simplement mal équilibré bien que la tension se soit normalisée aux consultations suivantes.

En conclusion, on peut regrouper l'ensemble de ces manifestations cliniques à la figure n°3.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DECRITES LE 18 OCTOBRE



II-1-2 - Une myocardite aiguë observée à distance

Une seule manifestation clinique grave et retardée a été soupçonnée d'être une complication de l'intoxication à l'éthylène glycol : une myocardite aiguë observée quelques semaines après l'ingestion. Le patient est un homme de 42 ans, sportif, ayant bu environ 300 cc d'eau contaminée le 18 octobre, après avoir fait un footing, avant de se rendre à l'usine. La dose d'éthylène glycol ingérée le 18 octobre est estimée à 5,4 g/l.

Examiné le 18 octobre, il se plaint de céphalées, douleurs abdominales avec nausées ; il bénéficie donc du traitement par éthanol et reste en surveillance continue aux soins intensifs pendant 48 heures.

L'éthanolémie contrôlée 2 heures après le début des perfusions est dans les limites thérapeutiques à 0,95 g/l.

Aucune anomalie biologique n'est constatée, ni le 18, ni lors des contrôles suivants.

La cristallurie n'a pu être recherchée.

De l'éthylène glycol a été retrouvé dans les urines au taux de 14 mg/l.

Au bout de 48 heures, tous les symptômes avaient régressé ; les examens biologiques étaient normaux : le patient est rentré chez lui.

Cependant, de retour chez lui depuis quelques jours, Mr X se plaint d'une gêne respiratoire avec palpitations et sueurs pour des efforts modérés, qu'il exécutait sans difficulté auparavant, étant adepte du marathon.

Progressivement, il lui semble que son état s'aggrave. Mr X consulte son cardiologue le 8 décembre, soit 1 mois 1/2 après l'intoxication. L'examen clinique et l'électrocardiogramme effectués le jour de la consultation sont normaux. Un contrôle échocardiographique, cinq jours plus tard, retrouve de discrètes anomalies : le septum interventriculaire a une structure un peu festonnée, hétérogène, mais sans trouble de la compliance au doppler. Aucune autre anomalie n'est dépistée.

Le cardiologue décide alors de soumettre Mr X à une épreuve d'effort : celle-ci démasque un sous-décalage du segment ST de 2 mm en V4, V5, V6 sans douleur à 80 % de

la fréquence maximale théorique. Le palier se situe à 170 Watts contre un palier à 260 Watts, lors d'une épreuve faite en 1993, avant l'ingestion d'éthylène glycol.

Une scintigraphie myocardique d'effort au thallium n'a pas apporté d'argument en faveur d'une souffrance de type ischémique, éliminant ainsi une coronaropathie significative.

Devant ces résultats et la symptomatologie clinique, le cardiologue de Mr X émet l'hypothèse d'une myocardite aiguë secondaire à l'ingestion d'éthylène glycol. Le patient est alors mis au repos pendant 2 mois puis reprend une activité professionnelle à mi-temps pendant encore 2 mois et enfin à temps plein.

Pendant toute cette période, les bilans biologiques de surveillance sont restés normaux.

Progressivement, l'état clinique du patient s'améliore avec reprise régulière de l'entraînement physique.

Une épreuve d'effort, 4 mois après la contamination, montre qu'il atteint 91 % de la fréquence maximale théorique (164 bat/mn) avec un dernier palier comparable à l'épreuve d'effort de 1993, soit 260 Watts.

Malheureusement, Mr X n'a pas eu de contrôle échocardiographique.

Finalement, une expertise médicale a reconnu l'état de ce patient comme étant en rapport avec l'ingestion d'éthylène glycol ; il a été pris en charge comme accident du travail.

Certes, des myocardites aiguës ont été décrites dans la littérature, en rapport avec des dépôts d'oxalates de calcium (11), mais dans le cas présent, il est difficile d'affirmer le diagnostic de myocardite aiguë secondaire à l'ingestion d'éthylène glycol : on manque d'éléments pour en faire la preuve. Cependant, on ne peut nier chez ce patient l'existence d'anomalies cardiovasculaires objectivées par la dégradation des épreuves d'effort qui se corrigent à distance.

73

II-2 - Les manifestations biologiques

De même que les symptômes, toutes les anomalies biologiques décrites ci-après ont

régressé.

II-2- 1 - Les anomalies de la fonction rénale

Nous avons tenu compte de variations de la créatininémie, en sachant que la limite

supérieure au laboratoire du centre hospitalier de Brive, est :

- chez l'homme : < 120 micromol/l

- chez la femme : < 90 micromol/l.

Parmi les 94 personnes vues le 18 octobre, seulement 5 ont une élévation très

modeste de la créatininémie, le jour de la prise en charge. Sur les 5, deux sont

asymptomatiques et ont bu de l'eau contaminée ce même jour ; ils ont donc bénéficié du

traitement par éthanol.

Globalement, si l'on ne tient pas compte de la date de prélèvement, on note une

créatininémie supérieure à la valeur normale chez 64 personnes dont 24 traitées par éthanol

et parmi celles-ci, 5 sont symptomatiques.

Dans ce groupe de 64 personnes :

- de l'éthylène glycol a été retrouvé dans les urines de 14 personnes,

- pour 30 personnes, la recherche est restée négative,

- pour les autres, le dosage n'a pas été fait.

Concernant les 24 personnes traitées ayant une anomalie de la fonction rénale, 2

présentaient déjà une élévation de la créatininémie avant la mise en route du traitement.

La valeur maximale de créatininémie observée est :

- Chez les hommes : 174 micromol/l pour un individu n'ayant eu aucun symptôme, n'ayant pas bénéficié du traitement car il n'a consulté que 48 heures plus tard. Cette élévation a été constatée une semaine après la découverte de la contamination de l'eau.
- Chez les femmes : 142 micromol/l, observé 48 heures après la prise en charge du 18 octobre, en l'absence de traitement.

Mais la description de ces taux de créatininémie est peu significative, car en partie fonction de la masse musculaire or nous ne disposons pas du poids corporel des différentes personnes.

En revanche, on peut raisonner sur des gradients de variations de créatininémie, tenant compte des valeurs minimales et maximales observées pour chaque individu. On retrouve :

- Chez les hommes : un gradient de 72 micromol/l. Il s'agit en fait de l'homme chez qui l'on a observé la valeur maximale de créatininémie à 174 mmol/l. Malheureusement, on ne sait pas s'il a été réellement en contact avec le toxique.
- Chez les femmes : le gradient maximum est de 65 micromol/l. Il s'agit également de cette même personne, observée précédemment, qui présentait une créatininémie à 142 micromol/l.

II-2-2 - Les anomalies de la calcémie

Classiquement, sont décrites des hypocalcémies, mais dans notre observation, hyper et hypocalcémies sont constatées ; sachant que les valeurs normales données par le laboratoire sont comprises entre 2,25 et 2,50 mmol/l. On retrouve :

- Chez les personnes non traitées :
 - 13 hypercalcémies avec un maximum de 2,64 mmol/l
 - 1 hypocalcémie à 2,23 mmol/l.
- Chez les personnes traitées :
 - 9 hypercalcémies avec un maximum à 2,68 mmol/l
 - 12 hypocalcémies avec un minimum à 2,10 mmol/l.

