

INTOXICATION AIGUE AU METHANOL

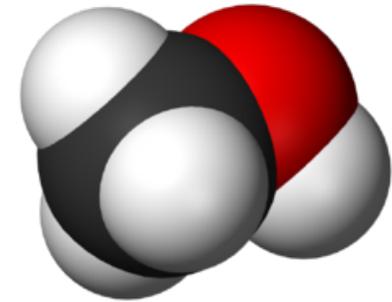
Dr BRAHMI N

Service de Réanimation du CAMU

METHANOL

➤ Alcool organique CH₃OH

- Utilisé dans l'industrie et dans la fabrication des plastiques.
 - C'est un intermédiaire de synthèse organique, Retrouvé dans:
 - Dégraissants
 - Alcool à brûler
 - Anti-gel
 - Alcool frelaté
 - Solvants industriels (laques, vernis)
 - Carburant (championnat de champcar)
 - Dénaturant de l'alcool éthylique
- Forte odeur d'alcool éthylique
- Liquide incolore



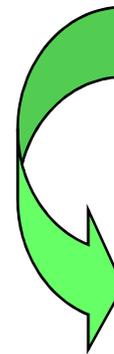
Les intoxications aiguës proviennent par:

Ingestion: volontaire

Inhalation

milieu professionnel,

Application transcutanée



ETAT DES LIEUX EN TUNISIE



La Presse.tn
Mercredi 2 Octobre 2024

ACTUALITÉS PRÉSIDENTIELLE 2024 EDITORIAL SOCIÉTÉ PANORAMA ECONOMIE CULTURE SPORT

EN CE MOMENT Tourisme : Lancement du concours « Prix Tounes Lik »

Plusieurs décès suite à l'intoxication à l'alcool frelaté à Médenine : La mort sur les lèvres

Par Khalil JELASSI Publié sur 09/01/2024 1,618

Fabrication traditionnelle, matériel artisanal et substances dangereuses et parfois mortelles

EDITORIAL

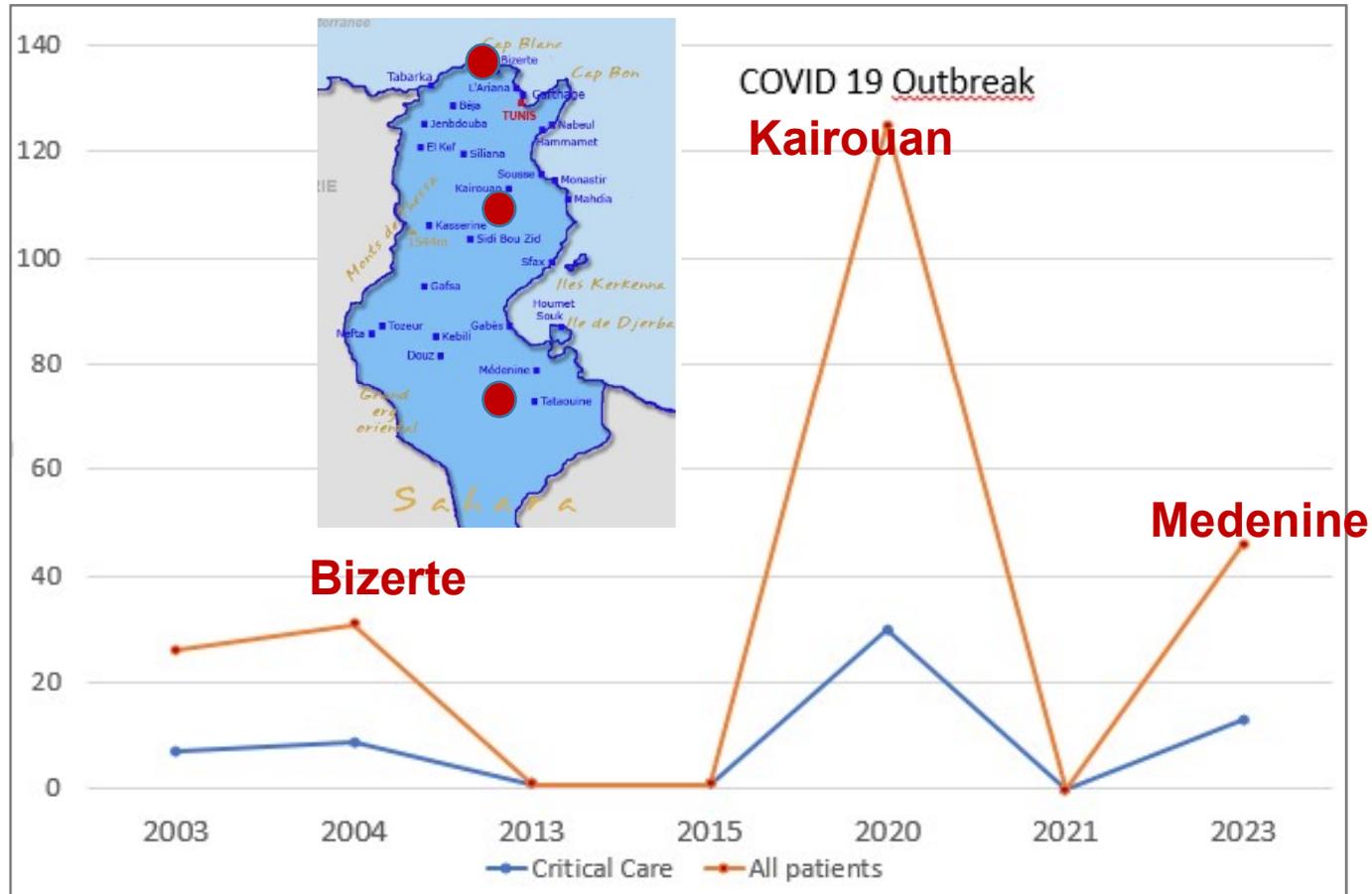
L'effondrement de l'ONU ?

