



HAL
open science

Les méthémoglobiniémies, retour d'expérience du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille

Eva Tarrega

► **To cite this version:**

Eva Tarrega. Les méthémoglobiniémies, retour d'expérience du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04216713

HAL Id: dumas-04216713

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04216713v1>

Submitted on 25 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 04 septembre 2023

Par

Mme. TARREGA Eva

Né(e) le 25 Mai 1998 à Briançon

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Les Méthémoglobinémies, retour d'expérience du Centre Antipoison et de
Toxicovigilance de Marseille**

JURY :

Président : Pr. Bruno Lacarelle

Membres : Dr. Katharina von Fabeck
Dr. Alexandre Kiss

Membres invités : Dr. Nathalie Mesrobian

ADMINISTRATION

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE
Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

Remerciements

A mon président de jury, Monsieur Bruno Lacarelle,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Merci également pour vos conseils, vos avis et vos relectures qui m'ont permis d'affiner mon travail.

A ma directrice de thèse, Madame Katharina von Fabeck,

Merci de m'avoir accompagnée depuis le premier jour, merci pour ton implication, pour ton temps et ta disponibilité.

Merci pour tes nombreuses relectures consciencieuses, pour ton aide et pour toutes les connaissances que tu m'as transmises.

Merci pour ta bienveillance et ton soutien sans faille, je n'aurais pu rêver meilleure directrice pour me guider dans ce travail de thèse.

Aux membres du jury :

Monsieur Alexandre Kiss,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Un grand merci pour tout ce que tu m'as apporté durant mon stage d'industrie, avec gentillesse et bonne humeur.

Madame Nathalie Mesrobian,

Merci également d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Mais surtout merci pour tout.

Mes remerciements s'adressent également :

A Monsieur Nicolas Simon,

Merci de m'avoir accueillie dans votre service pour le temps d'un stage. J'ai été très heureuse d'intégrer votre équipe et je vous remercie pour votre confiance.

A l'ensemble des Seniors du Centre Antipoison de Marseille,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant mon externat.

Merci de m'avoir transmis votre intérêt pour la toxicologie et de m'avoir donné envie d'écrire ma thèse sur le sujet.

Merci également pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Merci pour votre accueil, merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés.

Merci à Audrey, Bastien, Corinne, JB, Julien O., Julien R., Luc, Mathieu G., Matthieu P., Romain, et bien sûr, merci à toi Katharina !

A mes Parents,

Merci pour votre soutien sans faille et vos encouragements durant toutes ces années. Sans vous cela n'aurait pas été possible.

Merci pour votre patience et votre accompagnement au quotidien.

A Carine, Camille et Clara,

Merci pour tout, et tout particulièrement pour votre aide ces derniers mois.

A Mamie G. et Papi J.,

Qui auraient adoré être là.

A Marie-Christine & Papi, Victor, Babou, Anne-Laure,

Merci pour votre présence.

A Xavier,

Merci pour cette première expérience en industrie.

A mes Amis,

Merci à Pauline, j'ai hâte de notre voyage pour nos 20 ans d'amitié, BFF.

Merci à Manon, Clémence, et Alia, mes amies de longue date !

Merci à Coline pour toutes ces journées « thèse » et pour la formulation de la dernière phrase.

Merci à Amélie, ma binôme, pour m'avoir supportée et pour continuer à le faire.

Et Merci à tous les autres, je ne sais pas ce que je ferais sans vous !

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

I. Introduction.....	15
II. Le Sang	18
Les éléments figurés du sang.....	18
Généralités	18
Les Leucocytes.....	18
Les Thrombocytes	19
Les Erythrocytes.....	19
L'équilibre dynamique	24
L'hématopoïèse.....	25
Généralités	25
La cellule souche hématopoïétique	26
Les progéniteurs	27
Les précurseurs.....	28
Les cellules matures	29
Régulation de l'hématopoïèse.....	29
L'érythropoïèse	31
Généralités	31
Les cellules souches	31
Les progéniteurs	32
Les précurseurs.....	32
Les proérythroblastes.....	33
L'érythroblaste basophile	34
L'érythroblaste polychromatophile.....	34
L'érythroblaste acidophile	35
Le réticulocyte.....	35
L'hématie	36
Régulation de l'érythropoïèse	37
L'érythropoïétine.....	37
Les androgènes.....	38
Les cytokines.....	38
Synthèse de l'hémoglobine	39
L'hème.....	39
La globine	40
L'hémoglobine	40
L'O₂ et le CO₂ dans la circulation sanguine.....	42
Le transport d'O ₂	42
Mesure de la saturation en oxygène	46
Le transport de CO ₂	48
III. La méthémoglobinémie	52
Rappels Physiologiques.....	52
Généralités	52
Les voies de réduction de la méthémoglobine.....	52
Physiopathologie de la méthémoglobinémie.....	58
Définition de la méthémoglobinémie.....	58

Etiologies de méthémoglobinièmes.....	58
Dosage du taux de MetHb	62
Tableau clinique d'une méthémoglobiniémie et facteurs de risques	63
Diagnostic et prise en charge	65
Le Déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase	70
Définition.....	70
Le cas du bleu de méthylène.....	72
IV. Intoxications aiguës par agents méthémoglobinisants	74
Intoxication aux Poppers	75
Généralités	75
Toxicité Aigue.....	78
Toxicité Chronique.....	79
Prise en charge d'une méthémoglobiniémie par intoxication au Poppers.....	80
Intoxication aux nitrites et nitrates d'origine environnementale	83
Généralités	83
Toxicité Aigue.....	86
Toxicité Chronique.....	87
Prise en charge d'une méthémoglobiniémie par intoxication aux nitrites et nitrates environnementaux	89
Informations complémentaires.....	91
Intoxications iatrogènes : la dapsonne.....	93
Généralités	93
Toxicité Aiguë.....	98
Toxicité Chronique.....	99
Prise en charge d'une méthémoglobiniémie dapsonne-dépendante.....	99
V. Analyse de cas issus du Centre Antipoison	102
Intoxication au Poppers	102
Histoire de la maladie.....	102
Conclusion	104
Discussion	104
Intoxication d'origine environnementale	108
Histoire de la maladie.....	108
Conclusion	112
Discussion.....	113
Intoxication à la dapsonne	119
Histoire de la maladie.....	119
Conclusion	122
Discussion.....	123
VI. Epidémiologie.....	126
Généralités.....	126
Rapport du Comité de Coordination de Toxicologie, avril 2008 [78].....	127
Présentation du rapport.....	127
Résultats.....	127
Analyse des données du CAPTV Marseille [01/01/2021 – 31/12/2022].....	129
VII. Conclusion	133
VIII. Bibliographie.....	135

Liste des abréviations

AGM : Aorte-Gonades-Mesonephros

ALAT : Alanine-Amino-Transférase

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

BFU : Burst Forming Unit

BM : Bleu de Méthylène

Bpm : Battements par minute

Ca²⁺ : Calcium

CAP : Centre Antipoison

CAPTV : Centre Antipoison et de Toxicovigilance

CAT : Conduite A Tenir

CFU : Colony Forming Unit

CFU-GEMM : Colony Forming Unit - Granulocytaire, Erythroblastique, Monocytaire et
Mégacaryocytaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cl⁻ : Chlore

CO₂ : Dioxyde de Carbone

CRP : Protéine C-réactive

DPG : 2,3-Diphosphoglycérate

ETF : Echographie Transfontanellaire

FC : Fréquence Cardiaque

FiO₂ : Fraction Inspirée en Oxygène

G6PD : Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase

GB : Globules Blancs

Hb : Hémoglobine

HbM : Hémoglobine M

IgA : Immunoglobuline A

IMV : Intoxication Médicamenteuse Volontaire

K⁺ : Potassium

LDH : Lactate Déshydrogénase

ME : Microscopie Electronique

MetHb : Méthémoglobine

Mg²⁺ : Magnésium

Na⁺ : Sodium

NAC : N-acétylcystéine

NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide sous forme oxydée

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide sous forme réduite

NADP⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate sous forme oxydée

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate sous forme réduite

NFS : Numération Formule Sanguine

NIRS : Spectroscopie Proche de l'Infrarouge

O₂ : Oxygène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatases Alcalines

RA : Taux de facteur rhumatoïde sanguin

REG : Réticulum Endoplasmique Granuleux

ROT : Réflexes ostéo-tendineux

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TA : Tension Artérielle

TRC : Temps de Recoloration Cutanée

VAC : Ventilation Assistée Contrôlée

I. Introduction

Lors de mon externat de pharmacie, j'ai choisi d'effectuer mon stage hospitalier d'une durée de 6 mois au sein du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille. J'ai alors pu développer mes connaissances en toxicologie et compléter les enseignements théoriques reçus lors de mes années d'études.

Il existe 8 Centres Antipoison (CAP) en France, qui se répartissent géographiquement le territoire de métropole et d'Outre-mer. Le CAP marseillais, situé à l'hôpital Sainte Marguerite, est en charge de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, de la Corse et de l'Océan Indien (Mayotte et la Réunion essentiellement).

Ouvert en 1965, le Centre Antipoison de Marseille est rattaché au service de pharmacologie clinique du Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille. Son équipe est composée de médecins et de pharmaciens toxicologues ainsi que des étudiants en formation dans l'une ou l'autre de ces disciplines.

Le Centre Antipoison est un service hospitalier ouvert à la consultation téléphonique à destination des professionnels de santé comme du grand public, dont la mission est « de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement » [1].

Les motifs d'appels sont d'une grande diversité et couvrent toutes sortes d'intoxications, allant de l'intoxication par défaut de perception du risque chez l'enfant à l'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) en passant par les accidents industriels, les erreurs thérapeutiques, les intoxications environnementales (morsures/piques d'animaux, envenimations, ingestions de champignons, de plantes, etc), et toutes les ingestions de composés potentiellement toxiques.

Pour prendre en charge ses patients, le CAP est composé d'une unité de Réponse Téléphonique d'Urgence (RTU) qui est une ligne téléphonique ouverte 24h/24 et 7j/7 ainsi que d'une unité de Toxicovigilance chargée d'exploiter les données collectées.

Le CAP traite en moyenne une centaine d'appels par jour, la majorité provenant de professionnels de santé (praticiens hospitaliers la plupart du temps, mais également médecins généralistes, pharmaciens, sage-femmes, dentistes, infirmiers, etc) pour environ 60%, l'autre partie étant des appels grand public.

Lors d'un appel, le praticien du CAP va donner un avis, une conduite à tenir (CAT) suite à une intoxication donnée. La CAT peut être la réalisation d'un protocole médicamenteux et de soins de support, l'administration d'un antidote, la consigne d'une surveillance simple, un traitement symptomatique, la réalisation de bilans biologiques réguliers, etc.

C'est la principale mission du CAP, la Réponse Téléphonique d'Urgence.

Le CAP effectue également des missions de suivi, qui consistent à obtenir des informations sur l'évolution d'un patient pour lequel le CAP a été contacté. Cette mission concerne uniquement les cas les plus sévères, ou les cas rares pour lesquels il existe un besoin d'informations supplémentaires encore non couvert.

Cette activité présente deux objectifs principaux :

- Obtenir des données additionnelles concernant la prise en charge et l'évolution des intoxications les plus sévères, permettant d'avoir un historique utile à la décision lors du prochain appel. Cela permet également d'avoir un retour « en condition de vie réelle » sur les complications qui peuvent survenir dans des circonstances différentes d'un patient à l'autre (âge, comorbidités, poly-intoxications, délai de prise en charge, etc)
- Permettre aux praticiens du CAP de publier des articles dans des revues spécialisées lorsqu'un cas clinique sort de l'ordinaire, ce qui leur accorde de la visibilité auprès de leurs pairs et permet d'alerter la communauté scientifique lors de l'apparition d'intoxications nouvelles ou inhabituelles.

Le CAPTV a donc une double mission de santé publique auprès de la population avec une prise en charge de l'urgence lors des appels, et également un rôle de suivi et de veille

sanitaire à l'échelle de sa région afin de déceler rapidement des signaux d'alerte inhabituels et d'en informer le monde médical.

Lors de cet externat, je me suis passionnée pour toutes les sortes d'intoxications diverses et variées que j'ai pu rencontrer, autant lors de mes missions de réponse téléphonique d'urgence que dans le cadre de suivi des cas sévères, et c'est tout naturellement que j'ai pris la décision de réaliser mon travail de thèse sur un sujet de toxicologie. J'ai choisi d'orienter mon sujet vers un type d'intoxication en particulier : les empoisonnements du sang à type de méthémoglobinémies.

Afin de permettre à tout lecteur de suivre ce document sans difficulté, j'ai choisi de commencer avec des rappels physiologiques suivi d'un travail sur la physiopathologie de la méthémoglobinémie.

Par la suite, ce document décrit les trois grands types d'intoxications entraînant des méthémoglobinémies : les intoxications avec des produits chimiques (à travers l'exemple des poppers), les intoxications d'origine environnementales (via les nitrites et nitrates alimentaires) et les intoxications iatrogènes (avec le cas de la dapsoné), ainsi que leur traitement.

Ces intoxications seront chacune illustrées d'un cas clinique traité récemment au CAP de Marseille, afin de mettre en évidence les réalités pratiques de prise en charge.

Enfin, quelques données épidémiologiques nous permettront de discuter du nombre de cas de méthémoglobinémies acquises ainsi que de leurs origines de survenue en France et plus particulièrement sur le territoire couvert par le centre antipoison de Marseille.

II. Le Sang

Les éléments figurés du sang

Généralités

Le sang est un tissu mésenchymateux, composé de cellules sanguines en suspension dans le plasma. On considère qu'il est formé de deux phases : une phase cellulaire qui contient les éléments figurés du sang (globules blancs, rouges et plaquettes), et une phase liquide (plasma).

Le sang circule dans le réseau vasculaire composé du système artériel et du système veineux, pour un volume sanguin total d'environ 5 litres chez l'adulte.

On va parler de plasma en hématologie de manière systématique, et on va opposer cette notion à celle de sérum. Le plasma contient des protéines circulantes, notamment l'albumine, la globuline, et le fibrinogène (qui est un marqueur de la coagulation). Il contient également des lipides, des glucides, des enzymes et de l'eau. Le plasma est prélevé dans un tube contenant un anticoagulant, permettant au scientifique d'étudier les molécules intervenant dans le processus de coagulation.

Dans le cas où l'on ne s'intéresse pas au produit de l'hémostase, le sang coagule dans le tube. Il se forme alors un caillot, le sang s'est solidifié. Lorsqu'il y a eu la formation d'un caillot, la partie liquide restante s'appelle le sérum.

Le sérum contient les mêmes éléments que le plasma excepté ceux qui interviennent dans la formation du caillot sanguin (c'est à dire la fibrine et les facteurs de coagulation).

Les éléments figurés du sang sont composés de trois lignées cellulaires distinctes : les leucocytes, les thrombocytes, et les érythrocytes [2].

Les Leucocytes

Les leucocytes, aussi appelés globules blancs, sont une lignée cellulaire faisant partie des éléments figurés du sang. Ils peuvent être classés en 5 types différents : les polynucléaires neutrophiles, basophiles, éosinophiles, les monocytes et les lymphocytes. Toutes ces cellules jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire et participent aux défenses spécifiques de l'organisme. Les polynucléaires représentent 40 à 80 % du nombre total de leucocytes, les

lymphocytes 20 à 40 % et les monocytes sont les moins nombreux avec 2 à 10 % des leucocytes.

Le nombre total de globules blancs chez l'adulte est compris entre 7 et 10 Giga par litre.

Les Thrombocytes

La lignée des thrombocytes, ou plaquettes intervient dans l'hémostase. La durée de vie de ces cellules est de 8 à 12 jours et leur nombre varie entre 200 et 400.10⁹ par litre de sang. Elles sont impliquées dans les processus initiaux de la coagulation.

En cas d'effraction de l'endothélium, les plaquettes adhèrent au collagène grâce à un glycolemme riche en molécules d'adhésion, et l'agrégation des plaquettes entre elles est permise grâce aux filaments d'actine et à la dépolymérisation des faisceaux de microtubules.

En effet, une couronne d'actine présente à la périphérie des thrombocytes va permettre, via des contractions, la synthèse de thromboxane à partir de l'acide arachidonique contenu dans les phospholipides de la membrane plasmique. Le thromboxane va jouer son rôle de vasoconstricteur, et les autres substances excrétées permettront l'adhérence des plaquettes.

Les Erythrocytes

Les globules rouges, aussi appelés hématies ou érythrocytes, sont des cellules anucléées dont le composant essentiel est une hémoprotéine de liaison de l'oxygène : l'hémoglobine. On considère qu'il y a environ 15 g d'hémoglobine pour 100 ml de sang.

La fonction de ces cellules est d'assurer l'oxygénation des tissus en transportant l'oxygène et le monoxyde de carbone via les réseaux artériels et veineux.

On en dénombre en moyenne 5 Téra par litre de sang chez un adulte bien qu'il existe une variabilité intersexuelle, avec une quantité un peu plus faible chez la femme [2].

Aspect d'une hématie en microscopie optique

Le globule rouge est une petite cellule anucléée d'environ 7 µm de diamètre. C'est une cellule d'aspect lisse dont le volume atteint les 90 µm³.

Aspect en microscopie optique

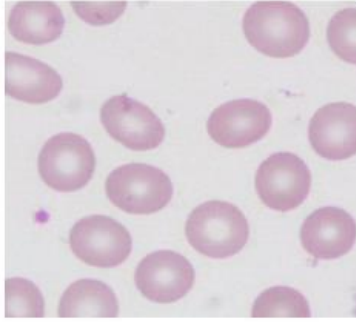


Figure 1 - Aspect en MO d'un globule rouge

Aspect d'une hématie en microscopie électronique à balayage

En ME, ce sont des cellules biconcaves ne possédant aucun organe cellulaire : absence de mitochondrie, de ribosome ou de REG.

La membrane plasmique de l'hématie est le siège des antigènes déterminant les groupes sanguins (système ABO, système rhésus et autres systèmes érythrocytaires) qui sont des récepteurs portés par les molécules de glycophorine.

Ces cellules ont une durée de vie de 120 jours. En conditions physiologiques, 200×10^9 nouvelles cellules sont produites chaque jour.

Aspect en microscopie électronique à balayage

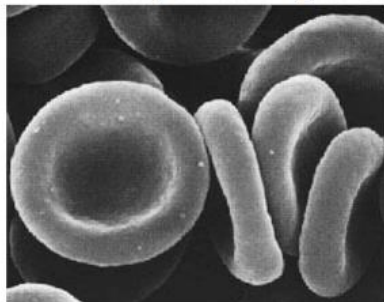


Figure 2 - Aspect en ME d'un globule rouge

Structure du globule rouge

Une hématie peut être grossièrement résumée à une membrane contenant de l'hémoglobine ainsi que des enzymes dont le rôle est de protéger l'hémoglobine et la membrane contre les processus d'oxydation.

La membrane du globule rouge est trilaminaire, constituée de protéines, lipides et glucides.

Les protéines représentent 50% du volume total de la membrane. On y retrouve entre autres des protéines intrinsèques transmembranaires assurant la transmission des messages de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur ; de la spectrine, protéine du cytosquelette dont le rôle est de maintenir la structure de l'hématie sous sa forme tétramérique ; et une protéine d'ancrage qui a pour fonction de fixer le squelette membranaire au reste de la membrane : l'ankyrine. 42% de la membrane est composée de lipides (phospholipides, cholestérol, acides gras), et les glucides représentent 8% du volume total (= la partie oligo-sacharridique des glycoprotéines et des glycolipides) [3].

Le cytosquelette est formé de deux chaînes polypeptidiques de spectrine reliées entre elles par de l'actine F, l'ensemble formant un réseau ancré à la membrane plasmique par des protéines associées : l'ankyrine, elle-même accrochée à la protéine transmembranaire-3 (protéine la plus abondante : 25% de l'ensemble des protéines de membrane). La liaison entre la spectrine et l'actine est facilitée par la protéine-4.1. Les antigènes des groupes sanguins, portés par des glycoprotéines appelées glycophorines, sont liés à cette protéine.

Le cytosquelette du globule rouge étant extrêmement souple, cela confère au globule rouge une capacité de déformation lui permettant de circuler dans les plus petits capillaires sanguins (diamètre < 3 microns).

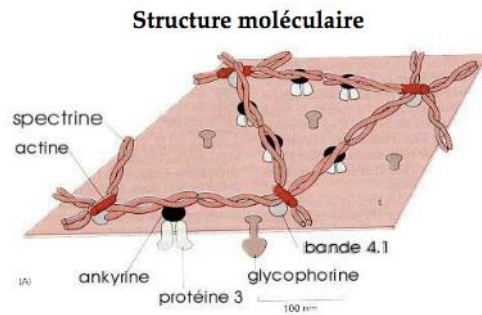


Figure 3 - Structure moléculaire d'une hématie

Propriétés physiques du globule rouge

Le globule rouge possède une forme biconcave, dont l'intérêt principal est de lui conférer les capacités de déformabilités évoquées ci-dessus. Lorsque la cellule vieillit, elle perd peu à peu de sa souplesse et n'est plus assez déformable pour circuler dans les petits capillaires. La cellule devient fragile et finit par s'hémolyser.

La membrane du globule rouge est chargée négativement afin d'empêcher l'agglutination des cellules. Elle laisse diffuser le glucose de façon passive, mais utilise une pompe Na^+/K^+ ATPase afin de maintenir son gradient en cations [4].

Métabolisme énergétique et enzymes érythrocytaires

Le globule rouge est une cellule simplifiée sans noyau, ni mitochondries ou ribosomes mais doté d'un système enzymatique assurant un certain nombre de fonctions. Son besoin énergétique est faible et a pour but d'assurer deux fonctions principales :

- Tout d'abord, maintenir l'intégrité de la membrane pour assurer le maintien de l'équilibre ionique par fonctionnement des pompes Na^+/K^+ ATPase qui nécessitent de l'ATP.
- Ensuite, maintenir l'hémoglobine sous sa forme active, c'est-à-dire réduite (fer à l'état divalent, Fe^{2+}). A l'état physiologique, chez l'adulte, on retrouve moins de 1% de méthémoglobine (fer à l'état trivalent, Fe^{3+}).

La principale source d'énergie du globule rouge provient du glucose, qui est métabolisé par différentes voies métaboliques.

La première voie est celle de la glycolyse anaérobie. C'est la voie principale de métabolisation du glucose qui permet d'en dégrader plus de 90%. Elle aboutit à la production d'ATP, de NADH réduit et de lactate.

Il existe aussi la voie de la glycolyse aérobie, on parle de « shunt des pentoses ». Cette voie assure 10% du catabolisme du glucose et produit du NADPH, coenzyme de la glutathion réductase. Cette voie nécessite l'action de deux enzymes : la glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et la 6 phospho-gluconate-déshydrogénase.

Notons aussi le rôle du cycle du 2,3 DPG = shunt de Raport-Luebering : greffé sur la voie anaérobie, il produit le 2,3-DiphosphoGlycérate (2,3-DPG), qui régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène [4].

Afin de lutter contre l'oxydation, et de conserver ses fonctions physiologiques, le globule rouge utilise un système d'oxydo-réduction via deux processus distincts.

- Le premier est le système de maintien du glutathion à l'état réduit. En effet, l'oxydation de la globine et d'autres protéines structurales est ralentie par le glutathion réduit, via la détoxification des peroxydes.
- Le second est le système de réduction de la méthémoglobine : produite de façon physiologique en faibles quantités, il existe des mécanismes intra-érythrocytaires capables de réduire le fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} et donc aptes à réduire la MetHb en Hb.

Fonction des globules rouges

Le rôle du globule rouge est le transport de l'oxygène et du gaz carbonique dans l'organisme, par l'intermédiaire de l'hémoglobine.

En effet, les atomes de fer contenus dans l'hémoglobine des globules rouges ont la capacité d'absorber et de fixer le dioxygène (O_2) au niveau des poumons, puis de le transporter dans l'organisme via le système artériel avant de le libérer dans un capillaire au niveau d'un organe cible. De la même façon, après consommation de dioxygène, les organes libèrent du dioxyde de carbone (CO_2) qui va remplacer l'oxygène sur les atomes de fer de l'hémoglobine. Les

globules rouges sont ensuite acheminés vers les poumons via le système veineux afin de libérer le gaz carbonique et de se recharger à nouveau en O₂.

L'équilibre dynamique

L'ensemble des différentes cellules sanguines (lignées blanches, lignées rouges, plaquettes) sont en suspension dans le sang circulant, elles représentent environ 45% du volume sanguin total. Ceci correspond à la valeur de l'hématocrite. Chaque cellule ayant une durée de vie limitée, les processus de destruction et de production doivent être parfaitement équilibrés, afin d'avoir un pool de cellule suffisant à tout instant. On parle d'équilibre dynamique, ou d'état d'homéostasie.

La production des précurseurs sanguins (prolifération, différenciation et maturation) s'appelle l'hématopoïèse, elle se déroule dans les organes hématopoïétiques ; soit la moelle osseuse chez l'adulte, le foie et la rate chez l'embryon.

Chez un sujet adulte normal, seules les cellules sanguines matures passent dans le sang périphérique.

L'hématopoïèse

Généralités

L'ensemble des mécanismes assurant la production des cellules sanguines s'appelle l'hématopoïèse.

Plus particulièrement, pour la production des érythrocytes, plaquettes, monocytes, et polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) on parle de myélopoïèse et pour la production de lymphocytes, c'est la lymphopoïèse.

L'hématopoïèse est un processus continu tout au long de la vie de l'individu, permettant le renouvellement de cellules sanguines ne possédant pas de capacités de multiplication et dont la durée de vie est limitée. On estime la production cellulaire quotidienne à environ 10^{13} cellules. Ce processus est finement régulé pour permettre le maintien de concentrations sanguines constantes ainsi que l'adaptation du système aux besoins de l'organisme (notamment en situation pathologique). Le renouvellement cellulaire est assuré par un contingent de cellules rares, les cellules souches hématopoïétiques, dans un environnement propice à leur développement [5].

L'hématopoïèse débute au 20^{ème} jour de la vie embryonnaire. A partir du 21^{ème} jour apparaissent des cellules contenant de l'hémoglobine embryonnaire dans les premiers vaisseaux, dans l'AGM (aorte-gonades-mesonephros) et dans le sac vitellin (origine mésodermique). A partir de 2 mois, l'érythropoïèse sera localisée au niveau hépatique et splénique avant de devenir progressivement médullaire. A la naissance et tout au long de la vie, l'érythropoïèse se tiendra exclusivement dans la moelle osseuse [2].

La moelle osseuse est composée d'un réseau de fibres de réticuline et de cellules hématopoïétiques. Elle se trouve entre les travées de l'os spongieux médullaire. On y retrouve également des macrophages dont le rôle est de phagocyter les cellules âgées ou inefficaces, ainsi que les noyaux expulsés. Autour de ces cellules s'organisent les cellules hématopoïétiques qui captent et utilisent les éléments nutritifs rejetés par les macrophages.

Les différents précurseurs identifiables dans la moelle osseuse sont des éléments plus ou moins différenciés qui vont subir une maturation pour donner les cellules sanguines.

Les cellules souches, quant à elles, sont pour la plupart en phase G0 du cycle cellulaire mais elles peuvent entrer en cycle à tout moment. Une unique cellule souche multipotente peut reconstituer à elle seule la totalité du système hématopoïétique.

Lorsqu'on aborde l'hématopoïèse, on distingue rapidement deux grands axes de différenciation. En effet, deux cellules souches distinctes donnent naissance à des lignées sanguines différentes. Les lymphocytes proviennent de la cellule souche lymphoïde alors que les lignées érythrocytaires, granulocytaires, monocytaires et mégacaryocytaires sont produites à partir de la cellule souche myéloïde.

Nous ne détaillons ici que le processus de production de la lignée érythrocytaire.

La cellule souche hématopoïétique

La cellule souche hématopoïétique est la cellule souche indifférenciée dont proviennent toutes les cellules sanguines. Sous l'influence de signaux, cette cellule s'engage dans un processus de différenciation pour donner naissance à un progéniteur engagé. Plusieurs divisions successives aboutissent à des cellules dont le potentiel de différenciation est de plus en plus limité, jusqu'à être restreint à une seule lignée. Ces cellules donnent naissance à des précurseurs qui se divisent et se modifient pour aboutir aux cellules sanguines fonctionnelles capables de passer dans le sang.

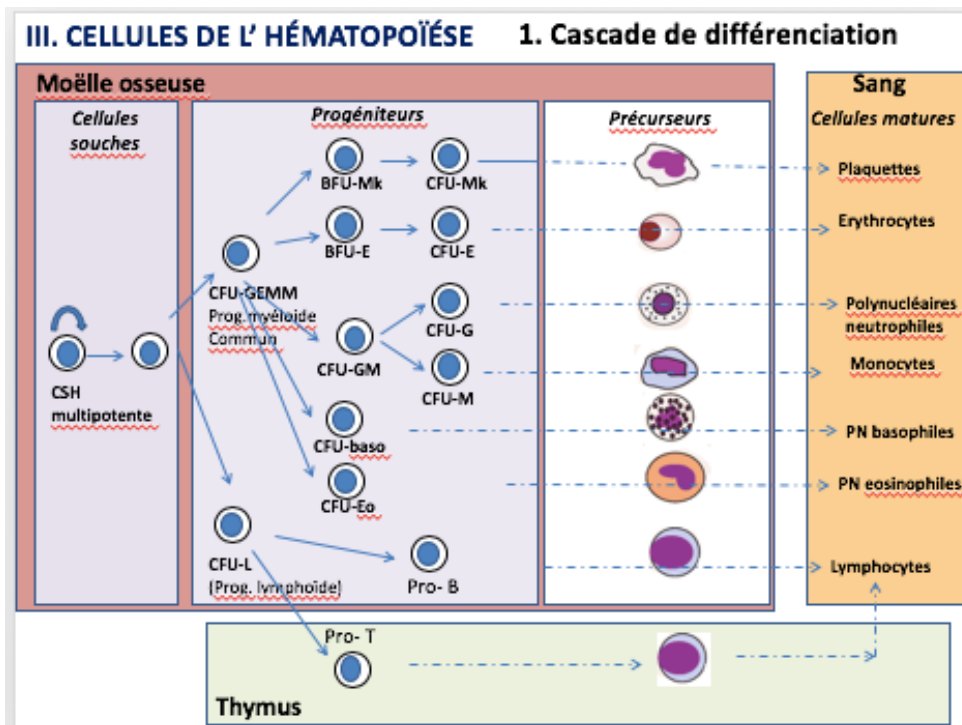


Figure 4 - Schéma général de l'hématopoïèse : cascade de différenciation

La cellule souche hématopoïétique est une cellule rare dotée d'une capacité d'auto-renouveaulement. Elle va se reproduire de façon automatique et à l'identique afin de maintenir un pool de cellules souches constant. C'est une cellule multipotente, capable de donner n'importe quelle cellule de la lignée sanguine. Ces cellules représentent 0,01 à 0,05% des cellules médullaires. Elles sont non reconnaissables morphologiquement et sont dans un état quiescent. Elles expriment l'antigène CD34 et sont capables de reconstituer totalement l'hématopoïèse in vivo (ce qui présente un avantage immense pour les greffes).

Les progéniteurs

Par opposition, un progéniteur « engagé » est une cellule ayant répondu à un signal et étant engagée dans un processus de différenciation. Ce processus est irréversible, la cellule engagée perd sa capacité de multipotence et s'engage dans un lignage. Bien que ces cellules perdent leur capacité d'auto-renouveaulement, elles gagnent une capacité de prolifération. Les progéniteurs représentent 0,5 à 1% des cellules médullaires. Elles ne sont pas morphologiquement identifiables mais forment des colonies par culture in vitro en milieu semi-solide en présence de facteurs de croissance et acquièrent des marqueurs de différenciation spécifiques de leur lignée.