II-2-3 - Les anomalies de la NFS-plaquettes

Comme déjà décrit dans la littérature, des hyperleucocytoses sont observées dans notre étude ; malheureusement, il n'y a pas eu de prélèvement de contrôle pour vérifier la régression.

Tous les chiffres sont restés inférieurs à 15 000/mm³.

Il y a eu 10 hyperleucocytoses à prédominance neutrophile chez :

- 6 personnes non traitées,
- 4 personnes traitées.

II-2-4 - Les dosages de l'éthylène glycol

Les dosages d'éthylène glycol ont été effectués au laboratoire de toxicologie du C.H.R.U. de Limoges, par une méthode rapide de chromatographie en phase gazeuse, complétée pour certains prélèvements par spectrométrie de masse. Notons qu'à Limoges, la méthode chromatographique a été perfectionnée afin de lever le risque d'interférence avec le propylène glycol. Les résultats étaient obtenus en 10 à 15 minutes.

- Sur les prélèvements sanguins

Il n'a pas été retrouvé d'éthylène glycol dans le sang.

Les 94 dosages sont restés négatifs.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- Il n'y a pas eu d'ingestion d'éthylène glycol : ceci est probablement vrai pour certaines personnes, mais faux pour d'autres, car le toxique a été retrouvé dans les urines.
- Le stade de l'intoxication était avancé de sorte que tout l'éthylène glycol était métabolisé, mais cette hypothèse ne peut être retenue puisque le glycol a pu être dosé sous forme inchangée dans les urines alors qu'il n'était pas détecté dans le sang.
- Ou alors, le taux sérique d'éthylène glycol était très faible donc non détectable. Ceci paraît le plus vraisemblable car la quantité d'éthylène glycol ingérée était faible et la prise

fractionnée ; on peut donc penser que le glycol était progressivement absorbé puis métabolisé et de ce fait, à des taux toujours minimes dans le sang.

- Sur les prélèvements urinaires

91 prélèvements ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse (3 n'ont pas été faits pour raison inconnue) : 35 sont positifs, dont 27 personnes traitées par éthanol et 8 non traitées.

Pour cinq patients positifs, la recherche est complétée par une analyse en chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Nous avons sélectionné quelques tracés de ces deux méthodes.

=> 3 tracés de chromatographie en phase gazeuse :

- * Tracé 1 : il s'agit de l'étalonnage avec :
 - un temps de rétention pour l'étalon interne égal à 5'04,
 - un temps de rétention pour l'éthylène glycol de 2'49.
- * Tracé 2 : présence d'éthylène glycol dans les urines :

On note un pic au temps de rétention 2'50 qui signe la présence d'éthylène glycol. L'étalon interne est toujours présent à 5'04.

* Tracé 3 : absence d'éthylène glycol dans les urines :

Aucun pic n'est retrouvé au temps t = 2'50 ; il n'y a pas d'éthylène glycol.

=> 2 tracés de spectométrie de masse :

* $\underline{\text{Tracé}}\ \underline{4}$: présence d'éthylène glycol en grande quantité :

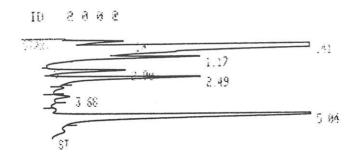
Les pics à 1'34 et 1'45 représentent respectivement l'étalon interne et l'éthylène glycol. On remarque l'importance du toxique par rapport à l'étalon.

* Tracé 5 : présence d'une faible quantité d'éthylène glycol :

Les temps de rétention sont sensiblement identiques, à savoir 1'36 pour l'étalon interne et 1'49 pour le glycol. Contrairement à l'exemple précédent, le pic du toxique est très inférieur à celui de l'étalon.

TRACES DE CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE

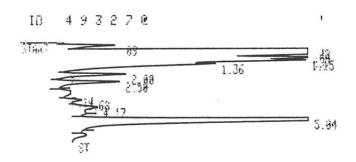
Tracé 1



RUN # 2021 ID 200		Ū	CT/23/94	13 - 57 : 39
ISTO RT 2.49 5.04	HEIGHY 69215 139398		CAL# 1 2%	AMOUNT 195.990 1.000

TOTAL HGHT= 203610 ISTD AMT= 1.0000E+00 MUL FACTOR= 1.0000E+00

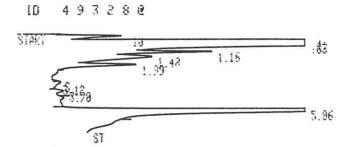
Tracé 2



RUN # 2017 ID 49327		0	CT/23/94	12:58:48
ISTO RT 2.50	HEIGHT 30003	PB	CAL#	AMOUNT 62.483
5.94	175496	86	28	1.000

TOTAL HGHT= 205500 ISTD AMT= 1.0000E+00 MUL FACTOR= 1.0000E+00

Tracé 3

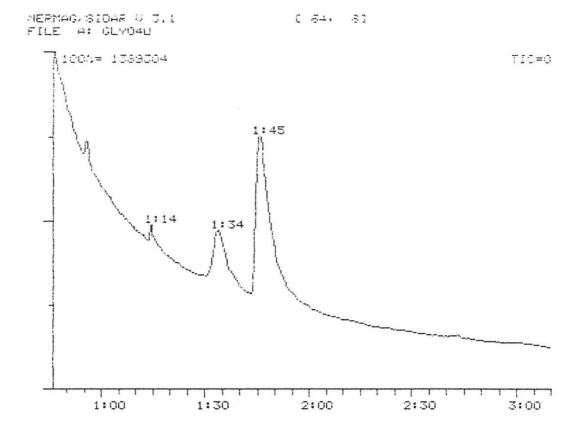


RUN # 2018 0CT/23/94 13:06:48 1D 49328 ISTD RT HEIGHT TYPE CAL# AMOUNT 5.06 181946 P9 2% 1.000

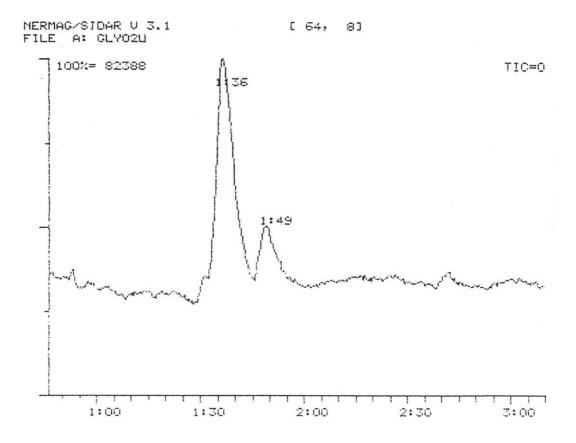
TOTAL HGHT= 181950 ISTD AMT= 1.0000E+00 MUL FACTOR= 1.0000E+00

TRACES DE SPECTROMETRIE DE MASSE





Tracé 5



II-2-5 - La cristallurie

Seulement 15 analyses ont été faites. La recherche n'a pu être faite sur les autres prélèvements en raison de problèmes techniques au laboratoire du centre hospitalier de Brive : les urines n'étaient pas exploitables par le laboratoire de toxicologie de Limoges.