Hamma Hannachi 02/10/2024

«La force prime le droit», le bourreau de Gaza et du Liban ...

EDITION PAPIER

ETAT DES LIEUX EN TUNISIE DURANT LES 20 DERNIÈRES ANNÉES?



PHARMACO-CINETIQUE

- Le méthanol est une substance osmolaire.
- Sa résorption est rapide en moins de 15 min.
- Biodisponibilité digestive 100%
- Le pic plasmatique est atteint en 30 à 60 min.
- La demi vie plasmatique augmente avec la quantité ingérée et l'association d'éthanol.
- Le métabolisme est lent, après ingestion, des taux significatifs de méthanol peuvent être retrouvés dans le corps jusqu'à plus de 7 jours.
- La dose létale du méthanol est estimée à **1 ml/kg**

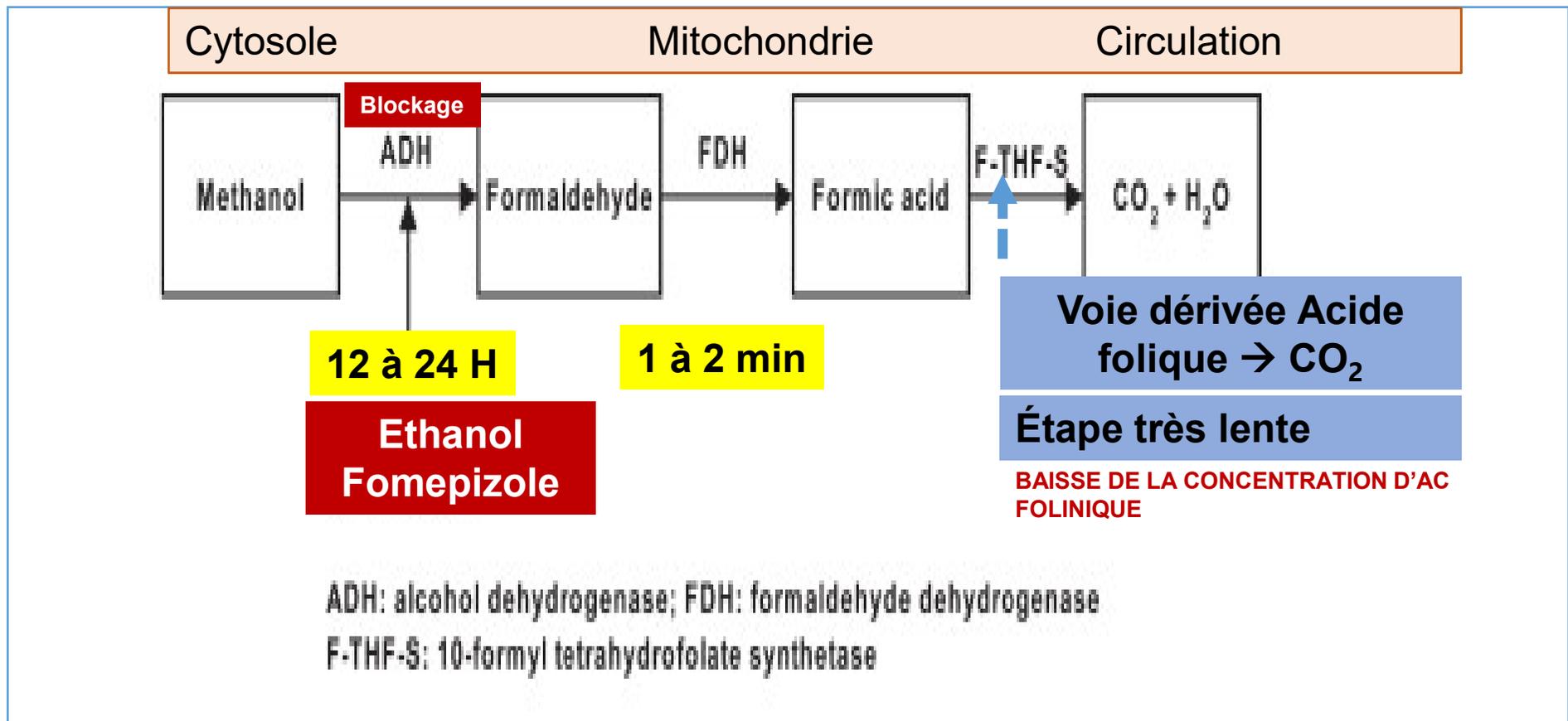
HEMODIALYSE & METHANOL

■ Méthanol : **Profil toxicocinetique stable**

- PM 32 Da
- Vd 0,7 l/kg
- Pas de liaison protéique
- CI HD 95-280 ml/mn > 1-30 ml/mn
par rein
- T $\frac{1}{2}$ 2,2-3,8 h Vs 8-20 h



