

INTOXICATION LÉTALE À L'ÉTHYLÈNE GLYCOL : À PROPOS D'UN CAS

FATAL ETHYLENE GLYCOL INTOXICATION: A CASE REPORT

ARTICLE ORIGINAL
ORIGINAL ARTICLE

Par T. GUINET^{1,2}, D. MALICIER^{1,2}, G. MAUJEAN^{1,2}

RÉSUMÉ

L'intoxication aigue par l'éthylène glycol, qu'elle soit volontaire, accidentelle ou même criminelle, est rare. Sa gravité est essentiellement liée au métabolisme hépatique de l'éthylène glycol susceptible d'être à l'origine d'une défaillance multiviscérale. Du fait du délai d'apparition des premiers symptômes variant de 4 à 12h après l'ingestion, la majorité des patients victimes d'intoxications font l'objet d'une prise en charge initiale en milieu hospitalier. Nous rapportons le cas d'une femme découverte dans un bois en hiver, 3 jours après le signalement de sa disparition. Une bouteille de liquide de refroidissement a été retrouvée dans sa voiture. L'autopsie a mis en évidence une congestion polyviscérale. Les analyses toxicologiques ont objectivé une concentration létale d'éthylène glycol dans le sang ($N = 205 \text{ mg/l}$). Des cristaux d'oxalate de calcium mono-hydratés ont été mis en évidence lors de l'examen histologique au niveau de l'encéphale, des reins, du myocarde, du foie et sur la cytopathologie urinaire. Afin d'expliquer la concentration san-

guine d'éthylène glycol retrouvée en *post-mortem* et de déterminer le mécanisme du décès, nous discuterons l'hypothèse d'une agonie prolongée ainsi que le rôle d'une probable hypothermie associée dans la genèse du décès.

Mots-clés : Éthylène glycol, intoxication, anatomopathologie, suicide.

SUMMARY

Intentional, accidental or even criminal acute intoxication by ethylene glycol is a rare phenomenon in developed countries. The severity of this intoxication is mainly due to the hepatic metabolism of ethylene glycol which is directly responsible for multi-organ failure. As the period for first symptoms of poisoning ranges from 4 to 12h after ingestion, most patients are initially admitted to hospital. We report an original case of a woman discovered in a forest in winter 3 days after her disappearance. A bottle of antifreeze was found in her car. The autopsy revealed severe multiorgan congestion. Toxicological analysis showed a lethal blood concentration of ethylene glycol (205 mg/l). Using histopathological techniques including polarized light, calcium oxalate monohydrate crystals were found in autopsy samples from the brain, kidneys, myocardium, and the liver and urine cytology. To determine the mechanism of death, we discuss both the hypothesis of a sufficiently long agony period to explain the low toxic ethylene glycol concentration in blood and the potential role of hypothermia in the onset of death.

Keywords: Ethylene glycol, intoxication, anatomopathology, suicide.

1. Institut Universitaire de Médecine Légale, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, France.

2. Unité de Médecine Légale, Urgences médico-judiciaires, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, France.

Corresponding author : Tiphaine GUINET

Address: Institut Universitaire de Médecine Légale, Université Lyon 1, 12 Avenue Rockefeller, 69008 LYON, FRANCE.

Phone number : +033478011789 ; fax : +033478010185

Email : tiphaine.guinet@chu-lyon.fr or tiphaine.guinet@gmail.com

INTRODUCTION

L'éthylène glycol, également appelé Ethane - 1,2 - Diol, est un composé chimique présent à des concentrations variables dans des produits ménagers à usage domestique (antigel, produits ménagers, assouplissant) et à usage industriel (agent de synthèse, fluide de circuits hydrauliques).

À température ambiante, l'éthylène glycol prend la forme d'un liquide visqueux, incolore et inodore, au goût sucré. Depuis quelques années, des usages détournés de ce composé comme produit de substitution à l'alcool chez des patients éthyliques chroniques en état de manque ont ainsi été rapportés. Toutefois, en dehors de ces mésusages et de l'intoxication accidentelle, la prise volontaire de ce produit est le plus souvent la conséquence d'un geste suicidaire voire criminelle.