Une seule analyse a été positive, retrouvant des cristaux monohydratés d'oxalates de calcium.

Cette personne a absorbé 100 ml d'eau contaminée le 18 octobre ; elle est traitée et sous surveillance électrocardioscopique pour arythmie sinusale. De l'éthylène glycol est retrouvé dans ses urines. Les résultats biologiques sont normaux en dehors d'une élévation de la calcémie à 2,56 mmol/l, une semaine après l'ingestion de glycol.

Cependant, il faut noter que ce patient a des antécédents de colique néphrétique, 10 ans auparavant, sans que l'on n'ait pu préciser la nature du calcul à l'époque.

Il est possible que la découverte de cristaux d'oxalates de calcium chez cet homme ne soit pas en rapport avec l'éthylène glycol; mais une seconde recherche, sur des urines émises 48 heures plus tard, est restée négative : les cristaux avaient disparu. Il est donc difficile d'éliminer totalement leur origine toxique.

Les 14 autres dosages sont restés négatifs :

- toutes les personnes étaient traitées.
- de l'éthylène glycol a été retrouvé dans les urines pour 5 d'entre elles.

II-2-6 - L'oxalurie

Le dosage a été fait chez 91 personnes, mais sur un échantillon unique. On ne connaît pas l'élimination quotidienne : le résultat n'est pas interprétable.

II-2-7 - Les anomalies du pH

Aucune acidose n'est décelée le 18 octobre.

Le trou anionique est resté dans les limites de la normale.

II-2-8 - L'osmolalité

Elle n'a pas été dosée.

II-2-9 - Récapitulation des résultats

L'ensemble des données est résumé dans le tableau n° 1

Tableau n° 1

RECAPITULATIF DES RESULTATS

Légende:

nl: normal

-: négatif

+: positif

/: dosage non fait

GB: globules blancs

CAM: contre avis médical

Unités:

Créatininémie en micromol/l

Ethylène glycol urinaire en mg/l

Calcémie en mmol/l

93			o la contra de		bicarbonates	3 ;	Luiyi. 91y.	Custamnue	Parity of the second se		cympromes			
000	+		plaquettes	de la c	seridnes	en mmol/			Grammes	Le		therap.	continue	9/1
70	u_	18-oct	TC	76 => 93	T	7		/	2,7	17	,	,	,	,
+ 0	Σ	18-oct	lu	100 => 130	la I	70		/	20,7	18		+		0,45
98	Σ	18-oct	lu	94 => 108	Ju	12,56	30	/	8,1	18		+		0,53
96	Σ	18-oct	lu	100 => 112	JC.	₹ 2,22	155		5,4	18	+	+	+	0,67
97	Σ	21-oct	lu	7.9	II.	7		/	/	/	/	,		/
86	Σ	21-oct	/	104 => 113	JC	12,57	,	/	,	/	,		,	,
66	Σ	18-oct	- Iu	90 => 143	12	1,2,1			8,1	18		+		0,63
100	Σ	18-oct	- Lu	97 => 138	ī	=		1	1,8	17				,
101	Σ	18-oct	lu I	116 => 137	12	7	1	/	2,7	17				,
102	Σ	24-oct	lu lu	66	lu	Tu	/	/	/	/				,
103	Σ	18-oct	/ GB	98 => 97	Tu.	-	38	,	10,6	18		+		0,41
104	u.	18-oct	lu.	75 => 114	lu	12,59		/	18,9	18		+	,	0,73
105	Σ	21-oct	lu I	108 => 117	III	lu	/	/	/	/				/
106	Σ	20-oct	lu lu	115	Iu	In In		/	2,7	18				
107	Σ	18-oct	lu	102 => 107	IC.	7	,	/	2,7	17		ı		
108	Σ	18-oct	lu	102 => 118	Ic	7	30	/	,	/	+	+	+	
109	ш	18-oct	70	84 => 91	12	=		/	2.7	18		+		0,92
110	Σ	18-oct	/	88 => 106	72	-	44	/	13.5	18	+	+	+	_
111	Σ	21-oct		99 => 136	72	-	_	/	,	,	/		,	
112	Σ	21-oct	/	111 => 126	T	2			/	/	/	1		
113	Σ	18-oct	Ju	106 => 126	=	2		/	6,0	18				
114	Σ	18-oct	lu	97 => 105	lu	2		/	18	17				_
115	Σ	21-oct	,	96 => 126	nl	lu	/	/	1	/	/			/
116	ш	18-oct	-	77 => 85	[C	lu		/	21,6	18	+	+	+	/
117	Σ	21-oct	_	91 => 93	TC.	-	,	/	/	/	/			/
118	Σ	20-oct	/	102 => 174	la la	12,56	,	7	/	,	/			/
119	Σ	18-oct	-	99 => 118	TC	=	37	/	15,3	17				/
120	Σ	18-oct	2	î	In	ū		,	54	18		+		0
121	Σ	21-oct	,	111 => 119	Ju.	7	,	/	/	,	/			/
122	Σ	18-oct	∥ GB	î	E	ī	7	/	2,7	18		CAM		/
123	ш	18-oct	=	î	<u>-</u>	-	/	/	10,8	17		+	+	/
124	Σ	18-oct	=	î	Ju.	7	,	/	5,4	17		1		/
125	Σ	18-oct	/ GB	88 => 113	ᆫ	2	68	/	5,4	17				,
126	Σ	18-oct	/ GB	89 => 118	la I	2	8	/	6,6	18		+		0,49
127	ш	18-oct	7	A	L	12,68	14	/	5,4	18		+		0,98
128	Σ	18-oct	-	î	L	2	6	/	2,7	17	,	,		,
129	Щ	18-oct	/	96 <= 29	In	la la		/	6,0	18		+		/
130	u	18-oct	2	60 => 78	L	72	17	/	5,4	18	£	+		0,1
131	Σ	21-oct	/	91 => 130	-	<u>-</u>	/	/	/	/	/			/
132	Σ	18-oct		î	L	Tu Tu		,	5,4	17	•			/
133	Σ	21-oct	,	î	lu	TC.	/	/	/	,	/			/
134	Σ	18-oct	_	99 => 123	ᆫ	2	8	,	/	,		+		/
	1													

III - ANALYSE ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Le but de cette étude est de montrer s'il existe un lien entre les anomalies biologiques constatées et la présence d'éthylène glycol.

Nous serons malheureusement limités dans notre interprétation car nous ne connaissons pas exactement le nombre de personnes contaminées par l'éthylène glycol : le dosage sérique étant nul pour toutes les personnes, le dosage de référence est urinaire. Nous savons donc, de façon certaine, que 35 personnes ont été en contact avec l'éthylène glycol puisqu'il a été détecté dans les urines ; cependant, l'absence de glycol urinaire ne signifie pas forcément l'absence d'intoxication.

Au total, nous sommes sûrs que 35 personnes ont été contaminées, les autres l'ont été probablement.