PHYSIOPATHOLOGIE



PHYSIOPATHOLOGIE

Mégarbane

Dovepress

Mégarbane

Dovepress

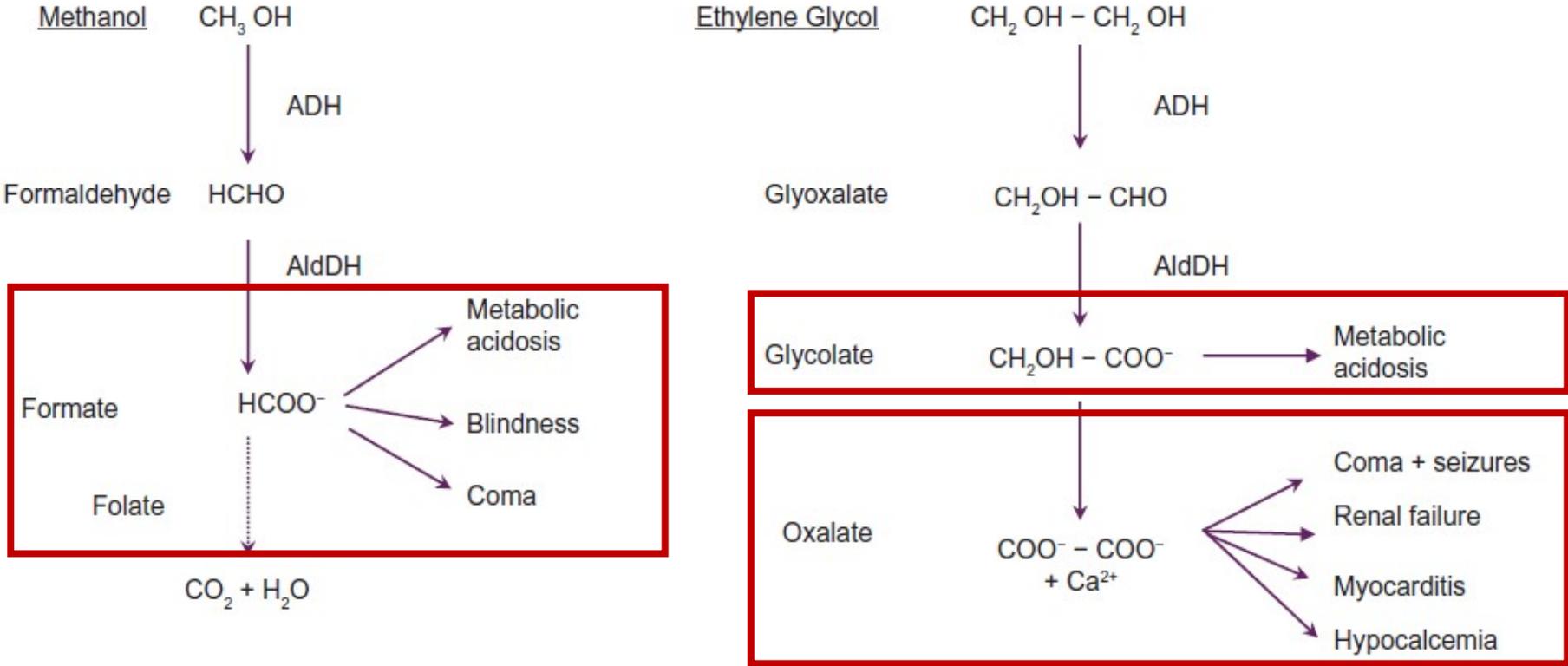


Figure 1 Mechanism of methanol and ethylene glycol toxicity. Symptoms are related to the toxic metabolites resulting from successive oxidations by alcohol (ADH) and aldehyde (AldDH) dehydrogenases. The primary site of metabolism is the liver although some methanol metabolism may occur within the retina.

CLINIQUE

1- Ingestion

Méthanol → aucun effet

Acide formique → toxicité +++

- Aucun symptôme au début → Latence 30 à 120 min
- Des signes neurologiques mineurs faits de:
 - Céphalées,
 - Somnolence,
 - Ébriété, léthargie,
 - Confusion et irritabilité,

CLINIQUE

➔ Après une Latence 1 à 72 heures

- Des signes gastro-intestinaux avec irritation des muqueuses, nausées, vomissements et douleurs abdominales.
- Une atteinte oculaire qui est assez fréquente et est de grande valeur diagnostique.
Apparaît entre 12 et 24 heures après l'ingestion mais parfois plus tôt.
Se manifeste au début par un flou visuel avec diminution de l'AV et du CV.
- Évolution vers la cécité qui peut être irréversible dans 25% en absence de traitement

Cécité par névrite optique

Œdème papillaire

Troubles de la vision des couleurs

Trouble de l'oculomotricité intrinsèque (mydriase bilatéral)

CLINIQUE

- Des signes cardio vasculaires faits habituellement de tachycardie. Une bradycardie peut se voir lors de prises massives, une défaillance cardiaque et une hypotension sévère peuvent alors se produire.
- Une dépression du système nerveux central pouvant aller jusqu'au coma avec convulsions.
- Des troubles respiratoires peuvent se voir à type de polypnée liée à l'acidose métabolique. Une défaillance respiratoire brusque peut s'installer dans la phase terminale.
- L'acidose métabolique peut être sévère dans les intoxications importantes. Elle conditionne le pronostic vital.

CLINIQUE

D'autres complications sont possibles à type:

- D'hémolyse et de rhabdomyolyse
- De lésions rénales (insuffisance rénale aiguë et myoglobinurie)
- D'atteinte pancréatique avec possibilité d'hypoglycémie.
- D'insuffisance hépatique, au cours de prise létale de méthanol, dans le cadre
- De pancréatite aiguë
- d'une défaillance multi viscérale précédant le décès.

CLINIQUE

Inhalation ou projection oculaire

Symptomatologie voisine

- Inhalation → irritation muqueuses nasales et oculaires, trachéite, bronchite,
- Oculaire → conjonctivite, lésions superficielles de la cornée, chemosis, blépharospasme

DIAGNOSTIC - BILAN

- Interrogatoire : quantité? Heure de prise? Autres toxiques, médicaments, comorbidités (IHC, IRé, IRespi, oph)
- Ex clinique: toxidrome compatible
- Biologie : GDS + lactates, ionogramme, fonction rénale, TP, bilan hépatique,  *Calcul du trou osmolaire (acide de faible PM)*
Calcul du TA
- Bilan toxicologique: Méthanolémie, Ac folique,

METHANOLEMIE

- Dosage de méthanol plasmatique par chromatographie en phase gazeuse
- Le dosage dans le sang permet d'affirmer rapidement une intoxication aiguë, cependant que le dosage dans les urines est un bon moyen d'évaluation de l'exposition sur le lieu de travail (inhalation).
- Dosage en mg/dL ou en mMol/L

$$50\text{mg/dL} = 15,6\text{mMol/L}$$

PRONOSTIC

- Profondeur de l'Acidose
Un pH < 7 à l'admission = critère de mauvais pronostic
- Coma
- Séquelles visuelles proportionnelles à la durée de l'acidose

