

Méthémoglobinémies

Toxiques

Nathalie Plouvier

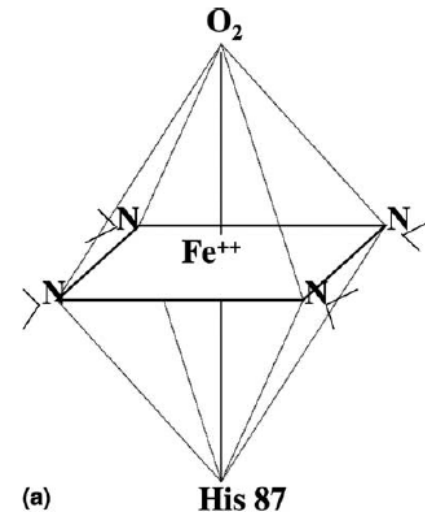
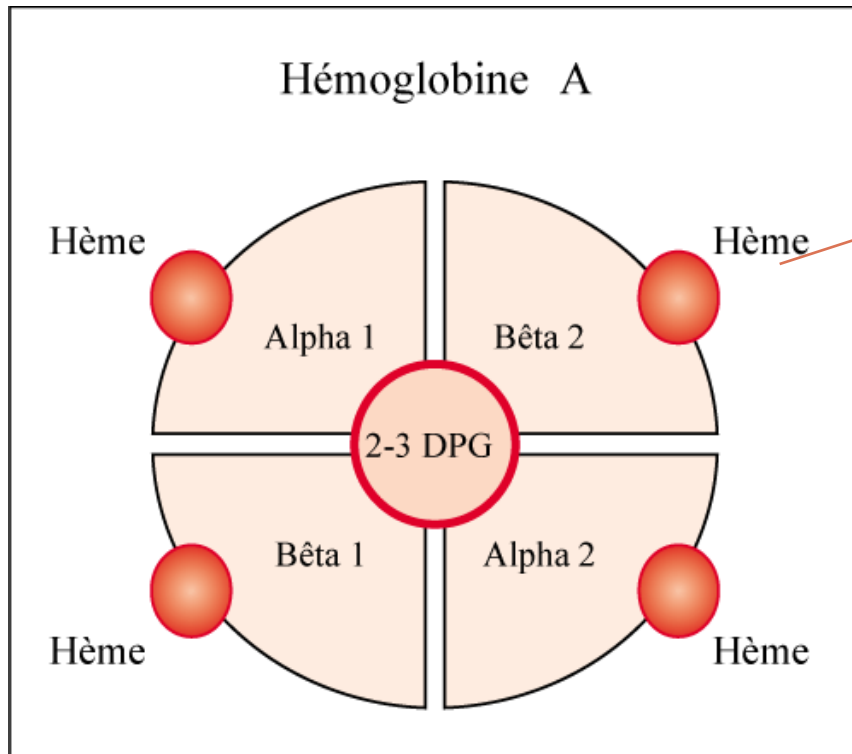
Dr Julien Maizel

Amiens

DESC Réanimation-27 mars 2014

Hémoglobine: quelques rappels..(1)

- Tétramère
- 1 mc d'O₂ par hème



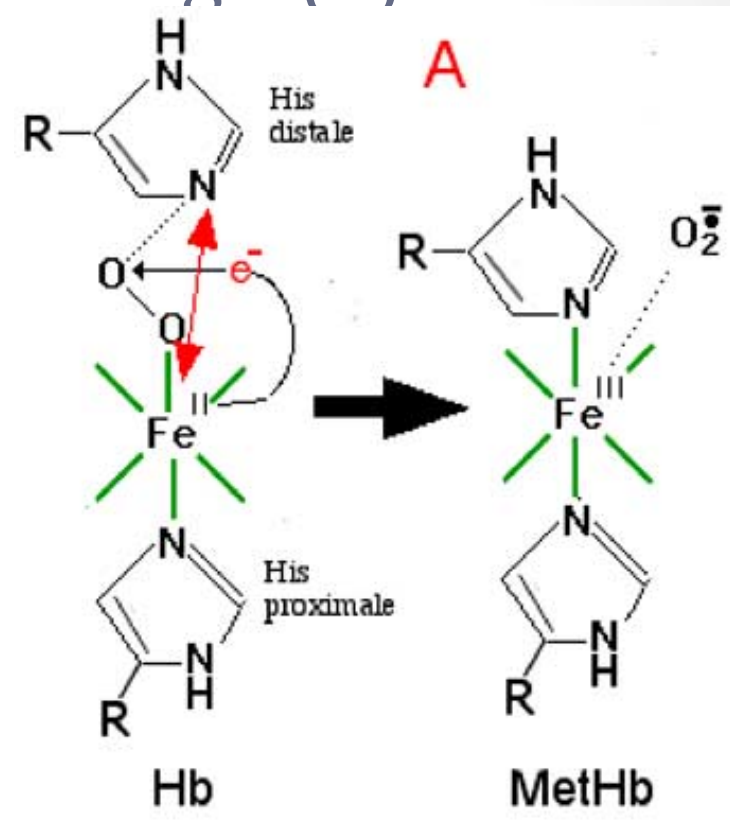
- Hème :
 - 4 Nitrogènes
 - 1 histidine His 87
 - 1 O₂