La sévérité de l'intoxication est essentiellement liée sur le plan biologique, à la survenue d'une acidose majeure par transformation hépatique de l'éthylène glycol en acide glycolique. Cliniquement, l'intoxication se manifeste par l'apparition retardée, dans un délai de 4 à 12 heures après ingestion, d'un tableau de défaillance polyviscérale associant insuffisance rénale aigüe, troubles neurologiques et dépression respiratoire. Le décès peut survenir rapidement en cas de myocardite toxique et œdème pulmonaire. La plupart des cas rapportés dans la littérature, y compris les cas d'intoxication létale, ont fait l'objet d'une prise en charge initiale en milieu hospitalier avant la survenue du décès.

Nous présentons ici le cas original d'une femme de 24 ans disparue depuis 3 jours et découverte décédée dans les bois, à proximité de son véhicule, pour laquelle l'autopsie médico-légale a montré une concentration sanguine d'éthylène glycol létale corres-

pondant à une valeur basse décrite dans la littérature. Afin d'expliquer les résultats toxicologiques et de déterminer le mécanisme du décès, nous discutons l'hypothèse d'une agonie prolongée et le rôle d'une probable hypothermie associée dans la genèse du décès.

CASE REPORT

Le corps d'une femme âgée de 24 ans, étudiante en médecine et prostituée professionnelle, aux antécédents de tentative de suicide et portée disparue depuis 3 jours, a été découvert dans un bois par des promeneurs. Dans le coffre de sa voiture garée 500 mètres plus loin, les enquêteurs ont retrouvé un écrit indiquant son intention suicidaire, une corde, un tabouret ainsi qu'un bidon d'un litre d'anti-gel rempli au $\frac{3}{4}$. Le corps de la victime était en décubitus latéral droit, entièrement vêtu avec des habits bien ordonnés. Sur le lieu de découverte, la température extérieure était aux alentours de 10°. Il s'agissait d'une femme de morphotype leucoderme, de corpulence normale (1m68 pour 61kg). L'examen externe était peu informatif et n'objectivait aucune lésion traumatique, notamment au niveau de la région génitale. Seule une cyanose marquée des extrémités a été constatée.

L'autopsie n'a pas mis en évidence de lésion traumatique, notamment au niveau laryngé. La cavité buccale et le tiers supérieur de la muqueuse œsophagienne étaient tapissés d'un enduit blanchâtre. L'estomac contenait 100 grammes d'un matériel liquidiien marron non hémorragique, sans odeur particulière. Il existait une importante congestion polyviscérale. L'examen macroscopique du cœur et des poumons a objectivé un cœur de 340 g présentant un aspect de cardiomyopathie dilatée avec hypertrophie

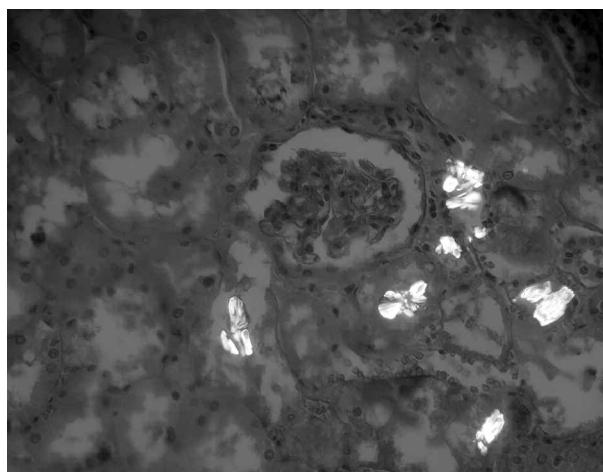


Photo 1. Rein, HES et lumière polarisée X20.

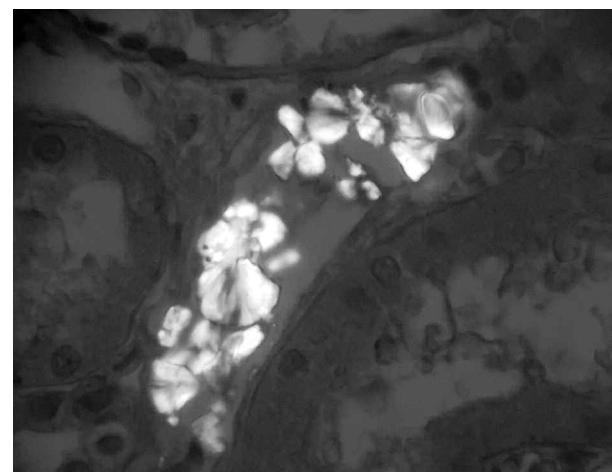


Photo 2. Rein, HES et lumière polarisée X40.

