

METHANOL

1/ Introduction : Le Méthanol (méthyl alcool) est produit de la distillation du bois (carbinol, esprit du bois). C'est le plus simple et le plus important des alcools, à ne pas confondre avec l'éthanol (comestible).

2/ Structure chimique : un groupe hydroxyle (-OH) est lié à un atome de carbone saturé. Ce dernier se lie avec trois hydrogènes (groupement méthyl).

3/ Propriétés physicochimiques :

Liquide incolore, volatil, légère odeur plus douce que celle de l'éthanol

Point de fusion: -97.8°C . Point d'ébullition : $+64.7^{\circ}\text{C}$ (plus volatil que l'éthanol)

Miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques (cétone, éthers...)

Dissout les graisses et un grand nombre de matières plastiques et de sels minéraux

Chimiquement stable

Grande capacité réactionnelle (groupement OH le plus mobile de la série des alcools)

Estérifiable par les acides organiques et inorganiques

Oxydable par les agents oxydants ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, KMnO_4) et les enzymes

Très inflammable: ses vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air (flammes importantes très peu visibles à la lumière du jour).

4/ Utilisations : Carburant (Fuel), liquides d'essuie-glace et dégivreurs, antigel, nettoyeurs, peintures, vernis, diluants,.....

5/ Sources d'exposition :

a-Naturelle : oxydation du méthane

b-Industrielle: Synthèse organique (agent de méthylation, synthèse de l'aldéhyde formique et l'acide acétique), industrie (peinture, vernis, encres, colorants adhésifs, films, industrie textile, industrie de la chaussure), industrie automobile, garagiste...

c-Non professionnelle (domestiques): Certains produits à usage domestique peuvent contenir du méthanol, utilisation comme carburant pour lampes, ingestion d'alcool frelaté.

6/Toxicocinetique :

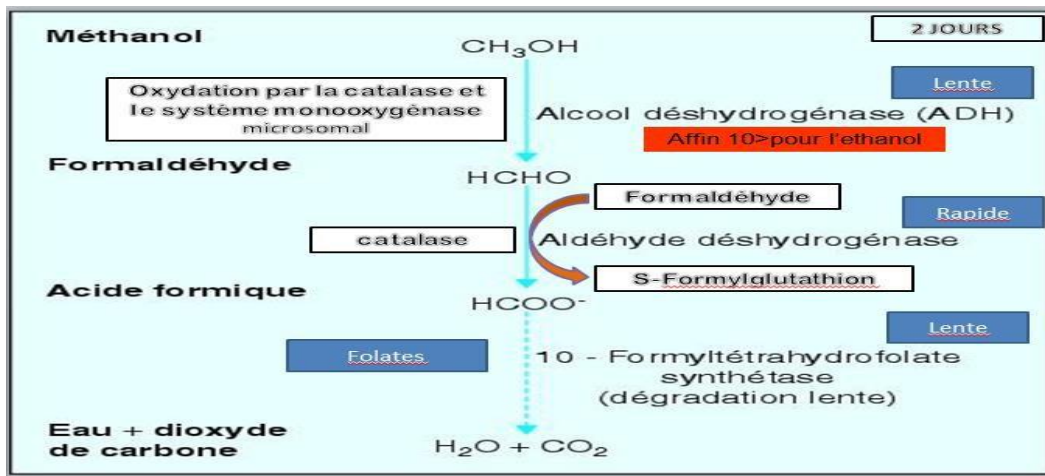
a-Absorption :

- **Ingestion:** de solution d'alcool méthylique (tentative de suicide, substitution frauduleuse à l'alcool éthylique)
- **Inhalation:** de vapeurs 58%
- **Cutanée:** rare.

b-Distribution : Le méthanol se distribue rapidement dans les tissus. Il diffuse rapidement dans l'eau totale de l'organisme. Volume de distribution = 0.7 l/kg, (Vd de formiate = 0.6 l/kg).

$T_{1/2} = 3h$, augmente avec la quantité ingérée et l'association d'éthanol

c-Métabolisme : +++ foie, secondairement les bâtonnets et les cônes au niveau de la rétine.



d-Elimination :

- L'air expiré (méthanol et CO_2)
- Urine (méthanol (3-10%) et Formiates)
- Le formaldéhyde n'est jamais mis en évidence en raison de sa grande réactivité chimique et de son oxydation rapide en acide formique.

7/ Mécanisme d'action toxique :

- **Direct:** Le méthanol est toxique en lui-même : effet anesthésique membranaire et sur SNC.
- **Indirect:** des métabolites (formaldéhyde et acide formique).