Hémoglobine: quelques rappels..(2)

- Formes oxygénées de l' Hb:
 - $\text{HbFe}^{2+} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbFe}^{3+} + \text{O}_2$
 - Fixation allostérique
 - Libération $\text{O}_2 \Rightarrow$ Forme Fe^{2+}

Méthémoglobine: Physiopathologie (1)

- Co-oxydation
 - agent méthémoglobinisant et du Fer
 - lors libération de l'O₂
 - Liaison covalente irréversible
- 3% de MetHb produite par jour
- Réduction enzymatique:
 - <1% MetHb physiologiquement

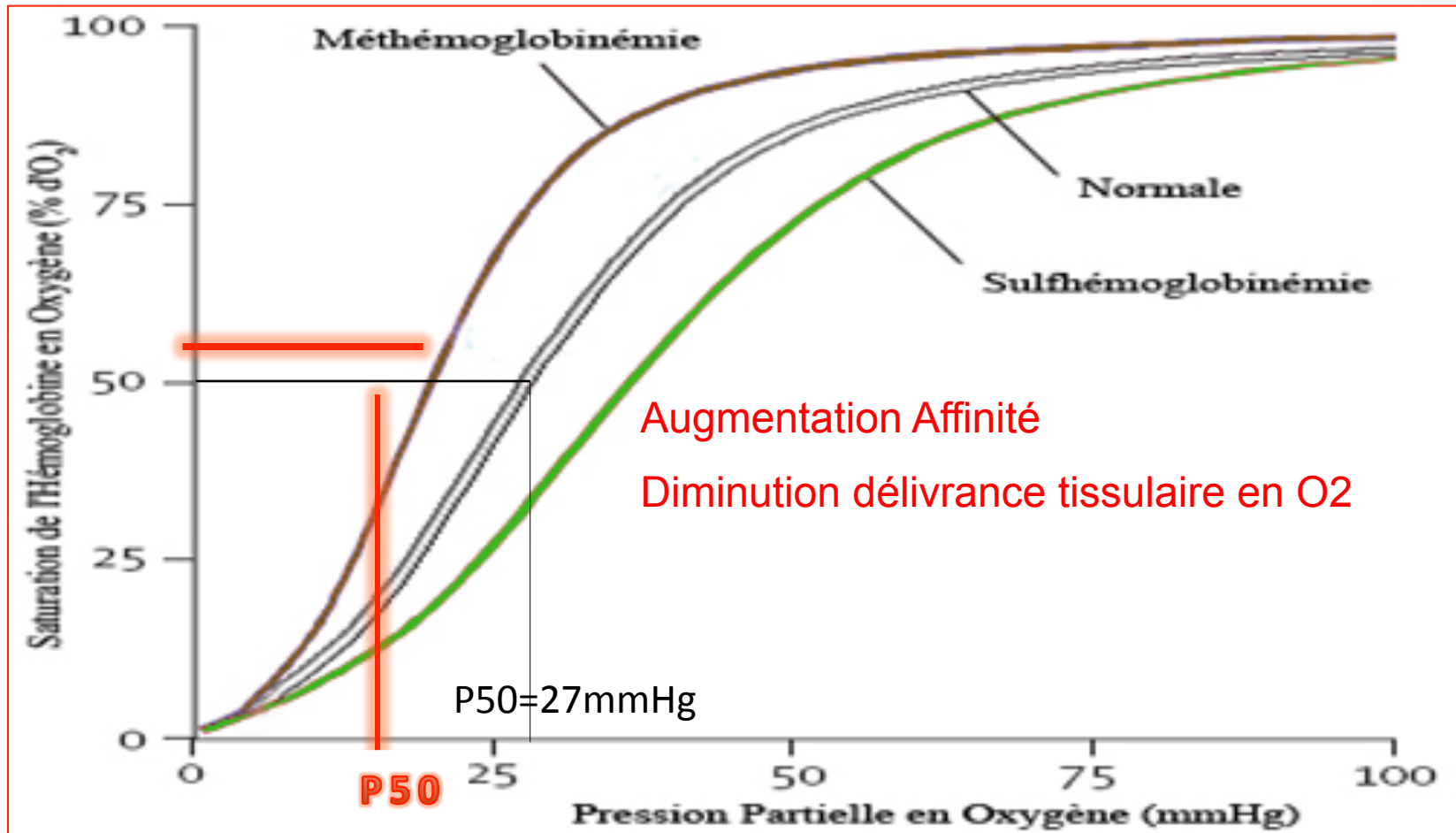


Methemoglobinemia, Annals of Emergency Medicine, 1982.

Méthémoglobine: Physiopathologie (2)

- **Conséquences:**
 - Perte capacité de fixer l' O₂
 - hypoxie tissulaire
 - coloration brune du sang
 - **Dissociation SpO₂ et PaO₂:**
 - Décalage de la courbe de dissociation de l'O₂ vers la Gauche

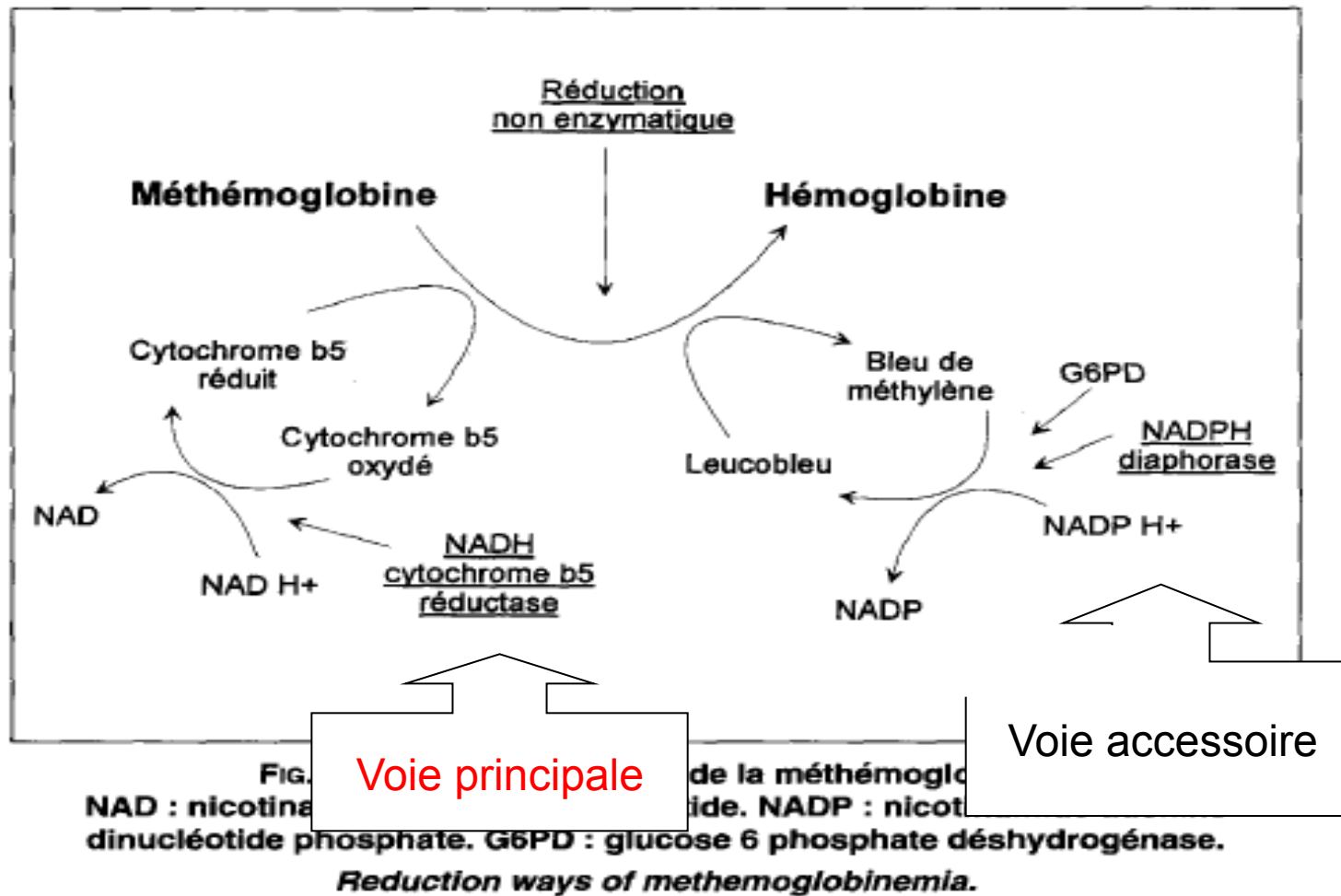
Physiopathologie (3): Courbe de dissociation de Barcroft