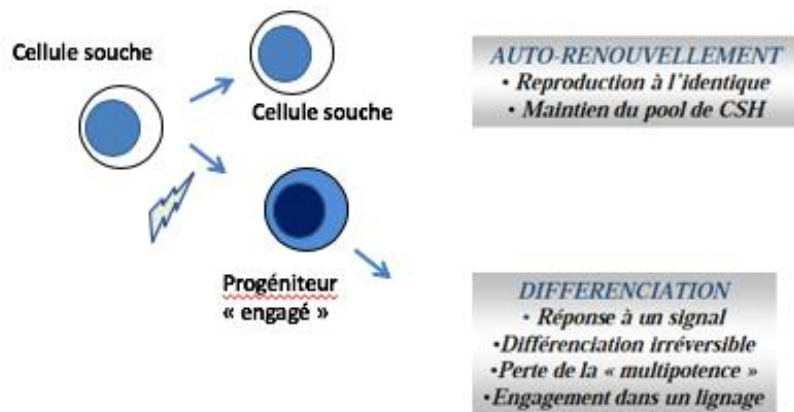


Figure 5 - Caractéristiques principales de la CSH et du progéniteur

Les précurseurs

Les précurseurs sont des cellules engagées vers une seule lignée. Elles subissent une amplification de 4 à 5 mitoses successives ainsi qu'un processus de maturation comportant par exemple des modifications morphologiques. Les précurseurs érythrocytaires voient leur taille réduite, le rapport noyau/chromatine est modifié, la chromatine étant plus condensée. A ce stade, les cellules sont reconnaissables.

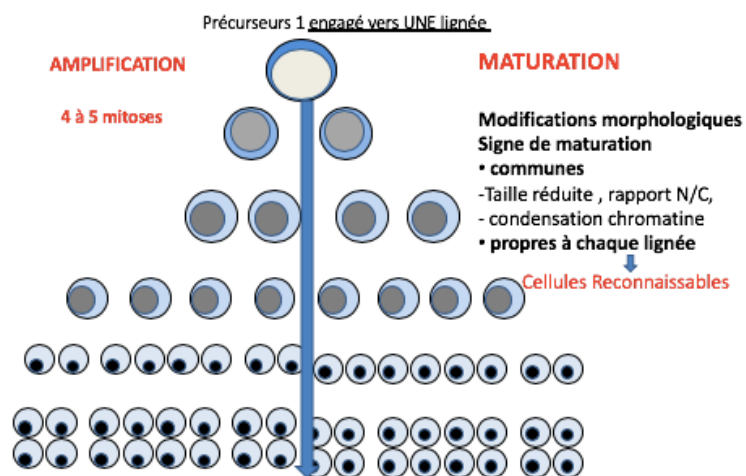


Figure 6 - Caractéristiques principales des précurseurs

Les cellules matures

Les cellules matures sont quant à elles des éléments terminaux de lignée. Ce sont des cellules fonctionnelles, qui ne se divisent plus, elles passent dans le sang circulant. Certaines de ces cellules possèdent un pool de réserve médullaire, c'est le cas par exemple des polynucléaires neutrophiles.

Régulation de l'hématopoïèse

Bien qu'étant un processus continu, pour permettre des conditions d'homéostasie, l'hématopoïèse doit être régulée. Cette régulation est sous le contrôle de facteurs de croissance, avec par exemple des cytokines, des CSF (Colony Stimulating Factors), et des glycoprotéines. Ces facteurs de croissances peuvent être solubles ou bien ancrés à la matrice. Ils sont produits par de multiples types cellulaires localement (stroma) ou à distance (érythropoïétine). Leurs mécanismes d'action sont récepteurs dépendants, ils permettent la transmission d'un signal intracellulaire. Les récepteurs impliqués sont les récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque (ex M-CSF, SCF, Flt3), et les récepteurs recrutant des tyrosines kinases (ex EPO, G-CSF ...). Ces récepteurs peuvent être impliqués dans des processus pathogènes.

On peut citer différents types de facteurs de croissance impliqués à différents stades de l'hématopoïèse. Les facteurs de promotions, ou facteurs synergiques, sont des facteurs de croissance non spécifiques de lignée. Ils interviennent dans la phase précoce de l'hématopoïèse (sur les cellules souches hématopoïétiques et les progéniteurs précoces). En plus de permettre la survie cellulaire et l'entrée en cycle, ils sensibilisent les cellules aux autres facteurs. On peut citer par exemple Flt3 ligand, IL-6, LIF.

Il existe aussi les facteurs multipotents, non spécifiques de lignée, agissant sur les progéniteurs précoces. Ils jouent un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire. Ex : IL-3, IL-7, GM-CSF.

Enfin, il existe les facteurs restreints, qui sont des facteurs de croissance spécifiques d'une lignée, ils agissent tardivement dans le processus d'hématopoïèse, sur des progéniteurs engagés sur un lignage. Ils permettent la multiplication et la maturation des progéniteurs. Ex : G-CSF, M-CSF, EPO, TPO, IL-5.

A contrario des facteurs de croissance, il existe aussi des facteurs inhibiteurs de l'hématopoïèse. On peut citer le TNF, des interférons, la prostaglandine E1, la lactoferrine et des isoferritines acides [5].

Afin de permettre une hématopoïèse adaptée aux besoins de l'organisme, la moelle osseuse nécessite également un apport suffisant en vitamines et oligoéléments spécifiques, comme la vitamine B12 et les folates, indispensables à la synthèse d'ADN lors des mitoses. Citons également le fer, indispensable à la synthèse de l'hémoglobine lors de l'érythropoïèse, le cuivre et le zinc.

L'érythropoïèse

Généralités

Le processus de production et de mise en circulation des érythrocytes s'appelle l'érythropoïèse. La durée de vie d'un globule rouge dans la circulation sanguine est de 120 jours, avec un renouvellement quotidien de 1/120-ème des globules rouges circulants, soit 250 milliards de globules rouges produits chaque jour. Il existe une dysérythropoïèse physiologique, correspondant à environ 15% de la production quotidienne.

L'érythropoïèse se déroule en plusieurs étapes.

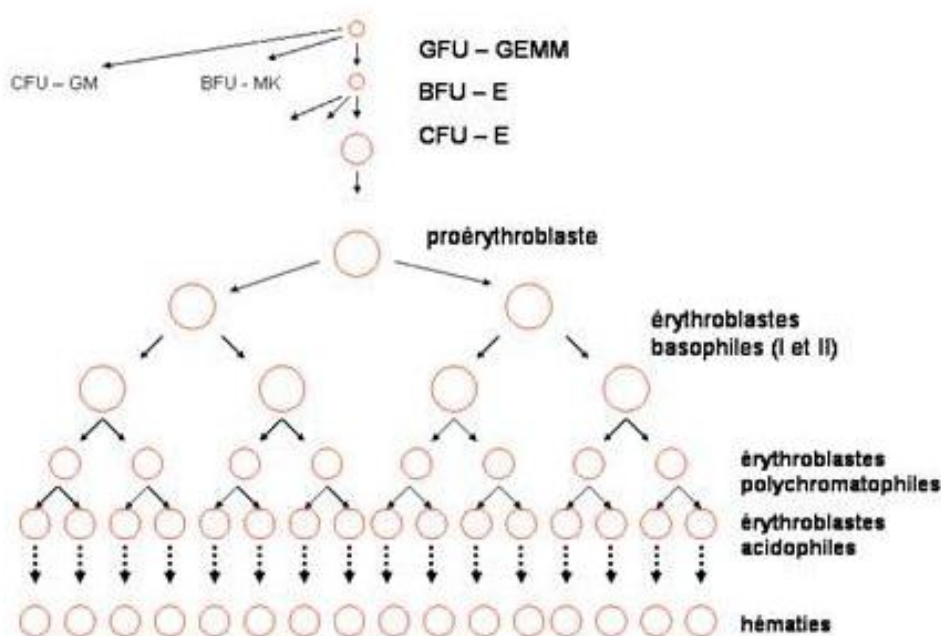


Figure 7 - Schéma général de l'érythropoïèse. (Hématocell, 2011)

Les cellules souches

Tout d'abord, au sein des cavités intra médullaires, un pool de cellules souches hématopoïétiques donne naissance à une cellule souche myéloïde (= progéniteur pluripotent) appelée CFU-GEMM (Colony Forming Unit - Granulocytaire, Erythroblastique, Monocytaire et Mégacaryocytaire). Comme son nom l'indique, cette cellule est la cellule souche de la lignée granulocytaire, érythroblastique, monocytaire et thrombocytaire.

Les progéniteurs

La CFU–GEMM se différencie ensuite en progéniteur commun des lignées érythroblastiques et mégacaryocytaires (MEP) puis en progéniteurs spécialisés E (pour les globules rouges) ou MK (pour les mégacaryocytes). Les derniers progéniteurs, spécifiques de la lignée érythrocytaire, apparaissent successivement : les BFU-E (Burst Forming Unit – E), puis les CFU-E.

BFU-E et CFU-E sont des progéniteurs capables de prolifération et d'expansion (alors que les précurseurs ne sont capables que de divisions avec différenciation), cependant, ces cellules ont perdu leur capacité d'auto-renouvellement et de multipotence, propres aux cellules souches.

Les précurseurs

A ce stade, les cellules seront morphologiquement reconnaissables après examen d'un prélèvement de moelle.

Au cours de la différenciation des précurseurs on observe une réduction progressive de la taille cellulaire et de la taille du noyau, une condensation progressive de la chromatine dans un noyau qui reste rond et centro-cellulaire tout au long de la différenciation, ainsi qu'une hémoglobination progressive du cytoplasme : la synthèse d'hémoglobine (acidophile) masque progressivement la basophilie cytoplasmique liée à l'ARN.

Concernant la maturation, il existe une notion de synchronisme de maturation entre la maturation du noyau et celle du cytoplasme. La taille de la cellule et du noyau diminue, et le cytoplasme change de couleur : c'est ce qu'on appelle la maturation nucléocytoplasmique.

Dans le cas où le noyau n'évolue pas de manière correcte vis-à-vis de l'évolution du cytoplasme on aura un asynchronisme de maturation cellulaire avec un développement nucléaire anormal. Les cellules produites ne passeront pas dans la circulation sanguine car elles présentent des altérations, et les précurseurs seront détruits dans la moelle osseuse. Cela crée une anémie centrale chez le patient car il existe une irrégularité au niveau de la fabrication des réticulocytes (anémie macrocytaire régénérative).

Le synchronisme de maturation est une notion indispensable à la production de globules rouges.

Un développement nucléaire anormal peut être dû à une carence en vitamines B9 et B12, ces dernières étant indispensables à la synthèse de l'ADN. Un déficit entraînera donc une anomalie nucléaire, lieu de production de l'ADN tandis que l'hémoglobine sera produite normalement dans le cytoplasme.

L'arrêt des mitoses successives subies par les précurseurs est conditionné par la concentration en hémoglobine cytoplasmique. Ce sont donc deux processus liés : le taux d'hémoglobine dans le cytoplasme conditionne les divisions nucléaires.

Les proérythroblastes

Suite à la différenciation du dernier progéniteur de la lignée érythrocytaire, CFU-E, il apparaît les premiers précurseurs : les proérythroblastes. Identifiables morphologiquement, ce sont des cellules arrondies, d'environ 20-30 µm de diamètre. Le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé avec un noyau rond dans lequel on observe une chromatine fine ainsi que des nucléoles verts. Le cytoplasme est bleu foncé, coloration due à la richesse de cette cellule en ARN.

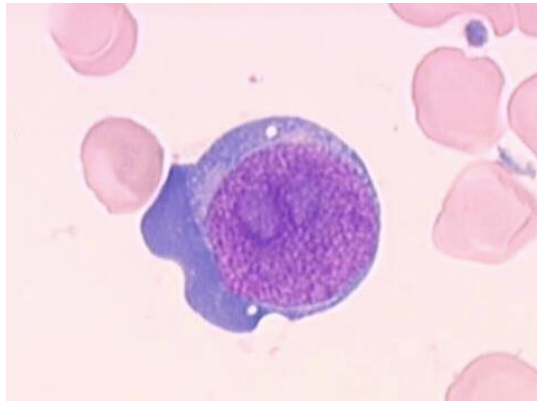


Figure 8 - Proérythroblaste en MO. (Hematocell, 2011)

L'érythroblaste basophile

Lui succède ensuite l'érythroblaste basophile, d'une taille comprise entre 15 et 18 μm . Il possède un noyau rond avec une chromatine qui se condense, le cytoplasme reste basophile. Deux divisions successives auront lieu à ce stade.

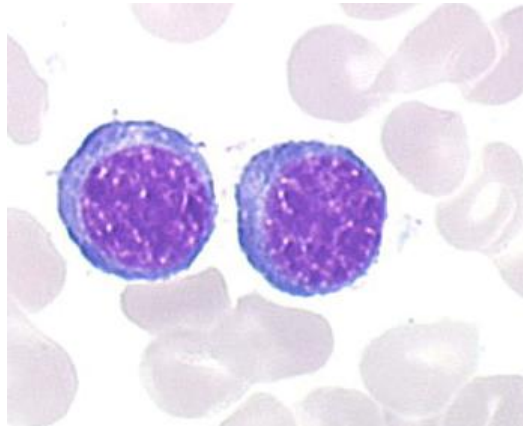


Figure 9 - Erythroblastes en MO (Hematocell, 2011)

L'érythroblaste polychromatophile

Le précurseur qui lui succède est l'érythroblaste polychromatophile. D'une taille de 15 μm , son noyau est rond et sa chromatine condensée bien plus nettement que chez son prédécesseur. Le cytoplasme devient gris, à cause d'une superposition du bleu de l'ARN et de l'orangé de l'hémoglobine.

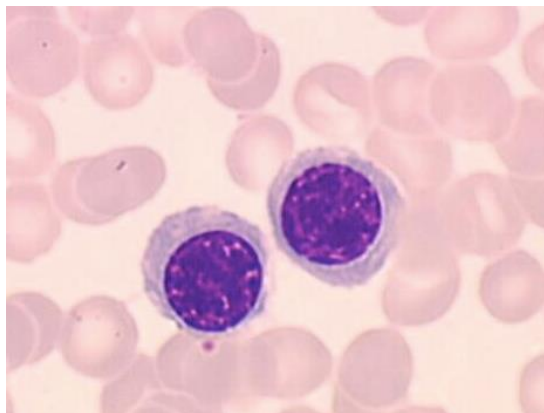


Figure 10 - Erythroblastes polychromatophiles en MO (Hematocell, 2011)

L'érythroblaste acidophile

Puis nous avons l'érythroblaste acidophile, petite cellule de 10 μm , composée d'un noyau petit et dense. Son cytoplasme a presque la couleur d'une hématie. C'est à ce stade que le noyau sera expulsé.

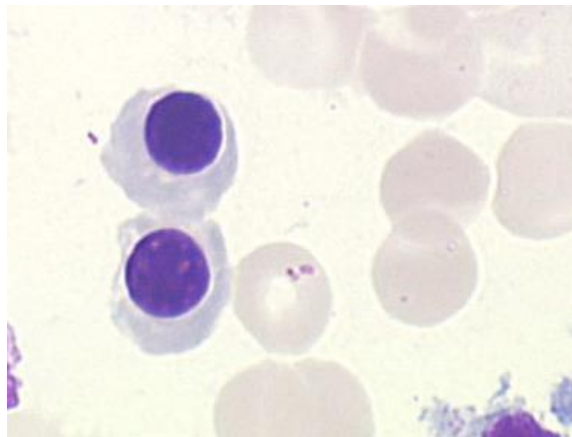


Figure 11 - Erythroblastes acidophiles en MO (Hematocell 2011)

Dans la cavité médullaire, les érythroblastes sont regroupés autour d'un macrophage qui leur fournit du fer ainsi que les éléments nutritifs nécessaires à leur bon fonctionnement. Il a aussi pour fonction de phagocyter les noyaux. Ces regroupements sont des îlots érythroblastiques.

Le réticulocyte

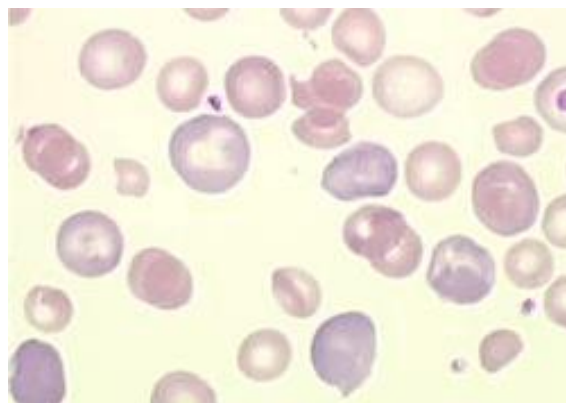


Figure 12 - Réticulocytes en MO (Hematocell 2011)

Enfin, suite à l'expulsion du noyau de l'érythroblaste acidophile, on obtient un réticulocyte. C'est une petite cellule au cytoplasme légèrement bleuté, qui va maturer entre 2 et 5 jours dans la moelle osseuse, et va ensuite passer dans la circulation sanguine pour devenir un globule rouge définitif 1 à 2 jours plus tard. Les dernières modifications du réticulocyte seront une réduction de sa taille et une perte de son ARN résiduel. Contrairement au globule rouge, le réticulocyte possède encore des ribosomes et mitochondries pouvant être mis en évidence par certains colorants ou composés fluorescents [6].

L'hématie

Enfin, la maturation du réticulocyte aboutit au globule rouge (aussi appelé hématie ou érythrocyte). C'est une cellule anucléée contenant de l'hémoglobine, protéine capable de fixer l'oxygène et de le distribuer dans les tissus. Le globule rouge comporte également un système enzymatique permettant la protection de sa membrane et de l'hémoglobine contre l'oxydation via différents systèmes [3].

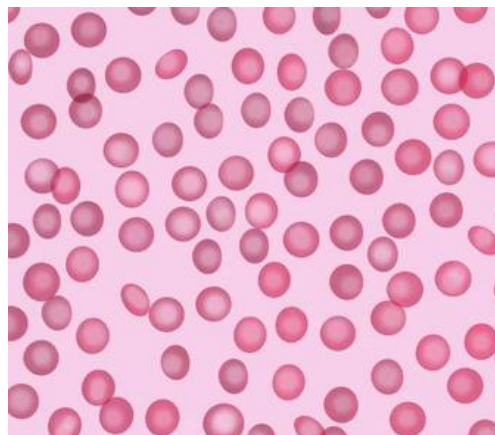


Figure 13 - Globules rouges sur fond bordeaux vu au microscope 3D

Régulation de l'érythropoïèse

L'érythropoïèse est régulée par de nombreux facteurs. La régulation de l'érythropoïèse reprend les grandes lignes de la régulation de l'hématopoïèse avec quelques spécificités. Ainsi, certains éléments sont indispensables au bon fonctionnement de l'érythropoïèse, comme certaines protéines (l'érythropoïétine), certains métaux (le fer est essentiel à la synthèse de l'hémoglobine, ainsi que le cuivre, le cobalt et le zinc), des vitamines (B12 et folates pour la synthèse du thymidylate nécessaire à la synthèse de l'ADN, ainsi que B6, C, et B2), et certaines hormones notamment thyroïdiennes et androgéniques ainsi que l'insuline.

Il existe une régulation transcriptionnelle de l'érythropoïèse, assurée par les facteurs de transcription GATA-1 et EKLF, facteurs d'importance majeure pour la différenciation érythroblastique [7].

L'érythropoïétine

L'érythropoïèse est un processus finalement régulé, dont le facteur de croissance principal est l'érythropoïétine (EPO). C'est une protéine de 166 acides aminés sécrétée par les cellules endothéliales des capillaires des tubes proximaux rénaux. Sa production est stimulée par l'hypoxie rénale.

Avec une demi-vie de 4 à 7 heures, le taux circulant normal est de 10 à 20 U/L de sérum, et peut augmenter de plus de 30 fois la valeur normale en cas d'anémie. C'est une protéine possédant de nombreux sites de glycosylation, responsables de l'activité in vivo et de la stabilité de la protéine.

Les récepteurs de l'érythropoïétine sont des récepteurs associés à une tyrosine kinase. Ils sont présents sur les BFU-E tardives et leur nombre est maximal aux stades CFU-E, proérythroblastes, et érythroblastes basophiles. La fixation de l'EPO sur son récepteur induit l'activation (c'est à dire la phosphorylation) d'une molécule sous membranaire appelée JAK2 (= protéine de la transduction du signal), laquelle phosphoryle la molécule STAT 5, facteur de transcription qui induit la prolifération des érythroblastes. Notons qu'il existe également une faible production hépatique d'érythropoïétine (10% du total).

Dans des conditions physiologiques, seuls les érythroblastes les plus sensibles à l'EPO (riches en récepteurs) prolifèrent et se différencient. En effet, il existe un rétro contrôle : les érythroblastes polychromatophiles et acidophiles (qui expriment le Fas Ligand (FasL))

rétroagissent sur les proérythroblastes et les érythroblastes basophiles (qui portent le récepteur Fas) : l'interaction Fas-FasL réprime la prolifération des érythroblastes immatures et peut induire leur apoptose.

Les androgènes

Les androgènes, quant-à-eux, stimulent l'érythropoïèse. Ils ont une action triple : ils présentent des effets directs sur le tissu hématopoïétique, potentialisent l'action de l'EPO et augmentent la sécrétion rénale d'EPO.

L'influence des androgènes sur la lignée rouge explique l'écart intersexuel des valeurs normales en termes d'hématocrite, d'hémoglobine et de numération de globules rouges.

Les cytokines

De nombreuses cytokines jouent également un rôle dans la régulation de l'érythropoïèse. Pour exemple, on peut citer les interleukines 3, 9, et 11 qui sont des cytokines activatrices, ainsi que TNF-alpha et Interféron Gamma qui sont des cytokines inhibitrices.

Synthèse de l'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine humaine qui a fait l'objet de très nombreuses études. C'est le constituant essentiel de l'hématie (33 % du poids du globule rouge) : elle assure la fixation, le transport et le relargage de l'oxygène et ainsi que le transport du CO₂ des tissus vers les poumons.

C'est une protéine tétramérique de 64000 Daltons composée de 4 sous-unités qui contiennent chacune une molécule protoporphyrinique, l'hème ; et une molécule protéique, la globine [3].

L'hème

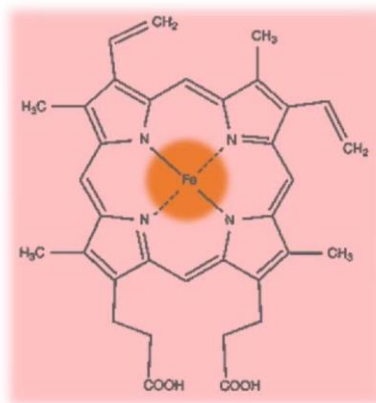


Figure 14 - Structure de l'hème (L. Leynaert)

L'hème est une protoporphyrine constituée par un noyau tétrapyrrolique avec un atome de fer central et 6 liaisons de coordination : 4 liaisons avec de l'azote des noyaux pyrroliques, une liaison avec la globine et une avec l'oxygène.

La synthèse de l'hème passe par trois étapes biochimiques clés,

- La formation de l'acide delta-amino-levulinique (ALA),
- La formation de protoporphyrine,
- L'incorporation du fer.

Alors que la formation d'ALA et l'incorporation du fer ont lieu sur les crêtes mitochondriales internes, la formation de protoporphyrine a lieu dans le cytoplasme.

La globine

Chaque molécule d'hémoglobine contient 4 chaînes de globine identiques deux à deux. Ces chaînes sont des polypeptides avec 6 types de chaînes possibles. Deux types n'existent que chez l'embryon : Epsilon et Zéta. Quatre types de chaînes sont présentes à la naissance : Alpha, Béta, Delta et Gamma.

La structure primaire de ces quatre chaînes est parfaitement connue : la chaîne Alpha contient 141 acides aminés contre 146 pour Béta, Delta et Gamma. Les chaînes de globine déterminent le nom de chaque molécule d'hémoglobine. Chaque chaîne est repliée sur elle-même en une spirale et comporte 8 segments hélicoïdaux nommés de A à H (structure secondaire). Cette spirale se replie autour d'elle pour donner une pelote, ce repliement de la chaîne induit deux cavités (structure tertiaire) : une cavité superficielle où se loge la poche de l'hème ; et une cavité interne où se fixe le 2-3 diphosphoglycérate (2-3 DPG).

La synthèse de la globine s'effectue selon le schéma général des synthèses protéiques (ARN messenger, puis synthèse et enfin association des chaînes Alpha et Béta produites pour former le tétramère Alpha 2 / Béta 2)[4].

L'hémoglobine

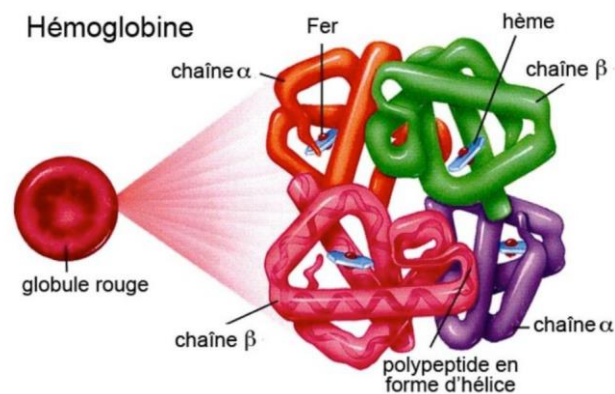


Figure 15 - Structure d'une molécule d'hémoglobine (F. Bizot)

Chaque molécule d'hème est fixée à une chaîne de globine. L'hémoglobine est un tétramère composé de : 4 chaînes de globine identique deux à deux, 4 hèmes, 4 atomes de fer et enfin 4 molécules d'oxygène.

Il existe différents types d'hémoglobine en fonction de l'âge du sujet.

Les gènes de globines sont répartis en deux familles situées sur des chromosomes différents. Chaque gène est formé de trois exons et deux introns. Tous les gènes ne s'expriment pas en même temps. La famille des gènes Alpha se situe sur le chromosome 16, quand la famille des gènes Bêta est sur le chromosome 11.

La myoglobine, protéine de stockage de l'oxygène, et l'hémoglobine, protéine de transport de l'oxygène, proviennent toutes deux d'un gène ancestral commun. Ce gène aurait subi il y a environ 800 millions d'années une duplication ayant conduit à des gènes distincts pour les différentes protéines.

On observe l'apparition successive des diverses molécules d'hémoglobine au cours de l'ontogénie.

Chez l'embryon on retrouve l'hémoglobine embryonnaire Gower 1 (Zéta 2 / Epsilon 2), puis plus tardivement (début du 3^{ème} mois de gestation) les hémoglobines Gower 2 (Alpha 2 / Epsilon 2) et Portland (Zéta 2 / Gamma 2) quand débute la synthèse des chaînes Gamma et Alpha.

A partir de 5 – 6 mois la synthèse de chaîne Gamma est majoritaire par rapport aux chaînes Zéta et Epsilon, et l'hémoglobine fœtale est majoritaire (Hb fœtale : Alpha 2 / Gamma 2)

Au voisinage de la naissance la synthèse de chaîne Bêta débute (Hb A : Alpha 2 / Bêta 2), de même que la chaîne Delta (qui reste minoritaire, donnant l'Hb Alpha 2 / Delta 2)[4].

Dès la naissance la synthèse de chaîne Gamma cesse : l'hémoglobine fœtale aura disparu du sang avant l'âge de 1 an.

Chez l'adulte on retrouve en majorité l'hémoglobine A (Alpha 2 / Bêta 2) (> 97 %) mais aussi l'hémoglobine A2 (Alpha 2 / Delta 2) et l'hémoglobine F (Alpha 2 / gamma2) dans des quantités moindres, respectivement 1 à 3 % pour Hb A2 et <1% pour Hb F.

Lors de la maturation des cellules de la lignée rouge, on note à partir des progéniteurs tardifs une biosynthèse d'hémoglobine de l'ordre de quelques molécules uniquement. Cette production deviendra intense à partir de l'érythroblaste polychromatophile et prendra fin au stade de réticulocyte.

L'O₂ et le CO₂ dans la circulation sanguine

Le transport d'O₂

Hormis le transport de nutriments, hormones, et cellules, le sang exerce également une fonction respiratoire via le transport d'oxygène et de dioxyde de carbone à travers l'organisme.

L'oxygène est retrouvé majoritairement sous forme liée, en l'occurrence chez l'homme, à un pigment respiratoire appelé l'hémoglobine. L'hémoglobine est une protéine jouant un rôle de transporteur d'oxygène en réalisant une fixation réversible avec les molécules d'O₂. La présence d'hémoglobine permet d'augmenter largement la quantité d'oxygène se trouvant dans un volume de sang donné, on parle de pouvoir oxyphorique du sang. Autrement dit, l'hémoglobine augmente la capacité de charge du sang en oxygène. Il existe également une partie de l'oxygène qui est retrouvée sous forme dissoute dans le sang, c'est-à-dire sous forme libre. On considère qu'environ 97% de l'O₂ est retrouvée sous forme liée à l'hémoglobine.

L'adjectif « oxyphorique » provient du préfixe grec « oxy- » désignant ce qui est relatif à l'oxygène, et du suffixe grec « -phoros », signifiant « qui transporte ». Le pouvoir oxyphorique du sang désigne donc sa capacité à transporter l'oxygène dans le corps d'un être vivant, humain ou animal [8].

Le pouvoir oxyphorique du sang sera variable en fonction de la quantité de pigments respiratoires assurant le transport d'O₂, de l'affinité de l'oxygène pour ces transporteurs et également de la concentration en O₂ dans le sang (on parle de pression partielle en oxygène, PO₂). En effet, même si la fraction d'O₂ liée à l'hémoglobine atteint un palier lors de l'augmentation de la PO₂ (avec un volume d'environ 20%), la fraction d'oxygène dissous augmente régulièrement avec l'augmentation de la PO₂ (loi de Henry) [9]. La quantité maximale d'oxygène pouvant être transportée par le sang dans des conditions de saturation définit le pouvoir oxyphorique du sang.

Si l'on considère la quantité maximale d'O₂ fixée par l'hémoglobine comme égale à 100%, on peut exprimer la teneur en oxygène en % de la saturation, c'est la saturation en O₂. On pourra ainsi exprimer le degré de saturation du transporteur (ici l'hémoglobine) en fonction de plusieurs paramètres, comme la pression partielle en O₂ du milieu.

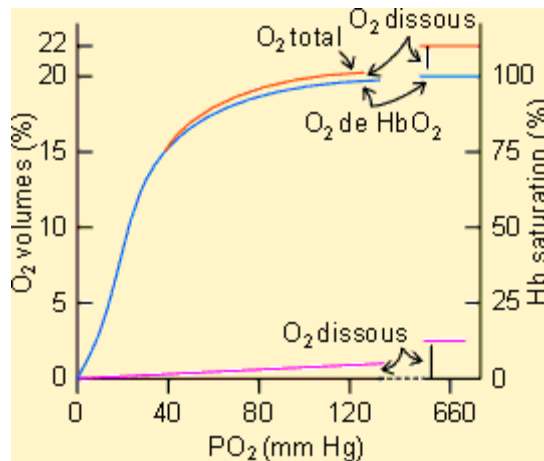


Figure 16 - Relation entre concentration et pression partielle d'O₂ dans le sang d'un mammifère (contenant de l'hémoglobine : Hb) Mesures effectuées à 37°C, pH 7,4, PCO₂ 40 mmHg. (Flandrois et al. 1976, modifié)

Le volume d'O₂ dissous est faible par rapport à celui se trouvant sous forme combinée à l'hémoglobine (HbO₂). Lorsque la PO₂ est supérieure à 150 mmHg, l'hémoglobine est saturée et seul la quantité d'O₂ dissous augmente.

Il est important de noter que la pression partielle en oxygène (PO₂) au niveau artériel est d'environ 95 mmHg alors que la pression partielle en oxygène au niveau veineux atteint les 40 mmHg [10]. En sachant que la saturation dépend, entre autres, de la PO₂, on en déduit que la charge en oxygène sera donc bien supérieure dans le sang artériel que dans le sang veineux. Ceci conduit au fait que le sang artériel pourra libérer une plus grande quantité d'oxygène en arrivant dans les tissus.

Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

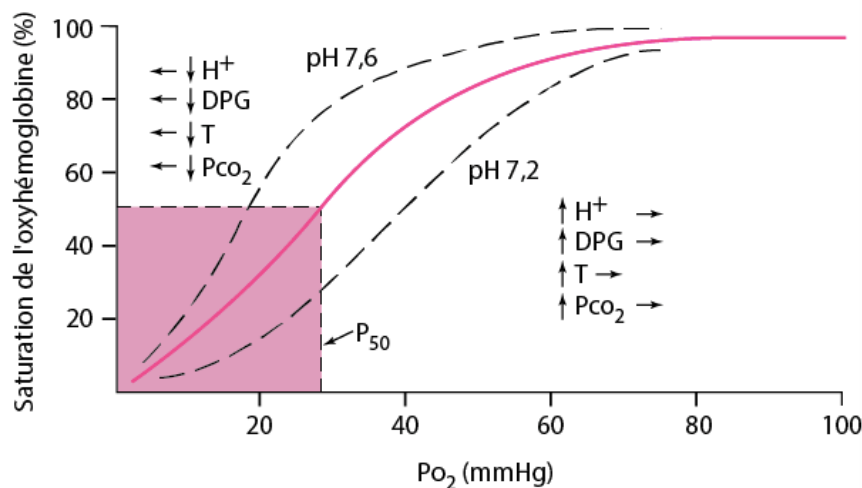


Figure 17 - Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (Wood L. Karen, 2022)

De plus, l'affinité de l'O₂ pour son transporteur variant en fonction de la pression partielle en oxygène du milieu, (Figure 15 - Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine) une diminution de la tension en oxygène permet la désaturation du sang et donc le relargage d'O₂ dans les tissus. La courbe de dissociation de l'oxygène étant une sigmoïde, elle permet une désaturation rapide avec un relargage d'O₂ conséquent pour une diminution faible ou modérée de la pression partielle en oxygène. On en déduit qu'une plus ou moins grande affinité pour un transporteur ou une capacité à libérer l'O₂ dans les tissus sera entre autres, fonction de la PO₂ prévalant localement.

Le relargage d'O₂ au niveau tissulaire, provenant du sang artériel, n'est jamais total. Le sang ne délivre pas l'intégralité de l'oxygène qu'il contient aux tissus. Le relargage sera encore une fois fonction de la PO₂ ainsi que d'autres paramètres comme l'affinité de l'O₂ pour son transporteur, les surfaces de diffusion ainsi que de la vitesse de perfusion des organes. De ce fait, chez l'homme, l'hémoglobine est saturée à environ 95-97% au niveau pulmonaire, et n'est désaturée que d'environ 25 à 40% au niveau tissulaire. Ces valeurs varient en fonction de la demande énergétique de l'organe concerné à l'instant T, mais l'hémoglobine dans le sang veineux reste saturée à environ 70%, ce qui laisse une marge conséquente en cas de forte demande en oxygène.

Après étude de la capacité de l'O₂ à se fixer à ses transporteurs, voyons maintenant la situation de façon inversée, en étudiant la capacité des pigments respiratoires (dans notre cas l'hémoglobine uniquement) à délivrer l'oxygène.

La capacité d'un transporteur à délivrer l'oxygène peut être exprimée par la pression partielle en O₂ (PO₂) pour laquelle on obtient une saturation du transporteur en O₂ égale à 50% (P50). Plus la PO₂ nécessaire pour obtenir une P50 est faible, plus grande est l'affinité du transporteur pour l'oxygène. En effet, même pour une quantité d'oxygène présente relativement faible, le transporteur atteindra aisément les 50% de saturation. Dans ce cas-là, la courbe de dissociation de l'O₂ sera décalée vers la gauche, traduisant une plus haute affinité pour l'oxygène du pigment respiratoire. A l'inverse, une affinité d'un transporteur pour l'oxygène plus faible se traduit par un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxygène vers la droite, avec un meilleur relargage de l'oxygène au niveau tissulaire [11].

D'autres facteurs entraînent un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxygène, comme par exemple les variations du pH sanguin, la température, la concentration en CO₂

sanguin. Ces variations ont été mises en évidence pour la première fois en 1904 par Bohr, Hasselbalch et Krogh, et on parle encore de nos jours « d'effet Bohr » [12].

L'effet Bohr est une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène lors d'une augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone (PCO_2) ou d'une diminution de pH. Cet effet se traduit par un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxygène vers la droite, permettant un meilleur relargage d'oxygène aux tissus.

Ceci est intéressant à comprendre dans le cadre d'une activité musculaire importante : en effet, elle amène à une augmentation de la production de CO_2 , augmentant alors la PCO_2 , accompagnée ou non d'une production d'acide lactique, mais se traduisant toujours par une augmentation conséquente des besoins en O_2 notamment au niveau des tissus musculaires. Le déplacement de la courbe de dissociation vers la droite permise par la production accrue de CO_2 permet donc de subvenir aux besoins en oxygène augmentés de l'organisme.

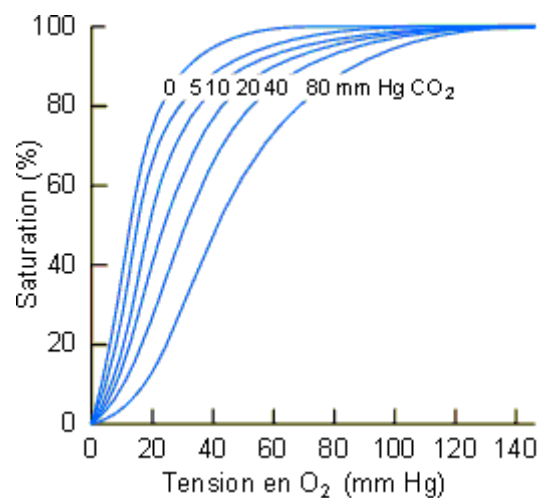


Figure 18 - Reproduction du graphique original de Bohr, Hasselbalch et Krogh (1904) concernant l'effet de la PCO_2 sur la courbe de dissociation de l' O_2 du sang humain

D'autres paramètres influencent également l'affinité de l' O_2 pour son transporteur. De façon générale, on sait qu'une augmentation de concentration en ion hydrogène H^+ , une augmentation de la PCO_2 , une diminution de pH et une augmentation du DPG des globules rouges (2,3-diphosphoglycérate) entraînent une diminution de l'affinité de l' O_2 pour son transporteur donc une déviation de la courbe vers la droite.

A l'inverse, une diminution de la température, des taux d'H⁺, une augmentation du pH ou une diminution de la PCO₂ dévient la courbe vers la gauche et renforcent l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine (voir figure 15) [13].

Maintenant que le lien entre la pression partielle artérielle en oxygène et l'affinité de l'O₂ pour l'hémoglobine a été explicité, il est intéressant de noter que la courbe de dissociation de l'hémoglobine présente des alternances physiologiques de déplacement vers la gauche ainsi que vers la droite. Le sang circule en effet entre les capillaires pulmonaires et tissulaires de façon incessante, circulant parfois dans le sang veineux, parfois dans le sang artériel, où la pression partielle en O₂ est différente. De ce fait, l'hémoglobine oscille à chaque cycle entre une affinité augmentée et une affinité diminuée pour l'oxygène. Ces déplacements de la courbe contribuent à augmenter le pouvoir oxyphorique du sang.

Mesure de la saturation en oxygène

La mesure du taux sanguin de saturation en oxygène permet d'estimer le degré d'oxygénation du sang. Elle permet d'effectuer un contrôle de la fonction respiratoire du patient et de détecter une éventuelle hypoxie. Cette mesure est pratiquée en routine lors d'une consultation médicale ou en service hospitalier dans des circonstances variées.

La saturation en oxygène c'est le pourcentage d'hémoglobine saturée en oxygène par rapport à la quantité total d'hémoglobine présente dans le sang. C'est donc le taux d'oxyhémoglobine par rapport au taux d'hémoglobine total.

Il existe différentes méthodes de mesure de la saturation en O₂ avec des degrés de fiabilité différents.

La gazométrie artérielle

La seule méthode qui permette à ce jour de mesurer la saturation en oxygène de façon fiable et définitive est la mesure par prélèvement de sang artériel. C'est la méthode de référence mais elle présente l'inconvénient d'être invasive et de nécessiter un prélèvement sanguin artériel. La valeur s'exprime en pourcentage et s'appelle SaO₂, Saturation artérielle en oxygène.

La SaO₂ est mesurée lors de la réalisation d'une exploration des gaz du sang, qui permet d'étudier l'équilibre acido-basique (pH), la pression partielle en O₂ et en CO₂ (respectivement PaO₂ et PaCO₂), le taux de bicarbonates (HCO₃⁻), et la saturation artérielle en oxygène (SaO₂).

La valeur normale de SaO₂ est comprise entre 96 et 98%. Une valeur inférieure à 90% signe une désaturation [13].

Cette méthode est régulièrement utilisée en contexte hospitalier mais il existe aujourd'hui d'autres systèmes plus populaires qui présentent l'avantage d'être non invasifs, instantanés et faciles d'utilisation, malgré une précision et une fiabilité moindres.

L'oxymètre de pouls ou saturomètre

Appareils faciles d'utilisation, non invasifs dont le résultat est obtenu instantanément. Ils mesurent eux-aussi la saturation du sang en oxygène, la valeur obtenue est également exprimée en pourcentage mais elle désigne la saturation pulsée en oxygène (SpO₂). On parle de saturation pulsée en oxygène (SpO₂) pour la distinguer de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂)

Cette méthode permet de surveiller en continu des patients présentant des difficultés respiratoires, y compris lorsqu'ils bénéficient d'un support respiratoire invasif.

L'oxymètre de pouls est placé le plus souvent sur un doigt ou un orteil, parfois ailleurs notamment chez les enfants (ex : lobe de l'oreille).

Le fonctionnement de ces appareils repose sur le fait que la couleur du sang varie selon son degré d'oxygénation, donc selon sa saturation en O₂. Une fois le capteur en place, deux lumières de longueurs d'onde différentes sont émises (660 nm domaine visible, rouge ; et 940 nm infrarouge) et le spectrophotomètre mesure leur absorption par le flux sanguin pulsatile.

L'hémoglobine réduite non oxygénée (Hb) n'absorbe pas les deux longueurs d'ondes de la même façon que l'oxyhémoglobine (HbO₂). C'est grâce à ces différences d'absorption que le taux d'HbO₂ peut être calculé par rapport au taux d'Hb totale. Les mesures de saturation sont réalisées sur un flux pulsatile, permettant d'écarter les valeurs correspondant au sang d'origine veineux et capillaire. La valeur de saturation en O₂ obtenue par oxymétrie de pouls est très bien corrélée à la valeur obtenue par gaz du sang (SaO₂).

Chaque seconde, plusieurs centaines de mesures sont effectuées et analysées par un processeur, la SpO₂ est mise à jour mais présente systématiquement un retard de quelques secondes par rapport à la réalité [14].

Les valeurs normales de SpO₂ sont comprises entre 95 et 100%. Une valeur inférieure à 95% signe une hypoxémie, l'insuffisance respiratoire est constatée pour une valeur qui passe sous les 90%.

Malgré une apparente praticité, la mesure de la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls présente de nombreuses limites, avec des imprécisions de mesures, des signaux parasites et des erreurs majeures dans certains cas. Même si les fabricants proposent des appareils toujours plus performants, on estime que le taux d'erreur des oxymètres de pouls estimé pour des valeurs de mesure comprises entre 70 et 100% est d'environ 2 à 3%. Les valeurs de SpO₂ inférieures à 70% sont extrapolées et le taux d'erreur peut dépasser les 10% [15].

Par exemple, lorsque circulent dans l'organisme des hémoglobines anormales, les mesures de SpO₂ sont surestimées et faussement rassurantes car la plupart des saturomètres sont incapables de différencier une dyshémoglobine de l'oxyhémoglobine.

Dans le cas de la méthémoglobine, les coefficients d'absorption de cette dernière sont voisins de ceux de l'oxyhémoglobine. L'oxymètre de pouls ne fera pas la différence entre les deux et au taux d'HbO₂ sera ajouté le taux de MetHb par une relation particulière qui n'est pas une simple addition. Le résultat est une mesure de SpO₂ surestimée, pouvant sembler normale alors que le patient présente une hypoxie.

A l'inverse, le bleu de méthylène induit quant à lui une SpO₂ faussement abaissée [16].

Le transport de CO₂

Le CO₂ est le produit final du métabolisme cellulaire. A l'inverse de l'oxygène, le gradient de pression partielle qui détermine son élimination sera établi depuis les mitochondries, où il est produit, vers l'air ambiant où il sera expiré.

Le sang veineux a une pression partielle de 46 mmHg de CO₂ versus 40 mmHg dans le sang artériel. Le CO₂ dissous, sous forme de bicarbonates, sert de tampon au pH.

Le CO₂ ne possède pas de transporteur spécifique comme c'est le cas pour l'O₂. On le retrouve pour une part sous forme libre, dissoute dans le plasma et le liquide intracellulaire des

éléments figurés du sang, ainsi que sous forme de bicarbonates. Une autre partie se fixe aux protéines plasmatiques et également aux globules rouges via une fixation à l'hémoglobine.

La quantité de CO₂ inspiré est suffisamment faible pour être considérée comme nulle, c'est-à-dire que la quantité de CO₂ expirée permet de déduire la quantité de CO₂ produit.

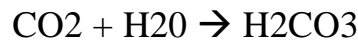
A l'état d'équilibre, la quantité de CO₂ produite est égale à la quantité de CO₂ expirée. On estime à environ 120 – 150L la quantité de CO₂ stockée chez un individu adulte de 70kg. Cette grande quantité explique pourquoi une variation du niveau de ventilation produit une modification bien moins marquée du taux de PaCO₂ par rapport à la modification du taux de PO₂.

Pour l'essentiel, le CO₂ chez l'homme est retrouvé sous forme de carbonates et bicarbonates de calcium dans les os (pour environ 100L), bien qu'une plus petite fraction soit également retrouvée sous forme de bicarbonates dissous dans le plasma et les globules rouges (environ 3L). Le CO₂ stocké dans les os est échangeable après plusieurs heures, contrairement au CO₂ dissous dans le sang qui sera échangeable bien plus rapidement et revêt donc une plus grande importance physiologique.

A propos du transport du dioxyde de carbone, il peut être réalisé via 3 mécanismes majeurs : le transport via le plasma sanguin, sous forme de CO₂ dissous ; sous forme de bicarbonates (HCO₃⁻), dissout également dans le plasma, et enfin via les érythrocytes par fixation à l'hémoglobine [17].

Le CO₂ n'est pas un gaz extrêmement soluble, toutefois on considère qu'environ 10% du CO₂ sanguin se trouve sous forme dissoute. Le dioxyde de carbone est transporté par le plasma et lors de son arrivée au niveau des capillaires pulmonaires le CO₂ dissous diffuse à travers la membrane alvéolaire et sera expiré lors de la ventilation.

La majeure partie du CO₂ circulant l'est sous forme de bicarbonates (environ 70%). La plus grande partie des bicarbonates est produites dans les globules rouges, après diffusion du CO₂ dans les capillaires puis dans les érythrocytes. La réaction est permise par la présence d'anhydrase carbonique, qui entraîne une réaction entre CO₂ et H₂O formant de l'acide carbonique :



L'acide carbonique ainsi formé se dissocie en 2 ions : le bicarbonate (HCO_3^-) et l'hydrogène.

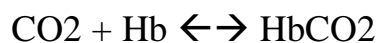


Le bicarbonate aura tendance à s'accumuler dans les globules rouges où il est produit, ce qui entraîne un gradient de concentration en bicarbonates plus élevé dans l'érythrocyte que dans le plasma. En conséquence, une partie des bicarbonates produits vont passer dans le plasma en échange d'ions chlorure (Cl^-). Ceci s'appelle le déplacement du chlorure et permet de ne pas modifier la charge électrique du sang ni celle du globule rouge via le remplacement d'une charge négative par une autre [18].

La réaction inverse se produit au niveau des échangeurs respiratoires, avec les bicarbonates qui entrent dans les globules rouges contre des ions chlorures qui retournent dans le plasma. Les bicarbonates réagissent avec les ions hydrogènes pour former de l'acide carbonique, converti en eau et CO_2 par l'anhydrase carbonique. Le CO_2 diffuse de nouveau dans le plasma, puis à travers la membrane alvéolo-capillaire, et sera ensuite expiré lors de la ventilation.

Enfin, dernier système : la liaison du CO_2 à l'hémoglobine pour former de la carbaminohémoglobine. Ceci représente environ 20% du CO_2 circulant.

La réaction est réversible et se traduit par la réaction suivante :



Dans ces circonstances, le CO_2 ne se lie pas au fer comme l'oxygène, mais plutôt à des fragments d'acides aminés sur des portions de globine. Cette liaison est fonction de la pression partielle en dioxyde de carbone, tout comme pour l'oxygène. La pression partielle en CO_2 est plus élevée dans les tissus que dans la circulation sanguine, ce qui permet au CO_2 de quitter les tissus pour diffuser dans le sang. Il se déplace ensuite vers les globules rouges et se lie à l'hémoglobine. En revanche, dans les capillaires pulmonaires, la pression partielle en CO_2 est relativement basse. En conséquence, le CO_2 se dissocie facilement de l'hémoglobine et diffuse à travers la membrane alvéolo-capillaire.

La PaCO₂ est donc de nouveau diminuée au niveau sanguin, et cela permettra lors d'un nouveau cycle la diffusion du CO₂ depuis les tissus.

On note que de façon physiologique, l'hémoglobine désoxygénée est capable de fixer plus de CO₂ que l'hémoglobine oxygénée. De la même façon, « l'alcalinisation du sang produite dans le poumon, par le départ du dioxyde de carbone, augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène », c'est l'effet Haldane [19].

Ce dernier présente un grand intérêt physiologique puisque l'hémoglobine ayant relargué une partie de son oxygène au niveau des capillaires tissulaires sera plus à même de fixer du dioxyde de carbone. Ce dernier sera ensuite plus facilement libéré au niveau des capillaires respiratoires, car l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène augmente à nouveau par la libération du dioxyde de carbone.

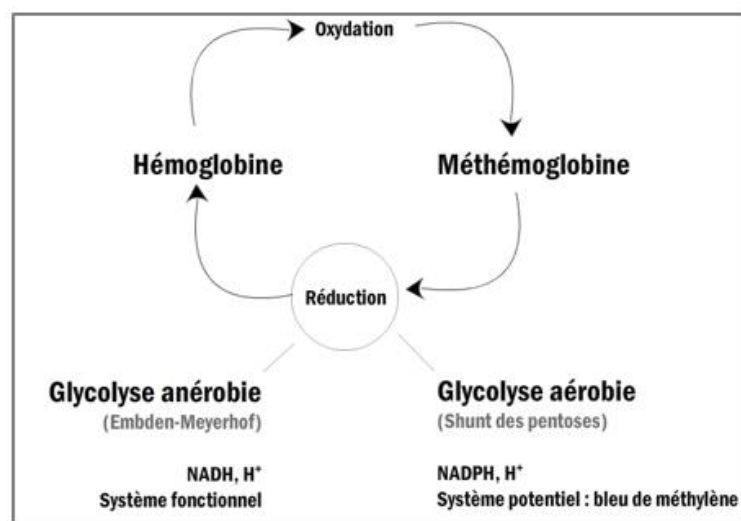
III. La méthémoglobinémie

Rappels Physiologiques

Généralités

En condition physiologiques, l'organisme est soumis à un stress oxydatif qui entraîne une oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine par oxydation du fer ferreux Fe^{2+} en fer ferrique Fe^{3+} . Cette réaction entraîne la production de MetHb, dont la valeur normale est supposée être inférieure à 1% chez l'adulte. Elle peut être un peu plus élevée chez le nouveau-né (environ 1,5%) ou dans certaines circonstances particulières comme chez le sujet tabagique ou en cas de pathologies congénitales. Pour limiter la production de MetHb, il existe différents mécanismes de réduction de la méthémoglobine en hémoglobine qui réduisent chacun une quantité variable de MetHb produite physiologiquement [20].

Les voies de réduction de la méthémoglobine



Réduction de la méthémoglobine (schéma général)

Figure 19 - Les voies de réduction de la MetHb (A. Bensakhria, 2015)

On compte 4 voies possibles permettant la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine, mais toutes ne réduisent pas la même quantité de fer oxydé. Deux d'entre elles sont les voies dites principales, et les deux autres sont plutôt confidentielles.

Deux des quatre mécanismes de réduction possibles sont des systèmes enzymatiques et sont étroitement liés aux mécanismes de la glycolyse érythrocytaire. Ils nécessitent des cofacteurs à l'état réduit, qui reçoivent leur hydrogène lors des réactions de déshydrogénation de la glycolyse, dont le rôle sera d'être des transporteurs d'hydrogène.

Les cofacteurs impliqués sont le NAD et le NADP, ce sont des coenzymes transporteurs d'électrons et de protons intervenant dans des réactions anaboliques nécessitant de l'énergie.

NADH et NADPH sont les formes réduites de ces cofacteurs, on parle de composés porteurs de pouvoir réducteurs, car lors du transfert de leur atome d'hydrogène, ils vont fournir de l'énergie et rendre possible des réactions de réduction.

Les deux autres mécanismes fonctionnent par des réductions chimiques.

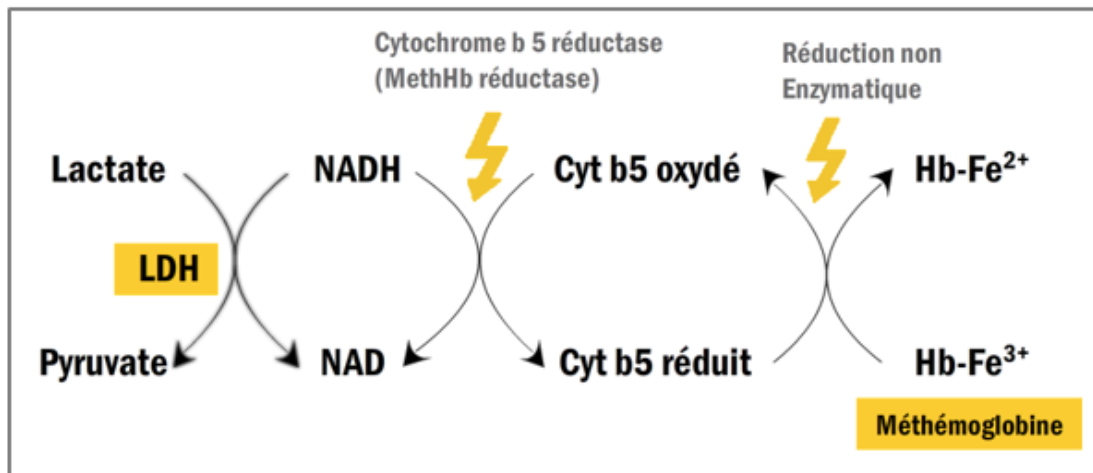
Le système NADH-cytochrome b5-réductase, voie anaérobie NADH2 dépendante

C'est la principale voie de réduction de la méthémoglobine en conditions physiologiques. On l'appelle également la voie MetHb-reductase-NADH-dépendante ou diaphorase I. Elle est liée au mécanisme de glycolyse anaérobie (voie Embden-Meyerhoff).

La NADH-cytochrome-b5-reductase, aussi appelée MetHb-reductase est une enzyme appartenant à la famille des flavoprotéines dont le rôle est de réduire une hémoprotéine : le cytochrome b5 [21].

Pour cela, l'enzyme utilise les électrons du NADH réduit pour réduire le cytochrome b5, qui réduit à son tour le fer ferrique de la méthémoglobine.

Le cytochrome b5 est indispensable dans cette voie de réduction du fer, tout comme son enzyme la cytochrome b5 reductase.



Voie anaérobie NADH2 –Dépendante

Figure 20 - La voie NADH2 dépendante, voie anaérobie (A. Bensakhria, 2015)

Les nourrissons présentent une plus grande sensibilité aux agents oxydants en raison de l’immaturité de cette voie métabolique avant l’âge de quatre mois.

Les sujets présentant un déficit impactant ce système de réduction présentent 10 à 50% de leur hémoglobine sous forme de méthémoglobine en dehors de toute intoxication. On parle de méthémoglobinémie congénitale ou héréditaire issue d’un déficit en cytochrome b5 reductase.

Le système NADPH-méthémoglobine-réductase, voie aérobie NADPH2 dépendante

Cette voie est liée à la glycolyse aérobie (voie Dickens-Honecker). On l’appelle également la voie NADPH réductase ou diaphorase II. Elle est dépendante d’une coenzyme : la NADPH.

C’est un système à rendement physiologique faible, qui n’entre en action que s’il y a une déficience de la voie anaérobie.

Ce mécanisme de réduction ne se produit pas de manière physiologique et naturelle car il nécessite une activation en présence d’un donneur d’électron d’origine exogène (c’est-à-dire une substance réductrice, comme par exemple le bleu de méthylène).

Cette voie reste mineure par rapport au système NADH-cytochromeb5-réductase, car elle nécessite un accepteur intermédiaire d’électrons qui n’est pas présent dans l’organisme dans des conditions physiologiques.

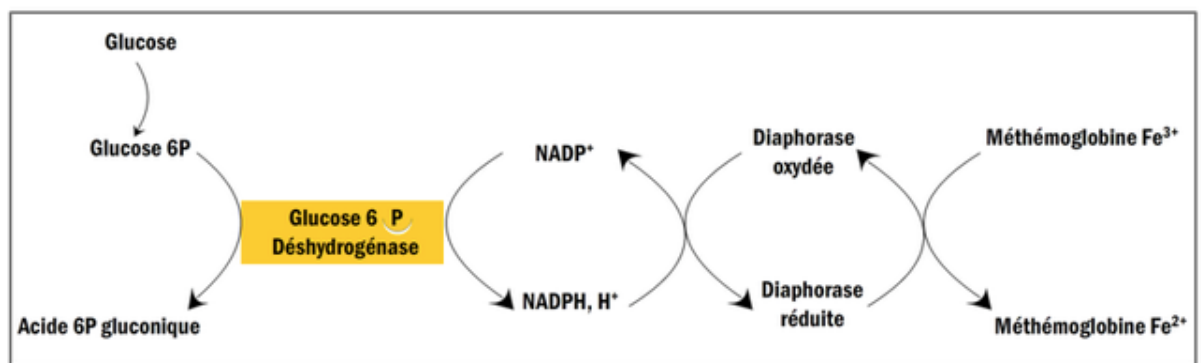
Ce mécanisme est dépendant d'une des principales voies métaboliques du métabolisme énergétique : la voie des pentoses phosphates.

Cette voie permet, entre autres, de fournir du NADPH. Ce NADPH provient du NADP qui est réduit lors du shunt des pentoses par une enzyme : la glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Le NADPH, donneur d'électron, permet la réduction du donneur d'électron d'origine exogène qui à son tour réduit le fer ferrique en fer ferreux : donc la méthémoglobine en hémoglobine [21].

Par exemple, lors de l'administration de l'antidote en cas d'exposition à un agent oxydant, le bleu de méthylène (BM) va jouer le rôle de cet accepteur intermédiaire d'électrons.

Le BM franchit la membrane érythrocytaire et est retenu par le globule rouge contre le gradient de concentration. Grâce au NADPH, le bleu de méthylène est alors réduit en leucobleu qui à son tour réduit la MetHb.



Voie aérobie NADPH₂ -dépendante

Figure 21 - La voie NADPH₂ dépendante, voie aérobie (A. Bensakhria, 2015)

Cette voie nécessite l'intégrité du globule rouge et du shunt des pentoses.

Ceci explique pourquoi le bleu de méthylène est inefficace chez les patients présentant un déficit en G6PD : le NADPH, donneur d'électrons, est produit par le shunt des pentoses, qui nécessite la présence de G6PD pour être efficace. Dans les déficits en G6PD, la réduction de la méthémoglobine n'est pas accélérée par le bleu de méthylène.

Les deux autres voies accessoires sont les voies de réduction chimique par l'acide ascorbique et le glutathion. Ces deux composés réduisent directement le fer ferrique, mais lentement. In vivo, leur rôle dans la réduction de la MetHb est probablement minime.

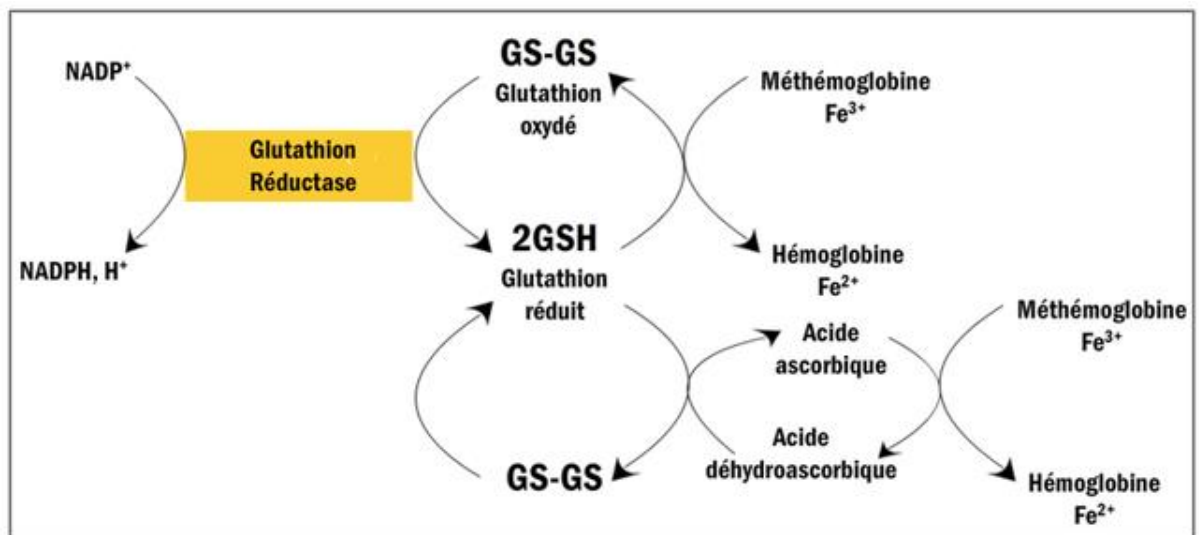
Voie du glutathion

Elle permet la réduction d'environ 10 à 15% de la MetHb physiologique. Elle est également liée à la voie des pentoses. L'enzyme clé est la glutathion réductase et son cofacteur est également le NADPH [22].

Voie de l'acide ascorbique : vitamine C

Elle est responsable de la réduction de moins de 15% de la MetHb physiologique. Elle est lente et peu efficace en cas d'intoxication, mais elle est parfois utilisée en traitement si le patient présente une contre-indication à l'administration de bleu de méthylène.

Elle est également liée à la voie des pentoses et son enzyme clé est également la glutathion réductase avec le même cofacteur : le NADPH. C'est le glutathion qui permet la réduction de l'acide ascorbique, et ce dernier réduit à son tour le fer ferrique en fer ferreux [22].



Réduction par l'acide ascorbique

Figure 22 - Les voies de l'acide ascorbique et du glutathion (A. Bensakhria, 2015)

Il est admis que l'existence d'une méthémoglobinémie est avérée lorsque le taux de MetHb est supérieur à 1% chez l'adulte [20]. Chez certaines populations, le nourrisson par exemple, ce taux peut être plus élevé dans des conditions physiologiques normales en raison de systèmes de réduction pas encore tout à fait matures. De la même façon, certains patients souffrants de différentes pathologies ou étant fumeurs peuvent avoir un taux de MetHb supérieur à la valeur normale.

Dans cette pathologie, le fer de l'hème est sous forme oxydée, fer ferrique Fe^{3+} ; et les molécules d'hème oxydées sont retrouvées aléatoirement dans le tétramère hémoglobinique. Ceci explique que toutes les formes théoriquement possibles d'hybrides de valence sont retrouvées dans le globule rouge. C'est ce fer oxydé présent dans l'hème qui possède un spectre d'absorption caractéristique permettant le diagnostic de méthémoglobinémie.

Physiopathologie de la méthémoglobinémie

Définition de la méthémoglobinémie

La méthémoglobinémie correspond au taux de méthémoglobine (MetHb) présent dans le sang. Par extension, c'est également le nom de la pathologie résultant d'un taux de méthémoglobine trop élevé, c'est-à-dire supérieur à 1%. On parle parfois de « syndrome du bébé bleu » lorsque cette pathologie survient chez l'enfant en bas âge, du fait de l'apparition d'une cyanose résistante à l'oxygénothérapie. C'est une maladie hématologique rare définie par un taux de méthémoglobine sanguin supérieur à la normale entraînant ou pas l'apparition de signes cliniques.

On a vu précédemment que l'hémoglobine est une protéine composée de fer ferreux Fe^{2+} , c'est-à-dire, composée de fer à l'état réduit.

La méthémoglobine, quant à elle, est une molécule d'hémoglobine composée de fer ferrique, Fe^{3+} , à l'état oxydé.

Du fait de cette oxydation, cette protéine n'est plus capable d'assurer le transport de l'oxygène des alvéoles pulmonaires vers les tissus [21].

A la diminution de sites disponibles pour fixer l' O_2 de la MetHb, s'ajoute une bien meilleure affinité de l'oxygène pour la méthémoglobine que pour l'hémoglobine. Cette situation entraîne une hypoxie et une cyanose pouvant être gravissimes.