ventriculaire gauche et septale, ainsi qu'un œdème pulmonaire bilatéral. L'examen de l'encéphale a montré l'association d'un œdème peu marqué et de quelques pétéchies de la substance blanche. Il existait par ailleurs un globe urinaire contenant 615 ml d'urine de couleur orangée.

Les analyses toxicologiques réalisées par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM) ont montré la présence d'éthylène glycol dans le sang central (concentration : 205 mg/l), dans les urines (concentration : 7390 mg/l) ainsi que dans l'estomac (concentration : 499 mg/l). La recherche d'alcool et d'autres xénobiotiques était négative. L'analyse toxicologique du liquide contenu dans la bouteille d'anti-gel a mis en évidence une concentration importante en éthylène glycol à 317 g/l.

L'examen histologique en coloration standard HES a objectivé la présence de cristaux d'oxalate de calcium monohydratés biréfringents à la lumière polarisée dans l'ensemble des tissus prélevés (foie, rein, encéphale et cœur). Au niveau rénal, ces cristaux étaient situés au sein des cellules épithéliales des tubes et dans leur lumière (photographie 1 et 2). L'épithélium tubulaire était par ailleurs abrasé et il existait une nécrose tubulaire bilatérale. Le parenchyme hépatique présentait des foyers de nécrose hépatocellulaire avec infarcissement massif et congestion sinusoïdale. Il existait enfin des foyers de nécrose cérébrale et des flaques nécrotico-hémorragiques au niveau myocardique.

L'examen cyto-pathologique des urines a objectivé la présence de cristaux d'oxalate de calcium monohydratés et de quelques cristaux dihydratés biréfringents à la lumière polarisée.

Enfin, les analyses génétiques des prélèvements buccaux et génitaux réalisés lors de l'autopsie n'ont pas mis en évidence de matériel génétique étranger.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, les conclusions rattachaient le décès à une intoxication volontaire à l'éthylène glycol à l'origine d'une défaillance multiviscérale.

DISCUSSION

Les décès secondaires à une intoxication à l'éthylène glycol sont rares. En 2007, l'Association of Poison Control Centers a ainsi rapporté un taux de létalité de 0.59% (n = 34) pour 5731 cas d'intoxication à l'éthylène glycol recensés [1]. En raison de son goût sucré, de son aspect incolore et inodore et de sa facilité d'accès pour le grand public, l'intoxication à l'éthylène glycol est le plus souvent d'origine suicidaire ou accidentelle [2]. Un seul cas d'homicide par empoisonnement à l'éthylène glycol concernant un homme décédé 28 heures après le début de sa prise en charge hospitalière, a été rapporté dans la littérature par Armstrong et al [3].

Dans la littérature, la concentration sanguine létale d'éthylène glycol est décrite entre 0,2 et 4,3 g/l mais des décès ont également été rapportés chez des sujets avec des taux indétectables d'éthylène glycol dans le sérum [4,5,6]. La majorité des cas rapportés concerne des victimes ayant eu une prise en charge hospitalière précédant le décès, avec des analyses toxicologiques réalisées au cours de celle-ci. Rosano et al. ont également rapporté une série de 12 cas autopsiques d'intoxication à l'éthylène glycol, avec des taux allant de 58 à 7790 mg/l [7]. Ces observations semblent être en faveur d'une grande variabilité individuelle.

La faible corrélation entre les concentrations d'éthylène glycol et les symptômes cliniques présentés par les victimes pourrait résulter d'une clairance rapide de l'éthylène glycol (supérieure à 70 ml/min) et d'une conversion rapide en métabolites toxiques, dont l'acide glycolique et l'acide oxalique. L'acide glycolique, responsable d'une acidose métabolique, peut être quantifié au cours des analyses toxicologiques par chromatographie en phase gazeuse en cas de négativité du dosage de l'éthylène glycol. Le dosage de l'acide glycolique peut être utile et même recommandé par certains auteurs en raison d'une corrélation entre le taux d'acide glycolique et le taux d'éthylène glycol [7,8].

