

Intoxications à l'éthylène glycol (produit antigel)

Version mars 2019

Degrandi C, Reichert C, Egli G, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H

1. Toxicologie

L'éthylène glycol (EG) est contenu dans des produits antigel en concentrations allant jusqu'à 100%. Il existe aussi des produits antigel sans éthylène glycol, qui contiennent p.ex. de l'isopropanol, de l'éthanol, d'autres glycols ou un mélange de ces substances.

1.1. Toxicité

Symptômes graves à partir de taux sanguins d'EG de 200 mg/L = 3.2 mmol/L (taux le plus haut mesuré chez un patient non-traité).

1.2. Symptômes

Initialement éventuellement des symptômes d'ivresse causés par l'EG (début de l'effet après 0.5h approx.) sans foetor éthylique (excitation du SNC ou dépression du SNC allant jusqu'au coma, hypotonie, hyporéflexie) et symptômes gastro-intestinaux. L'évolution est marquée par la formation de métabolites toxiques (effet retardé qui apparaît après 2(-4)-72h). Dans les intoxications graves, une acidose métabolique survient. Autres symptômes possibles: tachypnée, tachycardie, hypocalcémie, défaillance cardiovasculaire et oedème cérébral. Ce n'est qu'après (24-) 48-72h que l'insuffisance rénale due aux oxalates se manifeste.

1.3. Laboratoire

Initialement, on voit un trou osmolaire augmenté. Avec la dégradation de l'EG en métabolites toxiques, le trou osmolaire diminue et le trou anionique augmente. Des cristaux d'oxalate dans le sédiment urinaire ne sont décelables que dans 60% des cas.

- CAVE Dans l'analyse des gaz sanguins, certaines méthodes enzymatiques peuvent montrer des taux de lactate faussement élevés.
- CAVE L'éthylène glycol contribue moins à l'osmolalité que l'éthanol ou le méthanol, ce qui fait qu'un trou osmolaire normal n'exclut pas une intoxication. D'autre part, un trou osmolaire augmenté n'est pas nécessairement causé par l'éthylène glycol; d'autres alcools comme l'éthanol, le propanol etc. ont également une activité osmotique.

1.3.1. Cinétique

Pic plasmatique après 1-4h; demi-vie 3 (-8) h. Par inhibition de l'alcool déshydrogénase par le fomépizole ou l'éthanol (mais aussi p.ex. par l'isopropanol ou d'autres alcools), le temps de demi-vie est prolongé et les métabolites toxiques se forment plus lentement. La réduction de certains métabolites toxiques en métabolites non-toxiques est favorisée par la thiamine et la pyridoxine. L'EG comme ses métabolites toxiques sont hémodialysables.



2. Mesures

Il est important de commencer aussi rapidement que possible avec le traitement antidotal, si possible même avant l'apparition de symptômes! Cela empêche la formation de métabolites toxiques.

2.1.1. Intoxication à l'éthylène glycol accidentelle (quantité faible):

- Surveillance simple
- Traitement antidotal aussi vite que possible: fomépizole i.v. ou p.o. (off label) ou éthanol i.v. ou p.o.
- Déterminer le taux d'éthylène glycol (au plus tôt 4h après l'ingestion, le laboratoire compétent devant être avisé).

2.1.2. Intoxication à l'éthylène glycol potentiellement grave

- Surveillance: vigilance, circulation sanguine, respiration, bilan liquidien
- Aspiration du contenu de l'estomac durant la première heure (sonde gastrique)
- Traitement antidotal aussi vite que possible: fomépizole i.v. ou éthanol i.v. ou p.o.
- Taux sanguin d'éthylène glycol au plus tôt 4h après l'ingestion (le laboratoire compétent devant être avisé)
- Laboratoire sang: entre-autres trou osmolaire et anionique, analyse des gaz sanguins, calcium, magnésium, créatinine
- Laboratoire urine: cristaux d'oxalate de calcium (visibles dans le sédiment urinaire)
- Hémodialyse selon la situation clinique (indications: voir ci-dessous). Un phénomène de rebond après la fin de l'hémodialyse n'est pas à craindre.
- Traitement symptomatique: bonne hydratation, bicarbonate de sodium en cas d'acidose (pH <7.3), corriger les électrolytes, benzodiazépines en cas de convulsions
- Thiamine 100mg i.v./6h et pyridoxine 50mg i.v./6h: peuvent selon des considérations théoriques influencer favorablement la dégradation de certains métabolites toxiques (n'administrer toutefois qu'en supplément à l'antidote)

2.2. Indication de l'administration de l'antidote (éthanol ou fomépizole): préférablement discuter avec un toxicologue

- Ingestion de >0.3 mL/kg PC d'EG pur ou
- Taux sanguin d'EG de >200 mg/l ou >3.2 mmol/l ou
- Suspicion d'intoxication à l'EG (anamnèse, trou osmolaire augmenté, acidose métabolique avec trou anionique augmenté, pH <7.3, HCO₃ <20 mEq/l, cristaux d'oxalate dans l'urine)