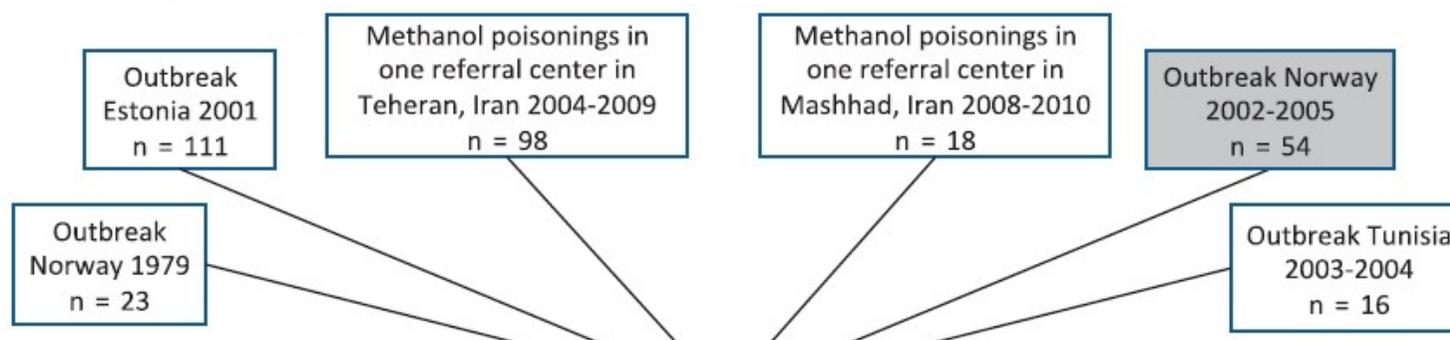


Table 3. Factors associated with mortality.

Prognostic marker	Threshold	Odds ratio (95% CI)
Coma*	yes/no	48.2 (18.1–128.7)
pH*	7.00	35.4 (14.1–88.8)
Creatinine (mol/L)	106	15.0 (3.9–58.2)
BD (mmol/L)	25	13.1 (5.1–33.8)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	5	6.6 (3.1–14.1)
pCO ₂ ** (kPa)	3.1	5.0 (1.2–4.7)
Serum-K (mmol/L)	5.1	3.0 (0.97–9.3)

Fig.

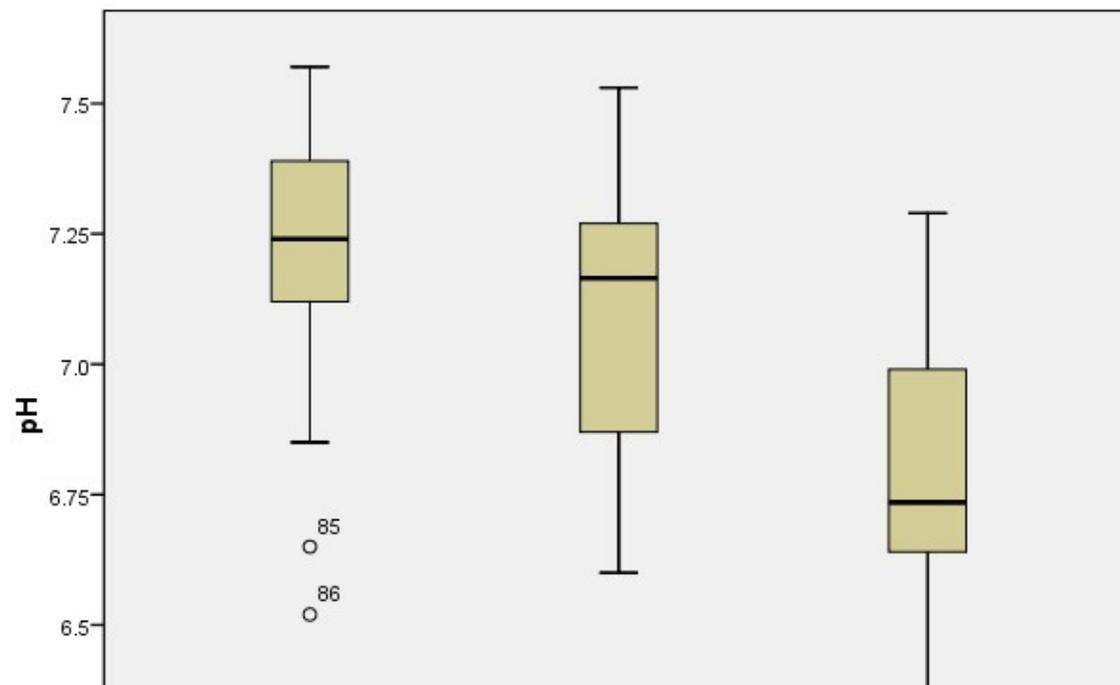


Table 2. The results of the multivariate analysis on the factors associated with a poor outcome.

Independent variable	OR	95% confidence interval (CI)	p-value
Coma yes vs. no	10.2	3.3–32.0	$p < 0.001$
pH 0.1 unit increase	0.58	0.46–0.75	$p < 0.001$

Clinical interpretation: If the pH is increased by 0.1 units, the odds for poor outcome is reduced by 42%.