Flexman AM et al. Lancet 2007

Darling RC, Roughton FJW Am J physiol, 1942

Physiopathologie (4): Systèmes de réduction



Signes cliniques

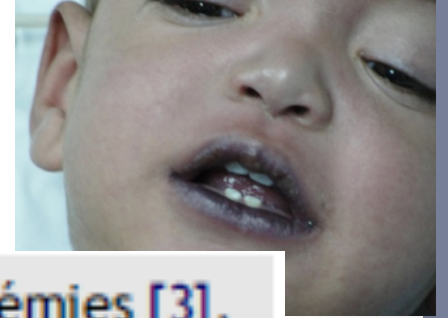


Tableau 2 Symptomatologie des méthémoglobinémies [3].

Taux de méthémoglobine (en % de l'Hb totale)	Symptômes
0–15	Aucun symptôme
15–20	Cyanose « gris ardoise », sang « chocolat »
20–45	Dyspnée, asthénie, vertiges, céphalées, syncope
45–55	Troubles de la conscience
55–70	Coma, convulsions, défaillance circulatoire, troubles du rythme
> 70	Mort en l'absence de traitement

Danel V. Méthémoglobinémies toxiques. In: Danel V, Barriot P, editors. Les intoxications aiguës. Paris: Arnette; 1993. p. 49–58.

Diagnostic (1)



- **Dosage MetHb:**

- Précoce (taux diminue de 10 à 20% /8h)
- Dosage par Spectrophotométrie:

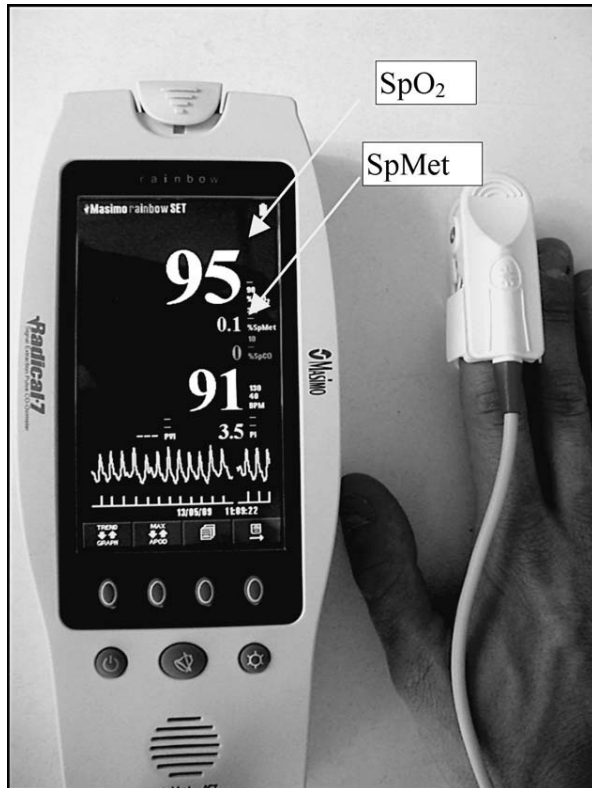
- **Co-oxymètre:**

- mesure absorbances à 6 longueurs d'ondes différentes
- mesure MetHb
- Diagnostic: >1%

