

METABOLISME DE LA DIMETHYLFORMAMIDE APRES UN SURDOSAGE VOLONTAIRE PAR VOIE ORALE TRAITÉ PAR N-ACÉTYLCYSTEINE

Galloy AC¹, Haufroid V², Geubel A³, Negri S⁴, Esabon G⁴, Hantson P¹.¹Département des soins intensifs, ²Unité de toxicologie industrielle et environnementale, ³Département de gastroentérologie, Université catholique de Louvain, Cliniques St-Luc, Bruxelles, Belgique.

⁴Research Laboratory on Airborne Pollutants, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Via Maugeri 8, 27100 Pavia, Italy.

Introduction: Les intoxications aiguës par ingestion de diméthylformamide (DMF) sont rares mais peuvent être compliquées de troubles hépatiques sévères. Le rôle hépatoprotecteur de la N-acétylcystéine (NAC) reste encore largement débattu. **Observation:** Un vétérinaire de 44 ans est admis 80 min après l'ingestion volontaire de 50 ml de T-61, un agent euthanasique très largement utilisé dans le monde vétérinaire. Il est composé d'un agent anesthésique général, d'un anesthésique local, d'un curare et d'un solvant. Selon la littérature, la toxicité est principalement liée au solvant, la diméthylformamide (DMF)(0.6 ml/ml), qui peut être responsable d'une hépatotoxicité sévère. Le patient reçoit, dans les 4 heures qui suivent l'ingestion des 30 ml de DMF, de la NAC en suivant le même protocole thérapeutique que dans les intoxications aiguës par le paracétamol (150 mg/kg en 30 min en dose de charge, suivi de 50 mg/kg en 4 h, puis 100 mg/kg sur les 16 h restantes). **Résultats:** Le suivi de l'enzymologie hépatique à une semaine ne montre qu'une élévation très modérée des transaminases. Le patient ne présente aucune autre complication. Les urines sont collectées pour la détermination des concentrations de diméthylformamide (DMF), N-méthylformamide (NMF) et N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine (AMCC). L'excrétion de NMF semble être la plus élevée au 2^{ème} jour (18:30), alors que l'AMCC commence seulement à apparaître dans les urines. Malheureusement, des échantillons urinaires ne sont pas disponibles au delà du 3^{ème} jour et il est probable que le pic d'excrétion urinaire d'AMCC n'était pas encore atteint au 3^{ème} jour (12:30). Cependant, nos résultats sont en accord avec les données récoltées lors d'expositions professionnelles et qui montrent pour la NMF et l'AMCC des valeurs de demi-vie d'élimination urinaire respectivement de 5.1 h et 22.1 h. A titre de comparaison, les indices biologiques d'exposition proposés par l'ACGIH pour les travailleurs exposés à la valeur limite acceptable de DMF dans l'air ambiant (correspondant à 10 ppm) est de 15 mg/l à la fin d'une journée de 6 heures d'exposition pour la NMF et de 40 mg/L pour l'AMCC lors d'un prélèvement réalisé avant la prise de poste du dernier jour de travail de la semaine. Dans notre cas, nous avons observé une augmentation d'un facteur de 31.9 de l'excrétion urinaire de NMF et d'au moins 9.2 (si le pic n'est pas atteint) de l'excrétion urinaire d'AMCC. **Discussion:** Le mécanisme exact responsable de l'hépatotoxicité de la DMF reste discuté, mais il pourrait être induit par la formation d'un métabolite intermédiaire hautement réactif, le méthylisocyanate (MIC). La DMF est principalement métabolisée dans le foie en N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide (HMMF), qui est ensuite transformée en N-méthylformamide (NMF) et en N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine (AMCC). Les deux métabolites (NMF et AMCC) sont excrétés dans les urines. La formation d'AMCC résulte de la conjugaison entre le MIC et le glutathion suivie par la voie métabolique impliquant l'acide mercapturique. Il est intéressant de noter que le MIC lui-même est directement produit soit à partir de la HMMF, soit à partir de la NMF. La formation du MIC est sous la dépendance de l'isoforme CYP2E1 du cytochrome P450. Une compétition pour le CYP2E1 pourrait jouer un rôle important dans la détoxification de la DMF en diminuant la formation et l'excrétion de d'AMCC. Vu que la toxicité hépatique n'est pas directement liée à une déplétion en glutathion, l'administration de NAC reste cependant un sujet de débat, même si certains modèles expérimentaux ou certaines observations cliniques comme celle-ci suggèrent qu'elle possède un effet hépatoprotecteur.