III-1 - Recherche d'une relation entre variations de la fonction rénale et présence d'éthylène glycol dans les urines

L'insuffisance rénale est classiquement décrite lors d'ingestion massive d'éthylène glycol : il était intéressant de savoir si les modifications de créatininémies observées lors de cette intoxication collective, pouvaient être en rapport avec l'ingestion de faibles quantités d'éthylène glycol.

Nous avons donc étudié les résultats de 91 personnes pour lesquelles avait été faite la recherche d'éthylène glycol urinaire : Nous savons que le résultat était positif pour 35 d'entre elles (intoxiquées de façon formelle). Puis, nous avons calculé le gradient de variation de la créatininémie pour chacune d'entre elles, obtenu par la soustraction de la valeur minimale à la valeur maximale de créatininémie, observée pendant les 4 mois de surveillance. Nous n'avons pas tenu compte uniquement de la valeur maximale, puisque la

créatininémie est très dépendante de la masse musculaire et que nous n'avions pas relevé le poids des patients.

Ainsi, en représentant le gradient de variation de la créatinine en fonction de la présence d'éthylène glycol dans les urines, on obtient le graphique n°a. On remarque qu'il y a une importante distribution sur la ligne du zéro, puisque la recherche de toxique urinaire était négative pour 56 personnes.

Ensuite, nous avons cherché une relation entre ces deux paramètres. Suite à des calculs statistiques appliqués au tableau n° 2, et résumés dans les tableaux n° 3 et 4, nous avons obtenu un coefficient de corrélation R, non significatif, égal à 0,074.

Nous pourrions donc conclure qu'il n'existe pas de corrélation entre les anomalies de la fonction rénale et l'ingestion d'éthylène glycol, et que les modifications biologiques ne sont que le fait du hasard.

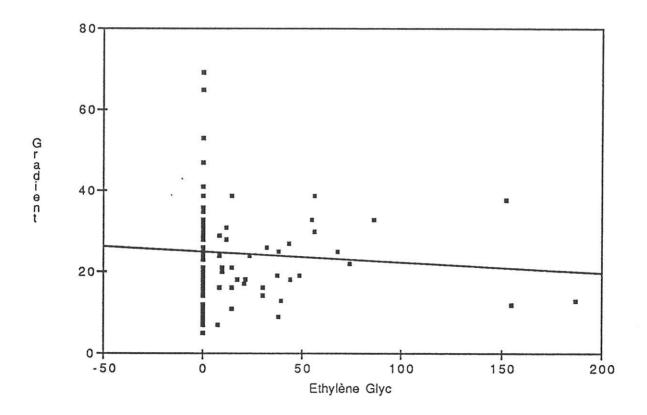
Mais, comme nous l'avons déjà dit, l'absence de glycol dans les urines ne signifie pas absence d'ingestion de toxique.

De plus, il est fort possible qu'il y ait eu un phénomène de tronçonnage de débit de l'eau, à l'usine : c'est-à-dire, que la concentration de glycol dans l'eau a pu varier, dans la journée, d'où des taux variables dans les urines des personnes examinées, or les dosages ont été faits à un temps (t) précis. Il est très probable que les résultats auraient été différents quelques heures avant, peut-être en plus grande partie positifs.

Concernant les variations de la fonction rénale, on ne peut donc exclure complètement la responsabilité de l'éthylène glycol.

Graphique n°a

DISTRIBUTION DU GRADIENT DE CREATININEMIE EN FONCTION DE L'ETHYLENE GLYCOL URINAIRE



<u>Tableau n° 2</u>

<u>ETUDE DES VALEURS DE GRADIENTS</u>

DE CREATININEMIE ET D'ETHYLENE GLYCOL URINAIRE

	Min	Max.	Moy.	Ecart-type
Gradient de créatininémie				
(micromol/l)	5	69	24,5	12,2
Ethylène glycol				
(mg/l)	0	187	16,8	34,2

Tableau n°3

ETUDE STATISTIQUE DE LA RELATION ENTRE FONCTION RENALE ET ETHYLENE GLYCOL URINAIRE

richier: Sta	t. Etnyl Glyc	Variable	dépendante: Gr	adient
Variable Nom	Coefficient	Ectype estimé	Stat.	Prob > t
Constante Ethylène Glyc	24,909 -0,026	1,451 0,038	17,165 -0,691	0,000 0,492

Tableau n° 4

Fichier: Stat. Ethyl Glyc

ETUDE STATISTIQUE DE LA RELATION ENTRE FONCTION RENALE ET ETHYLENE GLYCOL URINAIRE

Source	Som. des carrés	Degré de liberté	Moy. des carrés	F-Ratio	Prob > F
Modèle	71,124	1	71,124	0,477	0,492
Erreur	12820,773	86	149,079		

Erreur	12820,773	36	149,079	0,477	(
Total	12891,898	37			
	Coefficient de détermina Coefficient ajusté (R^2) Coefficient de corrélatio Erreur d'estimation Stat. de Durbin-Watson		0,006 -0,006 0,074 12,210 1,572		

III-2 - Etude de la relation entre éthylène glycol dans les urines et symptômes

Nous nous sommes demandés si les symptômes décrits par les patients lors de l'examen initial, étaient dus à l'ingestion d'éthylène glycol.

Nous avons donc étudié les personnes pour lesquelles le dosage de toxique avait été fait dans les urines, considérant donc que 35 patients étaient sûrement intoxiqués (tout en émettant les mêmes réserves que pour l'étude précédente).

Nous observons alors que parmi les 17 personnes symptomatiques, seulement 9 avaient de l'éthylène glycol dans les urines. Les résultats sont résumés dans le tableau n° 5.

Si l'on applique un test de X^2 à ce tableau pour connaître la responsabilité de l'éthylène glycol dans les symptômes, on obtient une probabilité p=0.18, donc non significative.

On en conclut que les signes décrits ou observés chez les patients avaient une étiologie non toxique. Cependant, pour les raisons citées au chapitre précédent, nous pouvons dire que certains patients symptomatiques ont pu être en contact avec l'éthylène glycol malgré la négativité du prélèvement urinaire.

Par ailleurs, les dosages ont été faits à un temps (t) fixé pour toutes les personnes, or, le début de la contamination était variable selon les individus : l'éthylène glycol pouvait donc être présent dans les urines quelques heures avant le prélèvement mais, absent au temps (t).

Ainsi, nous pouvons dire que:

- l'association « symptôme présence d'éthylène glycol urinaire » certifie l'intoxication,
- l'association « symptôme absence d'éthylène glycol urinaire » ne permet pas de conclure.

Nous pouvons tout de même imaginer que le toxique était responsable de symptômes, car tous les signes ont disparu le lendemain après traitement antidotique ; de plus, la majorité des signes cliniques observés sont classiquement décrits dans la littérature, après ingestion d'éthylène glycol.