Etiologies de méthémoglobinémies

Il existe différentes étiologies de méthémoglobinémies, qui peuvent être acquises ou congénitales [22].

Les méthémoglobinémies acquises relèvent d'intoxications à des agents oxydants toxiques entraînant une surproduction de MetHb. Il en existe une grande variété.

Une méthémoglobinémie constitutionnelle peut, quant à elle, résulter d'un déficit enzymatique en NADH-cytochrome b5-reductase : c'est la méthémoglobinémie héréditaire

récessive de type I ou II ; ou bien d'une anomalie de structure de l'hémoglobine : on parle d'hémoglobinoses M [23].

La prise en charge des méthémoglobinémies toxiques et des méthémoglobinémies héréditaires récessives repose la plupart du temps sur l'activation de la voie accessoire de réduction de la méthémoglobine : la voie anaérobie NADPH2 dépendante. Les hémoglobinoses M ne réclament aucun traitement.

Les méthémoglobinémies acquises

On parle de méthémoglobinémies acquises lorsque l'élévation du taux de méthémoglobine est causée par l'exposition à un agent exogène tels que des médicaments, des produits chimiques ou des composés environnementaux. Dans cette situation, les systèmes enzymatiques de réduction de la MetHb sont intacts mais ils sont saturés.

Les agents méthémoglobinisants sont responsables d'une réaction d'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, donc de l'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine. Ce sont des agents oxydants que nous pouvons classer dans différentes catégories. La liste ci-dessous n'est pas exhaustive mais comprends les agents les plus fréquemment responsables de méthémoglobinémies.

Les médicaments : les anesthésiques locaux (benzocaïne, prilocaïne, lidocaïne), certains antibiotiques (sulfamides, dapsons, furadantine, primaquine, triméthoprime), les analgésiques (phénazopyridine, phénacétine, paracétamol), le métoclopramide, la trinitrine, le flammacérium (sulfadiazine), la quinine (et ses dérivés : chloroquine, etc...), le monoxyde d'azote, le zopiclone, le permanganate de potassium, le paraquat et le bleu de méthylène [59].

Toutes ces molécules sont susceptibles d'entraîner l'apparition de méthémoglobinémies à des degrés plus ou moins sévères, y compris le bleu de méthylène qui est à la fois l'antidote de la méthémoglobinémie mais également un agent oxydant susceptible d'entraîner une méthémoglobinémie de rebond.

Les composés chimiques, qui peuvent être à usage industriel ou ménager : chlorates (chloroaniline, chloronitrobenzène, ...), dérivés aminés et nitrés (aminophénols,

aminoquinoléines, aniline, benzidine, diéthylaniline, diméthylaniline, diméthyltoluidine, dinitrate (d'éthylcellosolve, d'éthylène glycol), dinitrobenzène, hydrazine, nitrate (d'amyle, de propyle, de bismuth, d'éthyle, de potassium, de sodium), diphénylamine, phénylhydrazine, phenylhydroxylamine, quinzolène, tétryl, toluidine, nitro (-aniline, -benzaldéhyde, -benzène, -éthane, -propane, -phénol, -toluènes), nitrite d'amyle, nitrate d'ammonium, nitrate de potassium, nitrate de sodium, trichlorocarbaniline, naphthalène, etc ...) [77].

Citons aussi le dioxyde d'azote, la nitroglycérine, les dérivés cyanés (ferricyanure, ferrocyanure), les phénols (hydroquinone, résorcinol), l'acétanilide, de chlorate de potassium et de sodium, les encres à marquer le linge et teintures de chaussures, la fluorescéine, la phénacétine, les composants oxydants associés à un déficit en G6PD, les sulfamides associés à un déficit en G6PD [77].

Il existe également des substances psychoactives susceptibles d'entraîner des méthémoglobinémies : les poppers, la cocaïne, le protoxyde d'azote.

Enfin, les eaux de boissons et certains aliments comme les légumes-feuilles, la betterave, le chou, le cèleri, et certaines charcuteries sont riches en nitrites et nitrates d'origine environnementale (issus de sols chargés en azote, d'eaux polluées, d'engrais, d'additifs alimentaires). Ces composés azotés sont parfois la cause de méthémoglobinémies gravissimes notamment chez le jeune enfant [22].

Les méthémoglobinémies congénitales récessives et dominantes

- Méthémoglobinémie héréditaire récessive

Aussi appelée déficit héréditaire en NADH-cytochrome b5 réductase, c'est une affection congénitale due à un déficit profond en NADH-cytochrome b5 réductase conduisant à un taux de MetHb permanent de 15 à 50%.

La cytochrome b5 réductase est une enzyme appartenant à la famille des flavoprotéines, existant dans l'organisme sous deux isoformes. Le premier isoforme est soluble et se retrouve uniquement dans les érythrocytes. Il joue un rôle dans le processus de réduction de l'hémoglobine oxydée par la voie anaérobie NADH dépendante.

Le second isoforme est une forme membranaire microsomiale ubiquitaire qui intervient dans le métabolisme du cholestérol et des acides gras.

La méthémoglobinémie héréditaire récessive de type I apparaît dès la naissance et se traduit par une cyanose et un teint gris-ardoise du nourrisson. Cette pathologie est sans trouble associé et est généralement bien tolérée. Elle est corrélée au déficit de l'isoforme érythrocytaire uniquement.

La méthémoglobinémie héréditaire récessive de type II est une affection dont les conséquences sont plus sévères et conduisent rapidement à une issue fatale, la plupart du temps avant l'âge de 10 ans. Elle se manifeste également par une cyanose à la naissance mais est caractérisée par l'apparition de troubles neurologiques sévères dans les six premiers mois de vie, suivis d'une déficience mentale, avec microcéphalie, strabisme, athétose, hypotrophie, troubles digestifs et de la déglutition.

Le déficit enzymatique atteint les deux isoformes de l'enzyme, et touche toutes les cellules de l'organisme, érythrocytes compris, ainsi que le métabolisme des lipides.

Cette pathologie, type I ou II est transmise sur un mode autosomique récessif. Le gène est localisé sur le chromosome 22 comportant 9 exons. Une quinzaine d'anomalies ont été identifiées sur ce gène entraînant des anomalies sur des domaines différents de la protéine et expliquant les différences entre les types I et II.

Le traitement repose sur l'administration de bleu de méthylène, d'acide ascorbique ou de riboflavine [24].

- L'hémoglobinoase M

Transmise sur le mode autosomique dominant, l'hémoglobinoase M est une pathologie rare de l'hémoglobine caractérisée par la présence de variants de l'hémoglobine comportant des mutations sur la chaîne alpha ou bêta de la globine. Ces mutations sont dues à la substitution d'un acide aminé au niveau de la poche de l'hème ou dans son voisinage, provoquant des anomalies structurelles de la globine entraînant une auto-oxydation du fer hémique conduisant à une méthémoglobinémie. Les variants mutés sont appelés hémoglobine M .

Les patients présentent la plupart du temps un hémogramme normal mais la présence du variant HbM est suggéré par la couleur du prélèvement de couleur brun-chocolat. Lorsqu'il est visible, le taux de variant d'HbM varie entre 10 et 25%. L'hémolysât est caractéristique sous spectrophotométrie et permet de différencier la méthémoglobine de l'hémoglobine M.

Cliniquement, cela se traduit chez ces patients par une pseudo- cyanose pour laquelle aucun traitement n'est nécessaire.

Dosage du taux de MetHb

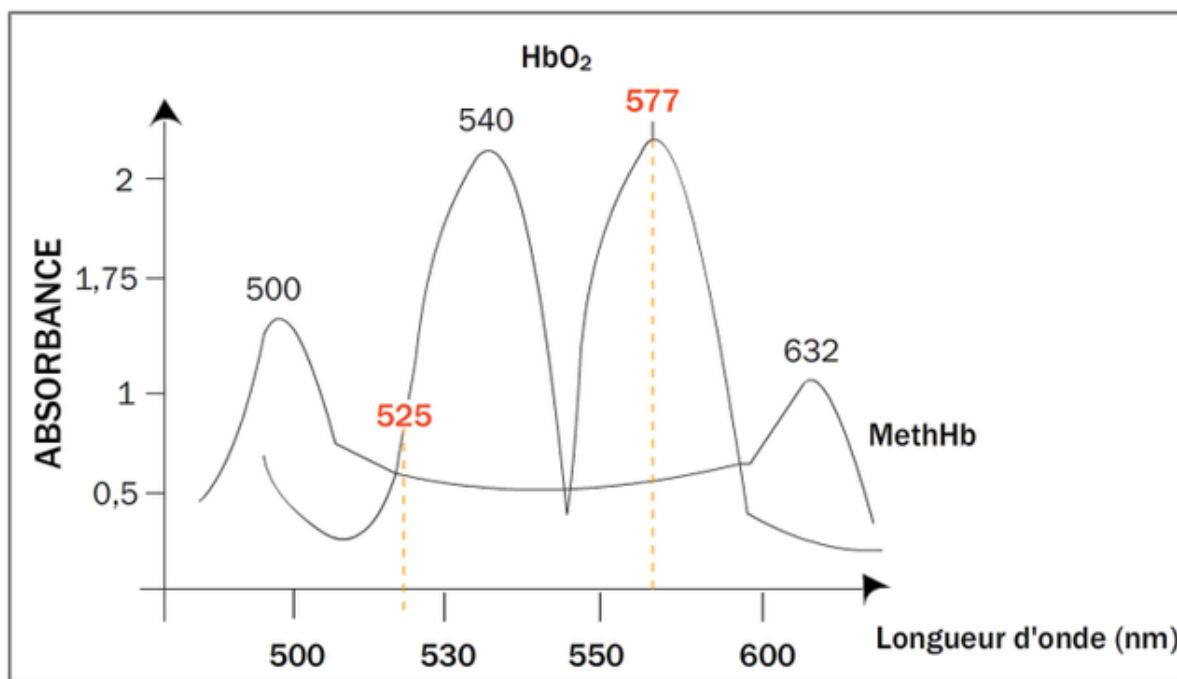
Il existe différentes techniques permettant le dosage du taux de méthémoglobine. Certaines méthodes sont dites manuelles : Kaplan ou Evelyn-Malloy ; et d'autres sont dites automatisées.

Technique manuelle

Exemple de la méthode de Kaplan :

On effectue un prélèvement sanguin stocké dans un tube avec anticoagulant. La méthode passe par une analyse spectrophotométrique et repose sur le fait que l'oxyhémoglobine et la méthémoglobine ont deux maximums d'absorption différents.

On réalise deux mesures : à 525 nm, longueur d'onde pour laquelle l'HbO₂ et la MetHb absorbent de la même façon, et à 577 nm où la différence d'absorption est maximale entre les deux types d'hémoglobine. Le calcul du rapport de densité optique DO_{577nm} / DO_{525nm} représente le taux de méthémoglobine [21].



Absorbance de l'oxyhémoglobine et de la méthémoglobine

Figure 23 - Courbes d'absorbances de l'oxyhémoglobine et de la méthémoglobine (A. Bensakhria, 2015)

Techniques automatisées

Les laboratoires de biologie médicale utilisent maintenant des CO-oxymètres. Ce sont des appareils multi-longueurs d'ondes qui sont capable de doser chaque type d'hémoglobine (oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine, méthémoglobine, carboxyhémoglobine, sulfhémoglobine) présent dans l'échantillon sanguin, exprimés en % par rapport à l'hémoglobine totale [16].

Tableau clinique d'une méthémoglobinémie et facteurs de risques

En dehors de comorbidités, le tableau clinique est variable mais corrélé au taux de MetHb. Au fur et à mesure que le taux de MetHb augmente, les téguments minces de la peau et des muqueuses prennent une coloration ardoisée, on parle de cyanose cutanéomuqueuse. Une méthémoglobinémie est souvent associée à une hémolyse.

Une cyanose apparaît généralement à partir d'une méthémoglobinémie égale à 10% de l'hémoglobine totale. Elle débute tout d'abord par les extrémités : doigts, orteils, ongles bleus ; puis s'étend petit à petit au niveau de la face et des muqueuses : nez, joues, lèvres, ...

Pour un taux avoisinant les 20 %, on note les signes suivants : céphalées, asthénie, tachycardie, polypnée.

Si on réalise une prise de sang, on observera un sang de couleur brun chocolat. En effet, la MetHb est un pigment brun. Lorsque celle-ci est libérée dans le plasma à la suite d'une hémolyse, elle perd son hème qui va alors se fixer sur l'albumine. Cette association donne la méthémalbumine qui donne une coloration noire au plasma. Le sang prend alors une couleur inhabituelle dans les tons foncés, signe caractéristique d'une méthémoglobinémie.

Au-dessus de 55% de MetHb apparaissent dyspnée, dépression respiratoire, bradycardie, hypoxie avec acidose, arythmies cardiaques pouvant entraîner un arrêt cardiaque, collapsus ; ainsi qu'une atteinte du système nerveux central avec lésions neurologiques, troubles de la conscience, crises d'épilepsie, coma.

Les taux supérieurs à 70% sont généralement mortels [25].

On observe parfois une anémie hémolytique avec hyperkaliémie et insuffisance rénale dans les jours qui suivent l'intoxication.

Il existe des facteurs de risques susceptibles d'aggraver le tableau clinique. Les nouveaux nés et prématurés possèdent une hémoglobine fœtale plus sensible à l'oxydation ainsi qu'une plus faible activité du système enzymatique visant à réduire le taux de MetHb. Ces sujets présenteront des méthémoglobinémies bien plus graves que les sujets adultes y compris dans le cas d'une intoxication à faible dose.

Les patients présentant un déficit en G6PD sont également à risque car leurs systèmes de réduction de la MetHb sont perturbés et ils ne répondent pas à l'antidote habituel : le bleu de méthylène. Ces sujets seront donc traités avec de l'acide ascorbique dont l'activité est moindre [25].

Enfin, la consommation d'alcool, métabolisé en acétaldéhyde augmente l'oxydation de l'Hb en MetHb. L'hypoglycémie induite par l'éthanol entraîne également un dérèglement des systèmes enzymatiques ayant pour répercussion une diminution de l'efficacité des systèmes de réduction de la MetHb.

Un état physiopathologique particulier, par exemple une gastrite qui entraîne une diminution de l'absorption du fer peut aussi être considéré comme un facteur de risque.

Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic d'une méthémoglobinémie repose essentiellement sur l'anamnèse, la constatation d'une cyanose résistante à l'oxygénothérapie et le taux de MetHb. L'aspect brun chocolat et épais du sang prélevé est également très évocateur.

Notons également que la SpO₂ est normale dans le cas d'une méthémoglobinémie, avec une saturation pulsée en oxygène qui est faussée et surestimée [14].

Le diagnostic différentiel de la méthémoglobinémie est la cyanose généralisée. En période néonatale, une cyanose non causée par une intoxication à un agent méthémoglobinisant doit orienter le spécialiste vers une cause neurologique, une pathologie respiratoire ou une cardiopathie congénitale.

L'absence de signes cliniques associés est un argument de valeur, sauf lorsque le sujet présente un taux de MetHb élevé s'accompagnant de symptômes d'hypoxie (dyspnées, douleurs thoraciques, ...).

La prise en charge d'une méthémoglobinémie est graduelle en fonction du degré de sévérité de l'intoxication.

Tout d'abord, l'éviction de l'agent incriminé est indispensable, lorsque cela est possible. En cas de projection, le lavage à l'eau et au savon est recommandé. Un lavage gastrique peut être indiqué en cas d'ingestion d'agents oxydants.

Le patient doit être pris en charge en milieu hospitalier où il sera évalué, surveillé et scopé avec surveillance de la fonction respiratoire, cardiaque (fréquence cardiaque et tension artérielle) et neurologique [25]. Un ECG devra être réalisé à la recherche de troubles du rythme. Une mesure de la saturation pulsée en oxygène pourra être effectuée tout en gardant en tête que sa valeur sera faussement rassurante, surestimée par la MetHb.

Un bilan biologique sera réalisé en routine, avec dosage de la méthémoglobinémie afin de confirmer le diagnostic et orienter la prise en charge. L'aspect chocolat du prélèvement doit nous conforter dans notre diagnostic de méthémoglobinémie.

Un dosage des lactates sera également réalisé à la recherche d'une acidose lactique causée par une activation de la glycolyse anaérobie.

Une attention toute particulière sera portée à la recherche d'une insuffisance rénale qui, si elle existe, devra être prise en compte en cas d'utilisation de l'antidote [29].

Le patient bénéficiera immédiatement d'une oxygénothérapie systématique avec masque O₂ haute concentration. Dans certains cas, ce traitement sera suffisant pour permettre une amélioration du tableau clinique.

L'administration d'anticonvulsivants peut être indiquée en fonction du tableau clinique.

Dans le cas d'une désaturation résistante à l'O₂ fort débit, et d'un taux élevé de méthémoglobine, ou d'un tableau clinique évoluant défavorablement, le recours à un antidote devra être envisagé [25].

On emploie dans la majorité des cas le bleu de méthylène (BM), ou bien l'acide ascorbique chez les patients présentant une contre-indication à l'administration du BM [25].

En dernier recours, dans le cas où la méthémoglobinémie ne répond pas au traitement (on parle d'intoxication rebelle au bleu de méthylène) ; ou bien si le sujet présente une hémolyse, un traitement épurateur par exsanguino-transfusion pourra être réalisé [26].

En cas d'inefficacité du traitement, la possibilité d'une sulfhémoglobinémie, d'une hémolyse associée, d'un déficit en G6PD, d'une formation cyclique de MetHb par le toxique, ou d'une éviction non-efficace du toxique par résorption cutanée ou digestive doit être envisagée [80].

Les antidotes

Le bleu de méthylène ou chlorure de méthylthioninium, médicament inscrit sur la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels [27], est une substance dérivée de la phénothiazine. Il est utilisé de nos jours comme colorant et médicament dont l'action repose sur ses propriétés redox. Le bleu est un agent fortement réducteur, donneur d'électrons, permettant une réaction de réduction du fer oxydé vers le fer réduit, donc dans notre cas une réduction de la MetHb vers l'hémoglobine.

Lorsque la méthémoglobinémie dépasse 30 % ou que le patient présente des signes d'hypoxie (dyspnée, fatigue, léthargie, céphalées, tachycardie...) l'administration de bleu de méthylène permet de réduire la méthémoglobine (hème à l'état ferrique, Fe³⁺) en hémoglobine (hème à l'état ferreux, Fe²⁺) [28].

L'administration doit être réalisée par injection lente en intraveineux, car une forte concentration locale de bleu peut causer une augmentation de la MetHb. L'antidote doit être administré avec prudence en raison de la survenue de méthémoglobinémie de rebond chez certains patients, notamment ceux présentant un déficit en cytochrome-b5-réductase, un déficit en G6PD ou encore une sulfhémoglobinémie [29].

Le bleu de méthylène en solution à 1% est administré à la dose de 1-2 mg/kg par voie intraveineuse lente (sur environ 5 minutes) chez l'adulte, l'enfant, et le nourrisson de plus de 3 mois. La dose peut éventuellement être renouvelée après une heure si absence d'amélioration ou amélioration insuffisante [29].

La dose de 7 mg/kg ne doit jamais être dépassée en raison d'un risque de méthémoglobinémie de rebond.

Dans le cas d'une méthémoglobinémie induite par l'aniline ou la dapsons, la dose cumulée maximale recommandée pour la durée du traitement est de 4 mg/kg [29].

En effet, chez les patients présentant une méthémoglobinémie induite par l'aniline, un traitement par le chlorure de méthylthioninium peut exacerber la formation de corps de Heinz et l'anémie hémolytique.

De la même façon, le bleu de méthylène peut exacerber l'anémie hémolytique induite par la dapsons, en raison de la formation du métabolite actif de la dapsons, l'hydroxylamine, qui oxyde l'hémoglobine [29].

Si nécessaire l'antidote peut être dilué dans une solution de glucose 5%, mais jamais dans du sérum physiologique car les chlorures présents dans le sérum physiologique peuvent diminuer la solubilité du chlorure de méthylène [29].

Le bleu de méthylène étant principalement éliminé par voie rénale, il convient d'être prudent en cas d'insuffisance rénale, et d'administrer la dose minimale efficace [29].

Un certain nombre d'effets secondaires peuvent apparaître lors de l'utilisation du bleu de méthylène, on peut citer les principaux : anaphylaxie, vertiges, céphalées, confusion, anxiété, tremblements, nausées, vomissements, douleurs précordiales, coloration bleu-vert des urines [29].

En cas d'extravasation, le bleu de méthylène peut provoquer des nécroses. En surdosage (> 7 mg/kg) le bleu de méthylène devient lui-même méthémoglobinisant.

Le BM est un inhibiteur de la monoamine-oxydase et diminue ainsi l'inactivation de la sérotonine. Il faut tenir compte de la possibilité d'une interaction médicamenteuse chez les patients traités par des médicaments sérotoninergiques et surveiller l'apparition éventuelle de symptômes liés à un excès de sérotonine [29].

L'utilisation du bleu de méthylène est contre indiquée chez un patient présentant un déficit en G6PD, car en plus d'être inefficace elle l'expose à un risque d'hémolyse ; ainsi que chez les sujets allergiques à la substance ou à d'autres colorants thiaziniques, en raison du risque de réaction anaphylactique ; mais également chez un patient présentant une méthémoglobinémie induite par le nitrite utilisé pour le traitement de l'intoxication au cyanure ; et chez un patient porteur d'un déficit en NADPH (nicotinamide adénine phosphate dinucléotide phosphate) réductase.

Dans le cadre d'une intoxication aux chlorates, l'utilisation du BM est inutile et également contre-indiquée : c'est un oxydant fort qui provoque une hémolyse massive et l'hémoglobine libérée du globule rouge est oxydée en méthémoglobine de façon irréversible.

Les chlorates portent atteinte à l'intégrité du globule rouge, et inactivent la G6PD, or ces deux éléments sont indispensables au bon fonctionnement de la voie aérobie dépendante sur laquelle repose le mécanisme d'action du BM.

Pour de plus amples informations concernant l'utilisation du produit, notamment à propos des populations particulières (nourrissons de moins de 3 mois, personnes âgées, insuffisants rénaux et hépatiques), des mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, ou encore des conditions d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, se référer au RCP [29].

Chez le patient ne pouvant recevoir du BM, on va avoir recours à l'acide ascorbique, aussi connu sous le nom de vitamine C. Ce composé permet également une réduction de la MetHb en Hb, mais son indication est en théorie limitée aux méthémoglobinémies légères. Moins actif que le BM, la vitamine C présente toutefois un intérêt chez les patients présentant une CI au BM, et n'est pas toxique [25].

La dose recommandée est de 0,5 g en IV puis 1g toutes les 3 heures jusqu'à disparition des symptômes.

La cimétidine per os est parfois utilisée dans la prise en charge de la méthémoglobinémie induite par la dapsonne. C'est un antisécrétoire gastrique, antagonique des récepteurs H2 à

l'histamine, qui entre en concurrence avec la dapsone via les cytochromes P450 et abaisse ainsi la production du métabolite méthémoglobinisant de la dapsone : l'hydroxylamine [66 ;77].

Enfin, il est également fait mention de l'utilisation relativement rare mais possible de vitamine B2 (riboflavine) [77;79 ;80] ainsi que de N-acétylcystéine (NAC) dans la prise en charge de certaines méthémoglobinémies.

Pour résumer, la méthémoglobinémie est un désordre sanguin rare à évoquer devant une cyanose aigue résistante à l'oxygénothérapie, caractérisée par l'augmentation de la proportion de l'hémoglobine dans sa forme oxydée : la méthémoglobine, qui résulte de l'oxydation du fer de l'état ferreux à l'état ferrique.

Le Déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase

Définition

C'est le plus fréquent des déficits héréditaires enzymatiques des érythrocytes. Environ 400 millions de personnes présentent un déficit en G6PD dans le monde, une majeure partie étant originaire du bassin méditerranéen, du Proche et Moyen-Orient, d'Asie, d'Afrique ou d'Inde [30].

Le déficit en G6PD ou favisme est une pathologie génétique héréditaire récessive. Le gène codant pour la G6PD étant situé sur le chromosome X, les sujets symptomatiques sont la plupart du temps masculins. Les cas symptomatiques chez la femme sont possibles chez les sujets féminins homozygotes et également chez certaines femmes hétérozygotes. La plupart des sujets féminins sont des « porteurs sains », elles ne présentent aucun signe de la maladie mais peuvent la transmettre. Toutefois l'inactivation aléatoire d'un des 2 chromosomes X peut se faire au détriment de l'allèle sain et conduire à un déficit franc chez la femme hétérozygote. La grande majorité des patients déficitaires en G6PD sont asymptomatiques [31].

En conditions physiologiques, l'enzyme glucose-6-phosphate-déshydrogénase permet de protéger l'érythrocyte contre le stress oxydatif et empêche sa destruction. Ceci est permis par son rôle dans la voie des pentoses phosphates : elle permet la réduction du NADP en NADPH par l'oxydation du glucose-6-phosphate. Le NADPH est le cofacteur d'une autre enzyme : la glutathion réductase qui comme son nom l'indique permet la production de glutathion réduit. C'est cette molécule qui permet de lutter contre certains phénomènes d'oxydations.

L'enzyme G6PD joue donc un rôle important dans le shunt des pentoses et elle est impliquée dans le bon fonctionnement de la voie accessoire de réduction de la méthémoglobine, la voie NADPH dépendante [30].

Le degré de sévérité de la pathologie varie selon les patients, la plupart des cas sont asymptomatiques, mais les déficits les plus sévères peuvent provoquer une anémie hémolytique chronique.

On dénombre plus de 200 variants de G6PD, déficitaires ou non, dont les conséquences sur le fonctionnement de l'organisme sont plus ou moins sévères. Certains variants conduisent par exemple à la production d'une enzyme mutée inactivée, quand d'autres permettent la sécrétion de l'enzyme normale mais en quantité insuffisante [31].

L'OMS a classifié les variants déficitaires en 3 catégories : le déficit de classe I, II et III [32].

Le déficit en G6PD de classe I est sévère et signe un niveau d'activité résiduelle inférieur à 1%. Il reste exceptionnel et se traduit par une anémie hémolytique chronique.

Les déficits de classe II (activité résiduelle inférieure à 10%) et III (activité résiduelle comprise entre 10 et 60%) sont caractérisés par un risque d'accident hémolytique aigu secondaire à un stress oxydatif (type exposition à un agent oxydant, ingestion de fèves, infections fébriles) et un risque d'ictère néonatal mais n'entraînant pas de signes cliniques ou biologiques d'hémolyse chronique [31].

L'ictère néonatal sévère et la crise hémolytique aiguë secondaire à un stress oxydatif sont les deux manifestations qui doivent faire évoquer un déficit en G6PD.

L'ictère néonatal survient lors des deux premières semaines de vie. Il entraîne une hyperbilirubinémie sévère à la suite de l'hémolyse qui n'est, la plupart du temps, pas déclenchée par un stress oxydatif. L'hyperbilirubinémie majeure entraîne un risque de toxicité neurologique avec une évolution vers une encéphalopathie aiguë réversible appelée ictère nucléaire, dont les conséquences peuvent être des séquelles neurosensorielles graves.

La crise hémolytique aiguë survient suite à l'exposition de l'individu à un stress oxydatif. L'hémolyse survient après l'ingestion soit de médicaments oxydants (ou autres produits oxydants), soit de fèves (favisme), soit à la suite d'une pathologie infectieuse, bien que l'hémolyse soit moins marquée dans ce dernier cas. Une anémie hémolytique aiguë peut également survenir dans d'autres circonstances mais c'est plus exceptionnel, par exemple dans le cadre d'un infarctus du myocarde ou d'une décompensation d'une acidocétose diabétique.

La gravité de la crise dépend de nombreux facteurs tels que le type de déficit, la dose de médicament ingéré, l'âge du patient, ses différentes comorbidités, etc... l'anémie hémolytique survient en 24 heures à 3 jours, elle progresse jusqu'au jour 7 ou 8 environ après l'arrêt de l'exposition à l'agent et commence à s'améliorer au bout d'une dizaine de jours.

Lorsque la crise est causée par la consommation de fèves, les signes de l'hémolyse apparaissent plus précocement et de façon plus sévère.

L'anémie peut être très sévère chez l'enfant et justifier une transfusion en urgence.

Cliniquement, une crise hémolytique aigüe se traduit par des douleurs lombaires et abdominales, des urines « couleur porto ou coca-cola » qui signent une hémolyse intravasculaire avec hémoglobinurie. Un ictère apparaît dans un second temps. Le patient peut présenter des complications à type d'insuffisance rénale aigüe pouvant parfois nécessiter une courte période de dialyse [31].

Un dépistage de déficit en G6PD doit être pratiqué avant l'administration d'un traitement oxydant, et il peut également être réalisé dans le cadre d'un bilan familial ou de l'exploration d'une autre maladie de l'érythrocyte.

Le diagnostic formel de déficit en G6PD est établi à la suite d'un dosage quantitatif spectrophotométrique de l'activité enzymatique érythrocytaire. Un diagnostic moléculaire est parfois nécessaire dans certains cas.

La prise en charge d'un déficit en G6PD vise essentiellement à prévenir la survenue d'une hémolyse par l'éducation thérapeutique du patient qui doit savoir quels sont les aliments et les médicaments qu'il peut consommer ou non.

L'ANSM a publié une liste en ce sens qui recense les médicaments et les aliments pouvant représenter un danger pour les personnes déficitaires en G6PD, afin de limiter au maximum la survenue de crises hémolytiques [33].

Le traitement de l'anémie hémolytique aigüe varie selon son degré de sévérité mais peut nécessiter une transfusion voire une exsanguinotransfusion pour les cas les plus sévères.

Le cas du bleu de méthylène

L'administration de BM est contre-indiquée chez les patients présentant un déficit en G6PD pour deux raisons [29].

D'abord, malgré l'apport d'un composé réducteur exogène, la voie accessoire aérobie NADPH dépendante utilisée pour réduire la méthémoglobine en cas d'intoxication dépend du bon fonctionnement de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase. Si l'enzyme est mutée et

inactive, la voie ne pourra pas être activée pour réduire la MetHb, même si un agent réducteur a été administré. Le BM sera donc inefficace.

Ensuite, le bleu de méthylène est un agent oxydant. Or, les médicaments oxydants sont contre indiqués chez les patients souffrant de favisme puisqu'ils provoquent chez ces derniers une anémie hémolytique aigüe.

IV. Intoxications aiguës par agents méthémoglobinisants

Il existe de nombreux agents méthémoglobinisants, d'origine environnementale ou synthétique. Ce travail n'a pas pour but de présenter tous les agents susceptibles d'entraîner une méthémoglobinémie, mais de décrire la prise en charge et le traitement d'une intoxication par certaines substances méthémoglobinisantes, en lien avec les cas rencontrés dans les Centres Antipoison.

De ce fait, ce travail s'oriente maintenant sur les méthémoglobinémies causées par les poppers, les nitrites et nitrates alimentaires et la dapsone.

Intoxication aux Poppers

Généralités

Les Poppers sont des liquides volatils appartenant à la classe des nitrites d'alkyle cycliques ou aliphatiques (comme le nitrite d'amyle, de butyle, ou de propyle). Ce sont des dérivés nitrés dissous dans des solvants [34].

Ces substances sont de puissants vasodilatateurs appartenant à la famille des solvants et des hallucinogènes en raison des effets psychédéliques qu'elles peuvent provoquer. Ce sont des molécules extrêmement volatiles consommées la plupart du temps en inhalation. Il existe de nombreuses sortes de Poppers, de compositions variables propre à chaque fabricant.

Le nom donné à ces substances « Poppers » provient de leur conditionnement qui à l'origine était sous forme d'ampoule. Lors de son ouverture, il se produisait un bruit « Pop ! » ayant donné à ces drogues leur nom « Poppers ». Les Poppers se présentent aujourd'hui sous la forme de petits flacons de quelques dizaines de ml. La majorité d'entre eux contiennent entre 10 et 30 ml de solvant.

Ce sont des substances extrêmement inflammables, toxiques en cas d'ingestion, d'inhalation et de contact cutané.

A l'origine, ces dérivés nitrés étaient utilisés en cardiologie pour la prise en charge des angines de poitrine ainsi que d'autres pathologies cardiaques. A ce jour remplacés par d'autres dérivés nitrés plus sûrs tels que la trinitrine, ces substances ont été détournées de leur usage thérapeutique dans les années 1970 et reconverties en drogues récréatives, pour un usage dit récréatif et psychosexuel.