CONDUITE A TENIR (1)

Dans tous les cas :

- Hospitalisation
- Hydratation, traitement symptomatique
- Traitement des intoxications associées (glucose si éthanol)
- Antidote si méthanolémie + ou forte suspicion clinique

- Lavage gastrique si < H2.
- Pas de charbon

CONDUITE A TENIR (3)

ANTIDOTE

- 4-Méthyl Pyrazole (FOMEPIZOLE[®])

- Inhibition compétitive de l'ADH
- Affinité > éthanol
- Diminue la toxicité neuro, oph, métabolique
- Diminue le recours à l'EER même sur acidose sévère
- Administration aisée, pharmacocinétique connue
- Pas ou peu d'effets secondaires

- Mais... Coute cher+++
- Peu disponible
- Pas d'étude prospective randomisée vs éthanol

→ **Traitement de référence**

in North-American and Western-European countries, fomepizole is considered by some authors to be the first-line antidote for EG and methanol poisoning.^{9,10} Fomepizole was approved in the United States for the treatment of EG and methanol poisoning in 1997 and 2000, respectively. Fomepizole and ethanol are most effective when given in the early phase of the intoxication, before significant levels of the toxic metabolites are formed.

Table 4. Recommended doses of fomepizole for ethylene glycol (EG) and methanol poisoning^{9,10}

Fomepizole dosing scheme

For patients not undergoing haemodialysis

Loading dose (t=0 h): 15 mg/kg, followed by 10 mg/kg at t=12 h, t=24 h and t=36 h

After 48 h, fomepizole dose should be increased to 15 mg/kg every 12 h*

For patients undergoing haemodialysis: two proposed protocols

1. A reduction in time interval between fomepizole doses. Same doses administered to patients who are not undergoing haemodialysis, except that fomepizole is given 6 h after the first dose and every 4 h thereafter*
2. A continuous IV infusion of 1-1.5 mg/kg/h following the initial loading dose

*All doses are administered intravenously over a 30-minute period.



Pour 60kg, dose charge = 9 ampoules

CONDUITE A TENIR (2)

ANTIDOTE

- Historiquement : **Ethanol**
 - Substrat compétitif de l'ADH
 - Efficace
 - Peu cher
 - Disponibilité

Mais.....

- Effets secondaires : troubles neuro (ébrioété, troubles de conscience) , hypoglycémie, toxicité hépatique
- Variabilité individuelle (alcooliques chroniques)
- Monitorage
- Pas d'étude prospective

CONDUITE A TENIR (2')

ANTIDOTE

- Ethanol par voie IV (*CURETHYL*[®]), doses recommandées en éthanol pur pour atteindre une éthanolémie de 1 à 1,5 g/L
- Dose de charge : **600 mg/kg** soit 3,1 mL/kg
- Dose d'entretien chez le **non éthylique chronique** : **66 mg/kg/h** soit 0,34 mL/kg/h (à augmenter à 169 mg/kg/h soit 0,87 mL/kg/h si HD associée).
- Dose d'entretien chez **l'éthylique chronique** : **154 mg/kg/h** soit 0,79 mL/kg/h (à augmenter à 257 mg/kg/h soit 1,32 mL/kg/h au cours de l'HD associée).

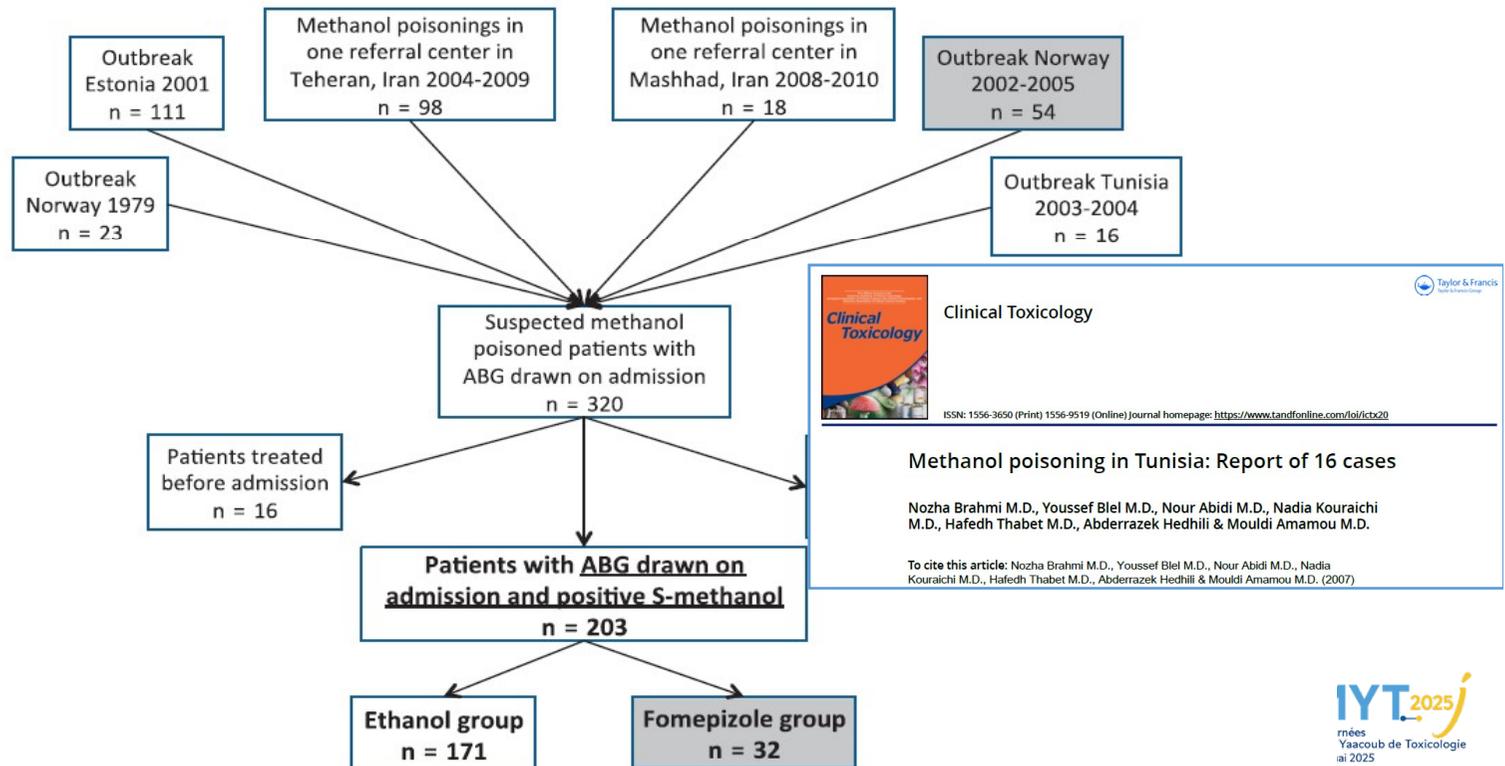
Table 3. Comparison of fomepizole and ethanol in the treatment of ethylene glycol (EG) and methanol poisoning