Tableau n° 5

RELATION ENTRE SYMPTÔMES ET ETHYLENE GLYCOL URINAIRE

	Symptomatique	Asymptomatique	
Ethylène glycol			
positif	9	26	35
Ethylène glycol	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		
négatif	8	48	56
	17	74	91

III-3 - Etude de la relation entre la dose ingérée estimée d'éthylène glycol et les modifications de la créatininémie

Nous avons tenté d'établir une relation entre les anomalies de la fonction rénale et la dose ingérée d'éthylène glycol.

Nous savons que la concentration de l'éthylène glycol dans l'eau était à 18 g/l, sur un prélèvement effectué le 18 octobre à 10 h.; si l'on considère que la fuite du toxique s'effectuait à débit constant, on peut estimer une dose absorbée, par personne, sur 2 jours (le 17 et le 18 octobre) : connaissant approximativement les boissons bues par chaque personne, on calcule une quantité moyenne d'éthylène glycol par personne pendant 48 heures, qui est de 9 g.

Ainsi, nous avons sélectionné deux groupes de personnes : celles ayant absorbé plus de 9 g d'éthylène glycol et celles en ayant absorbé moins.

Au total, on obtient 93 personnes (toutes examinées le 18 octobre) : une seule personne n'a pas été recensée car elle n'était pas capable de quantifier ses boissons.

Pour ces 93 personnes, nous avons relevé les différents chiffres de créatininémie observés au cours des 4 mois, puis nous les avons également classés en deux groupes :

- ler groupe : créatininémie élevée,
- 2ème groupe : créatininémie normale.

On obtient alors le tableau de contingence n° 6.

Tableau n° 6

RELATION ENTRE DOSE D'ETHYLENE GLYCOL ABSORBEE ET

MODIFICATIONS DE LA FONCTION RENALE

Γ	Dose ing	érée en g	
Ī	≤ 9	> 9	
Créatinine normale	33	14	47
Créatinine élevée	32	14	46
	65	28	93

Si l'on pratique un test de X^2 sur ce tableau, afin de montrer s'il existe une relation entre dose ingérée et créatininémie, on trouve une probabilité p = 0.95, non significative.

On pourrait donc conclure qu'il n'y a pas de rapport entre dose ingérée et anomalies de la fonction rénale; mais ceci est tout à fait faux car il est bien évident, et cela a déjà été décrit dans la littérature, que plus la quantité d'éthylène glycol est importante, plus le retentissement rénal est grand.

Cette analyse est donc critiquable car:

1/ Nous n'avons qu'une estimation de la dose ingérée. Il y a probablement eu des variations de concentrations dans l'eau par effet de fractionnement du débit.

2/ La quantité de boissons que les gens estiment avoir absorbée n'est qu'approximative.

On peut finalement penser, malgré le résultat contraire de cette analyse, qu'il existe un lien entre quantité absorbée de glycol et modifications de la créatininémie.

III-4 - Etude des variations de la créatininémie avec la décision thérapeutique

La question était de savoir si le traitement antidotique avait diminué le développement d'anomalies rénales.

On a donc établi un tableau regroupant décision thérapeutique et gradient de variation de la créatinine sérique.

Dans un premier temps, nous avons déterminé des intervalles de variations du gradient de 20 micromol/l, mais une seule personne traitée par éthanol, avait un gradient de plus de 60 micromol/l: l'effectif était trop faible pour pouvoir appliquer un test de X^2 à ce tableau. C'est pourquoi, nous avons effectué un regroupement de colonnes et nous obtenons ainsi le tableau n° 7. L'effectif total n'est que de 120 personnes, car nous n'avons qu'un seul dosage de créatinine pour 14 d'entre elles.

Tableau n° 7

RELATION ENTRE VARIATION DU GRADIENT DE CREATININEMIE ET

DECISION THERAPEUTIQUE

	Gradien	t de créatinine	en micromol/l]
	20 ≤ - < 20	20 ≤ - < 40	40 ≤ - < 80	1
Antidote	18	34	4	56
Pas de traitement	31	26	7	64
Mines to any efficient feet, and experience or control of the cont	49	60	11	120

Après calcul du test de X^2 , nous obtenons une probabilité, très proche de 0,1, non significative. On ne peut donc pas conclure, sur ce tableau, qu'il y a eu un bénéfice à mettre en route le traitement antidotique.

Il est certain que parmi les 57 personnes ayant reçu des perfusions d'alcool, certaines n'étaient pas intoxiquées par l'éthylène glycol, tandis que d'autres ayant absorbé le toxique, n'ont pas été traitées. Mais, dans le contexte d'urgence du 18 octobre, avec comme seule information, une intoxication potentielle à l'éthylène glycol touchant une centaine de personnes, il était nécessaire de faire des choix thérapeutiques : tous les employés ne pouvaient être traités de façon systématique. Nous n'avions aucun moyen de détecter en urgence les personnes réellement intoxiquées.

De plus, certains patients ont pu absorbé de l'éthylène glycol les jours précédents l'alerte, puisque l'on ne connaît pas la date exacte de la contamination. De ce fait, chez ces personnes là, l'éthylène glycol pouvait être déjà métabolisé et son action toxique pouvait avoir débuté ; l'antidote était alors inefficace. Ces personnes peuvent être comptabilisées sur la ligne 1 du tableau, expliquant, en partie, le résultat non significatif du test de X².

IV - CONCLUSION

En conclusion, nous pouvons dire qu'il est difficile d'affirmer que l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques observées au cours de cette intoxication collective, est en rapport avec l'éthylène glycol. Le fait qu'elles soient classiquement décrites dans la littérature laisse, tout de même, penser qu'elles ne sont pas l'objet du hasard. Il n'est pas facile d'en faire la preuve, car nous ne connaissons pas précisément le nombre de personnes ayant absorbé le toxique. D'une part, le début exact de la contamination de l'eau est inconnu, d'autre part, il y a eu, très probablement, un phénomène de tronçonnage du débit de la fuite avec des variations de concentrations du glycol dans le circuit hydraulique, au cours de la journée.

Par ailleurs, cette observation nous amène à faire plusieurs remarques :

1/ Quant à la mise en place des secours en cas d'afflux de victimes :

Afin que les hôpitaux soient capables de prendre en charge un grand nombre de patients nécessitant des soins immédiats, il existe dans tout établissement, un plan obligatoire d'organisation des secours, pour lequel le personnel médical et paramédical doit être formé.

Dans notre observation, l'intoxication n'était pas importante, donc sans graves conséquences, mais l'on peut se demander ce qu'il en aurait été, si la contamination avait été massive chez les 134 personnes.

2/ Quant à la décision thérapeutique :

Actuellement, face à une intoxication aiguë par éthylène glycol, nous disposons de deux antidotes majeurs : l'éthanol et le 4-méthylpyrazole ; mais peut-être qu'à l'avenir, nous emploierons également un produit, pour lors expérimental, semblant dénué de toute toxicité : le 1,3-butylèneglycol. Concernant le choix du médicament, la préférence ira à la molécule rapidement disponible en grande quantité et d'un moindre coût, sachant que alcool et 4-méthylpyrazole ont la même efficacité. C'est pourquoi, dans notre observation, les patients ont bénéficié d'un traitement par éthanol.