Popularisés par les milieux gays, l'utilisation de poppers s'est étendue à l'ensemble de la population, et plus particulièrement dans la tranche de population la plus jeune. En effet, derrière le cannabis, les poppers représentent la deuxième substance « illicite » la plus expérimentée, avec 8,7% de personnes concernées. Chez les jeunes (18-25 ans), une personne sur sept en a déjà consommé au moins une fois. Concernant les genres, de même que pour la majorité des produits stupéfiants, les hommes sont plus nombreux à avoir expérimenté que les femmes : 11% vs 5,8% [35].

On note une consommation en augmentation au fil des années, signe que l'attrait de la population pour les poppers ne s'essouffle pas [34].

Synthèse chimique

La synthèse réactionnelle de ces composés est relativement simple chimiquement parlant, toutefois elle est dangereuse en raison d'un fort risque d'explosion, et de la libération de gaz toxiques. Grossièrement, la réaction se fait par mise en contact de l'acide nitreux concerné avec son alcool correspondant.

De façon plus approfondie, la synthèse se déroule en 3 étapes : dissoudre du nitrate de sodium dans l'eau, puis diluer ce soluté dans l'alcool d'intérêt (pouvant varier selon le dérivé nitré devant être synthétisé), qui fera office de solvant. Enfin incorporer au mélange de l'acide. Cet acide doit être ajouté en très petites quantités, à une température de -12°C car cette étape de synthèse est fortement exothermique, et potentiellement explosive. On pourra alors séparer les nitrites formés dans la partie supérieure du mélange.

Mécanisme d'action et cinétique

Les Poppers sont des dérivés nitrés dont une partie est métabolisée en monoxyde d'azote (NO), composé chimique responsable de l'effet vasodilatateur qui s'accompagne d'un flush transitoire avec brève euphorie et sensation de chaleur. L'effet vasodilatateur entraîne également une sensation de vertige et une hypotension pouvant causer des malaises, et une tachycardie réflexe. Les Poppers ont aussi un effet relaxant sur les fibres musculaires lisses, c'est-à-dire au niveau des fibres musculaires artérielles, et digestives, et respiratoires.

Ces substances sont absorbées par les poumons, la peau, les muqueuses et le tractus gastro-intestinal. Le délai d'action est court, de l'ordre de quelques dizaines de secondes à 1 minute. La durée d'action est courte elle aussi, d'environ 15 minutes, semblable à la demi-vie. Les composés sont ensuite métabolisés par le foie et excrétés dans les urines [36].

La dépendance psychique au poppers n'a pas été démontrée, toutefois, une dépendance physique semble possible.

Législation

Les poppers sont classés parmi les drogues récréatives les moins nocives sur le marché. Toutefois, au même titre que les colles et les solvants, ils sont soumis au régime juridique applicable aux produits stupéfiants. En effet, bien que légaux en France, les poppers sont identifiés par l'OMS comme des substances susceptibles d'engendrer des phénomènes de dépendance.

A ce jour, malgré plusieurs tentatives d'interdictions, les poppers sont des substances légales et autorisées à la vente sur le sol français.

La première tentative d'interdiction s'est tenue il y a environ 30 ans, avec un décret publié le 24 mars 1990 [37]. Ce décret a interdit la vente et la distribution gratuite au public des poppers à base de nitrites de butyle et de pentyle ou de leurs isomères. En revanche, les autres poppers n'étaient pas concernés et échappaient à l'interdiction. Ils continuaient donc d'être distribués par certains établissements.

Un décret du 20 novembre 2007 abroge le précédent texte et élargit le cadre d'interdictions [38]. Lorsque le premier décret interdit la vente et la distribution gratuite de certains poppers, celui-ci interdit la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente et la distribution à titre gratuit des produits relevant du terme générique « Poppers » ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché.

A partir de 2007, les Poppers sont donc des substances illicites en France. Cependant, en raison d'une forte pression de certains groupes et associations sur le gouvernement français (entre autres, l'un des principaux distributeurs et un fabricant), ce décret sera abrogé par le Conseil d'Etat en 2009. Le motif évoqué sera alors que « le Premier ministre (François Fillon), en l'état des éléments versés au dossier, a adopté une mesure excessive et disproportionnée au regard des risques que représente la commercialisation de ce produit pour la santé et la sécurité des consommateurs » [39].

Le gouvernement fait une nouvelle tentative en 2011 avec un nouvel arrêté entraînant l'interdiction de vente et de cession de tous les poppers au public, à l'exception des médicaments, contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères, en raison de leur toxicité importante et de leurs effets psychoactifs [40].

Le 3 juin 2013, le Conseil d'Etat annule de nouveau cet arrêté. La fabrication, l'importation, l'exportation, la commercialisation et la distribution de produits répondant au nom générique de Poppers est donc de nouveau légale en France [41].

Seuls la production et la vente Poppers à l'isobutyle seront interdites sur le sol français et dans l'ensemble de l'UE en 2017 en raison des propriétés cancérigènes de l'isobutyle, selon le règlement CE 1907/2006 [42].

Pour l'heure, alors que de nombreux Poppers sont fortement suspectés d'être cancérigènes ou toxiques pour les yeux, aucune mesure n'a été prise en France.

Tout au long des tentatives successives du gouvernement, les fabricants n'ont cessé de contourner les lois en modifiant les compositions de leurs produits au fil des interdictions nationales ou internationales.

Mode d'emploi et effets recherchés

Dans le cadre d'un usage conforme, le risque est insignifiant. L'utilisation recommandée par le fabricant et considérée comme « sans risque » consiste à ouvrir le flacon dans une pièce suffisamment grande et aérée et à laisser les vapeurs diffuser dans l'air ambiant.

En réalité, les poppers ne sont pas utilisés de cette façon, et les consommateurs inhalent directement les vapeurs au plus près de la fiole, une narine après l'autre.

Les effets recherchés sont des effets aphrodisiaques et psychédéliques, la consommation de poppers entraînant une sensation d'euphorie et de désinhibition, parfois des sensations vertigineuses, des hallucinations, une sensibilité exacerbée et un effet myorelaxant avec une relaxation des muscles lisses. Ces effets sont brefs, fugaces, disparaissant au bout de quelques minutes.

Dans le cadre d'un usage détourné, on voit apparaître des effets indésirables ainsi qu'un risque de toxicité aiguë et chronique en cas d'inhalation ou d'ingestion [34].

Toxicité Aigue

Dans le cadre d'une inhalation ou d'une ingestion, il a été décrit les symptômes suivants : céphalées, nausées, vertiges, malaises, pertes de mémoire, augmentation du rythme cardiaque, hypotension, vasodilatation, hyperthermie, augmentation de la pression interne de l'œil, irritation et brûlures des muqueuses nasales, ainsi que de la peau autour des narines jusqu'à la

bouche (en inhalation) décrites comme des lésions jaunâtres crouteuses. En cas de surdosage, et plus particulièrement lors d'une ingestion, l'intoxication est beaucoup plus grave, entraînant une méthémoglobinémie pouvant être gravissime. En l'absence de prise en charge, le sujet pourra présenter des troubles de la conscience évoluant vers le coma puis le décès [43].

Chez la femme enceinte, il a été démontré un passage des nitrites au travers de la barrière fœto-placentaire, pouvant entraîner un syndrome du bébé bleu via une méthémoglobinémie due à une consommation de poppers.

Des cas de pneumonies lipoides ont été décrits chez les sujets ayant accidentellement inhalé, ou aspiré des poppers au niveau pulmonaire. Enfin, l'utilisation concomitante de Poppers et de Viagra ou tout autre inhibiteur de la phosphodiesterase se révèle dangereuse en raison d'un effet synergique hypotenseur entraînant une chute brutale de la tension pouvant évoluer vers un collapsus et un arrêt cardio-respiratoire dans les cas les plus graves.

Toxicité Chronique

Bien qu'utilisés plus particulièrement dans un cadre festif et de façon ponctuelle la plupart du temps, certains usagers sont peu à peu devenus consommateurs chroniques, et des cas d'intoxications chroniques au poppers ont été décrits.

Ces intoxications se traduisent par un tableau clinique varié dans lequel on retrouve : une atteinte respiratoire avec des bronchites, de l'asthme et parfois une dépression respiratoire. Localement, il a été décrit un endommagement des cloisons nasales avec irritations suppurantes des muqueuses, une dermatose faciale nommée « *poppers dermatitis* » du fait de son étiologie. Une hémolyse peut survenir chez certains sujets. Certains composés sont connus comme étant mutagènes et cancérogènes.

Enfin, sur le plan oculaire, de plus en plus de cas de maculopathies ont été répertoriés chez les consommateurs réguliers de Poppers. On a vu apparaître des troubles à type de diminution de l'acuité visuelle (dans 2/3 des cas), et de phosphènes (50% des cas présentant des tâches scintillantes, éblouissements). Bien que certains patients récupèrent totalement leurs facultés à l'arrêt de l'exposition, d'autres en garderont des séquelles à vie. Lors d'un examen de fond d'œil, on note la présence de taches / points jaunes au niveau de la fovéa. A la tomodensitométrie en cohérence optique on remarque une désorganisation des bâtonnets du segment externe de la fovéa [44].

Il a également été décrit une dépression passagère de l'immunité causée tout particulièrement par le nitrite d'amyl, à la suite d'une destruction des lymphocytes T36.

Prise en charge d'une méthémoglobinémie par intoxication au Poppers

Dans la majorité des cas, une intoxication grave au Poppers, par inhalation ou ingestion, se traduira par une méthémoglobinémie plus ou moins sévère, à prendre en charge en fonction du tableau clinique.

La prise en charge d'une méthémoglobinémie par ingestion de Poppers est sans particularité.

Le protocole décrit ci-dessous est le même que celui décrit dans l'introduction, concernant la prise en charge d'une méthémoglobinémie non causée par une intoxication à la dapsone, aux chlorates ou encore au nitrite utilisé pour le traitement de l'intoxication au cyanure.

Le patient doit être pris en charge en milieu hospitalier où il sera évalué, surveillé et scopé avec surveillance de la fonction respiratoire, cardiaque (fréquence cardiaque et tension artérielle) et neurologique [25]. Un ECG devra être réalisé à la recherche de troubles du rythme. Une mesure de la saturation pulsée en oxygène pourra être effectuée tout en gardant en tête que sa valeur sera faussement rassurante, surestimée par la MetHb.

Un bilan biologique sera réalisé en routine, avec recherche si nécessaire d'autres psychotropes, alcool ou médicaments. Une attention toute particulière sera portée à la recherche d'une insuffisance rénale qui, si elle existe, devra être prise en compte en cas d'utilisation de l'antidote [29].

Un dosage de la méthémoglobinémie doit être effectué dans le but de confirmer le diagnostic et orienter la prise en charge. L'aspect chocolat du prélèvement doit nous conforter dans notre diagnostic de méthémoglobinémie.

Un dosage des lactates sera également réalisé à la recherche d'une acidose lactique causée par une activation de la glycolyse anaérobie.

Le patient bénéficiera immédiatement d'une oxygénothérapie systématique avec masque O2 haute concentration. Dans certains cas, ce traitement sera suffisant pour permettre une amélioration du tableau clinique.

Dans le cas d'une désaturation résistante à l'O₂ fort débit, et d'un taux élevé de méthémoglobine, ou d'un tableau clinique évoluant défavorablement, l'utilisation du bleu de méthylène pourra être envisagée [25].

Les recommandations sont d'utiliser l'antidote en cas de méthémoglobinémie supérieure ou égale à 30% ou dans le cas de symptômes sévères. En effet, lorsque le taux de MetHb avoisine les 30%, le patient pourra présenter, hormis les signes classiques d'une MetHb, dyspnées, tachypnées, et syncopes. Le tableau clinique pourra s'aggraver avec obnubilation, coma, convulsions, troubles du rythme voire décès.

Avant d'utiliser le bleu, il est nécessaire de s'assurer que le patient ne présente pas de contre-indications à l'utilisation de ce produit, c'est-à-dire pas d'allergie vraie connue ni de déficit en G6PD ou en NADPH réductase.

En cas d'insuffisance rénale, les doses d'antidote devront être réduites au minimum et administrées avec prudence [29].

L'administration devra se faire en intraveineuse, lentement pour éviter une méthémoglobinémie de rebond causée par le bleu, à une dose ne dépassant pas 1-2 mg/kg par administration. Si besoin, l'administration pourra être répétée une heure plus tard [29].

La dose de 7mg/kg ne soit jamais être dépassée sous peine d'entraîner une MetHb de rebond.

Si nécessaire l'antidote peut être dilué dans une solution de glucose 5%, mais jamais dans du sérum physiologique car les chlorures présents dans le sérum physiologique peuvent diminuer la solubilité du chlorure de méthylène [29].

Pour de plus amples informations concernant l'utilisation du produit, notamment à propos des populations particulières (nourrissons de moins de 3 mois, personnes âgées, insuffisants rénaux et hépatiques), des mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, ou encore des conditions d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, se référer au RCP [29].

En cas d'impossibilité d'utilisation du bleu de méthylène, il est possible d'utiliser l'acide ascorbique avec une efficacité moindre. La dose recommandée est de 0,5 g en IV puis 1g toutes les 3 heures jusqu'à disparition des symptômes [25].

L'utilisation de riboflavine [77 ;79 ;80] et de N-acétylcystéine a également été rapportée dans la prise en charge de certaines méthémoglobinémies.

Dans le cas d'une intoxication gravissime avec engagement du pronostic vital, ou méthémoglobinémie supérieure à 70% ou en cas d'échec du bleu de méthylène ou en cas d'hémolyse massive associée ou de sulfhémoglobinémie, l'exsanguino-transfusion devra être envisagée [26].

Concernant les autres symptômes, le traitement sera symptomatique : utilisation de benzodiazépines en cas de convulsions, intubation orotrachéale si altération de l'état de conscience, remplissage en cas de choc, etc... [26].

Intoxication aux nitrites et nitrates d'origine environnementale

Généralités

Les nitrates (NO_3^-) et les nitrites (NO_2^-) sont des ions présents dans l'environnement, formés suite à une réaction de nitrification de l'ion ammonium (NH_4^+). Cet ion, naturellement retrouvé dans les eaux et dans les sols, subit une réaction d'oxydation réalisée par différentes souches bactériennes, afin de produire des nitrites puis des nitrates.

Les nitrates sont des composés extrêmement solubles, présents en quantité variables dans les nappes phréatiques. Leur toxicité provient essentiellement de leur réduction en nitrites, qui conduit à la formation de méthémoglobine d'une part, et à la formation de nitrosamines suspectés d'être cancérogènes d'autre part.

Les nitrites sont des composés constitués de sels minéraux et d'acide nitrique, ils sont naturellement présents dans notre environnement, sous forme soluble majoritairement. Retrouvés dans les eaux des nappes phréatiques, et parfois dans les cours d'eau, ils sont également présents dans les engrais des végétaux ainsi que dans la charcuterie [45]. On les trouve aussi dans certains légumes, avec une concentration plus élevée dans les légumes-feuilles comme les épinards ou la laitue [46].

Dans la chaîne alimentaire, on peut retrouver la présence de nitrates en tant que contaminant environnemental, en raison de son utilisation dans l'agriculture intensive, de la production de viandes et par le rejet des eaux usées [47]. On parle de nitrites « alimentaires » car leur présence chez l'homme découle d'une intoxication via l'alimentation.

Hormis les nitrites d'origine naturelle, les sels de nitrite et de nitrate sont utilisés de façon industrielle afin de conserver la viande et les produits périssables. L'intérêt principal en agro-alimentaire est d'empêcher la prolifération de bactéries pathogènes, notamment de *listeria monocytogenes* et *salmonella enterica*, ainsi que d'éviter la production de toxines produites par *clostridium botulinum*, bactérie responsable du botulisme. Ce sont également ces nitrites et nitrates qui sont responsables de la couleur rosée de la charcuterie cuite, ils protègent la viande

du rancissement et relèvent son goût. Les nitrates seuls, sont eux utilisés dans la fermentation des fromages [45].

Toutefois, l'utilisation des nitrites et nitrates dans l'agro-alimentaire a mis en évidence un problème majeur : ces composés réagissent avec le fer héminique de la viande, formant des composés N-nitrosés, appartenant au groupe des nitrosamines. Parmi ces composés, le fer nitrosylé, dont la consommation est fortement suspectée d'entraîner une hausse du risque de cancer colorectal [45]. A ce jour, la dose maximale de nitrites contenus dans la viande rouge est contrôlée : la valeur maximale est de 150 mg/kg en Europe. En France, la législation est plus sévère avec un taux fixé à 120 mg/kg qui devrait bientôt être réduit à 90 mg/kg [48].

Des études réalisées sur des modèles animaux dans les années 2010 par INRAE Toxalim ont permis de décrire ces mécanismes et de proposer un retrait des nitrites initialement ajoutés aux charcuteries pour diminuer ce risque de cancer colorectal. Suite à cela, des travaux se sont poursuivis afin d'estimer l'impact de cette mesure sur le risque de cancer colorectal. Les conclusions ont été que, bien que la suppression des nitrites entraîne une diminution de synthèse de fer nitrosylé, elle entraîne aussi l'augmentation d'une réaction d'oxydation entre le fer héminique et les lipides de la viande. Cette réaction est appelée peroxydation lipidique et entraîne la formation d'aldéhydes toxiques, eux aussi associés à un risque accru de cancer colorectal [49].

Même si l'opinion publique se mobilise en faveur de l'interdiction totale des nitrites dans notre alimentation, il est important de souligner le rôle protecteur des nitrites face aux réactions d'oxydations.

Afin de trouver un état d'équilibre, les scientifiques se penchent aujourd'hui sur différentes options : réduction, substitution ou retrait des nitrites, reformulation des produits charcutiers, etc, dans le but de limiter les risques de cancer liés à la consommation de viande rouge et de charcuterie en limitant à la fois la formation de fer nitrosylé, formé en présence de nitrites, et d'aldéhydes toxiques, formés en leur absence.

En ce qui concerne les nitrates (ou nitrites) retrouvés dans l'eau, ils proviennent pour la majeure partie des activités humaines : agriculture et élevage intensif, utilisation de fumier et de fertilisants synthétiques... Toutes ces actions favorisent la formation de nitrates dans l'eau. Autre source de nitrates : la décomposition de la matière végétale et animale. On constate que le risque de contamination est plus élevé lorsque la nappe d'eau est peu profonde, ou lorsque son sol est peu solide (ex : sol sablonneux).

Exposition de la population

Principalement d'origine alimentaire, l'exposition de la population aux nitrates et aux nitrites provient aussi en faible partie de l'eau de boisson. L'apport quotidien en nitrates varie selon le régime alimentaire de chaque individu, avec un apport plus élevé chez les grands consommateurs de légumes tels que les épinards, la betterave, ou le céleri, ainsi que chez les amateurs de charcuterie et de viande rouge.

L'apport en nitrates attribuable à l'eau est la plupart du temps très faible, mais peut devenir conséquent dans les zones où les concentrations en nitrates sont anormalement élevées (ex : zone d'agriculture rurale). Toutefois, il est nécessaire de rappeler que le taux de nitrates dans les eaux de boisson est étroitement surveillé par les autorités afin de prévenir l'apparition de problèmes de santé publique [50].

La présence de nitrates est aussi détectée en de très faibles quantités dans l'air, mais son apport chez l'être humain est considéré comme négligeable face aux apports hydriques et alimentaires.

Enfin, outre les apports exogènes de nitrates et nitrites, d'origine environnementale, il ne faut pas négliger la synthèse endogène des nitrates à raison d'environ 1 mg/kg/j. Cette synthèse est fortement augmentée par les maladies inflammatoires et infectieuses, tout particulièrement en cas de diarrhées [51].

Pharmacocinétique des nitrates et des nitrites

Dans le cadre d'une exposition aux nitrates et aux nitrites d'origine environnementale, et non dans le cadre d'expositions industrielles ou accidentelles, ces composés sont absorbés dans la quasi-totalité des cas par ingestion.

Il n'a pas été décrit de cas d'exposition par passage cutané, et le taux d'absorption par voie inhalée est extrêmement faible, du fait de composés ioniques non volatils. Bien qu'il n'existe pas d'informations à ce sujet, il convient de ne pas exclure une possibilité d'absorption par voie transcutanée ou inhalée.

Suite à l'ingestion, l'absorption des nitrates se fait au niveau intestinal, et plus particulièrement au niveau de l'intestin grêle proximal. La distribution se fait ensuite à l'échelle de l'organisme et une partie de ces nitrates, environ 25%, est excrétée dans la salive. La microflore buccale va ensuite transformer environ 20% des nitrates secrétés dans la salive en nitrites. Ramené à l'échelle de l'organisme, on estime que 5% du total des nitrates absorbés seront transformés en nitrites par la flore buccale [51;52].

De façon plus confidentielle, la réduction des nitrates en nitrites peut également survenir au niveau des voies urinaire et vaginale, uniquement à la suite d'une infection bactérienne. Plus rarement, cette réaction peut également se produire au niveau gastrique si le pH est très élevé (pH > 5). Il n'existe pas d'accumulation de nitrates dans les glandes mammaires ou dans le lait.

L'élimination des nitrates est majoritairement urinaire avec 65 à 70% des nitrates ingérés éliminés dans les 24 heures chez l'adulte. Chez le nourrisson, 80 à 100% des nitrates ingérés sont excrétés dans l'urine. La demi-vie des nitrates est d'environ 5 heures [52].

A propos des nitrites, formés suite à la réduction de nitrates dans l'environnement ou dans l'organisme, des études animales suggèrent une absorption gastrique et intestinale, mais il existe peu de données chez l'être humain [53].

De la même façon que pour les nitrates, les nitrites ne s'accumulent ni dans le lait maternel ni dans les glandes mammaires [54]. Cependant, une étude chez le rat a montré un passage transplacentaire des nitrites [55].

Toxicité Aigüe

Les cas d'intoxications aigües aux nitrates ou aux nitrites d'origine environnementales sont extrêmement rares du fait des faibles taux retrouvés dans notre alimentation ; et bien qu'il existe des cas d'intoxications massives dans un cadre industriel, ces cas ne seront pas décrits car ce travail a pour but de traiter les expositions aux nitrates et aux nitrites dans un contexte environnemental et agro-alimentaire.

Le seul effet sur la santé ayant été associé de façon certaine à une exposition excessive aux nitrates d'origine alimentaire est la méthémoglobinémie du nourrisson. Cette exposition est causée par l'eau de boisson utilisée pour la préparation des biberons. Cette pathologie survient

dans la majorité des cas chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois et exposés à des concentrations en nitrates excédant les 20 mg-N/l [56].

La méthémoglobinémie provient, suite à la réduction des nitrates en nitrites, de l'oxydation du fer ferreux (Fe^{2+}) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe^{3+}). Cette oxydation transforme l'hémoglobine en méthémoglobine, cette dernière étant une protéine incapable de transporter et de distribuer l'oxygène aux tissus, et ce malgré une affinité pour l'oxygène plus importante que l'hémoglobine elle-même. En découle une situation d'hypoxie, qui, en l'absence de traitement peut s'avérer gravissime.

La conversion de nitrates en nitrites est évidemment liée à la quantité de nitrates consommée, mais également à l'activité microbienne responsable de la réaction de réduction, généralement plus importante chez les nourrissons. Ceci est un élément supplémentaire justifiant l'apparition de ces méthémoglobinémies majoritairement chez le nourrisson [56].

Toutefois, une controverse émerge concernant le mécanisme de réduction des nitrates en nitrites. La formation de nitrites pourrait provenir d'une contamination bactérienne de l'eau, réduisant ces nitrates en nitrites avant même qu'ils soient ingérés. De cette façon, cette réduction ne se produirait plus *in vivo* mais *in vitro* [57].

Toxicité Chronique

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer les risques réels auxquels sont exposés les individus dans le cas d'une exposition chronique aux nitrites et aux nitrates d'origine environnementale ou non. Les conclusions de ces études sont relativement discordantes et il est difficile de poser une conclusion claire à partir de ces dernières. Toutefois il a bien été montré que les nitrites, en réagissant avec certains composés entraînaient la formation de nitrosamines dont certains sont cancérogènes.

Une étude chez des souris femelles B6C3F exposées au nitrite de sodium par l'eau potable a conclu à des effets carcinogènes de ce composé, avec une tendance à l'augmentation du nombre de tumeurs avec la dose [58].

Dans le cadre d'une étude consistant à l'administration concomitante de nitrites et d'amines, différents types de tumeurs ont également été décrits, au niveau rénal, hépatique ou encore pulmonaire [59;60] L'origine de ces tumeurs a été décrite comme provenant de la

réaction des nitrites avec des amines conduisant à la formation de composés N-nitrosés dont certains seraient cancérigènes, d'après plusieurs études animales [60]. La formation de ces nitrosamines a également été mise en évidence chez l'humain lors d'une étude réalisée en 1998 [61].

Le risque de cancer de l'estomac et de cancer colorectal causé par l'exposition aux nitrosamines d'origine alimentaire a bien été démontré en ce qui concerne les régimes riches en viande rouge et en charcuterie (d'après les travaux de référence de l'Efsa (2017) et du CIRC (2018)), cependant, il semble plus difficilement observable dans le cas d'études visant la consommation de légumes naturellement riches en nitrates environnementaux.

Hormis le risque de cancer des voies digestives, il existe une possibilité de risque cancérigène autre associé à l'exposition aux nitrates et nitrites ; même si, pour l'heure, les données épidémiologiques supportant cette théorie sont insuffisantes pour apporter une preuve formelle. La plupart des études réalisées sont de faible qualité, et réalisées sur un faible nombre de patients. Les conclusions n'ont pas pu être vérifiées par des études plus solides.

A propos d'une éventuelle exposition par des eaux trop riches en nitrates, les quelques études épidémiologiques réalisées avec des données individuelles aboutissent à des conclusions discordantes [60].

De rares études ont également évalué l'association entre l'exposition aux nitrates et le risque de lymphome, de cancer de la vessie et de tumeurs cérébrales. Certains auteurs ont observé des associations avec l'exposition aux nitrates par l'eau de consommation mais non par l'ingestion d'aliments [62].

En conclusion, il est pour le moment difficile de trancher sur un potentiel risque de cancer causé par l'ingestion de nitrates et de nitrites provenant d'eau contaminée.

Globalement, au vu des quantités de nitrates retrouvées dans les eaux de consommation, qui sont bien plus faibles que dans l'alimentation, le consensus actuel vise à considérer qu'il est peu probable qu'un tel apport puisse être responsable d'un risque cancérigène [56].

Prise en charge d'une méthémoglobémie par intoxication aux nitrites et nitrates environnementaux

La méthémoglobémie du nourrisson, plus ou moins sévère, sera prise en charge en fonction du tableau clinique de la même façon que chez un sujet adulte ou enfant.

Attention toutefois aux adaptations de doses d'antidote, nécessaires si le nourrisson est âgé de moins de 3 mois [29].

La prise en charge d'une méthémoglobémie par ingestion de nitrates ou de nitrites d'origine alimentaire ou environnementale est sans particularité.

Le protocole décrit ci-dessous est le même que celui décrit dans l'introduction, concernant la prise en charge d'une méthémoglobémie non causée par une intoxication à la dapsone, aux chlorates ou encore au nitrite utilisé pour le traitement de l'intoxication au cyanure.

Le patient doit être pris en charge en milieu hospitalier où il sera évalué, surveillé et scopé avec surveillance de la fonction respiratoire, cardiaque (fréquence cardiaque et tension artérielle) et neurologique [25]. Un ECG devra être réalisé à la recherche de troubles du rythme. Une mesure de la saturation pulsée en oxygène pourra être effectuée tout en gardant en tête que sa valeur sera faussement rassurante, surestimée par la MetHb.

Un bilan biologique sera réalisé en routine, avec recherche si nécessaire d'autres toxiques. Une attention toute particulière sera portée à la recherche d'une insuffisance rénale qui, si elle existe, devra être prise en compte en cas d'utilisation de l'antidote [29].

Un dosage de la méthémoglobémie doit être effectué dans le but de confirmer le diagnostic et orienter la prise en charge. L'aspect chocolat du prélèvement doit nous conforter dans notre diagnostic de méthémoglobémie.

Un dosage des lactates sera également réalisé à la recherche d'une acidose lactique causée par une activation de la glycolyse anaérobie.

Le patient bénéficiera immédiatement d'une oxygénothérapie systématique avec masque O₂ haute concentration. Dans certains cas, ce traitement sera suffisant pour permettre une amélioration de l'état du patient.

Dans le cas d'une désaturation résistante à l'O₂ fort débit, et d'un taux élevé de méthémoglobine, ou d'un tableau clinique évoluant défavorablement, l'utilisation du bleu de méthylène pourra être envisagée [25].

Les recommandations sont d'utiliser l'antidote en cas de méthémoglobinémie supérieure ou égale à 30% ou dans le cas de symptômes sévères.

En effet, lorsque le taux de MetHb avoisine les 30%, le patient pourra présenter, hormis les signes classiques d'une MetHb, dyspnées, tachypnées, et syncopes. Le tableau clinique pourra s'aggraver avec obnubilation, coma, convulsions, troubles du rythme voire décès.

Avant d'utiliser le bleu, il est nécessaire de s'assurer que le patient ne présente pas de contre-indications à l'utilisation de ce produit, c'est-à-dire pas d'allergie vraie connue ni de déficit en G6PD ou en NADPH réductase. En cas d'insuffisance rénale, les doses d'antidote devront être réduites au minimum et administrées avec prudence [29].

L'administration devra se faire en intraveineuse, lentement pour éviter une méthémoglobinémie de rebond causée par le bleu, à une dose ne dépassant pas 1-2 mg/kg par administration. Si besoin, l'administration pourra être répétée une heure plus tard [29].

La dose de 7mg/kg ne soit jamais être dépassée sous peine d'entraîner une MetHb de rebond.

Si nécessaire l'antidote peut être dilué dans une solution de glucose 5%, mais jamais dans du sérum physiologique car les chlorures présents dans le sérum physiologique peuvent diminuer la solubilité du chlorure de méthylène [29].

Pour de plus amples informations concernant l'utilisation du produit, notamment à propos des populations particulières (nourrissons de moins de 3 mois, personnes âgées, insuffisants rénaux et hépatiques), des mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, ou encore des conditions d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, se référer au RCP [29].

En cas d'impossibilité d'utilisation du bleu de méthylène, il est possible d'utiliser l'acide ascorbique avec une efficacité moindre. La dose recommandée est de 0,5 g en IV puis 1g toutes les 3 heures jusqu'à disparition des symptômes [25].

L'utilisation de riboflavine [77 ;79 ;80] et de N-acétylcystéine a également été rapportée dans la prise en charge de certaines méthémoglobiniémies.

Dans le cas d'une intoxication gravissime avec engagement du pronostic vital, ou méthémoglobiniémie supérieure à 70% ou en cas d'échec du bleu de méthylène ou en cas d'hémolyse massive associée ou de sulfhémoglobiniémie, l'exsanguino-transfusion devra être envisagée [26].

Concernant les autres symptômes, le traitement sera symptomatique : utilisation de benzodiazépines en cas de convulsions, intubation orotrachéale si altération de l'état de conscience, remplissage en cas de choc, etc... [26].

Autre intérêt de l'acide ascorbique : il a été prouvé que la vitamine C permettait de limiter la formation des composés N-nitrosés. En effet, en période postprandiale, le pH gastrique est plus élevé qu'habituellement ($3 < \text{pH} < 5$) ce qui favorise la réduction de l'acide ascorbique en acide dehydroascorbique. Ce dernier réagit avec les nitrites et empêche de ce fait les amines de réagir avec les nitrites permettant la formation de nitrosamines [63].

Informations complémentaires

Personnes fragiles

Par mesure de précaution, il est nécessaire d'identifier et de protéger les groupes les plus vulnérables pouvant être sujets à de graves complications suite à une exposition aux nitrates et aux nitrites environnementaux.

Tout d'abord les nourrissons âgés de moins de trois mois nourris au biberon, qui sont plus à risque de développer une méthémoglobiniémie comme décrit ci-dessus, ainsi que les femmes enceintes sont considérées comme des personnes vulnérables à la présence de nitrates et de nitrites dans l'eau de boisson [56].

Les nourrissons sont particulièrement fragiles du fait d'une activité de la méthémoglobine réductase (enzyme permettant la réduction de la MetHb en Hb) plus faible et d'une hémoglobine plus facilement oxydable par rapport à un adulte. Par ailleurs, un système digestif

pas encore tout à fait mature rend les nourrissons particulièrement sujets aux gastro-entérites, pathologie qui favorise également la réaction endogène de réduction des nitrates en nitrites.