A/ Formaldéhyde: action sur les (-SH) : enzymes,.....

- Inhibition de l'héxokinase rétienne et hépatique.
- Inhibition de la glycolyse anaérobie (↓ ATP)
- Inhibition de la transformation du rétinol en rétinol (Vitamine A).

B/Acide formique: cumulatif, son accumulation entraine:

- 1/ Acidose métabolique + augmentation du trou anionique
- 2/ Inhibition de la cytochrome C oxydase et la synthèse d'ATP : stress oxydant
- 3/Altération de l'activité de l'ATP ase-Na/K dépendant

Les cellules de la substance blanche (gaine de myéline) du nerf optique semblent avoir une quantité faible de cytochrome oxydase, ce qui entraîne une anoxie cellulaire au niveau de la rétine et du nerf optique. Il s'ensuit :

*** Une altération directe de la conduction nerveuse.

**** perturbation de la conduction électrique avec stase axoplasmique et œdème intra-axonal.

**** œdème comprimant les axones du nerf optique qui est à l'origine d'une stase axoplasmique responsable de l'œdème papillaire

Atteinte spécifique des noyaux gris centraux responsable d'hémorragies bilatérales des putamens et de syndromes parkinsoniens séquellaires.

8/ Toxicité aigüe:

a-Par ingestion : Sans traitement, l'ingestion de **30 à 100 ml** de méthanol peut être mortelle pour l'adulte. Les troubles apparaissent après un tps de latence de QQ heures voire QQ jours ;

- **Troubles digestifs** ; nausées, douleur épigastrique, vomissements.
- **Troubles neuropsychiques** ; céphalées, vertiges, ébriétés, asthénie, somnolence, délire aboutissant au coma...
- **Troubles oculaires** : mydriase, abolition du reflexe à la lumière, réduction de l'acuité visuelle conduisant à la cécité.
- L'examen ophtalmoscopique met initialement en évidence un œdème papillaire. Au stade cicatriciel (1 à 2 mois après l'intoxication aigüe) une pâleur du disque optique sera notée.
- **Troubles hémodynamiques** ; hypotension.
- **Troubles métaboliques** : acidose, acétonurie, accumulation d'acide lactique, hypokaliémie.
- Des séquelles graves sont possibles : cécité, syndrome extrapyramidal suite à une dégénérescence des ganglions
- Les signes neurologiques apparaissent généralement au-delà de 200 mg/l, les troubles oculaires au-delà de 1g/l. Le pronostic léthal est engagé à partir de 1,5 -2 g/l.

b-Par inhalation : très rare

- **Troubles locaux :** irritation des muqueuses respiratoires, de la peau et des yeux.
- **Troubles neurologiques :** céphalées, fatigue, insomnies, vertiges, ataxie.
- **Troubles de la vision.**

9/ Diagnostic de l'intoxication aiguë :

1/ Association d'une **acidose métabolique, trou anionique et trou osmolaire** → suspecter une intoxication par le **méthanol** ou par un **glycol** et imposer une thérapeutique d'urgence.

- Si des symptômes visuels sont associés + fonction rénale normale → intoxication par le méthanol
- La confirmation diagnostique → méthanolémie (tox : 0.25 g/l).
- Les formates plasmatiques sont un meilleur reflet de la gravité de l'intoxication mais leur dosage n'est pas courant...

En principe une éthanolémie doit être réalisée puisqu'elle peut expliquer une partie des symptômes ou leur retard d'apparition (en cas de co ingestion ethanol-methanol), et permet d'ajuster le traitement par l'éthanol en évitant une dose de charge (éviter intox par éthanol).

Mise en évidence d'une acidose métabolique à trou anionique élevé:

L'acidose métabolique : Le pH habituellement $< 7,2$. Le coma profond est observé si $\text{pH} \approx 6,6$

Diagnostic différentiel: La présence d'un trou anionique doit faire éliminer:

- au préalable une insuffisance rénale (créatininémie, dosage des phosphates)
- une acidocétose (recherche de cétones à la bandelette urinaire et d'une hyperglycémie en cas de décompensation diabétique)
- hyperlactacidémie

Mise en évidence d'un trou osmolaire :

Augmentation du trou osmolaire : Le trou osmolaire est la différence entre **l'osmolarité mesurée** et **l'osmolarité calculée** [témoignage de la présence de toxiques de faible poids moléculaire et à forte concentration molaire].