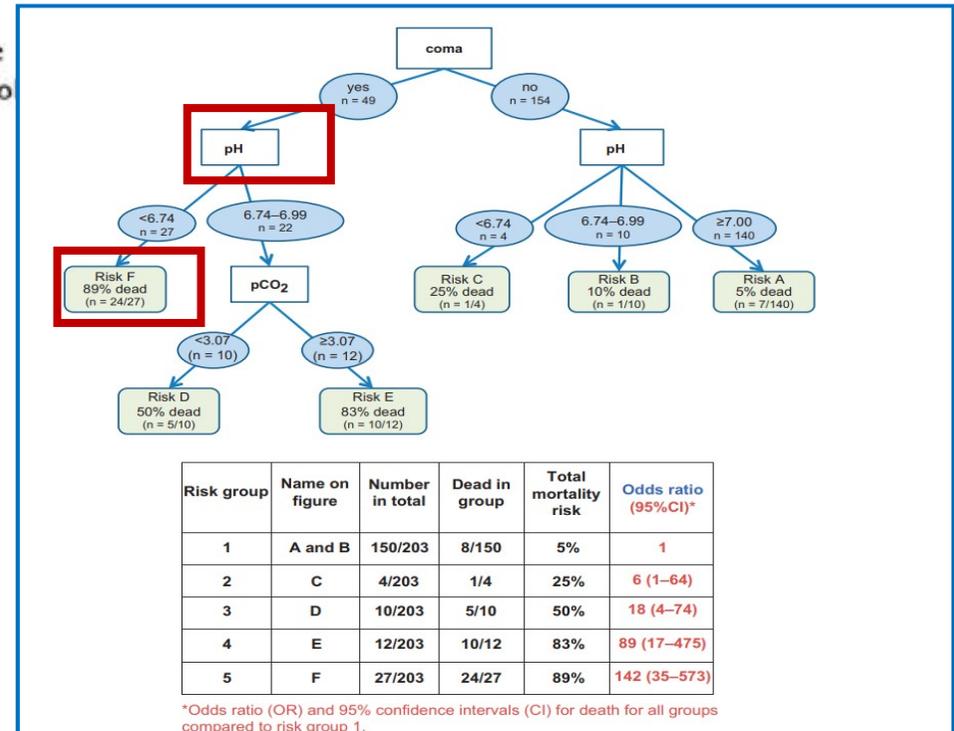
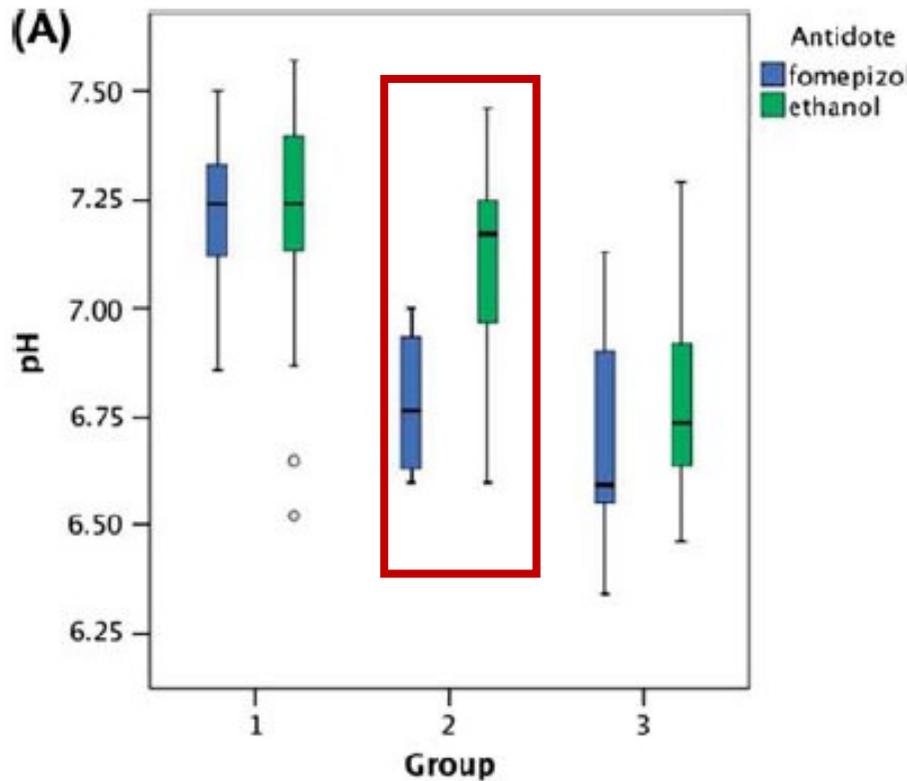
	Fomepizole	VS	Ethanol
Advantages	<p>Higher affinity for ADH than ethanol</p> <p>Minimal adverse effects</p> <p>Monitoring of fomepizole blood levels not necessary (standardised administration regime)</p> <p>Hospitalisation in ICU in general not necessary</p> <p>May obviate the need for haemodialysis in specific cases, although the hospital observation period needs to be extended, because of the increased half-life of methanol and EG</p>		<p>Inexpensive</p> <p><u>Available in most clinical centres</u></p> <p>Traditionally used antidote: more clinical experience</p>
Disadvantages	<p>Expensive</p> <p>Not available in all medical centres</p> <p>Limited shelf life (~3 years)</p> <p>Less physician experience (compared with ethanol therapy)</p> <p>Fomepizole increases half-life of methanol and EG, therefore also consider using haemodialysis</p>		<p><u>Lower affinity for ADH than fomepizole</u></p> <p><u>Significant adverse effects possible: CNS depression, hypoglycaemia and hepatotoxicity. In case of depression of ventilation, intubation and artificial ventilation may be needed</u></p> <p><u>Adverse effects can confuse the interpretation of clinical course or response to therapy</u></p> <p>Hospitalisation in ICU necessary during treatment</p> <p><u>Requires intensive monitoring of ethanol and glucose blood levels</u></p>