La femme enceinte, quant-à-elle, est considérée comme personne sensible à la présence de nitrates dans l'eau de consommation car son taux de méthémoglobine peut varier considérablement au cours de la grossesse.

Enfin, les personnes présentant un déficit en G6PD ainsi qu'en méthémoglobine-réductase (cytochrome b5 réductase) sont également plus vulnérables face à un potentiel risque de méthémoglobinémie.

Effets sur la reproduction et le développement

La majorité des études ont été réalisées sur les nitrites, car ces composés semblent plus problématiques que les nitrates. Les études conduites sur des modèles animaux démontrent un effet toxique sur la reproduction et le développement à la suite d'une exposition à des doses très fortes de nitrites, doses qui ont également entraîné une méthémoglobinémie chez la mère [54;60]. Cependant, que ce soit chez le lapin, la souris, le hamster ou le rat, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence [64].

Des études épidémiologiques existent, malgré le fait qu'elles soient peu nombreuses. Elles évoquent un possible lien entre une exposition de la mère aux nitrates présents dans l'eau de boisson et des effets sur le développement de l'embryon / du fœtus. Cependant, aucune relation claire de cause à effet n'a pu être établie [60].

Intoxications iatrogènes : la dapson

Généralités

La dapson, aussi appelée suflone-mère, est une molécule synthétisée pour la première fois en 1908 par Jacob Whittmann et Emil Fromm. Appartenant à la famille des sulfones, c'est un antibiotique utilisé en association dans le traitement de la lèpre depuis 1940, ainsi que dans la prise en charge d'autres infections et dermatoses inflammatoires.

Les sulfones sont des dérivés soufrés de noyaux aromatiques, comme les sulfamides (ou sulfonamides). On parle de molécules de type di-amino-diphényl sulfones. Ces molécules ont des propriétés thérapeutiques et biologiques assez semblables à celles des sulfamides. Toutefois, leur champ d'action s'est aujourd'hui spécialisé dans deux domaines thérapeutiques précis :

- Le champ des mycobactéries, avec tout particulièrement le traitement de la lèpre. La molécule la plus connue dans la prise en charge de cette pathologie étant la dapson, aussi appelée la 4,4'-diaminodihénylsulfone, dont l'efficacité et le profil de sécurité, aujourd'hui bien connus, font d'elle la substance de référence pour tout nouveau traitement expérimenté dans la prise en charge de la lèpre par polychimiothérapie.
- Le traitement de la malaria, notamment dans les zones de chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum*.

La prise de sulfones peut s'étaler sur plusieurs années, à condition de bien respecter les posologies et les conditions d'emploi.

Origine de la dapson

Depuis sa première synthèse, en 1908, la dapson a été utilisée dans la prise en charge de nombreuses pathologies d'origine infectieuse.

En 1937, deux chercheurs (Gladwin Buttle au Royaume-Uni et Ernest Fourneau en France) découvrent, chacun de leur côté, l'action antibactérienne des sulfones.

Deux années plus tard, on mettra en évidence leur efficacité in vivo et in vitro contre *mycobacterium tuberculosis*, aussi appelée bacille de Koch, responsable de la tuberculose. Malgré une certaine efficacité, les résultats chez l'homme sont décevants.

Les recherches se poursuivent et c'est un américain, Guy Henry Faget, qui, en prenant en compte la parenté des bacilles de Koch et de Hansen (*mycobacterium leprae*) tente d'utiliser les sulfones dans le traitement de la lèpre, avec succès cette fois.

En 1950, la dapsona sera intégrée à l'Institut Pasteur de Guyane par Hervé Floch et Pierre Destombes, puis elle deviendra peu à peu l'un des piliers de la prise en charge de la lèpre, en association avec d'autres principes actifs.

Les indications thérapeutiques de la dapsona se sont peu à peu étendues [65], avec aujourd'hui une AMM dans :

- Le traitement de la lèpre (bacille de Hansen),
- Le traitement du lupus bulleux,
- Le traitement de certaines dermatoses à médiation neutrophiliques,
- Le traitement de la polychondrite atrophiante,
- Le traitement de dermatites bulleuses auto-immunes (dermatite bulleuse auto-immune à IgA linéaire, pemphigoïde des muqueuses, dermatite herpétiforme, etc...)

Egalement utilisée en prophylaxie, la dapsona est utilisée :

- En chimioprophylaxie anti-paludique, dans les zones où *Plasmodium falsiparum* est chloroquinorésistant,
- Ainsi qu'en prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

Elle est également efficace contre *mycobacterium avium*, *toxoplasma gondii* et *pneumocystis jirovecii* (en prophylaxie, associée à la triméthoprime chez les personnes séropositives au stade SIDA).

Mécanisme d'action

La dapsona, ou 4-4' diaminodiphénylsulfone, possède une action anti-inflammatoire par différentes actions sur les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (par chimiotactisme,

adhérence, migration, fonction cytotoxique, production d'agents oxydants, inhibition de la fixation à la membrane basale...), ainsi qu'une action antibactérienne, similaire à celle des sulfonamides, par inhibition de la synthèse de l'acide dihydrofolique, molécule indispensable à la synthèse d'ADN [66].

C'est un composé bactériostatique qui entraîne peu de résistances, sauf dans de rares cas. On considère qu'1 à 2 % des souches de *mycobacterium leprae* sont dapsons-résistantes, et que ces résistances n'apparaissent que dans le cas de traitements mal suivis, à dose trop faible pendant trop longtemps.

Dans la prise en charge de la dermatite herpétiforme, son mécanisme d'action reste mal connu.

L'absorption digestive de la dapsons est presque totale, avec obtention du pic sérique 1 à 3 heures après l'ingestion. La dapsons est liée aux protéines plasmatiques à approximativement 50%. La demi-vie biologique de la dapsons est en moyenne de 20 heures, avec une forte variation comprise entre 14 et 83 heures, ce qui peut conduire à un effet persistant plus longtemps ainsi qu'à des effets indésirables [65].

La dapsons diffuse dans l'intégralité des liquides biologiques et dans tous les tissus, y compris le placenta. Les concentrations les plus élevées sont retrouvées au niveau épidermique et musculaire, mais plus particulièrement au niveau rénal et splénique [65].

Sa métabolisation se fait essentiellement par voie hépatique, avec la production d'un métabolite qui pourrait être responsable des effets hématologiques de cette molécule : la dapsons monohydroxylamine. Présence d'un cycle entérohépatique avec acétylation hépatique [65].

L'élimination se fait principalement par voie urinaire (70-80%) où plusieurs composés sont retrouvés : la dapsons mais aussi ses métabolites, y compris la dapsons monohydroxylamine [65].

On considère, en moyenne, que plus de 90% de la dapsons serait éliminée après environ 4 jours. Les effets médicamenteux indésirables pouvant survenir sont une hémolyse dose-dépendante (fréquente), ainsi qu'une méthémoglobinémie (rare) associée ou non à une cyanose. D'autres effets secondaires moins spécifiques sont également susceptibles d'apparaître [66].

Utilisation de la dapson

Il existe quelques contre-indications à la prise de dapson, qui sont les suivantes : allergie ou hypersensibilité aux sulfones ; drépanocytose ; thalassémie ; traitement en cours avec la zidovudine, anémie préexistante au traitement, méthémoglobinémie congénitale ; déficit en G6PD.

En pratique, la dapson se prend per os, à raison d'une prise par jour.

Une surveillance est nécessaire durant le traitement, avec la réalisation de bilans biologiques réguliers en raison de la possible survenue d'une anémie hémolytique, d'autant plus fréquente que la dose est élevée.

Lors de l'initiation du traitement, la réalisation d'un bilan biologique hebdomadaire est nécessaire durant au moins 4 semaines, avant d'espacer les examens à une fréquence mensuelle [65].

La posologie du traitement varie selon l'indication. Dans la majorité des cas, la dose chez l'adulte varie entre 50 mg et 200 mg par jour, pouvant être augmentée jusqu'à 300 mg / jour dans certaines indications et sur de courtes durées [66].

Chez l'enfant, la dose de 2 mg/kg/j ne doit pas être dépassée.

Les effets secondaires pouvant survenir lors d'un traitement par dapson sont les suivants : anémie hémolytique & autres troubles hématologiques (méthémoglobinémie et sulfhémoglobinémie) ; ictère ; troubles digestifs ; picotement et sensation de froid dans les mains/pieds ; fièvres passagères mais répétées ; vertiges.

De façon plus approfondie, une hémolyse est quasi constante chez les patients recevant Disulone (Princeps contenant de la dapson et de l'oxalate de fer, commercialisé en France), quelle que soit la dose, comme en témoignent les dosages en haptoglobine.

L'anémie hémolytique survient plus rarement, principalement pour des posologies supérieures ou égales à 200 mg/jour ou chez les sujets présentant un déficit en G6PD recevant au moins 50 mg/jour.

Une méthémoglobinémie doit être recherchée systématiquement au 8^{ème} jour de traitement.

Hormis les troubles hématologiques, d'autres effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement avec de la dapsonne, indépendamment de la dose utilisée.

Ainsi, ont été rapportés (cette liste n'est pas exhaustive) troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, selles noires si médicaments contenant du fer), neuropathie, DRESS, hépatite dans le cadre du DRESS ou non, rash, SJS/Lyell, photodermatose, troubles neurologiques, troubles psychiatriques, hypoalbuminémie, élévation de la ferritinémie liée à la formulation du médicament commercialisé en France (avec oxalate de fer) [65]. Il convient alors de discuter l'utilisation de la dapsonne sans fer, mais cette présentation n'est pas disponible en France à ce jour.

Il a aussi été décrit des anomalies de la numération formule sanguine, des troubles neurologiques, allergies, pancréatites.

Enfin, des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse sont également survenus chez certains patients, caractérisés par une fièvre, un rash cutané et une défaillance poly-viscérale. Malgré une prévalence inférieure à 2%, la mortalité, quant-à-elle atteint près de 10%. Les porteurs du groupe antigène HLA-B13:01 seraient plus à risque.

La dapsonne fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé [67]. Il est à noter que tous les pays ne commercialisent pas cette molécule, compte tenu de son profil de sécurité. La dapsonne n'est, par exemple, pas autorisée en Suisse. En Belgique, elle est soumise à une réglementation spéciale et aucun médicament contenant cette molécule n'est disponible, ils ne pourront être obtenus qu'en importation parallèle. En France, le princeps contenant de la Dapsonne est Disulone. Chaque comprimé contient 100 mg de dapsonne, ainsi que 200 mg d'oxalate de fer afin de limiter l'anémie causée par la dapsonne [68].

Un princeps contenant de la dapsonne seule existe, Dapsonne-fatol, contenant de la dapsonne à 50 mg par comprimé, sans autre principe actif associé, mais ce produit n'est actuellement pas commercialisé en France [69].

Précautions d'emploi / Mise en garde

La dapsonne doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), de maladies cardiaques, pulmonaires, hépatiques ou rénales. Des analyses hématologiques systématiques doivent être effectuées au

cours d'une thérapie à long terme avec les sulfones, en raison du risque de survenue d'anémie hémolytique et d'autres troubles hématologiques.

Le risque de méthémoglobinémie et l'effet hémolytique de sulfones comme la dapsonne peuvent être augmentés chez les personnes présentant un déficit en G6PD.

Contres indications absolues d'utilisation de la dapsonne [65]

Contre-indication absolue en présence d'une anémie < 9g, d'une méthémoglobinémie, d'affections cardiopulmonaires hypoxémiantes, de coronaropathie, d'infarctus du myocarde récent, d'AVC récent, de porphyries, d'allergies au sulfonamides.

Contre-indication relative dans le cas d'une insuffisance hépatique ou rénale, d'une grossesse, d'une affection psychiatrique grave, ou d'un déficit G6PD.

Une grossesse ne constitue pas une contre-indication absolue à la prise de dapsonne, aucun effet mutagène n'a été démontré. Toutefois, l'utilisation de dapsonne pendant la grossesse devrait être évitée à moins que les bénéfices potentiels l'emportent sur le risque. La dapsonne est excrétée dans le lait maternel en quantités thérapeutiques.

Toxicité Aiguë

Les signes cliniques en cas de surdosage sont essentiellement liés à la survenue d'une méthémoglobinémie (cyanose, dyspnée...) avec risque de coma au cours d'ingestion massive.

D'autres anomalies hématologiques peuvent être observées à type d'anémie hémolytique et de sulfhémoglobinémie [70].

La prise en charge se fera en milieu hospitalier spécialisé. L'essentiel du traitement repose sur une assistance respiratoire, vidange gastrique et/ou utilisation de charbon actif, injection de bleu de méthylène à administrer avec prudence, celui-ci pouvant être méthémoglobinisant.

Il est intéressant de noter qu'une méthémoglobinémie, ainsi que d'autres anomalies hématologiques causées par une intoxication à la dapsonne peuvent survenir aussi bien lors d'une intoxication volontaire ou non, que dans le cadre d'une utilisation dans des conditions thérapeutiques validées par l'autorisation de mise sur le marché.

Toxicité Chronique

Il existe peu de données concernant des intoxications survenues lors d'une exposition chronique à la dapsone. Il apparaît qu'une intoxication à la dapsone, quelle qu'en soit ses origines, peut entraîner dans tous les cas une méthémoglobinémie ainsi que d'autres troubles hématologiques tels qu'une anémie hémolytique ou une sulfhémoglobinémie. Evidemment, tous les autres effets secondaires décrit plus haut, sans lien particulier avec un trouble hématologique, peuvent également survenir.

On notera toutefois qu'un risque cancérogène lié à la prise de fortes doses de dapsone a été mis en évidence chez les souris et les rats, mais les essais de mutagénicité réalisés sur *salmonella typhimurium* se sont révélés négatifs. La pertinence de cette découverte pour l'exposition humaine n'est pas claire [71].

Prise en charge d'une méthémoglobinémie dapsone-dépendante

La prise en charge d'une méthémoglobinémie par intoxication à la dapsone présente une spécificité à propos de l'utilisation du bleu de méthylène : le chlorure de méthylthioninium peut exacerber l'anémie hémolytique induite par la dapsone, en raison de la formation du métabolite actif de la dapsone, l'hydroxylamine, qui oxyde l'hémoglobine.

En ce sens, il est recommandé de ne pas dépasser au cours du traitement une dose cumulée totale de 4 mg/kg.

Le patient doit être pris en charge en milieu hospitalier où il sera évalué, surveillé et scopé avec surveillance de la fonction respiratoire, cardiaque (fréquence cardiaque et tension artérielle) et neurologique [25]. Un ECG devra être réalisé à la recherche de troubles du rythme. Une mesure de la saturation pulsée en oxygène pourra être effectuée tout en gardant en tête que sa valeur sera faussement rassurante, surestimée par la MetHb.

Un bilan biologique sera réalisé en routine, avec recherche si nécessaire d'autres toxiques. Une attention toute particulière sera portée à la recherche d'une insuffisance rénale qui, si elle existe, devra être prise en compte en cas d'utilisation de l'antidote [29].

Un dosage de la méthémoglobinémie doit être effectué dans le but de confirmer le diagnostic et orienter la prise en charge. L'aspect chocolat du prélèvement doit nous conforter dans notre diagnostic de méthémoglobinémie.

Un dosage des lactates sera également réalisé à la recherche d'une acidose lactique causée par une activation de la glycolyse anaérobie.

Une éviction immédiate de l'agent responsable du tableau clinique sera réalisée, lorsque cela est possible. Rappelons que la dapsona est un composé carbo-adsorbable, l'utilisation de charbon activé dans les heures suivant l'intoxication est donc possible.

Le patient bénéficiera immédiatement d'une oxygénothérapie systématique avec masque O₂ haute concentration. Dans certains cas, ce traitement sera suffisant pour permettre une amélioration de l'état du patient.

Dans le cas d'une désaturation résistante à l'O₂ fort débit, et d'un taux élevé de méthémoglobine, ou d'un tableau clinique évoluant défavorablement, l'utilisation du bleu de méthylène pourra être envisagée [25].

Les recommandations sont d'utiliser l'antidote en cas de méthémoglobinémie supérieure ou égale à 30% ou dans le cas de symptômes sévères.

En effet, lorsque le taux de MetHb avoisine les 30%, le patient pourra présenter, hormis les signes classiques d'une MetHb, dyspnées, tachypnées, et syncopes. Le tableau clinique pourra s'aggraver avec obnubilation, coma, convulsions, troubles du rythme voire décès.

Avant d'utiliser le bleu, il est nécessaire de s'assurer que le patient ne présente pas de contre-indications à l'utilisation de ce produit, c'est-à-dire pas d'allergie vraie connue ni de déficit en G6PD ou en NADPH réductase. En cas d'insuffisance rénale, les doses d'antidote devront être réduites au minimum et administrées avec prudence [29].

L'administration devra se faire en intraveineuse, lentement pour éviter une méthémoglobinémie de rebond causée par le bleu, à une dose ne dépassant pas 1-2 mg/kg par administration. Si besoin, l'administration pourra être répétée une heure plus tard [29].

La dose de 7 mg/kg ne soit jamais être dépassée sous peine d'entraîner une MetHb de rebond.

Dans le cas d'une méthémoglobinémie dapsone-dépendante, c'est même la dose de 4 mg/kg qui ne doit pas être dépassée pour éviter la formation de dapsone hydroxylamine, métabolite toxique de la dapsone au fort pouvoir oxydant.

Si nécessaire l'antidote peut être dilué dans une solution de glucose 5%, mais jamais dans du sérum physiologique car les chlorures présents dans le sérum physiologique peuvent diminuer la solubilité du chlorure de méthylène [29].

Pour de plus amples informations concernant l'utilisation du produit, notamment à propos des populations particulières (nourrissons de moins de 3 mois, personnes âgées, insuffisants rénaux et hépatiques), des mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, ou encore des conditions d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, se référer au RCP [29].

En cas d'impossibilité d'utilisation du bleu de méthylène, il est possible d'utiliser l'acide ascorbique avec une efficacité moindre. La dose recommandée est de 0,5 g en IV puis 1g toutes les 3 heures jusqu'à disparition des symptômes [25].

Rappelons également que la cimétidine per os est parfois utilisée dans la prise en charge de la méthémoglobinémie induite par la dapsone. C'est un antisécrétoire gastrique, antagonique des récepteurs H2 à l'histamine, qui entre en concurrence avec la dapsone via les cytochromes P450 et abaisse ainsi la production du métabolite méthémoglobinisant de la dapsone : l'hydroxylamine [66 ;77].

L'utilisation de riboflavine [77 ;79 ;80] et de N-acétylcystéine a également été rapportée dans la prise en charge de certaines méthémoglobinémies.

Dans le cas d'une intoxication gravissime avec engagement du pronostic vital, ou méthémoglobinémie supérieure à 70% ou en cas d'échec du bleu de méthylène ou en cas d'hémolyse massive associée ou de sulfhémoglobinémie, l'exsanguino-transfusion devra être envisagée [26].

Concernant les autres symptômes, le traitement sera symptomatique : utilisation de benzodiazépines en cas de convulsions, intubation oro-trachéale si altération de l'état de conscience, remplissage en cas de choc, etc... [26].

V. Analyse de cas issus du Centre Antipoison

Intoxication au Poppers

Histoire de la maladie

Enfant âgé de 2 mois, Poids : 6,020 kg à l'admission. Pas de notion d'ATCD particuliers.

Ce nourrisson est amené par ses parents au centre hospitalier d'Avignon le 27/08/2021 au matin. Le papa explique avoir confondu le flacon de vitamine D avec un flacon de Poppers laissé par des amis dans la salle de bain.

L'enfant a reçu per os une cuillère à soupe de Poppers. Il a ensuite refusé son biberon.

A l'arrivée aux urgences, l'enfant est conscient, alerte et agité. Il est tachycarde (fréquence cardiaque à 220 bpm), et tachypnéique (fréquence respiratoire de 35). T 36,5°C. Tension artérielle : 127/62. Saturation en oxygène (SpO2) = 88%.

Il présente une pâleur importante, avec des extrémités chaudes. Le TRC est inférieur à 3 secondes. Le pouls périphérique est difficilement perçu. L'enfant présente une hypoxémie, mais pas de détresse respiratoire. Absence de déficit focal, pas de convulsions. Examen abdominal normal, absence de purpura.

1^{er} appel au CAP

L'interne des urgences appelle le CAP pour un avis. Elle trouve l'enfant un peu pâle, présentant une hypersialorrhée légère. Elle nous annonce une saturation en O2 correcte.

Conduite à tenir : La saturation en O2 mesurée par oxymétrie de pouls est faussée lors de l'ingestion d'un agent méthémoglobinisant. Pratiquer un dosage de la méthémoglobinémie. Le principal risque de cette intoxication au poppers est une méthémoglobinémie sévère au vu de la quantité ingérée et du poids du nourrisson.

D'autre part, le poppers est un composé fortement irritant, et comme l'enfant bave un peu, procéder à un examen endobuccal attentif suivi d'un test de déglutition.

Dans le service

L'enfant est placé sous O2 haute concentration en attendant les résultats du dosage de la MetHb.

D'un point de vue biologique, les résultats d'analyse sont les suivants : pH à 7,34 ; PCO2 à 42 mmHg, Bicarbonates à 22, excès de base à -3,3. Ionogramme normal, bilan hépatique perturbé à 1,5 fois la normale, bilirubine totale normale. Lactates à 3,38 à l'arrivée.

La recherche de toxiques est négative hormis la méthémoglobinémie.

Numération Formule Sanguine normale, PCR Covid négative.

2^e appel au CAP, H+2 après l'arrivée dans le service

L'enfant est cyanosé, le prélèvement sanguin est foncé. La méthémoglobinémie est dosée à 11%. La saturation en O2 est de 87% en air ambiant et de 92% avec le masque haute concentration.

Pas de notion de déficit en G6PD.

Conduite à tenir du CAP : Utilisation du bleu de méthylène en surveillant l'apparition d'éventuels effets secondaires. Recontrôler la méthémoglobinémie après administration de l'antidote. Antidote à renouveler si besoin.

Dans le service

2 heures après l'antidote, la MetHb est recontrôlée à 0.9%, les lactates sont à 1.80. pH à 7.42, PCO2 à 35 mmHg, bicarbonates à 22.

3^{ème} appel au CAP

Le bleu de méthylène a été administré à la dose de 1mg/kg dans 500 cc de G5%. Nette amélioration du tableau clinique, disparition de la cyanose, méthémoglobinémie dosée à 0.9%.

Évolution dans le service

Surveillance scopée, contrôles cliniques et biologiques réguliers, normalisation de l'hémoglobine. Comportement normal, évolution favorable.

Rédaction d'une information préoccupante.

Conclusion

Intoxication involontaire au Poppers, évolution favorable suite à l'administration de l'antidote, transfert en unité de soins continus.

Discussion

J'ai pris la décision de présenter ce cas dans le cadre de mon travail de thèse car cette intoxication au Poppers ayant entraîné une méthémoglobinémie a provoqué une symptomatologie typique de ce type d'intoxication.

Nous sommes ici dans le cas d'une utilisation accidentelle de Poppers ayant entraîné l'apparition d'une méthémoglobinémie chez un nourrisson âgé de 2 mois.

Les circonstances de l'exposition sont assez inédites, ce qui en fait un cas intéressant : rares sont les expositions au poppers par voie orale en quantité relativement importante (ici une cuillère à soupe), encore moins chez le nourrisson.

Pour rappel, les Poppers sont des liquides volatils appartenant à la classe des nitrites d'alkyle cycliques ou aliphatiques (comme par exemple le nitrite d'amyle, de butyle, ou de propyle). Ce sont des dérivés nitrés dissous dans des solvants. Ces substances sont de puissants vasodilatateurs appartenant à la famille des solvants et des hallucinogènes.

Les effets recherchés sont des effets aphrodisiaques et psychédéliques, la consommation de poppers entraînant une sensation d'euphorie et de désinhibition, parfois des sensations vertigineuses, des hallucinations, une sensibilité exacerbée et un effet myorelaxant avec une

relaxation des muscles lisses. Ces effets sont brefs et fugaces, disparaissant au bout de quelques minutes.

Dans le cadre d'une utilisation « conforme » de poppers, les risques d'intoxications sont presque insignifiants. Mais en cas de mésusage, les intoxications au Poppers peuvent être plus ou moins sévères, entraînant des méthémoglobinémies pour les cas les plus graves.

La prise en charge d'une méthémoglobinémie causée par une intoxication au poppers ne diffère pas de la prise en charge d'une méthémoglobinémie classique.

Le traitement consiste en une prise en charge hospitalière avec une oxygénothérapie haute concentration en premier lieu. En fonction de l'évolution du tableau clinique et du taux de méthémoglobinémie, l'administration de l'antidote : le bleu de méthylène ou d'acide ascorbique en cas de déficit en G6PD (ou d'autres contre-indications) doit être envisagée.

Ici, l'équipe soignante débute la prise en charge par une oxygénothérapie à haute concentration et semble se fier à la saturation pulsée en O₂.

Après appel au CAP, la consigne est donnée de ne pas se fier à la valeur de la saturation en O₂ qui est faussement rassurante dans le cas des méthémoglobinémies, mais bien de doser directement la méthémoglobinémie par prélèvement sanguin. En effet, les oxymètres ne sont pas en mesure, pour la plupart, de faire la différence entre l'hémoglobine et la méthémoglobine [14].

Le dosage sanguin de méthémoglobine révèle un taux bien supérieur à la valeur normale (11%) mais est inférieur aux 30% normalement préconisés par les recommandations pour envisager l'utilisation du bleu de méthylène. Elles estiment que le bleu de méthylène doit être utilisé dans le cas où le taux de MetHb est supérieur ou égal à 30% ou dans le cas de symptômes sévères [28].

D'un point de vue clinique, l'enfant est décrit comme pâle à son arrivée aux urgences, puis cyanosé lors des appels suivants, et ce, malgré l'oxygénothérapie haute concentration.

L'apparition de signes cliniques et notamment de signes d'hypoxie oxygène-résistants pourraient cependant justifier l'utilisation de l'antidote.

Une autre caractéristique intéressante mentionnée par l'équipe soignante est la couleur du prélèvement sanguin. On nous fait part d'un prélèvement couleur foncé, classiquement appelé « sang chocolat » typique d'un tableau clinique de méthémoglobinémie. Et pour cause, la méthémoglobine n'est pas rouge, contrairement à l'hémoglobine, mais plutôt de couleur brun-marron voire même parfois bleutée.

Dans notre cas, bien que la MetHb ait été dosée à « seulement » 11%, le tableau clinique avec des signes d'hypoxie sévère (cyanose oxygène-résistante), l'âge de l'enfant (environ 2 mois) et la dose supposée ingérée (environ 1 cuillère à soupe) laissent présager d'une aggravation de l'état général du patient et justifient du recours à l'antidote : le bleu de méthylène. Après interrogatoire, le nourrisson ne présente pas de déficit en G6PD.

Pour rappel, le bleu de méthylène ou chlorure de méthylthioninium, médicament inscrit sur la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels [67], est une substance dérivée de la phénothiazine. Il est utilisé de nos jours comme colorant et médicament dont l'action repose sur ses propriétés redox. Le bleu est un agent fortement réducteur, donneur d'électrons, permettant une réaction de réduction du fer oxydé vers le fer réduit, donc dans notre cas une réduction de la méthémoglobine (hème à l'état ferrique) vers l'hémoglobine (hème à l'état ferreux).

L'administration doit être réalisée par injection lente en intraveineuse, car une forte concentration locale de bleu peut causer une augmentation de la MetHb.

L'antidote doit être administré avec prudence en raison de la survenue de méthémoglobinémies de rebond suite à l'administration de bleu de méthylène chez certains patients, notamment ceux présentant un déficit en cytochrome b5 réductase, un déficit en G6PD ou encore une sulfhémoglobinémie.

Le bleu de méthylène en solution à 1% est administré à la dose de 1-2 mg/kg par voie intraveineuse lente (sur 5 minutes).

Si nécessaire l'antidote peut être dilué dans une solution de glucose 5%, mais jamais dans du sérum physiologique. En effet, les chlorures présents dans le sérum physiologique peuvent diminuer la solubilité du chlorure de méthylène.

Dans notre cas, l'antidote a été dilué dans 500 cc de glucose 5% même si le RCP recommande de diluer si besoin le chlorure de méthylthioninium dans 50 ml de soluté glucosé [29].

Dans le cas de notre jeune patient, une dose unique d'1mg/kg a suffi pour observer une franche amélioration du tableau clinique avec une disparition des signes d'hypoxie ainsi qu'une normalisation du taux de méthémoglobine d'un point de vue biologique.

Nous avons décrit ici un cas classique de méthémoglobinémie entraîné par l'ingestion d'un agent méthémoglobinisant, dont le tableau clinique était suffisamment préoccupant pour justifier l'administration de l'antidote malgré un taux de méthémoglobine à priori relativement peu élevé.

Intoxication d'origine environnementale

Histoire de la maladie

Petite fille âgée de 6 mois au moment des faits, pesant 7kg, présentant les antécédents suivants : souffle cardiaque exploré par échographie cardiaque, reflux gastro-œsophagien traité par esoméprazole.

Allaitement mixte + diversification en cours.

Introduction pour la première fois à midi d'une purée de brèdes biologiques faite maison la veille par la maman.

Aux alentours de 14 heures, le SMUR de la Réunion est appelé par la nourrice qui trouve que l'enfant a une couleur anormale et un comportement inhabituel. A l'arrivée sur place, la petite fille est cyanosée et désaturée (Saturation O₂ en air ambiant : 83%), mais elle ne présente pas de signes de détresse respiratoire. L'auscultation cardio-pulmonaire est sans particularité en dehors d'une tachycardie à 190 battements par minute. L'enfant est apyrétique. Il n'existe pas de notion de contagion familiale et l'enfant présentait un comportement habituel le matin même.

Lors du transfert sur le centre hospitalier Ouest-Réunion, elle est consciente et Glasgow 15. Absence de signes de lutte respiratoire malgré une cyanose diffuse. L'abdomen est souple et dépressible.

Une première gazométrie réalisée à 15h40 en air ambiant donne les résultats suivants :
pH = 7,36, pCO₂ 27 mmHg, pO₂ 61 mmHg, lactates 8,1 mmol/L, Hb 10,6 g/dl, GB = 24 G/L.
Bicarbonates 14 mmol/L.

Un dosage de méthémoglobine est réalisé, révélant un taux de MetHb à 66,6%.

La protéine C réactive est négative, le dosage des CPK est normal. Trod Covid négatif.

La pO₂ est diminuée, ce qui signe une circulation artérielle systémique de sang peu ou pas oxygéné, confirmé par une hyperlactatémie, caractéristique d'une hypoxie tissulaire majeure.

Le pH est bas et les bicarbonates sont diminués, on tend vers une situation d'acidose métabolique du fait de la persistance de l'hypoxie.

Un premier remplissage est débuté à 10ml/kg suivi d'une antibiothérapie probabiliste par Rocéphine à 50mg/kg.

La patiente est placée sous oxygénothérapie nasale haut débit (Optiflow) à 15L à 95% FiO₂, et transfusée avec un concentré de globules rouges à 20mg/kg pour optimisation de l'hypoxie tissulaire.

Une seconde gazométrie est réalisée sous oxygénothérapie :
pH 7,37, pCO₂ 18 mmHg, pO₂ 77 mmHg, lactates 9,8 mmol/L.
Taux de méthémoglobine : 73,6 %

On note que la mise sous Optiflow permet une légère amélioration de la pression partielle en oxygène : la quantité d'oxygène transportée par le sang et délivrée aux organes est améliorée, mais reste inférieure aux valeurs normales. A côté de cela, l'hyperlactatémie s'aggrave, une hypocapnie s'installe. Le taux de méthémoglobinémie est gravissime. La prise en charge par oxygénothérapie nasale haut débit est insuffisante.

La patiente est intubée sous celocurine / kétamine et atropine, une ventilation VAC de 10ml/kg avec une FR 35, P_{ep} 6 et FiO₂ 100% est mise en place. Sédation et analgésie assurée par midazolam et morphine. Hydratation par voie intraveineuse par Glucidion. La radiographie met en évidence des poumons hyperclairs ainsi qu'une aération gastrique et intestinale majeure.

La recherche de toxiques urinaires est positive aux opiacés, mais ne pourra pas être confirmée lors de futurs examens car la patiente recevra une analgésie par opioïdes. Nous ignorons si l'examen a été effectué avant ou après l'administration de morphine.

L'hypoxie restant réfractaire aux traitements, l'enfant est transféré sur le CHU. 5mg de propofol et une dose de curare sont administrés lors du transport SMUR. Le trajet est bien toléré, sans particularités.