2.2.1. Dosage du fomépizole

- Initialement 15 mg/kg i.v., ensuite 10 mg/kg toutes les 12h pour 2 jours, ensuite 15 mg/kg toutes les 12h jusqu'à un taux sanguin d'EG de <200 mg/l. Administrer à chaque fois sur 30-45 min. dans glucose 5%.
- P.o. même dosage: 15mg/kg, peut le cas échéant être administré dans du jus de pommes ou simil. (off label)
- Sous hémodialyse: augmenter le dosage du fomépizole selon les informations du producteur.
- Autres méthodes pour l'élimination extracorporelle: Selon l'information professionnelle le dosage du fomépizole n'est pas connu pour d'autres méthodes d'élimination extracorporelle que l'hémodialyse. Dans le rapport d'un cas il est mentionné que le dosage n'avait pas besoin d'être adapté sous hémodialyse artério-veineuse continue (CAVHD).



2.2.2. Dosage de l'éthanol

- Objectif: alcoolémie de 100-150 mg/dl (1.0-1.5‰)
- Le dosage initial et le dosage de maintien figurent dans le tableau (i.v ou p.o). Chez les patients à métabolisme induit, le dosage devrait être à la limite supérieure. Sous hémodialyse, les doses de maintien doivent être augmentées.
- Par voie intraveineuse, solution au maximum à 10%, si possible par accès veineux central. Par accès périphérique, préférer une solution à 5%, s'il n'y a pas de danger de surcharge en volume.

Préparation d'une **solution à 10%**: 58ml d'éthanol 96% dans 500ml de glucose 5%

	i.v. sol. 10%	p.o. sol. 20%
Dose initiale	8-10 ml/kg	4-5 ml/kg
Dose de maintien	0.8-2.0 ml/kg/h	0.4-1.0 ml/kg/h
Sous hémodialyse	2.5-4.0 ml/kg/h	1.3-1.8 ml/kg/h

Per os, du vin (env. 10-14% d'éthanol) ou des spiritueux (env. 40% d'éthanol) peuvent être administrés. Ces derniers devraient toujours être dilués à un taux d'éthanol de 20% au maximum. L'administration de concentrations plus élevées per os n'est pas recommandée à cause d'effets secondaires gastro-intestinaux.

2.3. Indication de l'hémodialyse

- Taux sanguin d'EG de >500 mg/l
- Acidose métabolique réfractaire au traitement avec un pH de <7.25, ou dérèglement électrolytique
- Insuffisance rénale

3. Calculations

3.1. Facteur de conversion EG

- $\text{mg/l} \times 0.016 = \text{mmol/l}$ et vice-versa $\text{mmol/l} \times 62.1 = \text{mg/l}$

3.2. Trou anionique (anion gap) (toutes les unités en mmol/l)

- $[\text{Na}] + [\text{K}] - [\text{HCO}_3] - [\text{Cl}]$ Valeur normale: 12-16 mmol/l \pm 3 mmol/l

3.3. Trou osmolaire (osmolar gap): correspond à l'osmolalité mesurée (en mmol/kg) moins l'osmolalité calculée (toutes les unités en mmol/l):

- Osmolalité - (2× [sodium] + [glucose] + [urée]) Valeur normale: 2 \pm 6 mosmol/l
- Avec éthanol: osmolalité - (2× [sodium] + [glucose] + [urée] + 1.25×éthanol)



4. Références

- Poisindex**[®] System [Internet database]. Greenwood Village, CO. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
- Hoffman** RS, Howland MA, Lewin AN, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Education, New York; 10th Ed., 2015.
- Olson** KR. Poisoning & Drug Overdose. 7th ed. Lange-McGraw-Hill, New York, USA, 2018.
- Schier** JG. Fomepizole is not substantially eliminated by continuous arteriovenous hemodialysis [abstract]. Clin Tox 2003; 41: 664-5.
- Youssef** GM, Hirsch DJ. Validation of a method to predict required dialysis time for cases of methanol and ethylene glycol poisoning. Am J Kidney Dis 2005; 46: 509-11.
- Hurley** WT, Chew A. Isopropanol treatment of ethylene glycol poisoning; erroneous, but successful. Clin Toxicol 2009, 47: 709. [abstract]
- Meng** QH, Adeli K, Zello GA et al. Elevated lactate in ethylene glycol poisoning. True or false? Clin Chim Acta 2010;411(7-8):601-4.
- Manini** AF, Hoffman RS, McMartin KE, Nelson LS. Relationship between serum glycolate and falsely elevated lactate in severe ethylene glycol poisoning. J Anal Toxicol 2009;33(3):174-6.
- Sagar** AS, Jimenez CA, Mckelvy GJ. Lactate gap as a tool in identifying ethylene glycol poisoning. BMJ Case Rep 2018.
- McMartin** K, et al. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):505-15.
- Marruffa** J, Forrest A, Grant W, Stork C, McMartin K, Howland MA. Oral administration of fomepizole produces similar blood levels as identical intravenous dose. Clin Toxicol 2008;46(3):181-6.