RESEARCH ARTICLE

Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes – a multicenter study

RAIDO PAASMA,¹ KNUT ERIK HOVDA,² HOSSEIN HASSANIAN-MOGHADDAM,³ NOZHA BRAHMI,⁴ REZA AFSHARI,⁵ LEIV SANDVIK^{6,7} and DAG JACOBSEN⁸





Fomepizole vs ethanol

In spite of the severe metabolic acidosis reflected by low pH, more patients who were administered fomepizole survived with sequelae instead of dying compared with patients with a similar pH treated with ethanol

CONDUITE A TENIR (5)

■ AVIS REA si

- Acidose métabolique
- Trouble neuro, oph
- Intox associées, comorbidités
- Au moindre doute

- Bicarbonates si acidose majeure : **400 à 600 mmol/24 h**
- Acide folinique: **(cofacteur de l'oxydation de l'Ac formique, est souvent déficitaire):** 50mg/6h limite lesions ophtalmo?)
- EER

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Antidote



Epuration Extra-Rénale

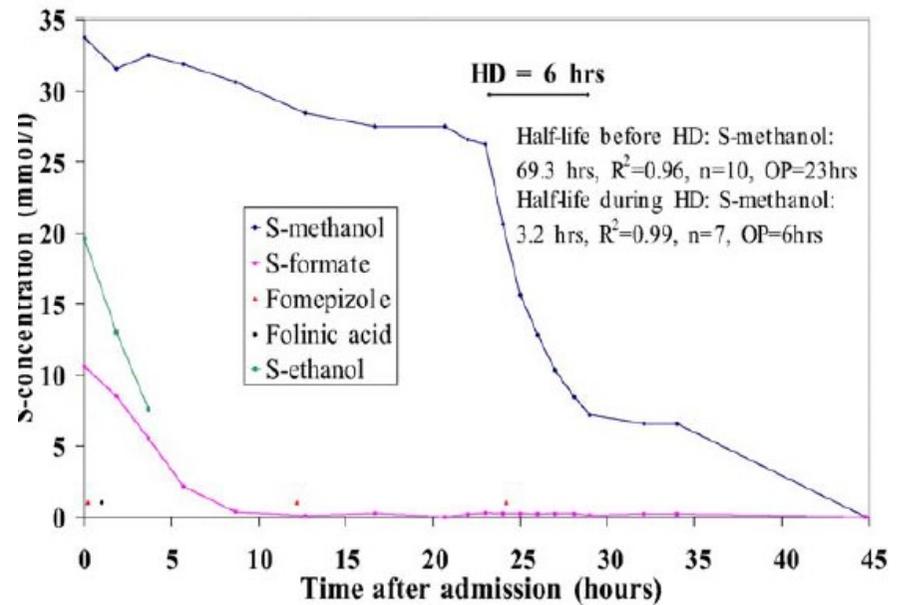
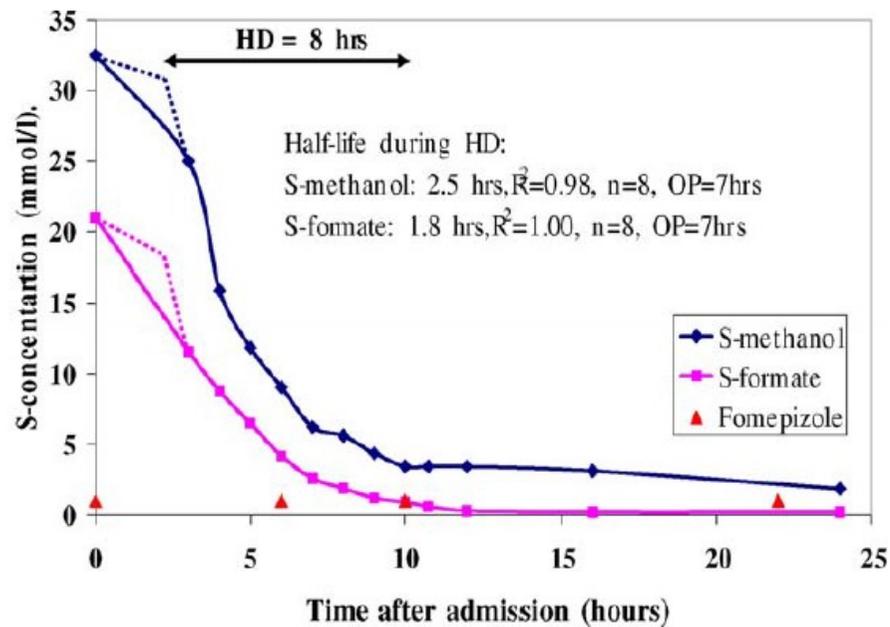


Fig 1: Early dialysis shows a rapidly decreasing serum concentration of both methanol and formate
 Fig 2: Slow elimination of methanol before hemodialysis is initiated, explained by the effective inhibition of the metabolizing ADH enzyme by fomepizole, whereas the elimination increases dramatically with dialysis.