L'acide oxalique, deuxième métabolite principal, est à l'origine de constatations anatomopathologiques spécifiques. En effet, en se combinant au calcium, l'acide oxalique précipite et s'accumule dans les viscères sous forme de cristaux d'oxalate de calcium.

Si les analyses toxicologiques se révèlent négatives, la présence de ces cristaux dans les viscères et les urines établit le diagnostic. L'examen cytopathologique des urines révèle de manière non spécifique une acidité du pH -par acidose métabolique- et une cristallurie qui peut cependant être absente dans la moitié des cas [9]. Garg et al. ont rapporté le cas d'une intoxication à l'éthylène glycol (taux toxique très élevé d'éthylène glycol dans le sang), sans élévation de la concentration en métabolites ou sans formation d'une cristallurie [9]. Les cristaux apparaissent dans les urines au bout de 4 à 8 heures après l'ingestion [10]. Bi-réfringents à la lumière polarisée, ils peuvent être aussi bien dihydratés avec une enveloppe que mono-hydratés. La détection de cristaux mono-hydratés est plutôt en faveur d'une intoxication à l'éthylène glycol, contrairement aux cristaux di hydratés qui peuvent être présents en cas d'alimentation spécifique (tomates, épinards, thé, rhubarbe) [11]. Dans notre cas, l'examen rapide cytopathologique des urines a pu fortement orienter le diagnostic du fait de la présence de cristaux d'oxalate de calcium majoritairement mono-hydratés. L'examen anatomopathologique réalisé après coloration standard HES met en évidence des dépôts brillants de forme allongée ou moulée [12]. La coloration spéciale de Von Kossa met en évidence ces cristaux sous forme de dépôts brun-noirâtre tandis que l'utilisation de la lumière polarisée montre des cris-

taux typiquement biréfringents. Au niveau des reins, l'histologie met en évidence une nécrose de l'épithélium des tubes proximaux, par ailleurs dilatés avec une vacuolisation, ainsi que la présence de cristaux biréfringents au niveau des tubules distaux et du tube collecteur [10]. Les cristaux ont un caractère symétrique en forme de moules. Selon le délai de survie, les cristaux peuvent être retrouvés dans d'autres organes, en particulier au niveau de l'encéphale où les cristaux sont observés dans la paroi vasculaire des vaisseaux cérébraux et méningés ou en péri-vasculaires [13]. Dans notre cas, des cristaux ont été observés au niveau des reins mais aussi au niveau de l'encéphale et du cœur, en faveur d'un délai de survie de plusieurs heures. Il peut également être observé un œdème intéressant essentiellement les noyaux gris centraux et le tronc cérébral, comme dans les intoxications au méthanol et au monoxyde de carbone.

La majorité des intoxications à l'éthylène glycol n'est pas à l'origine de mort subite et implique un délai de survie variable qui s'explique par les effets secondaires toxiques viscéraux. Après une absorption rapide par le tractus gastro intestinal, le pic de concentration se situe entre 1h et 4h, avec une demi-vie estimée entre 3 et 8 h [2]. L'insuffisance rénale aigue consécutive aux dépôts d'oxalate de calcium survient environ 24h après l'ingestion. Le décès peut survenir plus rapidement par défaillance multi viscérale avec notamment la constitution d'un œdème aigu pulmonaire, d'un état de choc, et d'une atteinte cardiaque par myosite [14].

Les cas rapportés dans la littérature concernaient essentiellement des patients se présentant dans un service d'urgence après avoir ingéré de l'éthylène glycol, avec des symptômes débutants.