Nous avons préféré l'administration intra-veineuse, d'une part pour des raisons d'acceptabilité du traitement per os par le patient qui pourrait ne pas comprendre qu'on lui fasse boire de l'alcool, actuellement mis à l'index par les campagnes de Santé Publique ; d'autre part, nous pouvons penser que la mise en place de perfusions et les soins qui en découlent, procurent au patient un sentiment de sécurité alors qu'il se trouve dans une situation de stress.

Par ailleurs, la répercussion médiatique d'une intoxication collective et industrielle n'a pas été sans influencer la décision thérapeutique : on imagine aisément la réaction de la presse écrite et audiovisuelle en cas d'administration per os d'alcool.

3/ Enfin, une réflexion s'impose quant à la protection et à la maintenance des réseaux d'eau potable dans les usines. Selon les règlements sanitaires, tout système de refroidissement et de climatisation devrait être équipé d'une disconnection.

Dans notre étude, bien que l'affaire soit toujours en cours, il est très probable que la contamination ait été due à une défaillance du système protecteur.

Donc, l'éthylène glycol, parfois présent dans les circuits domestiques pour lutter contre le gel, est d'un emploi courant et très répandu. Compte tenu de sa dangerosité potentielle, il serait nécessaire de trouver un produit de substitution moins toxique. Or ce dernier existe déjà : il s'agit du mono-propylène glycol. Non toxique, il peut remplacer l'éthylène glycol dans les circuits de chauffage et de climatisation ; mais pour des raisons économiques, le propylène glycol, plus coûteux, n'est que très rarement employé.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AABAKKEN L., JOHANSEN K.S., RYDNINGEN E.B., BREDESEN J.E., OVREBO S., JACOBSEN D.

Osmolal and anion gaps in patients admitted to an emergency medical department.

Human and Expirental Toxicol., 1994, 13: 131-134.

2 - AARSTAD K., DALE O., AAKERVIK O., OVREBO S., ZAHLSEN K.

A rapid gas chromatographic method for determination of ethylene glycol in serum and urine.

J. Analytical Toxicol., 1993, 17: 218-221.

3 - AHMED M.M.

Ocular effects of antifreeze poisoning.

Br. J. Ophtalmol., 1971, 55: 854-855.

4 - ANDERSON B., ADAMS Q.M.

Facial-auditory nerve oxalosis.

The American Journal of Medecine., 1990, 88: 87-88.

5 - ANDREELLI F., BLIN P., CODET M.P., FOHRER P., LAMBREY G., MASSY Z.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'intoxication par l'éthylène glycol. Intérêt de la cristallurie.

Néphrol., 1993, 14: 221-225.

6 - AUZEPY Ph., TABURET A.M., HEBERT J.L.

Ethanol.

Les antidotes, Masson, 1992, 1:115-118.

7 - AUZEPY Ph., TAKTAK H., TOUBAS P.L., DEPARIS M.

Intoxications aiguës par l'éthylene glycol et le diéthylene glycol chez l'adulte. Deux cas avec guérison.

SEMIN., Hop. Paris, 1973, 19: 1371-1374.

8 - BAUD F.J., BROUARD A.

Vitamine B6.

Les antidotes, 1992, 1: 261-264.

9 - BAUD F.J., BROUARD A., MUSZYNSKI J., BISMUTH C.

4-méthylpyrazole.

Les antidotes, 1992, 1:195-205.

10 - BAUD F.J., GALLIOT M., ASTIER A.

Treatment of ethylene glycol poisoning with intraveinous 4-methylpyrazole. N. Engl. J. Med., 1988, 319: 97-100.

11 - BAUER Ph., WEBER M., MUR J.M., PROTOIS J.C., BOLLAERT P.E., CONDI A., LARCAN A., LAMBERT H.

Transient non-cardiogenic pulmonary edema following massive ingestion of ethylene glycol butyl ether.

Intensive Care Med., 1992, 250-251.

12 - BERGER J.R., AYYAR D.R.

Neurological complications of ethylene glycol intoxication.

Report of a case.

Arch. Neurol., 1981, 38: 724-726.

13 - BISMUTH C. BAUD F. CONSO F., FREJAVILLE J.P., GARNIER R.

Ethylene glycol.

Toxicol. Clin., Med. Sci., Flammarion, 1987, 1:631-634.

14 - BJELLERUP P., KALLNER A., KOLLIND M.

GLC determination of serum - ethylene glycol, interferences in ketotic patients. *Clin. Toxicol.*, 1994, 32:85-87.

15 - BLAKELEY K.R., RINNER S.E., KNOCHEL J.P.

Survival of ethylene glycol poisoning with profound acidemia. *The new england journal of medicine*, 1993, 328:515-516.

16 - BROERING-RAMEY B.

Acute ethylene glycol poisoning.

J. Emerg. Nurs., 1993, 19:86-88.

17 - BROWNING R.G., CURRY S.C.

Effect of glycol ethers on plasma osmolality.

Human and Experimental Toxicology., 1992, 11: 488-490.

18 - CAPO M.A., SEVIL M.B., LOPEZ M.E., FREJO M.T.

Ethylene glycol action on neurons and its cholinomimetic effects.

J. Environ. Pathol., Toxicol. and Onc., 1993, 12: 155-159.

19 - CARNEY E.W.

An integrated perspective on the developmental toxicology of ethylene glycol *Reproductive Toxicol.*, 1994, 8: 99-113.

20 - CHENG J.T., BEYSOLOW T.D., KAUL B., WEISMAN R., FEINFELD D.A.

Clearance of ethylene glycol by kidneys and hemodialysis.

J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1987, 25: 95-108.

21 - COX S.K., FERSLEW K.E.

The toxicokinetics of 1,3-butylene glycol versus ethanol in the treatment of ethylene glycol poisoning.

Vet. Hum. Toxicol., 1992, 34: 36-42.

22 - CURTIN L., KRANER J., WINE H., SAVITT D., GARY-ABUELO J.

Complete recovery after massive ethylene glycol ingestion.

Arch. Intern. Med., 1992, 152: 1311-1313.

23 - DOEDENS D.,

Methods for the determination of ethylene glycol.

Vet. Hum. Toxicol., 1983, 25: 96-101.

24 - DURAKOVIC Z.

Ethylene glycol poisoning treated by haemodialysis.

J. Indian. Med. Assoc., 1993, 91: 182-183.

25 - FRASER A.D., Mac NEIL W.

Colorimetric and gas chromatographic procedures for glycolic acid in serum: the major toxic metabolite of ethylene glycol.

Clin. Toxicol., 1993, 13: 397-405.

26 - FROMMER J.P., AYUS J.C.

Acute ethylene glycol intoxication.

Am. J. Nephrol., 1982, 2:1-5.

27 - GODOLPHIN W., MEAGHER E.P., SAUNDERS H.D., FROHLICH J.

Unusual calcium oxalate crystals in ethylene glycol poisoning.

Clin. Toxicol., 1980, 16: 479-486.

28 - HARRY P., TIROT P.

Les glycols : l'éthylène glycol.

Les intoxications aiguës. Arnette, 1993, 1:171-180.

29 - HARRY P., TURCANT A., BOUACHOUR G., HOUZE P., ALQUIER P., ALLAIN P.