Table 2

Formate Kinetics in Six Methanol-Poisoned Patients

Hemodialysis is most beneficial for those drugs that are primarily eliminated via the kidneys, especially when there is renal dysfunction. Renal elimination of formate appears to be minimal. In a single human subject given methanol, renal formate elimination accounted for only 3% of the ingested dose (18). Our patients had normal renal function (data not shown) and thus optimized this minimal renal elimination.

Several authors suggest that the introduction of fomepizole has obviated the need for haemodialysis in specific patient groups, i.e. in patients without signs of renal or optical injury and with normal acid-base status.^{10,28,29} Given the effectiveness in removing both the alcohols and the toxic metabolites, and the difficulty of rapid determination of EG and methanol levels, haemodialysis (in concert with fomepizole or ethanol) should always be considered in suspected cases and in patients with, for example, severe metabolic acidosis, electrolyte disturbances, renal failure or visual disturbances, or deterioration of vital signs despite intensive supportive care. Fomepizole and ethanol

Bruno Mégarbane
Stephen W. Borron
Frédéric J. Baud

Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings

HEMODIALYSE & METHANOL

Methanol poisoning:

Initial arterial pH $<7.10^9$ or 7.25–7.30 [16]

Drop in arterial pH >0.05 resulting in a pH outside the normal range despite bicarbonate infusion

Inability to maintain arterial pH >7.3 despite bicarbonate therapy

Decrease in bicarbonate concentration >5 mmol/l, despite bicarbonate therapy

Visual impairment

Renal failure

Deteriorating vital signs despite intensive supportive care

Initial plasma methanol concentration ≥ 0.5 g/l (15.6 mmol/l)^a

Rate of methanol decline <0.1 g/l (3.1 mmol/l) per 24 h

Hémodialyse > 8 heures

→ Correction Acidose/ annulation [Meth]

La plus précoce possible

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Epuration extra-rénale

Indications de la dialyse en cas d'intoxication au méthanol

American Academy of Clinical Toxicology

- pH < 7.25
- ou signes et/ou symptômes visuels
- ou dégradation des signes vitaux malgré un support intensif
- ou insuffisance rénale
- ou troubles électrolytiques ne répondant pas au support intensif
- ou concentration sérique du méthanol > 0.2 g/l

Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup

- pH < 7.15
- symptômes visuels sévères
- ou dégradation des signes vitaux malgré un support intensif
- ou insuffisance rénale
- ou coma
- ou concentration sérique du méthanol :
 - > 0.5 g/l en l'absence d'antidote
 - > 0.6 g/l si traitement par éthanol
 - > 0.7 g/l si traitement par fomépizole

The Role of Nephrologists in the Management of Methanol Poisoning

Review began 04/04/2023

Yassine Allata¹, Basmat Amal Chouhani^{1,2}, Ghita El bardai^{1,2}, Nadia Kabbali^{1,2}, Tarik Sqalli Houssaini

In addition to administering an antidote, other supportive measures may be necessary to manage the complications of methanol poisoning such as renal replacement therapy (RRT) to remove methanol and its toxic metabolites from the blood. Intermittent hemodialysis is considered the most effective RRT modality for managing methanol poisoning, reducing the duration of antidotal treatment, and shortening the hospital observation period [6]. The formation of metabolites before antidote administration limits the efficacy of the antidotes, and hemodialysis is required to remove the toxin and its metabolites and correct metabolic acidosis (Table 2) [7,8].

Type of extracorporeal treatment	Methanol Clearance (mL/min)	Methanol T _{1/2} (hours)
Intermittent hemodialysis	208 (77–400)	3.4 (0.6–13.1)
Peritoneal dialysis	37 (5–70)	13 (2–49)
Continuous renal replacement therapy	36.7 (17–48)	8.6 (3.5–12)

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Epuration extra-rénale

Quand et comment?



La décision d'utiliser un antidote seul ou en combinaison avec la dialyse reste un sujet de controverse

Expert opinion: fomepizole may ameliorate the need for hemodialysis in methanol poisoning

Conclusion

There is still a role for hemodialysis in methanol poisonings, but it is time to modify indications and triage. The efficient, but expensive, fomepizole is void of the disadvantages of ethanol. No need for monitoring the serum level, no CNS-depression, and no drunken patients. This makes treatment with delayed dialysis or even without dialysis an option, and thereby no need for transferral in many

1) The critically ill patient, with severe metabolic acidosis (base deficit >15 mM) and/or visual disturbances, should be given buffer, fomepizole, and hemodialysis as soon as possible. The main effect of dialysis is then to remove the toxic anion formate and to assist in correcting the metabolic acidosis, thereby also reducing formate toxicity.^{12,13} The removal of methanol *per se* is

2) The stable patient, with little to moderate metabolic acidosis (base deficit <15 mM) and no visual disturbances, should be given buffer and fomepizole. The indication for hemodialysis should then be discussed with an experienced nephrologist and/or clinical toxicologist. The



Critical Care Medicine 2015

**Recommendations for the Role of Extracorporeal
Treatments in the Management of Acute Methanol
Poisoning: A Systematic Review and Consensus
Statement**

out ECTR. Regional differences in the cost and availability of fomepizole and ECTR mean that decisions to use ECTR on the basis of economics must be determined at a local level.

Active Windows

TAKE HOME MESSAGES

- Intoxications aux alcools toxiques: problème majeur de santé publique
- Antidotes jouent un rôle primordial à la phase précoce
- Fomépizole: traitement de référence

Nouvelles indications (intoxication au Paracétamol)

- Ethanol +++, en l'absence de fomépizole
- Hémodialyse +++:

Acidose sévère, Insuffisance rénale installée, atteinte oculaire

Protocoles adaptés à chaque pays en fonction des moyens disponibles

Nécessité d'acquérir le fomépizole