Dans notre observation, la victime a été découverte décédée dans les bois, sans avoir bénéficié d'une consultation médicale au préalable. Les manifestations cliniques de l'intoxication, qui évoluent en trois stades, ont une durée variable. Le premier stade clinique après l'ingestion est caractérisé par une dépression du système nerveux central, avec somnolence, désorientation et confusion. Ces symptômes peuvent expliquer la position de découverte du corps qui se situait à 500 mètres de la voiture de la victime où la bouteille d'anti gel a été découverte. La dose létale estimée d'éthylène glycol pur est d'environ 1,4 ml/kg [15]. Dans notre cas, la victime pesant 61 kilogrammes, la dose létale est calculée à 95 g d'éthylène glycol pur (dose létale estimée à 85,4 ml pour une masse volumique égale à 1,12 à 10° C). La victime a bu environ 250 ml de liquide anti-gel (concentration égale à 317 g/l) soit 80 g d'éthylène glycol pur. Compte tenu de ces chiffres, l'absorption supposée d'éthylène glycol chez notre victime n'est donc pas à considérer comme létale. Les analyses toxicologiques ont mis cependant en évidence une concentration sanguine post mortem égale à 0,205 g/l, valeur basse de l'intoxication létale à l'éthylène glycol. Les examens

anatomopathologiques, objectivant des dépôts de cristaux d'oxalate de calcium, sont en faveur d'un délai de survie de plusieurs heures. Compte tenu de ces différents éléments et au vu des circonstances de découverte (température extérieure basse variant entre 5 et 10°), l'hypothèse d'une hypothermie comme facteur favorisant la genèse du décès peut également être discutée, même si aucun signe macroscopique n'a été objectivé au cours de l'autopsie.

CONCLUSION

L'anatomopathologie systématique des viscères revêt une importance capitale dans les autopsies médico légales, notamment devant une suspicion de mort violente toxique. L'intoxication à l'éthylène glycol est à l'origine de constatations anatomopathologiques spécifiques qui peuvent contribuer à déterminer la cause médicale lors d'une découverte de cadavre dont le décès paraît inexplicable. Les analyses toxicologiques associant la recherche spécifique d'éthylène glycol et d'acide glycolique peuvent montrer des taux variables qui doivent être interprétés selon le délai de survie et le temps d'agonie de la victime. Même si l'intoxication à l'éthylène glycol conduit le plus souvent à une défaillance multi viscérale progressive, elle peut également être à l'origine de mort rapide.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr. Pialat (Laboratoire d'anatomopathologie, TechniPark, Limonest, France) pour sa collaboration dans ce travail. ■

BIBLIOGRAPHIE

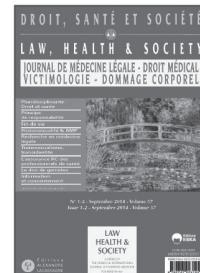
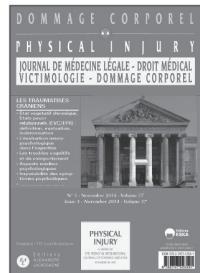
- [1] BRONSTEIN A.C., SPYKER D.A., CANTILENA L.R., GREEN J.L., RUMACK B.H., HEARD S.E. 2007 annual report of the American Association of Poison Control Centers'National Poison Data System (NPDS): 25° Annual Report. *Clin. Toxicol.* 2008; 46:927-1057.
- [2] EDER A.F., MCGRATH C.M., DOWDY Y.G. Ethylene glycol poisoning. Toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin. Chem.* 1998; 44:168-177.
- [3] ARMONSTRONG E.J., ENGELHART DA, JENKINS AJ, BALRAJ EK. Homicidal ethylene glycol intoxication: a report of a case. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2006; 27:151-5.
- [4] SCHULZ M., SCHMOLDT A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie.* 2003; 58:447-74.

- [5] ADERJAN R, JOACHIM H. Fatal outcome of poisoning with ethylene glycol. *Z Rechtsmed.* 1988;100:199-206.
- [6] LITOVITZ T.L., FELBERG L., SOLOWAY R.A., FORD M., GELLER R. 1994 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J emerg med.* 1994;13:551-97.
- [7] ROSANO T., SWIFT T., KRANICK C., SIKIRICA M. Ethylene glycol and glycolic acid in postmortem blood from fatal poisonings. *Journal of Analytical Toxicology.* 2009;33:508-513.
- [8] FRASER A.D. Importance of glycolic acid analysis in ethylene glycol poisoning. *Clin. Chem.* 1998;44: 1769-1170.
- [9] GARG U, FRAZEE C 3rd, JOHNSON L, TURNER JW. A fatal case involving extremely high levels of ethyleneglycol without elevation of its metabolites or crystalluria. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009;30:273-5.
- [10] LETH P.M., GREGERSEN M. Ethylene glycol poisoning. *Forensic Science International* 2005;155: 179-184.
- [11] EDER A., McGRATH C., DOWDY Y., TOMASZEWSKI J., ROSENBERG F., WILSON R., WOLF B., SHAW L. Ethylene glycol poisoning: toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin. Chem.* 1998;44: 168-177.
- [12] DETTMAYER R. *Forensic Histopathology, Fundamentals and Perspectives*, Springer 2011.
- [13] TAKAHASHI S, KANETAKE J, KANAWAKU Y, FUNAYAMA M. Brain death with calcium oxalate deposition in the kidney: clue to the diagnosis of ethylene glycol poisoning. *Leg Med* 2008;10:43-5.
- [14] MEGARBANE B. Intoxication aigue par l'éthylène glycol. *Encyclopédie Orphanet*. Mars 2003.
- [15] BRENT J. Current management of ethylene glycol poisoning. *Drugs.* 2001;61:979-988.