Efficacy of 4-methylpyrazole in ethylene glycol poisoning : clinical and toxicokinetic aspects.

Human and Experimental Toxicology., 1994, 13:61-64.

30 - HAUPT M.C., ZULL D.N., ADAMS S.L.

Massive ethylene glycol poisoning without evidence of cristalluria : a case of early intervention.

J. Emerg. Med., 1988, 6: 295-300.

31 - HEILMAIR R., LENK W., LÖHR D.

Toxicokinetics of diethylene glycol in the rat.

Arch. Toxicol., 1993, 67: 655-666.

32 - HEWLETT T., Mac MARTIN K., LAURO A.

Ethylene glycol poisoning. The value of glycolic acid determinations for diagnosis and treatment.

J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1986, 24: 389-402.

33 - HOLFORD N.H.G.

Clinical pharmacokinetics of ethanol.

Clin. Pharmacokin., 1987, 13: 273-292.

34 - JACOBSEN D., BREDENSEN J.E., EIDE I.

Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol and ethylene glycol intoxication.

Acta. Med. Scand., 1982, 212: 17-20.

35 - JACOBSEN D., HEWLETT T.P., WEBER R., BROWN S.T., ORDINARIO A.T., Mac MARTIN K.E.

Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetics and crystalluria.

Am. J. Med., 1988, 84: 145-152.

36 - JACOBSEN D., Mac MARTIN K.E.

Methanol and ethylene glycol poisoning: mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment.

Med. Toxicol., 1986, 1:309-334.

37 - JACOBSEN D., OVREBO S., OSTBORG J., SEJERSTED O.M.

Glycolate causes the acidosis in ethylene glycol poisoning and is effectively removed by dialysis.

Acta. Med. Scand., 1984, 216: 409-416.

38 - JACOBSEN D., SEBASTIAN C.S., BARRON S.K.,

CARRIERE E.W., Mac MARTIN K.E.

Effects of 4-methylpyrazole, methanol, ethylene glycol antidote, in healthy humans.

J. Emerg. Med., 1990, 8: 455-461.

39 - JACOBSEN D., SEBASTIAN C.S., BLOMSTRAND R., Mac MARTIN K.E.

4-methylpyrazole : a controlled study in healthy human subjects after single, ascending doses.

Alcoholism: Clin. Exp. Res., 1988, 12:516-522.

40 - JARVIE D.R., SIMPSON D.

Simple screening tests for the emergency identification of methanol and ethylene glycol in poisoned patients.

Clin. Chem., 1990, 36: 1957-1961.

41 - JOUGLARD J., ARDITI A., BRUN A., DAVID J.M., JEAN Ph.

Glycols.

E.M.C. Intoxications, pathologie du travail, 16047 D10, 1990, 4:1-12.

42 - JUNGERS P., DAUDON M., LEDUC A.

Lithiase urinaire.

Médecine/Sciences, Flammarion, 1989, 1:35-196.

43 - KARLSON-STIBER C., PERSSON H.

Ethylene glycol poisoning. Experience from an epidemic in Sweden.

Clin. Toxicol., 1992, 30: 565-574.

44 - LEON M., GRAEBER C.

Absence of high anion gap metabolic acidosis in severe ethylene glycol poisoning: a potential effect of simultaneous lithium carbonate ingestion.

Am. J. Kidney diseases, 1994, 23: 313-316.

45 - MALMLUND H.O., BERG A., KARLMAN G., MAGNUSSON A. ULLMAN B.

Considerations for the treatement of ethylene glycol poisoning based on analysis of two cases.

Clin. Toxicol., 1991, 29: 231-240.

46 - MILLER W.

Ethylene glycol toxicity.

Del. Med. JRL., 1990, 62: 1267-1272.

47 - NILSSON L., JONES A.W.

2,3 butanediol: a potential interfering substance in the assay of ethylene glycol by an enzymatic method.

Clin. Chim. Acta., 1992, 208: 225-229.

48 - OKUONGHAE H.O., IGHOGBO I.S., LAWSON J.O., NWANA E.J.C.

Diethylene glycol poisoning in nigerian children.

Annals of tropical paediatrics, 1992, 12: 235-238.

49 - OLIVERO J.J.

A comatose man with marked acidosis and crystalluria.

Hospital practise, 1993, 15: 86-88.

50 - PETERSON D.J., PETERSON J.E., HARDINGE M.G., WACKER W.E.C.

Expérimental treatment of ethylene glycol poisoning.

J.A.M.A., 1963, 186: 955-957.

51 - ROBINSON M., POND C.L., LAURIE R.D., BERCZ J.P., HENNINGSEN G., CONDIE L.W.

Subacute and subchronic toxicity of ethylene glycol administered in drinking water to sprague-Drawley rats.

Drug. Chem. Toxicol., 1990, 13: 43-70.

52 - SALADINO R., SHANNON M.

Accidental and intentional poisonings with ethylene glycol in infancy: diagnostic clues and management.

Ped., Emerg. Care., 1991, 7: 93-96.

53 - SPILLANE L., ROBERTS J.R., MEYER A.E.

Multiple cranial nerve deficits after ethylene glycol poisoning.

Ann. Emerg. Med., 1991, 20: 137-139.

54 - STEINHART B.

Case report : severe ethylene glycol intoxication with normal osmolal gap - « A chilling thought ».

J. Emerg. Med., 1990, 8: 583-585.

55 - WILLS J.H., COULSTON F., HARRIS E.S., Mac CHESNEY E.W., RUSSEL J.C., SERRONE D.W.

Inhalation of aerosolized ethylene glycol by man.

Clin. Toxicol., 1974, 7: 463-476.

56 - WINTER M.L., ELLIS M.D., SNODGRASS W.R.

Urine fluorescence using a wood's lamp to detect the antifreeze additive sodium fluorescein: a qualitative adjunctive test in suspected ethylene glycol ingestions.

An. Emerg. Med., 1990, 19: 663-667.

57 - WOODYEAR W.E., CAMPBELL P.T., COREY G.R.

Not so good to the last drop (ethylene glycol poisoning in a coffee-consuming camper).

N.C.M.J., 1992, 53: 134-136.

58 - WOOLF A.D., WYNSHAW-BORIS A., RINALDO P., LEVY H.L.

Intentional infantile ethylene glycol poisoning presenting as an inherited metabolic disorder.

Clin. and Laboratory Observations, 1992, 120: 421-424.