Examens à l'arrivée au CHU : l'enfant est tachycarde, avec une FC à 165 battements par minute. La fréquence respiratoire est contrôlée et fixée à 35/mn, la Sat O₂ est remontée à 87%

sous FiO₂ 100%. Mode de ventilation : Ventilation Assistée Contrôlée Intermittente à Pression Contrôlée.

Cliniquement, l'enfant est sédaturée, les pupilles sont réactives, symétriques et intermédiaires. Elle présente des ROT vifs, et les 4 membres réagissent aux stimulations. Mention d'une trépidation épileptoïde des deux membres inférieurs.

La cyanose est toujours majeure et diffuse mais la patiente est hémodynamiquement stable avec un TRC non allongé et une tension artérielle adaptée. L'auscultation pulmonaire est symétrique sans bruit surajouté. L'abdomen est dépressible, pas de masse palpée.

Résultats du bilan biologique initial :

Ionogramme sanguin : NA 141 mmol/L, K 4,4 mmol/L, Cl 115 mmol/L, RA 17 mmol/L, protidémie 50 g/L, Ca 2,25 mmol/L, Phosphore 1,39 mmol/L, Mg 0,76 mmol/L

Créatininémie 17 micromol/L, Urée 3,2 mmol/L

NFS : GB 13,62, Hb 12,1 g/dl, Plaquettes 274000/mm³

Bilan hépatique : ASAT 41 UI/L, ALAT 25 UI/L, PAL 9 UI/L, gamma GT 235 UI/L, bilirubine totale 9 micromol/L, LDH 275 UI/L

CRP < 1 mg/L

Gazométrie veineuse : pH 7,29, pCO₂ 45 mmHg, pO₂ 28 mmHg, CO₂ total 23 mmol/L, BE - 5 mmol/L, lactates 1,1 mmol/L

D'un point de vue biologique, l'ionogramme est normal, ainsi que la NFS et le bilan rénal. Le bilan hépatique est sans particularités hormis les GGT à 235 UI/L.

La gazométrie veineuse met en évidence la situation d'acidose, avec un pH à 7,29. La pO₂ est trop basse, même si les valeurs normales sont plus basses que pour une gazométrie artérielle. Les lactates se normalisent.

Le bilan biologique permet dans le même temps d'éliminer le diagnostic différentiel de crise hémolytique dans le cadre d'un déficit en G6PD.

L'interrogatoire parental révèle l'absence de symptômes évocateurs de déficit en G6PD dans la famille. Une analyse génétique sera demandée le 20.04 pour éliminer formellement le diagnostic.

L'enfant est toujours sédaturé par sufentanil 0,2 microg/kg/h et midazolam 0,05 mg/kg/h. Poursuite de la ventilation mécanique sous FiO₂ 100%.

Une échographie cardiaque, un ETF, un doppler et une radiographie pulmonaire sont réalisés, sans particularités.

Appel au CAP

Le Centre Antipoison est contacté pour un avis par le service de réanimation pédiatrique de St Denis après avoir obtenu les bilans biologiques et un dosage de méthémoglobine à 73% chez cette patiente âgée de 6 mois.

La mention de l'ingestion de brèdes pouvant être en lien avec le tableau clinique est faite, et des recherches dans la littérature sont réalisées pour déterminer si une corrélation est possible. Le nom latin des brèdes est en réalité *Amaranthus Blitum*, ce sont des végétaux contenant des nitrates et ils sont donc bien susceptibles d'entraîner une méthémoglobinémie. Il est déconseillé de cuisiner ces plantes pour des enfants [72].

Au vu de la gravité de l'intoxication, la consigne est donnée d'administrer du bleu de méthylène en IV à l'enfant, mais pas avant d'avoir obtenu les résultats négatifs de la recherche de déficit en G6PD.

La première dose administrée devra être de 1 à 2 mg/kg maximum, diluée dans du G5% si nécessaire mais pas dans du chlorure de sodium. La méthémoglobinémie devra être dosée à H+1 post administration et une nouvelle injection d'antidote pourra être envisagée selon les résultats obtenus.

En aucun cas la dose de 7mg/kg ne devra être dépassée sous peine de voir apparaître une méthémoglobinémie de rebond.

Evolution dans le service

Suite à l'absence de stigmates d'hémolyse contre indiquant l'utilisation de l'antidote, une perfusion de bleu de méthylène est réalisée à la dose de 1 mg/kg administrée en 15 minutes.

Amélioration très rapide du tableau clinique dans les heures qui suivent, avec un taux de méthémoglobine à 30% 30 minutes après administration et une normalisation du taux de MetHb à H+3 assorti d'une baisse progressive de la FiO2 en ventilation mécanique jusqu'à 21% (c'est-à-dire en air ambiant) le lendemain matin. A H+8, le taux de MetHb est normalisé, il est inférieur à 1%.

L'enfant est extubée le lendemain matin après 14 heures de ventilation invasive.

La patiente est eupnéique en air ambiant, ne présente pas de signes de lutte, murmure vésiculaire symétrique. Un contrôle est réalisé à H6 post-extubation, sans particularités.

Durant son hospitalisation, la patiente est restée stable d'un point de vue hémodynamique, bonne diurèse, pas besoin de support particulier. Une auscultation cardiaque a permis d'objectiver le souffle connu, bonne perception des pouls fémoraux.

L'enfant a été sédaturé par Hypnovel (midazolam) pendant 10h puis relais par Propofol pendant 4h. Analgésie par Sufenta (sufentanil) pendant 12 heures.

D'un point de vue neurologique l'absence de déficit moteur est confirmé par la persistance de mouvements des 4 membres. Absence de crises convulsives, pupilles normo-réactives, NIRS cérébraux > 70. A l'arrêt des sédations, l'éveil est rapide et adapté, suivi oculaire normal, gesticulation harmonieuse des 4 membres.

Etat sans particularités sur les plans hémodynamiques, infectieux et digestifs.

Conclusion

Méthémoglobinémie sévère responsable d'une hypoxie réfractaire secondaire à une possible intoxication aux nitrites par ingestion de brèdes. Correction rapide après administration de bleu de méthylène (une dose unique). Evolution favorable.

Un échantillon de brèdes (achat du même jour mais pied différent) est envoyé au laboratoire pour analyse le 20.04

La patiente est transférée dans le service de pédiatrie générale du CHU pour poursuite de la prise en charge, qui consistera en une surveillance de la bonne évolution neurologique.

Traitement de sortie

Doliprane dose poids per os si douleur max toutes les 6 heures

Zyma D 4 gouttes / J

Inexium 8 mg/j en PO (à réévaluer)

Consulter le médecin traitant dans 15 jours pour évolution. Aucun examen complémentaire du fait de la bonne évolution clinico-biologique.

Récupérer l'analyse génétique de déficit en G6PD et l'analyse toxicologique des brèdes.

Discussion

Le terme « brède » rassemble une grande variété de légumes-feuilles pouvant être très distincts les uns des autres. Cette dénomination désigne tous les légumes dont les feuilles et les pousses sont comestibles. Elles sont consommées cuites la plupart du temps, à l'exception de certains légumes comme le chou ou le céleri. Les brèdes sont principalement cuisinées dans les Mascareignes, aux Seychelles et à Madagascar [73].

Le mot « brède » est utilisé en créole réunionnais, créole seychellois, créole mauricien et également en français régional. Ce mot provient de l'indo-portugais « bredo » qui désigne une plante particulière *Amaranthus Blitum*, aujourd'hui considérée comme l'une des multiples espèces de brèdes.

« Brède » est souvent suivi du nom de la plante ou d'une région. On peut par exemple citer la brède chouchou : bourgeons terminaux de chayote – *Sechium Edule* (appelée *chouchou* à la Réunion et à l'île Maurice) ; la brède manioc : jeunes feuilles de manioc *Maniopot Esculenta* ; ou encore la brède de France : feuille d'épinard *Spinacia Oleracea* [73].

Il existe de multiples variétés, et certaines espèces consommées comme brèdes sont parfois considérées comme de mauvaises herbes en métropoles, voir même comme un poison, comme

c'est le cas pour le raisin d'Amérique, les brèdes morelles ou encore les brèdes bleues lorsqu'elles sont consommées crues.

Dans la majorité des cas, les brèdes sont consommées cuites après préparation et cuisson dans une huile végétale. Ce type de préparation favorise la disponibilité de micronutriments et inhibe la toxicité de certains composés comme par exemple les alcaloïdes que l'on retrouve dans les solanacées ou encore les cyanogènes contenus dans le manioc [73].

Certaines brèdes que l'on retrouve sur le sol Réunionnais sont des plantes dites « nitratophiles », aussi appelées nitrophiles ou nitrophytes, ce sont des plantes qui nécessitent des sols riches en nitrates (c'est-à-dire en azote) ou en déchets organiques à minéralisation rapide pour se développer, ou bien qui sont capables de s'adapter à ces milieux.

Cela signifie que lors de leur développement, ces végétaux se chargent en nitrates qui sont ensuite absorbés par l'organisme humain lors de la consommation. Ces nitrates sont réduits en nitrites et le risque de méthémoglobinémie apparaît [72].

La plante identifiée comme étant responsable du tableau clinique de notre patiente est *Amaranthus Blitum*, plante à l'origine du mot « brède ». Elle est aussi appelée brède malabar.



Figure 24 - *Amaranthus Blitum* (H. Tinguy)



Figure 25 - *Amaranthus Blitum* (Y.Martin)

C'est une espèce initialement présente en France métropolitaine, on parle de taxon indigène, c'est-à-dire qu'il est issu de cette zone géographique et qu'il s'y est naturellement développé sans contribution humaine, ou bien il est arrivé là sans intervention humaine (intentionnelle ou non), à partir d'une zone de laquelle le taxon est indigène [74].

En considérant uniquement le territoire français, la brède malabar est également présente en Polynésie Française, en Guadeloupe et à la Réunion, mais on parle alors de taxon introduit : c'est-à-dire que l'espèce a été introduite sur le territoire grâce à une intervention humaine, qu'elle soit intentionnelle ou non. Un taxon est également considéré comme introduit lorsqu'il est arrivé dans la zone sans intervention humaine mais à partir d'une zone dans laquelle il a été introduit [74].

A l'échelle planétaire, *Amaranthus Blitum* ou *Amarantus Blitum*, les deux orthographes étant possibles, est une plante très cosmopolite, distribuée mondialement à une très large échelle et disséminée sur quasiment tous les continents. Elle est par exemple très prisée en Afrique et en Asie où elle est considérée comme un légume et cuisinée en tant que tel.

Amaranthus Blitum, aussi appelée Amaranthe Blette ou Amaranthe Pourpre est une plante herbacée annuelle appartenant à la famille des Amaranthacées. C'est une plante sauvage parfois consommée comme légume, parfois considérée comme une adventice (mauvaise herbe) selon les régions. Elle est cultivée comme un substitut de l'épinard.

Du fait de sa distribution géographique, il existe une multitude de noms pour désigner cette plante, dans toutes les langues. Rien qu'en France, on peut l'appeler Amaranthe Blite, Amaranthe Blette ou encore Amaranthe Livide. On recense 6 sous-espèces de cette plante, sans pouvoir déterminer avec exactitude laquelle était impliquée chez la patiente.

La brède malabar est une plante annuelle, pouvant mesurer entre 30 et 80 cm. C'est une plante dressée, glabre, et comportant de nombreuses ramifications. Elle porte des feuilles ovales vertes, alternes, présentant une extrémité échancrée. Le limbe est vert bleuté la plupart du temps, il peut parfois être marqué de pourpre ou de blanc. Les nervures sont bien visibles [75].

Amaranthus Blitum est une plante à fleurs, ces dernières sont petites et de couleur verte. Elles se présentent regroupées en glomérules en bout de tige ou à l'aisselle des feuilles. C'est une plante auto-fertile et monoïque, mais ses fleurs sont sexuées. La fécondation est assurée par le vent [75].

En métropole, cette plante fleurit généralement en été, au mois d'août et ses graines atteignent leur maturation en septembre. En cas de sécheresse, certaines espèces sont capables d'entrer dans un métabolisme particulier leur permettant de limiter les pertes hydriques.

Dans certains pays, notamment en Afrique et en Inde, la brède malabar occupe une place prépondérante dans l'alimentation de la population. Elle est cultivée et vendue sur les marchés. En Europe, elle était surtout récoltée en tant que plante sauvage comestible, voire considérée comme une adventice.

Concernant le mode de préparation d'*Amaranthus Blitum*, ce sont les feuilles et les jeunes pousses qui sont comestibles. Elles peuvent être préparées crues ou cuites, et sont perçues comme un substitut de l'épinard en saison chaude. La brède malabar est riche en vitamine A, B1 et C.

Malgré les vertus détoxifiantes et médicinales qui lui sont parfois prêtées, *Amaranthus Blitum* est également une plante nitratophile, c'est-à-dire qu'elle absorbe les nitrites et les nitrates du sol. En conséquence, elle ne doit jamais être récoltée près des champs ou de toute zone fertilisée à l'engrais chimique.

C'est probablement l'ingestion de ces brèdes fortement concentrées en nitrates et nitrites qui a entraîné l'intoxication de la jeune patiente : l'enfant a ingéré une purée de brèdes d'origine biologique cultivées sur des sols riches en azote.

Suite à l'ingestion d'aliments contaminés, les nitrates ainsi que les nitrites sont absorbés dans l'intestin grêle proximal. La distribution est ubiquitaire et environ $\frac{1}{4}$ des nitrates ingérés sont excrétés dans la salive. La flore buccale va réduire environ 20% des nitrates excrétés dans la salive en nitrites. Cette réaction de réduction est réalisée en majorité par une action enzymatique et microbienne. A l'échelle de l'organisme, on considère qu'environ 5% des nitrates absorbés sont transformés en nitrites par la flore buccale [51 ;52].

Il existe également une autre voie de réduction des nitrates dans l'organisme, plus confidentielle, au niveau urinaire et vaginal, qui ne se produit qu'à la suite d'une infection bactérienne [52]. Notre patiente étant restée apyrétique et sans aucun signe infectieux précédant son hospitalisation ou lors de son séjour, cette voie de réduction est peu probable.

Enfin, le pH gastrique élevé des nourrissons, s'il est supérieur à 5 peut également rendre possible la réaction de réduction au niveau gastrique.

Les nitrites issus des nitrates ingérés puis transformés dans l'organismes ainsi que les nitrites absorbés tels quels sont des composés fortement méthémoglobinisants. C'est par ailleurs la principale conséquence d'une exposition aigüe à ces molécules.

Chez l'adulte, les méthémoglobinémies entraînées par l'ingestion de nitrites et nitrates alimentaires sont relativement rares du fait de la corpulence d'un individu et du taux de composés azotés contenus dans l'eau de boisson ou notre alimentation.

Chez le nourrisson par contre, les expositions peuvent être bien plus graves du fait d'un faible poids, qui ramené face à la concentration de nitrates et nitrites dans certains aliments entraîne un risque élevé de voir apparaître une méthémoglobinémie ; mais également du fait d'un pH gastrique plus élevé et d'un système de réduction de la MetHb en Hb immature. On parle d'ailleurs du syndrome du bébé bleu [76].

Dans le cas clinique présenté, l'enfant a présenté un taux de méthémoglobinémie gravissime dosé à plus de 73%, sachant que les taux supérieurs à 70% sont généralement mortels et peuvent justifier la réalisation d'une exsanguino-transfusion en cas d'état de choc ou d'hémolyse associée.

On considère habituellement que lorsque le taux de MetHb dépasse les 55%, on peut voir apparaître les signes suivants : dyspnée, dépression respiratoire, bradycardie, hypoxie avec acidose, arythmies cardiaques pouvant entraîner un arrêt cardiaque, collapsus ; ainsi qu'une atteinte du système nerveux central avec lésions neurologiques, troubles de la conscience, crises d'épilepsie, coma.

Le tableau clinique présenté par la patiente s'est avéré relativement favorable, puisque bien qu'elle présentât une hypoxie sévère avec une acidose, elle ne présentait pas de bradycardie ni de dépression respiratoire lors de son arrivée en centre hospitalier. Au vu du taux de MetHb et de l'hypoxie réfractaire à l'oxygénothérapie, la décision a été prise de la sédaté et de l'intuber pour pallier à d'autres défaillances qui auraient pu survenir. L'enfant n'a pas présenté de troubles de la conscience ou de crises d'épilepsie, d'arythmies ou de troubles neurologiques.

Au vu de la gravité de l'intoxication, le médecin du CHU a pris la décision d'administrer une dose de bleu de méthylène à la dose de 1 mg/kg avant d'avoir eu une preuve formelle de

l'absence de déficit en G6PD. Il a estimé que le risque qu'un déficit existe était suffisamment faible pour être négligé, du fait de l'absence d'antécédents familiaux ou de facteurs de risques, et a précisé que la recherche de déficit serait faite à distance.

L'enfant n'a pas présenté de méthémoglobinémie de rebond suite à l'administration de l'antidote, et malgré un taux de MetHb très élevé, une dose unique d'antidote a suffi à normaliser la méthémoglobine. 30 minutes après l'administration de bleu le taux de méthémoglobine était redescendu à 30%, et s'était normalisé à H+3.

Le résultat de la recherche d'un déficit en G6PD sera obtenu quelques jours plus tard : résultat négatif, la patiente ne présente pas de déficit.

En ce qui concerne l'analyse de l'échantillon de brèdes (achat le même jour mais pied différent) aucun prélèvement n'a pu être envoyé en métropole pour analyse et recherche des nitrates car cela ne peut être fait en dehors du cadre de la recherche scientifique.

Les seules analyses possibles auraient été celles issues des urines précoces mais elles avaient déjà été jetées par le laboratoire du CH de St Paul.

Nous n'aurons donc pas de diagnostic formel pour cet enfant.

Intoxication à la dapson

Histoire de la maladie

Petite fille âgée de 22 mois et pesant 10 kg hospitalisée au matin suite à une intoxication à la Disulone survenue la veille au soir.

L'enfant aurait sucé un comprimé de Disulone (100 mg de dapson, 200 mg d'oxalate de fer) [65] vers 20h30 avant que les parents ne le lui retirent de la bouche. Elle aurait ingéré environ ½ comprimé et aurait présenté des traces jaunâtres au coin des lèvres, qui correspondraient à la couleur du comprimé. Le papa aurait retrouvé une moitié de comprimé au sol.

L'enfant a présenté un comportement habituel après l'incident, elle a mangé au dîner, n'a pas présenté de vomissements et a dormi normalement.

Le lendemain matin, au réveil l'enfant présente une ecchymose au regard de la pommette gauche, ses lèvres sont cyanosées. La maman appelle son médecin traitant qui préconise de conduire la fillette au SAU. Au cours du trajet une cyanose des extrémités apparaît, plus marquée sur les doigts qu'au niveau des orteils.

L'enfant est admise dans le service des urgences pédiatriques. Elle ne présente aucun antécédent particulier, elle est apyrétique, et n'a pas présenté d'épisode infectieux récemment. Ses vaccins sont à jour, elle n'a pas d'allergies déclarées.

D'un point de vue familial, les antécédents médicaux sont un diabète de type 2 chez les grands parents et un purpura thrombopénique immunologique chez la mère.

A l'examen clinique d'entrée, l'enfant est tachycarde (180 bpm), la saturation en oxygène est de 90% en air ambiant, mesurée aux orteils car moins cyanosés, et la TA est mesurée à 97/60.

L'enfant est consciente, vigilante, elle ne présente ni céphalées ni signe neurologique focaux. La cyanose péribuccale et unguéale est marquée, bien que plus ténue au niveau des orteils. Une cyanose palpébrale est également notée.

Le TRC est immédiat en central et en périphérique. L'enfant présente des cuisses marbrées mais c'est déclaré comme habituel par les parents (livedo).

Abdomen souple, dépressible et indolore, pas d'organomégalie, pas de vomissements.
Bruit du cœur réguliers, sans souffle, pas de signes d'insuffisance cardiaque, pouls fémoraux bien perçus.

La patiente est eupnéique en air ambiant, absence de signes de lutte, murmure vésiculaire normal, pas de bruit surajouté.

Pas de signe d'anémie.

L'équipe médicale diagnostique une probable méthémoglobinémie suite à une intoxication au Disulone.

La patiente est prise en charge avec une surveillance scopée, mise sous O₂, bilan sanguin et dosage de l'haptoglobine pour éliminer un diagnostic d'anémie hémolytique, NFS, CRP avec gazométrie veineuse (dosage de la méthémoglobine) et prise d'avis spécialisés.

La gazométrie veineuse donne les résultats suivants : normopH à 7.42, lactates à 2. Le taux de méthémoglobine est déclaré non calculable mais très élevé et supérieur à 30%.

Absence d'hémolyse avec une hémoglobine normale, pas d'anomalie de la NFS, CRP 0.4, le bilan rénal est normal.

L'enfant est traitée par oxygénothérapie à 2L/min O₂ mais la cyanose persiste. La SpO₂ est mesurée à 90% puis supérieure à 92% lors d'un recontrôle ultérieur.

1^{er} appel au CAP

Le Centre Antipoison est contacté en fin de matinée après avoir obtenu les résultats du bilan biologique qui révèle une méthémoglobinémie supérieure à 30%.

La consigne est donnée d'hospitaliser l'enfant en unité de soins intensifs et de lui administrer une dose de bleu de méthylène après vérification de l'absence de contre-indications, notamment un déficit en G6PD.

Rappel de ne pas dépasser la dose de 4 mg/kg (pour éviter la formation du métabolite oxydant : la dapsone hydroxylamine) et de réaliser des dosages réguliers de la méthémoglobine.

Urgences Pédiatriques

Recherche de contre-indications à l'utilisation du bleu de méthylène : absence d'insuffisance rénale avec un bilan rénal normal (créatininémie à 26.4 mmol/L), à priori absence de déficit en G6PD (pas d'antécédents familiaux) et hémoglobine normale dosée à 12,7 g/dL.

L'équipe soignante décide d'administrer à la patiente l'antidote sans recherche formelle d'absence de déficit en G6PD.

Une dose de 1 mg/kg de bleu de méthylène soit 10 mg diluée dans 100 cc de G5% est administrée en 10 à 15 minutes en IV strict.

2 heures après l'administration de l'antidote, l'état clinique de la patiente est franchement amélioré : disparition de la cyanose péribuccale, palpébrale et digitale. Fréquence cardiaque ramenée à 130 bpm, TA correcte.

2^{ème} appel au CAP

A H+5 après l'administration de bleu, le taux de méthémoglobine est toujours au-dessus des valeurs normales : 12%

La consigne donnée est d'administrer de nouveau 1mg/kg d'antidote et de reconstrôler régulièrement le taux de MetHb en s'assurant qu'il reste inférieur à 30%. Ne pas dépasser 4 mg/kg.

Urgences Pédiatriques

D'après les informations communiquées au CAP, une 2^{ème} dose de bleu aurait été administrée aux alentours de 18h30.

3^{ème} appel au CAP

Le Centre Antipoison est recontacté le lendemain matin, soit environ 36h après l'intoxication pour un avis sur le délai de surveillance approprié. La dernière dose de bleu a été réalisée la veille vers 18h30, et le taux de MetHb mesuré ce matin est de 8%

La demi-vie de la dapsone pouvant être longue, entre 14 et 80 heures avec une moyenne de 28h [65], il est conseillé à l'équipe soignante de poursuivre la surveillance et de recontrôler le taux de MetHb le soir même et le lendemain matin.

Service de Pédiatrie

Après 3 jours d'hospitalisation aux urgences pédiatriques puis en service de pédiatrie, l'enfant présente une évolution favorable avec une disparition de la symptomatologie cutanée, et un taux de MetHb dosé à 2,7%. Le retour à domicile est autorisé.

Conclusion

Méthémoglobinémie supérieure à 30% avec une désaturation initiale à 90% en air ambiant, cyanose et tachycardie sur une intoxication accidentelle par ingestion d'un demi-comprimé de Disulone appartenant à la mère.

Avis spécialisés demandés auprès du CAP de Marseille et de la réanimation pédiatrique : consigne de débiter le bleu de méthylène après vérification de l'absence d'anémie hémolytique.

Tableau clinique bien amélioré suite à l'administration de l'antidote : doses de bleu de méthylène à 10 mg en IVL.

Hospitalisation conventionnelle devant la nette amélioration clinique pour surveillance clinique et biologique, puis retour à domicile autorisé.

Discussion

Pour rappel, la dapsonne est un médicament antibiotique appartenant à la famille des sulfones. C'est une molécule principalement utilisée en association contre les infections à bacille de Hansen (*mycobacterium leprae*), bactérie responsable de la lèpre chez l'homme [65]. Elle en est même le traitement de référence auxquels sont comparés tous les nouveaux traitements développés dans la prise en charge de cette pathologie.

Elle possède également une AMM dans d'autres indications, comme dans le traitement du lupus bulleux, de la polychondrite atrophiante, de certaines dermatoses à médiation neutrophiliques ; de dermatites bulleuses auto-immunes (dermatite bulleuse auto-immune à IgA linéaire, pemphigoïde des muqueuses, dermatite herpétiforme, etc...).

La dapsonne est également utilisée encore comme chimio-prophylaxie anti-malarique dans les zones où une chloroquinorésistance s'est développée ; ainsi qu'en prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

Elle est également efficace contre *mycobacterium avium*, *toxoplasma gondii* et *pneumocystis jirovecii* (en prophylaxie, associée à la triméthoprimine chez les personnes séropositives au stade SIDA) [65 ;68].

L'un des principaux effets indésirables lié à la dose et fréquemment observé de la dapsonne est l'apparition d'une anémie hémolytique. L'instauration d'un traitement avec de la dapsonne impose un suivi régulier avec réalisation de bilans biologiques hebdomadaires, au moins dans les premières semaines qui suivent sa mise en place.

Pour pallier à la survenue d'une anémie lors de la prise de dapsonne, la France commercialise un princeps appelé Disulone, qui contient une association de dapsonne et d'oxalate de fer. Un comprimé est dosé à 100 mg de dapsonne et 200 mg d'oxalate de fer [65].

Aux effets secondaires de la dapsonne s'ajoutent donc les effets secondaires liés à l'apport de fer : selles noires, douleurs abdominales, etc ..., mais cette supplémentation permet de limiter le risque d'apparition d'une anémie hémolytique.

Le second effet indésirable grave lié à la dose de dapsonne et fréquemment observé est l'apparition d'une méthémoglobinémie. Au 8ème jour de traitement, le taux de

méthémoglobine doit faire l'objet d'un dosage dans tous les cas pour s'assurer de l'absence de survenue de cette pathologie.

Il est intéressant de noter que ces effets indésirables graves, l'anémie hémolytique et la méthémoglobinémie peuvent survenir dans le cadre d'un surdosage massif ou accidentel de dapsoné, (intoxication médicamenteuse volontaire ou défaut de perception du risque / erreur médicamenteuse), mais également dans les conditions d'utilisation normales préconisées par l'autorisation de mise sur le marché.

La posologie varie en fonction de l'âge, de la pathologie pour laquelle la dapsoné est utilisée et de la susceptibilité inter-individuelle. Chez l'adulte, la posologie moyenne est d'environ 100mg par jour. On peut augmenter la dose jusqu'à 300 mg journalier. Le traitement est souvent administré de façon prolongée, parfois durant plusieurs années.

Chez l'enfant de 10 à 14 ans, la dose prescrite est de 50mg de dapsoné journalière.

Chez l'enfant de moins de 10 ans, la dapsoné est prescrite à la dose de 25 mg/jour.

Enfin, chez les jeunes enfants, il ne faut pas dépasser la dose de 2 mg/kg/j [65;68].

La patiente intoxiquée était âgée de presque 2 ans et pesait 10 kg, elle aurait donc pu recevoir selon l'AMM $2 \times 10 = 20$ mg de dapsoné maximum en respectant la posologie journalière adaptée à son poids.

D'après les parents elle aurait ingéré $\frac{1}{2}$ comprimé soit environ 50 mg de dapsoné. Cela représente 2,5 fois la dose thérapeutique correspondant à son poids. Cet excès de dose peut expliquer la survenue d'une méthémoglobinémie, mais comme précisé plus tôt, cet effet indésirable survient également pour des posologies normales et hors cas de surdosage. L'intoxication aurait donc pu survenir à doses thérapeutiques.

Nous ignorons pourquoi le taux de MetHb n'a pas pu être estimé avec précision lors du bilan biologique initial en centre hospitalier, mais le taux de MetHb déclaré supérieur à 30%, associé à une cyanose du visage et des extrémités a justifié l'administration de l'antidote.

Ce cas clinique diffère des précédents de par la persistance de la méthémoglobinémie malgré l'administration répétée de bleu de méthylène. La patiente a effectivement reçu

plusieurs doses de bleu et le taux de méthémoglobine a progressivement diminué en plusieurs jours. La persistance de cette anomalie biologique peut être expliquée par la longue demi-vie de la dapsoné, pouvant s'étendre jusqu'à 80 heures.

Se basant sur l'absence d'antécédents familiaux et une recherche négative de preuves d'anémie hémolytique d'après le bilan biologique, l'équipe médicale a pris la décision d'administrer l'antidote sans avoir effectué au préalable une recherche de déficit en G6PD. Dans certains cas la recherche est effectuée à distance, mais ça n'a pas été le cas pour cette patiente.

Pourtant, administrer du bleu chez une patiente présentant un déficit en G6PD l'expose à un risque d'inefficacité de l'antidote et d'hémolyse aigüe dont les conséquences peuvent être gravissimes.

La jeune patiente n'a présenté aucunes complications suite à l'administration répétée de bleu de méthylène et le taux de MetHb s'est progressivement normalisé au fil des jours.

Le dernier dosage a révélé une méthémoglobinémie à 2,8%, et le tableau clinique s'étant résolu, l'enfant a pu rentrer au domicile après 3 jours d'hospitalisation.

VI. Epidémiologie

Généralités

Il est assez difficile d'obtenir des données numériques précises reflétant avec exactitude le nombre d'intoxications ayant entraîné des méthémoglobinémies en France, et ce pour plusieurs raisons.

En premier lieu, toutes les intoxications ne sont pas nécessairement notifiées aux centres antipoison : certaines passent inaperçues et ne nécessitent aucune prise en charge quand d'autres sont traitées à l'hôpital sans nécessité d'en informer un CAP. L'avis du centre antipoison est souvent requis dans un contexte de symptomatologie anormale, de tableau clinique grave, de cas particulier, ou de doute sur le diagnostic.

Dans un second temps, les recherches de datas inter-centres antipoison sont difficiles pour des raisons de codage de dossier qui diffèrent selon les centres et selon les individus. Le mot « méthémoglobinémie » n'est pas toujours codé par les praticiens et rendent la recherche par mots clés difficile. Ceci conduit à des centres pour lesquels le terme « méthémoglobinémie » est codé pour toute intoxication à un agent oxydant, que la méthémoglobinémie soit significative ou non, quand dans d'autres centres le terme « méthémoglobinémie » n'est codé que lorsque le patient présente une MetHb anormale.

Il existe toutefois un rapport permettant d'obtenir des statistiques fiables concernant ce type d'intoxications.

Rapport du Comité de Coordination de Toxicologie, avril 2008

[78]

Présentation du rapport

Un rapport de 2008 réalisé par le comité de coordination de toxicologie présente une analyse de données des centres antipoison et de toxicovigilance de France concernant les cas de méthémoglobinémies recensés entre juillet 1999 et janvier 2008.

En effet, l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, aujourd'hui remplacée par l'ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a été saisie en avril 2003 par le Ministère chargé de la Santé pour évaluer les risques liés aux situations de non-conformité de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

Dans le cadre de cette réflexion, l'AFSSA a souhaité disposer, à partir des données des CAP-TV, d'une estimation du nombre de cas de méthémoglobinémies survenant en France chaque année, accompagné de l'étiologies de ces méthémoglobinémies, afin de pouvoir recenser les éventuels cas d'exposition liés aux nitrates.

Chaque dossier a été sélectionné sur la base de signes cliniques ou biologiques de méthémoglobinémie, en répondant à l'un ou l'autre des critères suivants : présence dans la description du tableau clinique du symptôme « méthémoglobinémie » ou réalisation d'un dosage de MetHb qualifié de « pathologique ».

Résultats

Sur 1 058 783 dossiers enregistrés sur la base Sicap durant la période concernée, 371 dossiers concernant 371 victimes présentant des signes biologiques ou cliniques de méthémoglobinémie ont été sélectionnés, soit 0,035% des dossiers.