BULLETIN D'ABONNEMENT 2014 / SUBSCRIPTION FORM 2014

LES 6 SÉRIES DU JOURNAL DE MÉDECINE LÉGALE

6 SERIES OF THE INTERNATIONAL JOURNAL OF FORENSIC MEDICINE



À partir de 2014 Six séries

Série A : Journal des Instituts de Médecine légale

Série B : Conflits, Catastrophes, Situations humanitaires

Série C : Criminalistique

Série D : Dommage Corporel

Série E : Droit, Santé et Société

Série F : Médecine Légale du Vivant

Starting 2014 Six series

Series A: Forensic Medicine Institutes Journal

Series B: Conflicts, Disasters, Humanitarian Situations

Series C: Criminalistics

Series D: Physical Injury

Series E: Health, Law and Society

Series F: Clinical Forensic Medicine

JE DÉSIRE M'ABONNER AUX 6 SÉRIES DU JOURNAL DE MÉDECINE LÉGALE - volume 57
I WANT TO SUBSCRIBE TO THE 6 SERIES OF INTERNATIONAL JOURNAL OF FORENSIC MEDICINE

Merci de cocher la case de votre choix / Please indicate your choice	FRANCE	FRANCE	ÉTRANGER FOREIGN	ÉTRANGER FOREIGN	FRANCE	FRANCE	ÉTRANGER FOREIGN	ÉTRANGER FOREIGN	TOTAL
	<input type="checkbox"/> VERSION IMPRIMÉE PRINTED VERSION								
	<input type="checkbox"/> VERSION NUMÉRIQUE ONLINE VERSION								
Particulier Individual	Institution Institutional	Particulier Individual	Institution Institutional	Particulier Individual	Institution Institutional	Particulier Individual	Institution Institutional	Particulier Individual	
Abonnement aux 6 séries Subscribe to 6 series	<input type="checkbox"/> 274 €	<input type="checkbox"/> 340 €	<input type="checkbox"/> 274 €	<input type="checkbox"/> 340 €	<input type="checkbox"/> 274 €	<input type="checkbox"/> 340 €	<input type="checkbox"/> 274 €	<input type="checkbox"/> 340 €€
Statut Etudiant (6 séries) Student (6 series)	<input type="checkbox"/> 137 €	€						
									TOTAL
								€

Nom / Name Prénom / First name

Adresse / Address

Code postal / Zip Code Ville / Town Pays / Country

Email Tel

Je joins mon règlement à l'ordre des EDITIONS ESKA SOIT UN MONTANT TOTAL DE.....€ par :
I enclose my payment to the order of ESKA EDITIONS FOR A TOTAL AMOUNT OF.....€ by:

Chèque à l'ordre des/Check payable to Editions ESKA

Virement bancaire aux/Bank transfer to Editions ESKA - BNP Paris Champs Elysées 30004 / 00804 / compte: 00010139858 / 36

Carte de crédit/Credit card Visa Mastercard Date d'expiration/Expiry date :

n°

(Une facture vous sera retournée comme justificatif de votre paiement).
(An invoice will be sent to you to acknowledge payment).

Date

Signature

Bulletin à retourner avec votre paiement à / Return your order and payment to :
 Éditions ESKA, bureaux et ventes, 12, rue du Quatre-Septembre, 75002 PARIS FRANCE



Éditions
ESKA