TABLE DES MATIERES

$\underline{\text{Page}}$	
INTRODUCTION12	
PREMIERE PARTIE : L'ETHYLENE GLYCOL13	
I - CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES14	
I-1 - Formule	
I-2 - Propriétés14	
I-3 - Toxicocinétique et métabolisme15	
I-3-1 - <u>Absorption</u>	
Par voie orale15	
Par voie respiratoire15	
Par voie cutanée16	
I-3-2 - <u>Distribution</u>	
I-3-3 - <u>Métabolisme</u>	
I-3-4 - <u>Elimination</u>	
I-4 - Toxicité de l'éthylène glycol21	
I-4-1 - Manifestations toxiques	
I-4-2 - <u>Dose toxique</u>	
II - UTILISATION DE L'ETHYLENE GLYCOL ET CIRCONSTANCES	
D'INTOXICATION24	
II-1 - Utilisation24	
II-2 - Les circonstances d'intoxication25	
II-2-1 - <u>Volontaires</u>	
II-2-2 - <u>Involontaires</u>	
II-3 - Fréquence des intoxications	

III - MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	27
III-1 - Manifestations cliniques	27
III-1-1 - <u>Stade I</u>	27
Les signes neurologiques	27
Les signes digestifs	28
Les signes métaboliques	29
III-1-2 - <u>Stade II</u>	29
Les manifestations cardiopulmonaires	29
L'atteinte musculaire	30
Les signes digestifs	30
III-1-3 - Stade III	30
L'insuffisance rénale aiguë	30
Des complications hématologiques	31
La myopathie	31
Les complications visuelles	31
III-1-4 - <u>Stade IV</u>	32
III-2 - Les manifestations biologiques	33
III-2-1 - Equilibre acido-basique et osmolalité	33
L'acidose métabolique	33
L'osmolalité	35
Intérêt de ces deux dosages	36
III-2-2 - Les autres perturbations biologiques	37
IV - DIAGNOSTIC POSITIF	38
IV-1 - Mise en évidence de l'éthylène glycol	38
IV-1-1 - Test qualitatif	38
IV-1-2 - Test quantitatif	39
Méthodes d'orientation	40
Méthodes analytiques	41
IV-2 - Dosage des métobolites : l'acide glycolique	41
IV-3 - Cristallurie	42

V - TRAITEMENT	44
V-1 - Evacuation digestive	44
V-1-1 - Les vomissements provoqués	44
V-1-2 - Le lavage gastrique	44
V-1-3 - <u>Le charbon activé</u>	45
V-2 - Traitement symptomatique	45
V-2-1 - Assurer les fonctions vitales	45
V-2-2 - Alcalinisation	45
V-2-3 - Gluconate ou chlorhydrate de calcium	45
V-2-4 - <u>Hydratation</u>	46
V-3 - Les antidotes	46
V-3-1 - <u>L'éthanol</u>	46
Propriétés de l'éthanol	46
Utilisation comme antidote	47
* Forme galénique	47
* Administration	47
* La dose	48
* La surveillance du traitement	49
* Efficacité	50
* Indications	50
* Inconvénients	50
V-3-2 - <u>4-Méthylpyrazole</u>	51
Mécanisme d'action	52
Elimination	52
Forme galénique	52
Posologie	52
Avantages et inconvénients	53
* Les inconvénients	53
* Les avantages	53
Indications	54

V-3-3 - <u>Les autres antidotes</u>	54
Thiamine et pyridoxine	54
1,3-butylèneglycol : un produit encore à l'étude	54
V-4 - L'hémodialyse	55
VI - CONCLUSION	57
DEUXIEME PARTIE: A PROPOS D'UNE INTOXICATION A L'ET	THYLENI
GLYCOL	
I - CIRCONSTANCES D'INTOXICATION ET PRISE EN CHARGE	
MEDICALE	59
I-1 - Histoire de la contamination	59
I-2 - L'organisation des secours médicaux	60
I-2-1 - Un premier tri dans les locaux de l'entreprise	61
I-2-2 - A l'hôpital de Brive	62
I-2-3 - Transfert des patients	62
I-3 - Prise en charge médicale des patients	63
I-3-1 - L'examen clinique	63
I-3-2 - Les examens biologiques	63
I-3-3 - <u>Le traitement</u>	64
Les indications thérapeutiques	64
Déroulement du traitement	64
I-3-4 - Surveillance des patients	65
A court terme	
A distance	66

II - DESCRIPTION DES RESULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES67
II-1 - Les manifestations cliniques69
II-1-1 - Les signes cliniques décrits le jour de la prise en charge :
<u>le 18 octobre 1994</u> 69
Des signes neurologiques69
Des signes cardiovasculaires69
Des signes digestifs70
Des symtômes divers70
II-1-2 - <u>Une myocardite aiguë observée à distance</u> 71
II-2 - Les manifestations biologiques73
II-2-1 - <u>Les anomalies de la fonction rénale</u> 73
II-2-2 - Les anomalies de la calcémie
II-2-3 - Les anomalies de la NFS-plaquettes
II-2-4 - Les dosages de l'éthylène glycol
Sur les prélèvements sanguins75
Sur les prélèvements urinaires76
II-2-5 - <u>La cristallurie</u> 80
II-2-6 - <u>L'oxalurie</u>
II-2-7 - <u>Les anomalies du pH</u>
II-2-8 - <u>L'osmolalité</u>
II-2-9 - <u>Récapitulation des résultats</u>
III - ANALYSE ET INTERPRETATION DES RESULTATS86
III-1 - Recherche d'une relation entre variations de la fonction
rénale et présence d'éthylène glycol dans les urines86
III-2 - Etude de la relation entre éthylène glycol dans les urines
et symptômes90
III-3 - Etude de la relation entre la dose ingérée estimée d'éthylène
glycol et les modifications de la créatininémie91
III-4 - Etude des variations de la créatininémie avec la décision
thérapeutique93

IV - CONCLUSION	V	.95
BIBLIOGRAPHIE	***************************************	.97
TABLE DES MATII	ERES	.107

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire. BON A IMPRIMER No 77

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté



VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BASTIER (Corinne). — L'intoxication par l'éthylène glycol : un accident industriel à caractère collectif. — 113 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse : Méd.; Limoges; 1995).

RESUME:

L'éthylène glycol est principalement connu comme constituant essentiel de l'antigel. Son intoxication aiguë est grave, parfois mortelle. Sa toxicité, surtout liée à ses métabolites, atteint tous les appareils de l'organisme à des degrés divers. La complication la plus fréquente est l'insuffisance rénale aiguë ou chronique. Son diagnostic toxicologique repose principalement sur des tests quantitatifs appliqués aux prélèvements sanguins et urinaires. Pour le traitement, nous disposons d'antidotes — éthanol et 4-méthylpyrazole sont les plus connus — mais l'hémodialyse trouve aussi, parfois, ses indications.

Notre observation a porté sur un accident industriel collectif, touchant une centaine de personnes, potentiellement intoxiquées par de faibles doses d'éthylène glycol. Dans cette étude, nous traitons du problème de l'absorption d'antigel — diagnostic et traitement — mais aussi de la gestion d'un afflux de victimes par un hôpital. Nous abordons également une question de santé publique concernant le remplacement d'un produit couramment employé, mais toxique, par une autre molécule dénuée d'effets secondaires en cas d'ingestion accidentelle.



MOTS-CLES:

- Intoxication.
- Ethylène glycol.
- Ethanol.
- 4-méthylpyrazole.
- Accident industriel.

JURY: Président

: Monsieur le Professeur PIVA.

Juges

: Monsieur le Professeur DUMONT.

Monsieur le Professeur FEISS.

Monsieur le Professeur MERLE.

Membres Invités :

Monsieur le Docteur MARQUET.

Monsieur le Docteur NAUCHE.