Sur ces 371 cas, 14 cas d'imputabilité à un agent a été déclarée comme « nulle » et ces évènements ont donc été retirés de l'analyse. Les résultats qui suivent concernent alors 357 dossiers, parmi lesquels 94,6% des cas sont décrits comme étant des expositions aiguës.

L'exposition est accidentelle dans 47% des cas et 50 dossiers concernent des enfants âgés tout au plus de 5 ans.

Des préparations sont citées comme étant responsables de la méthémoglobinémie dans 290 dossiers (81,2%), parmi eux, 33,8% des cas sont rattachés à l'usage de poppers, et 31% à l'usage de médicaments. Les autres dossiers mentionnent une exposition à des substances chimiques.

L'analyse de l'ensemble des dossiers classés par type de composant présentent les dérivés nitrés comme étant responsables de 44% des intoxications, le chlorate de sodium de 12,9% des cas, des engrais divers (contenant notamment urée, sulfate d'ammoniaque, ammoniac, nitrate de chaux...) de 6,4%, et des dérivés de l'aniline de 5,6%.

Seuls deux cas mentionnent directement la présence de nitrates et aucun ne mentionne l'eau dans la cause de la méthémoglobinémie.

Plusieurs agents qui ne sont pas classiquement responsables de méthémoglobinémies ont également été mentionnés dans plusieurs cas chacun : amitraze (N,N-bis(2,4-Xylyliminométhyl)méthylamine) - 4 cas), crotamiton (N-ethylcrotono-o-toluidine - 3 cas), riluzole (6-(trifluoromethoxy)benzothiazol-2-amine - 2 cas).

Concernant les circonstances de l'exposition, sur les 357 dossiers, 13 n'ont pu être déterminées, 157 étaient accidentelles (47%), avec une description de circonstances accidentelles classiques, d'erreurs thérapeutiques, d'accidents thérapeutiques, d'accidents professionnels, etc ..., et 187 intoxications étaient décrites comme volontaires (52,4%), avec des conduites suicidaires, de la toxicomanie, et d'autres circonstances indéterminées.

Le rapport en a conclu que les cas de méthémoglobinémies recensés par les CAPTV ne concernent pas une exposition particulière à une eau riche en dérivés nitrés. Peut-être car le cadre d'intervention des CAPTV est plutôt destiné à la prise en charge d'intoxications aiguës quand un agent causal est évoqué, et ne permet sans doute pas de recenser les éventuels cas liés à une contamination hydrique.

Analyse des données du CAPTV Marseille [01/01/2021 – 31/12/2022]

Pour tenter de proposer des données plus actuelles, j'ai pu accéder à des informations du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, retraçant les cas de méthémoglobinémies survenus entre le 01 janvier 2021 et le 31 décembre 2022. Toutes les informations présentées ci-dessous proviennent d'une extraction du logiciel Sicap.

Au total, sur ces 2 années, 44 appels ont été recensés, soit un peu plus d'une 20aine d'appels par an.

Sur ces 44 dossiers, 18 d'entre eux ne précisent pas la réalisation ou non d'un dosage de méthémoglobinémie dans la prise en charge, et 7 présentent une méthémoglobinémie normale (inférieure à 1%). Seuls 19 cas présentent une méthémoglobinémie pathologique comprise entre 2,5% et 73,6 %.

A propos des circonstances d'exposition, 24 cas sont des expositions volontaires (54,5%), avec notamment des cas de toxicomanies / conduites addictives (36%), des conduites suicidaires (9%), des circonstances volontaires indéterminées (7%), et un acte criminel.

On compte 16 cas d'expositions involontaire (36,5%), tels que des accidents classiques / de la vie courante (18%), des erreurs thérapeutiques (7%), des expositions alimentaires (4,5%), et d'autres circonstances comme par exemple le bricolage, le ménage, etc.

Les circonstances d'expositions indéterminées représentent 9% des dossiers.

Circonstances d'exposition à des agents oxydants, données issues du CAPTV Marseille [01.01.21-31.12.22]				
Méthémoglobinémie ▾				
Circonstances ▾	< 1%	> 1%	Non précisé	Total général
Volontaires	3	14	8	25
Involontaires	3	3	10	16
Indéterminées	1	2		3
Total général	7	19	18	44

Figure 26 - Circonstances d'exposition à des agents oxydants, ayant entraîné une méthémoglobinémie pathologique ou non. Données issues du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22

Circonstances exactes d'exposition, données issues du CAPTV Marseille [01.01.21-31.12.22]				
Méthémoglobinémie				
Circ. Exactes	< 1%	> 1%	Non précisé	Total général
Accident de la vie courante	3		4	7
Accident autre			1	1
Alimentaire		2		2
Bricolage / Ménage			1	1
Criminel		2		2
Défaut de perception du risque			2	2
Erreur thérapeutique		1	2	3
Indéterminée	1	2		3
Conduite suicidaire	1		3	4
Toxicomanie / Addiction	2	11	3	16
Volontaire autre			2	2
Volontaire indéterminée		1		1
Total général	7	19	18	44

Figure 27 - Circonstances précises d'exposition à des agents oxydants, ayant entraîné une méthémoglobinémie pathologique ou non. Données issues du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22

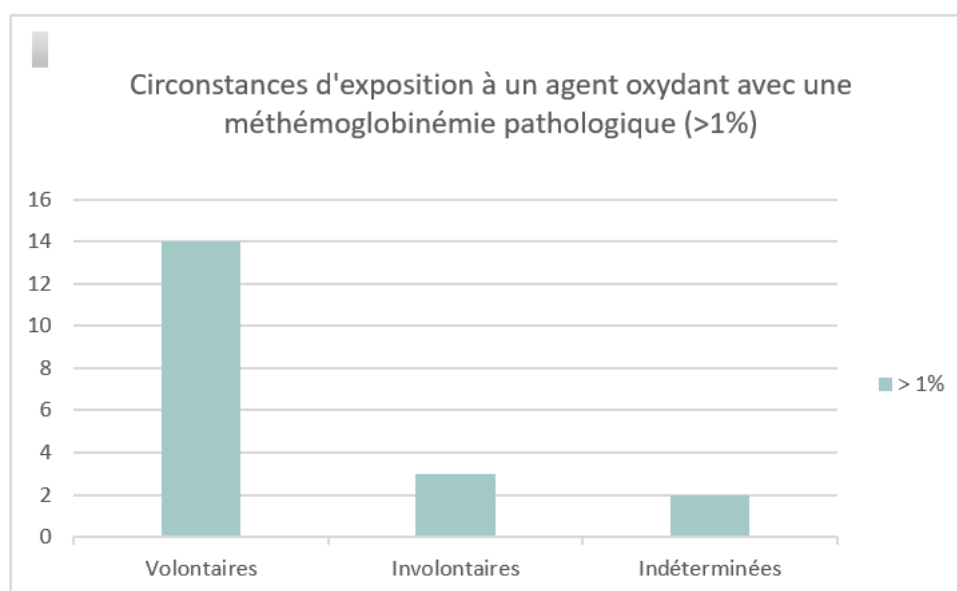


Figure 28 - Circonstances d'exposition à un agent oxydant ayant entraîné une méthémoglobinémie pathologique (>1%). Données issues du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22

Sur la période concernée, le CAPTV de Marseille a pris en charge 23 cas présentant une intoxication au poppers, ce qui représente 52,3% des dossiers.

Si l'on exclue les cas asymptomatiques ou pour lesquels nous n'avons pas de trace de réalisation d'un dosage de MetHb, les agents incriminés sont principalement les dérivés nitrés et plus particulièrement les poppers (47%) ; puis sont ensuite mentionnés d'autres agents tel que le protoxyde d'azote, ayant entraîné une MetHb à 30% ; l'acalypha indica, plante susceptible d'entraîner une MetHb pathologique chez les patients présentant un déficit en G6PD, ayant causé une MetHb égale à 12% chez une patiente favique ; les brèdes, dont le cas a été décrit plus haut, ayant entraîné une méthémoglobinémie gravissime chez un nourrisson ;

le métoclopramide, ayant causé une méthémoglobémie lors d'une ingestion en grande quantité dans le cadre d'une intoxication médicamenteuse volontaire ; l'acide gamma-hydroxybutyrique aussi connu sous le nom de GHB ; ou encore l'amoxapine,

Le CAP a également pris en charge un unique cas de méthémoglobémie congénitale, ce qui corrobore le fait que la plupart des méthémoglobémies sont secondaires à une exposition à un agent oxydant.

Type d'agent responsable de l'intoxication, données issues du CAPTV Marseille [01.01.21-31.12.22]				
	Méthémoglobémie			
Substance	< 1%	> 1%	Non précisé	Total général
Poppers	2	9	7	18
Médicaments		2	5	7
Produits d'entretien	2		4	6
Autres	3	3		6
Drogues (Autres)		3	2	5
Alimentaire		2		2
Total général	7	19	18	44

Figure 29 - Type d'agents oxydants responsables d'une intoxication, ayant entraîné ou non une méthémoglobémie positive. Données issues du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22

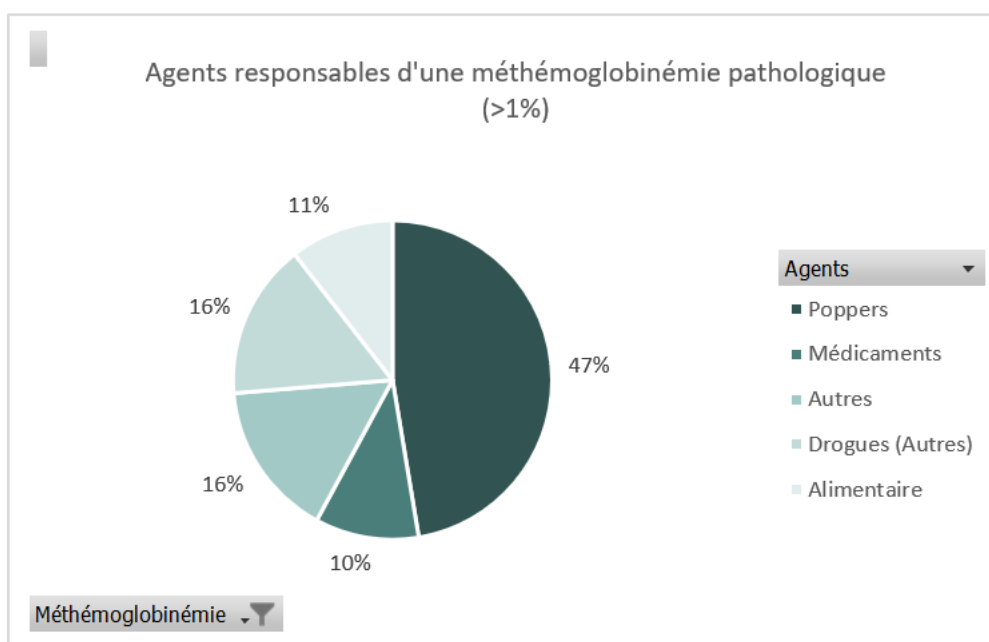


Figure 30 - Agents responsables d'une méthémoglobémie pathologique (>1%). Données du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22

Ces informations démontrent une fois de plus que les dérivés nitrés sont la principale de cause de survenue de méthémoglobémie dans le cadre d'une exposition aiguë, avec un grand nombre d'appels directement imputables à une exposition au poppers.

Les médicaments sont également responsables d'un grand nombre de cas, bien que cela ne soit pas mis en évidence par cette extraction de données du fait d'un nombre d'appels relativement faibles.

Déjà mis en évidence dans le rapport du comité de toxicologie en 2008, les intoxications d'origine environnementales restent toujours exceptionnelles.

VII. Conclusion

Bien que pouvant être d'origine congénitale, la majorité des méthémoglobinémies sont acquises à la suite d'une exposition à un ou plusieurs agents oxydants. En ce sens, la plupart des cas traités par le Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille sont d'origine exogène et ne proviennent pas ou très rarement d'une anomalie génétique.

L'analyse des données épidémiologiques disponibles illustre bien le fait que la plupart des cas de méthémoglobinémies découlent des suites d'une exposition aux dérivés nitrés, composés retrouvés entre autres dans certaines drogues mais également dans de nombreux médicaments.

Bien que beaucoup plus rares, des intoxications alimentaires peuvent survenir avec des tableaux cliniques parfois gravissimes.

Les intoxications par consommation d'eaux contaminées semblent relativement anecdotiques.

Malgré des étiologies diverses, la grande majorité des méthémoglobinémies acquises sont prises en charge selon le même protocole avec parfois quelques variations. La procédure est claire et bien définie, reposant sur un traitement symptomatique associé à l'administration de doses uniques ou répétées d'antidote si la symptomatologie le nécessite. Le bleu de méthylène reste l'antidote de choix du fait de ses propriétés fortement réductrices et permet un rapide retour à la normale du taux de méthémoglobine sanguin. De la même façon l'acide ascorbique peut être utilisé dans certaines circonstances, mais son utilisation reste réservée aux cas de contre-indication à l'administration de bleu de méthylène en raison d'une efficacité moindre.

La disparition des symptômes cliniques est corrélée à la normalisation de la méthémoglobine et l'immense majorité des patients se remettent tout à fait sans présenter la moindre séquelle, malgré parfois des taux de méthémoglobine extrêmement élevés.

Il convient cependant de rappeler qu'une intoxication par exposition à un agent oxydant en grande ou petite quantité peut être létale, y compris lorsqu'elle est prise en charge

correctement dans des délais appropriés, en fonction des susceptibilités inter-individuelles et de l'agent incriminé.

Enfin, pour conclure ce travail, j'ajouterais qu'à l'heure actuelle, une grande proportion des cas de méthémoglobinémies pris en charge par le Centre antipoison de Marseille sont liés à une consommation de poppers, par voie inhalée ou orale.

Ceci devrait soulever des interrogations d'un point de vue sanitaire quant à l'autorisation de distribution de ces composés sur le sol français et l'accès facilité au produit pour toutes les populations y compris les plus jeunes.

VIII. Bibliographie

- [1] CENTRE ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE FRANCE – MARSEILLE
Disponible sur : <https://centres-antipoison.net/capmarseille>
- [2] DR NORBERT IFRAH & DR MARC MAYNADIE (2018) : Les référentiels des collèges : Hématologie, 3^e édition. Elsevier Masson
- [3] HEMATOCELL, ENSEIGNANTS ET BIOLOGISTES DU LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE DU CHU D'ANGERS (Octobre 2011) : Physiologie du globule rouge. Disponible sur : <https://hematocell.fr/globules-rouges-et-leur-pathologie/physiologie-du-globule-rouge>
- [4] DR. OTMANI (Hamza Copy 2008/2009) : Module d'hémobiologie, Globule rouge
- [5] DR. OTMANI (Hamza Copy 2008/2009) : Module d'hémobiologie, Hématopoïèse
- [6] HEMATOCELL, ENSEIGNANTS ET BIOLOGISTES DU LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE DU CHU D'ANGERS (Octobre 2011) : Erythroïèse. Disponible sur : <https://hematocell.fr/globules-rouges-et-leur-pathologie/erythroiose>
- [7] J. A. RIBEIL, Y. ZERMATI, J. VANDEKERCKHOVE, M. DUSSIOT, J. KERSUAL & O. HERMINE (2005) : L'érythroïèse : un paradigme pour l'étude du rôle des caspases dans la mort et la différenciation cellulaire. *Journal de la Société de Biologie*, 199 (3), 219-231 (2005)
- [8] DICTIONNAIRE MEDICAL DE L'ACADEMIE DE MEDECINE (2023) : définition du terme oxyphorique
- [9] WILLIAM HENRY, Experiments on the quantity of gases absorbed by water, at different temperatures, and under different pressures, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, vol. 93, 1803, p. 29–274
- [10] INSTITUT DE BIOLOGIQUE CLINIQUE (2018) : Gazs sanguins. Université libre de Bruxelles
- [11] PH. BAELE & PH VAN DER LINDEN (Février 2002) : Le transport de l'oxygène par le sang, Notions de transport du CO₂ et des ions Hydrogène.
- [12] DICTIONNAIRE MEDICAL DE L'ACADEMIE DE MEDECINE (2023) : définition de l'effet Bohr
- [13] KAREN L. WOOD Grand Medical Centre. Ohio Health (2022) : Mesure des échanges gazeux. Disponible sur MSD Manuals, Merck & Co.
- [14] YVES BENISTI (Infirmier anesthésiste) : L'oxymètre de pouls.

- [15] J. POTTECHER, G. BOUZOU, A. VAN DE LOUW (2003) : Monitoring de la saturation de pouls, intérêts et limites.
- [16] VINCENT ELMER HAERRIG (2010) : La saturation pulsée en oxygène (SpO2)
- [17] PR BAZID ZAKARIA : Le transport des gaz dans le sang
- [18] DR SANDRINE LAUNOIS-ROLLINAT (2012) : Transport des gaz dans le sang. Université Joseph Fourier Grenoble
- [19] DICTIONNAIRE MEDICAL DE L'ACADEMIE DE MEDECINE (2023) : définition de l'effet Haldane
- [20] J. WALL, B. WONG, K. KINDERKNECHT, L. FARRIOR, D. GABBAY (2016) : Deux cas de méthémoglobinémie. PMC4755648
- [21] A. BENSAKHRIA (2015) : Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies. Analytical toxicology. Disponible ici : <https://www.analyticaltoxicology.com/methemoglobinemies-et-sulfhemoglobinemies/>
- [22] A. MEROUANE (2001) : Cours de toxicologie, Méthémoglobinisants
- [23] H. WAJCMAN (2015) : Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies. Inserm [13-007-D-10] - Doi : 10.1016/S1155-1984(15)68190-0
- [24] P. BAUVAIS (2004) : La méthémoglobinémie héréditaire récessive. Encyclopédie Orphanet. Disponible ici : <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-mhr.pdf>
- [25] C. BISMUTH, F. BAUD, R. GARNIER (2017) : Toxicologie Clinique 6^e édition. Edition Lavoisier
- [26] V. DANIEL (2017) : Méthémoglobinémies. Université Grenoble Alpes. SFMU Disponible ici : <https://www.sfm.u.org/toxin/PROTOCOL/METH/METH0.HTM>
- [27] OMS : Liste modèle des médicaments essentiels. Actualisée tous les 2 ans. Disponible en version numérique ici : <https://list.essentialmeds.org/>
- [28] V. DANIEL (2017) : Bleu de méthylène. Université Grenoble Alpes. SFMU Disponible ici : <https://www.sfm.u.org/toxin/ANTIDOTE/BMETHYLN.HTM>
- [29] RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (2011) : Chlorure de methylthioninium proveblue 5 mg/ml, solution injectable. Disponible ici : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221118157517/anx_157517_fr.pdf
- [30] HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE MARSEILLE, APHM, Centre de Référence des Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et Autres pathologies rares du globule rouge et de l'Erythropoïèse – Marseille : Le déficit en G6PD. Disponible ici :

<http://fr.ap-hm.fr/centre-referance-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalasseemies-et-autres-pathologies/deficit-en-g6pd>

- [31] I. THURET, CRMER DES THALASSEMIES (2017) - Protocole National de Diagnostic et de Soins : Déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase) ou Favisme. Disponible ici : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/deficit_en_g6pd_-_pnnds.pdf
- [32] GROUPE DE TRAVAIL DE L'OMS (1990) : Déficit en Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase. WHO Bulletin OMS. Vol 68 1990.
- [33] ANSM (2019) : Référentiel « Médicaments et Déficit en G6PD » (Classement par substances actives). Disponible ici : <https://ansm.sante.fr/actualites/medicament-et-deficit-en-g6pd-lansm-actualise-le-referentiel>
- [34] M. GANDILHON, A. CADET-TAÏROU (2013) : Poppers, colles et autres solvants, dans OFDT (Dir.), Drogues et addictions, données essentielles. Saint-Denis, OFDT, 2013, p. 273-277. Disponible ici : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13pop.pdf>
- [35] OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES CONDUITES ADDICTIVES (2023) : Poppers, colles et autres solvants
- [36] A. CADET-TAÏROU, E. LAHAIE, M. GANDILHON (2009) : Note relative à l'usage des « poppers ». Saint-Denis, OFDT, 6 p. Disponible ici : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxaccp6.pdf>
- [37] Décret n°90-274 du 26 mars 1990 relatif aux produits dits "poppers" contenant des nitrites de butyle et de pentyle, JORF du 28 mars 1990 ; NOR SPSP90000016D
Disponible ici : Décret n°90-274 du 26 mars 1990 relatif aux produits dits "poppers" contenant des nitrites de butyle et de pentyle - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
- [38] Décret n°2007-1636 du 20 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché, JORF du 22 novembre 2007 ; NOR ECEC0764037D
Disponible ici : Décret n° 2007-1636 du 20 novembre 2007 relatif aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques, hétérocycliques ou leurs isomères destinés au consommateur et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
- [39] Arrêt du Conseil d'État du 15 mai 2009 annulant le décret du 22 novembre 2007 visant divers poppers (CE, 15 mai 2009, Société France Conditionnement Création et autres, Recueil Lebon, requête n°312449, 312454, 312485)

- [40] Arrêté du 29 juin 2011 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères, JORF du 7 juillet 2011, NOR ETSP1117877A
- [41] Arrêt n°352484 du Conseil d'État du 3 juin 2013 : Annulation de l'arrêté du 29 juin 2011 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères
- [42] REGLEMENT CE 1907/2006 (2017). Disponible ici : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/LSU/?uri=CELEX:32006R1907#:~:text=R%C3%A8glement%20%28CE%29%20n%20o%201907%2F2006%20du%20Parlement%20europ%C3%A9en,Commission%20%28JO%20L%20396%20du%2030.12.2006%2C%20p.%201-849%29.>
- [43] V. DANIEL (2017) : Poppers. Université Grenoble Alpes. SFMU. Disponible ici : <https://www.sfm.u-grenoble.fr/toxin/DROGUES/MONOGRAP/POPPERS/POPPERS0.HTM>
- [44] W. CARE, J.-C. LEPORI, A. VILLA (2018) : Maculopathie toxique induite par les poppers
- [45] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, IARC (2010) : Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. Disponible ici : <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Ingested-Nitrate-And-Nitrite-And-Cyanobacterial-Peptide-Toxins-2010.>
- [46] HORD NG, TANG Y, BRYAN NS (2009) : Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *Am J Clin Nutr.* 90:1–10.
pmid:19439460
- [47] MATEO-SAGASTA J, M Z S, H T. (2018) : More people, more food, worse water? A global review of water pollution from agriculture. Rome, Italy: FAO Colombo, Sri Lanka: International Water Management Institute (IWMI). CGIAR Research Program on Water, Land and Ecosystems (WLE)
- [48] RÈGLEMENT (CE) No 1333/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL (16 décembre 2008) Les additifs alimentaires. Disponible ici : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0016:0033:fr:PDF>
- [49] INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE POUR L'AGRICULTURE, L'ALIMENTATION ET L'ENVIRONNEMENT, INRAE (2022) Nitrites dans les charcuteries, le point sur nos recherches. Disponible ici : <https://www.inrae.fr/actualites/nitrites-charcuteries-point-nos-recherches>

- [50] MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PREVENTION (2023) : Qualité de l'eau potable. Disponible ici : <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/eau>
- [51] LUNDBERG JO, CARLSTRÖM M, WEITZBERG E. (2018) Metabolic Effects of Dietary Nitrate in Health and Disease. *Cell Metab.* 2018;28:9–22. pmid:29972800
- [52] GHASEMI A. (2022) Quantitative aspects of nitric oxide production from nitrate and nitrite. *EXCLI J.* 2022;21:470–486. pmid:35391922
- [53] WITTER, J. P. ET BALISH, E. (1979), Distribution and metabolism of ingested NO₃- and NO₂- in germfree and conventionalflora rats, *Appl Environ Microbiol*, 38(5), 861-869
- [54] FAN, A. M., WILLHITE, C. C. ET BOOK, S. A. (1987), Evaluation of the nitrate drinking water standard with reference to infant methemoglobinemia and potential reproductive toxicity, *Regul Toxicol Pharmacol*, 7(2), 135-148
- [55] SHUVAL, H. I. ET GRUENER, N. (1972), Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment, *Am J Public Health*, 62(8), 1045-1052
- [56] INSTITUT NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE DU QUEBEC (2003) : Fiches chimiques : Nitrites / Nitrates
- [57] L'HIRONDEL, J. ET L'HIRONDEL, J.-L. (2002), Nitrate and man : toxic, harmless or beneficial ?, CABI Publishing, 168 p
- [58] NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM (2001), NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS No. 7632-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies), U.S. Department of Health and Human services, Public Health Service, National Institutes of Health, 14 p
- [59] KITANO, M., TAKADA, N., CHEN, T., ITO, H., NOMURA, T., TSUDA, H., WILD, C. P. ET FUKUSHIMA, S. (1997), Carcinogenicity of methylurea or morpholine in combination with sodium nitrite in rat multi-organ carcinogenesis bioassay, *Jpn J Cancer Res*, 88(9), 797-806
- [60] NATIONAL RESEARCH COUNCIL (1995), Nitrate and nitrite in drinking water, National Academy of Science, 63 p
- [61] VERMEER, I. T., PACHEN, D. M., DALLINGA, J. W., KLEINJANS, J. C. ET VAN MAANEN, J. M. (1998), Volatile N-nitrosamine formation after intake of nitrate at the ADI level in combination with an amine-rich diet, *Environ Health Perspect*, 106(8), 459-463.
- [62] WEYER, P. J., CERHAN, J. R., KROSS, B. C., HALLBERG, G. R., KANTAMNENI, J., BREUER, G., JONES, M. P., ZHENG, W. ET LYNCH, C. F.

- (2001), Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study, *Epidemiology*, 12(3), 327-338
- [63] KYRTOPOULOS, S. A., PIGNATELLI, B., KARKANIAS, G., GOLEMATIS, B. ET ESTEVE, J. (1991), Studies in gastric carcinogenesis. V. The effects of ascorbic acid on N-nitroso compound formation in human gastric juice in vivo and in vitro, *Carcinogenesis*, 12(8), 1371-1376.
- [64] FAN, A. M. ET STEINBERG, V. E. (1996), Health implications of nitrate and nitrite in drinking water: an update on methemoglobinemia occurrence and reproductive and developmental toxicity, *Regul Toxicol Pharmacol*, 23(1 Pt 1), 35-43
- [65] RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (2023) : Disulone, comprimé sécable. Disponible ici : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67654911&typedoc=R&ref=R0406229.htm>
- [66] A. EL GEDAILYA, S. WEILERA (2018) : Méthémoglobinémie sous dapsons. *Forum Médical Suisse* 18(44):896–89
- [67] WORLD HEALTH ORGANISATION (2021) : Model List of Essential Medicines (22nd list). Disponible ici : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
- [68] VIDAL (2013) : Substance active Dapsone. Disponible ici : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dapsone-1177.html>
- [69] DAPSONE-FATOL 50mg comprimés (Notice) : Gebrauchsinformation: Information für Anwender. Disponible ici : <https://cdn.shop-apotheke.com/PDF/D03/080/057/D03080057-bp.pdf>
- [70] VIDAL (2023) :Disulone, comprimé sécable. Disponible ici : <https://www.vidal.fr/medicaments/disulone-cp-sec-5421.html>
- [71] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (1987) : Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Dapsone (Group 3). Bookshelf ID: NBK533576. Disponible ici : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533576/>
- [72] AUTORITE EUROPEENNE DE SECURITE DES ALIMENTS (2010) : L'EFSA évalue les risques possibles associés au nitrate présent dans les légumes à feuilles pour la santé des enfants. Disponible ici : <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/contam101209#:~:text=Le%20nitrate%20est%>

20naturellement%20pr%C3%A9sent,%20C3%AAtre%20responsable%20d%27une%20m%C3%A9th%C3%A9moglobin%C3%A9mie.

- [73] R. KAHANE, sur *Jardins de France* : Les brèdes : légumes feuilles des pays tropicaux.
- [74] MNHN & OFB [Ed]. (2003-2023). Fiche de *Amaranthus blitum* L., 1753. Inventaire national du patrimoine naturel (INPN).
Site web : https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/81966
- [75] J.-P. LONCHAMP, INRA-Dijon Unité de Malherbologie & Agronomie (2007) : Hyppa - *Amaranthus blitum* L.
- [76] J. PIAZZA J, C. DOUIN , L. BODSON, et al (2014) Syndrome du bébé bleu : la vérité cachée au fond du puits. *Rev Med Liège* 69:175–9
- [77] J. REYNOARD (2020) CESU de Toxicologie Clinique 2020 : Les Méthémoglobinémies. Centre Antipoison & Toxicovigilance Marseille, AP-HM.
- [78] COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE (Rapport définitif 2008) : Méthémoglobinémies recensées dans la base nationale des cas . Analyse des données des Centres antipoison et de toxicovigilance (juillet 1999 – janvier 2008).
Disponible ici : https://centres-antipoison.net/wp-content/uploads/2017/08/rapport_CCTV_Methemoglobinemie.pdf
- [79] G. JACOB, M. SCHORR , LM. MOIST (2022) : Méthémoglobinémie chez une femme de 28 ans traitée par dapson. *CMAJ*. 2022 Oct 17;194(40):E1385–8. French. doi: 10.1503/cmaj.212015-f. Epub 2022 Oct 17. PMID: PMC9616144
- [80] S. PAUL-GIROT (2015) : Méthémoglobinémie chez les brûlés graves : impact du Nitrate de cérium associé à de la Sulfadiazine argentine. Disponible ici : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01231050/document>

Liste des figures

Figure 1 - Aspect en MO d'un globule rouge	20
Figure 2 - Aspect en ME d'un globule rouge.....	20
Figure 3 - Structure moléculaire d'une hématie.....	22
Figure 4 - Schéma général de l'hématopoïèse : cascade de différenciation.....	27
Figure 5 - Caractéristiques principales de la CSH et du progéniteur.....	28
Figure 6 - Caractéristiques principales des précurseurs	28
Figure 7 - Schéma général de l'érythropoïèse. (Hématocell, 2011)	31
Figure 8 - Proérythroblaste en MO. (Hématocell, 2011)	33
Figure 9 - Erythroblastes en MO (Hématocell, 2011)	34
Figure 10 - Erythroblastes polychromatophiles en MO (Hématocell, 2011)	34
Figure 11 - Erythroblastes acidophiles en MO (Hématocell 2011)	35
Figure 12 - Réticulocytes en MO (Hématocell 2011).....	35
Figure 13 - Globules rouges sur fond bordeaux vu au microscope 3D.....	36
Figure 14 - Structure de l'hème (L. Leynaert)	39
Figure 15 - Structure d'une molécule d'hémoglobine (F. Bizot)	40
Figure 16 - Relation entre concentration et pression partielle d'O ₂ dans le sang d'un mammifère (contenant de l'hémoglobine : Hb) Mesures effectuées à 37°C, pH 7,4, PCO ₂ 40 mmHg. (Flandrois et al. 1976, modifié).....	43
Figure 17 - Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (Wood L. Karen, 2022).....	43
Figure 18 - Reproduction du graphique original de Bohr, Hasselbalch et Krogh (1904) concernant l'effet de la PCO ₂ sur la courbe de dissociation de l'O ₂ du sang humain	45
Figure 19 - Les voies de réduction de la MetHb (A. Bensakhria, 2015)	52
Figure 20 - La voie NADH ₂ dépendante, voie anaérobie (A. Bensakhria, 2015).....	54
Figure 21 - La voie NADPH ₂ dépendante, voie aérobie (A. Bensakhria, 2015)	55
Figure 22 - Les voies de l'acide ascorbique et du glutathion (A. Bensakhria, 2015).....	56
Figure 23 - Courbes d'absorbances de l'oxyhémoglobine et de la méthémoglobine (A. Bensakhria, 2015).....	63
Figure 24 - Amaranthus Blitum (H. Tinguy).....	114
Figure 25 - Amaranthus Blitum (Y.Martin)	114

Figure 26 - Circonstances d'exposition à des agents oxydants, ayant entraîné une méthémoglobémie pathologique ou non. Données issues du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22.....	129
Figure 27 - Circonstances précises d'exposition à des agents oxydants, ayant entraîné une méthémoglobémie pathologique ou non. Données issues du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22.....	130
Figure 28 - Circonstances d'exposition à un agent oxydant ayant entraîné une méthémoglobémie pathologique (>1%). Données issues du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22.....	130
Figure 29 - Type d'agents oxydants responsables d'une intoxication, ayant entraîné ou non une méthémoglobémie positive. Données issues du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22.....	131
Figure 30 - Agents responsables d'une méthémoglobémie pathologique (>1%). Données du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, sur la période du 01.01.21 au 31.12.22	131

Serment De Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