NB : La relation entre la méthanolémie et le trou osmolaire est linéaire; en pratique un trou osmolaire de 31 mosm/l correspond à une méthanolémie d'1 g/l.

10/ Traitement des intoxications aiguës :

****Traitement évacuateur :**

- Evacuation digestive précoce.
- Le charbon végétal activé est inefficace.
- Faire sortir l'intoxiqué de l'atmosphère toxique et laver les téguments après déshabillage.

****Traitement symptomatique :** Non spécifique, il assure le traitement des fonctions vitales, un bilan hydro-électrolytique optimal, traiter les convulsions éventuelles.

****Traitement spécifique :**

α -L'Ethanol : agit par **inhibition compétitive** au niveau de l'alcool déshydrogénase (**ADH**) **hépatique**. La concentration molaire d'éthanol efficace est estimée au quart de la concentration de méthanol.

En pratique l'éthanolémie thérapeutique recommandée est de 1 à 1,5 g/l

Sous l'effet de l'éthanol, la demi-vie du méthanol est prolongée de 30 à 46 heures

Dose de charge: 1 g/Kg au début en 30 mn, dose d'entretien: 0,5 g/Kg toute les 4 heures.

β -Le 4-méthylpyrazole : C'est un **inhibiteur** de l'alcool déshydrogénase (**ADH**). Plus efficace, plus maniable et moins dangereux que l'alcoolisation mais plus cher.

Per os: Dose initiale de 15 mg/Kg, suivie de 5 mg/Kg toutes les 12 heures.

IV: Dose initiale de 9,5 mg/Kg, suivie de doses dégressives toute les 12 heures [7mg/Kg, 3,6 mg/Kg, 1,2 mg/Kg et 0,6 mg/Kg].

γ -Acide folique : Exerce une action protectrice en stimulant la transformation d'acide formique en CO₂.

****Traitement épurateur :** L'hémodialyse permet d'épurer le méthanol, le formaldéhyde et l'acide formique et même l'éthanol. Le maintien de l'éthanolémie efficace nécessite l'augmentation des doses administrées. L'hémodialyse est envisagée lorsque :

- La méthanolémie dépasse 500 mg/l
- En présence d'une acidose métabolique de quelque degré que ce soit.
- D'une formiatémie supérieure à 200 mg/l,
- De troubles visuels objectifs ou subjectifs et/ou d'une insuffisance rénale.
- L'absorption >30ml de méthanol (la plus petite dose létale connue chez l'homme).

Elle est poursuivie jusqu'à ce que la méthanolémie redescende en dessous de 200 mg/l.

****Surveillance de :** L'éthanolémie, La méthanolémie, pH, p CO₂, pO₂.

11/Toxicité chronique : L'exposition chronique aux vapeurs de méthanol provoque

- Troubles de vision, vertiges, céphalées, nausées, irritation des muqueuses oculaires et respiratoires et de la peau. De telles plaintes ont été rapportées chez les utilisateurs de machine à copier à base de méthanol et les travailleurs occupés à la fabrication de briquets.
- Le méthanol n'est pas mutagène pour les souches classiques de *Salmonella typhimurium* dans les conditions du test d'Ames, avec ou sans activation métabolique. Il induit des mutations ponctuelles sur des cellules de lymphome de souris en culture. In vivo, le méthanol augmente la fréquence des aberrations chromosomiques chez la souris

12/Analyse :

A/ Dans l'atmosphère: Après captation des airs dans des barboteurs remplis d'eau distillée, le méthanol est oxydé par le KMnO₄ en milieu sulfurique ou phosphorique. Le formaldéhyde produit est dosé colorimétriquement par les méthodes suivantes:

*** Réaction de Schryver**

*** Réaction de Fabre/ Truhaut**

Le méthanol peut être dosé directement par **C.P.G**

B/ dans les milieux biologiques :

La méthanolémie en fin de poste et le dosage de l'acide formique urinaire en début de poste

Le dosage du méthanol urinaire: en fin de poste de travail

Pour le dosage du méthanol : CPG, méthodes colorimétriques, CORDEBARD et enzymatiques (ADH)

Pour le dosage de l'acide formique: HPLC

13/ Prévention :

- Stockage de ces produits à l'abri de la chaleur, à l'air libre dans des locaux et armoires spéciaux.
- Port de masque et gants protecteurs lors de la manipulation.
- Aspiration et ventilation correct des locaux
- Contrôles périodiques de l'atmosphère des locaux
- Si projection de produit, lavage abondant et prolongé à grande d'eau ou au sérum physiologique.