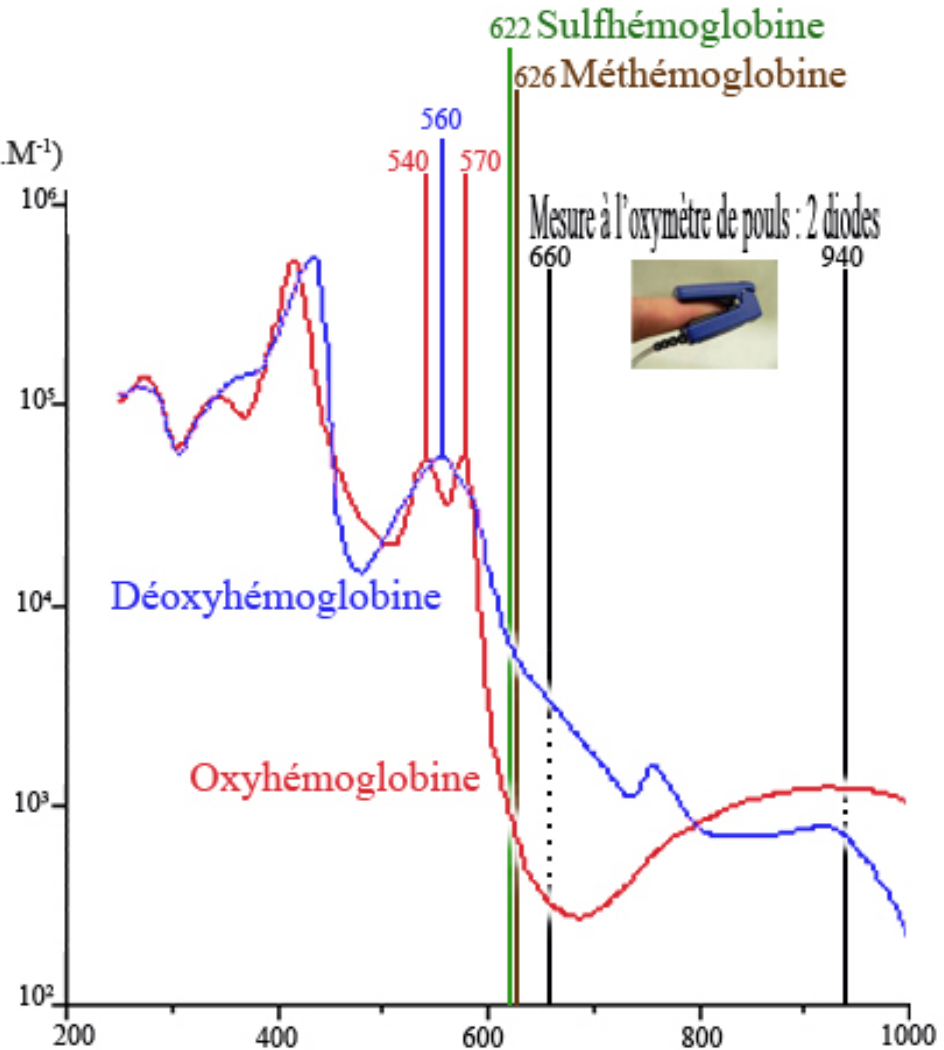
Diagnostic (3)

- Co-Oxymétrie

- 470 à 680 nm



Absorption ($\text{cm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$)



Diagnostic (2)

- Non Fiabilité de la SpO2
 - Majoration metHb:
 - Intérférences avec oxymètres de pouls:
 - Surestime la saturation réelle en considérant différentes hémoglobines: carboxy, oxy, metHb
 - SpO2 mesurée < SpO2 calculée à partir des GDS
 - **Saturation gap**: élément clé du diagnostic

Tremper K, Barker S, J Crit ill 1988

Barker S, Tremper , Hyatt J, Anesth Analg, 1970

Jones AL et al, Methemoglobinémies toxiques. Toxicologie d'urgence, 2008

Diagnostic (4)

Table 3. Clinical Clues to the Diagnosis of Methemoglobinemia in the Anesthetized Patient

1. Hypoxia that does not improve with increased fraction of inspired oxygen ($F_I O_2$).
 2. Abnormal coloration of blood
 3. Physiologically appropriate paO_2 on blood gas sample with low pulse oximeter saturation—“saturation gap”
 4. New-onset cyanosis and/or hypoxia after ingestion of an agent with oxidative properties
-

Etiologies (1): Toxiques



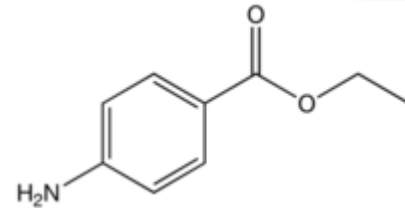
Tableau 1 Principaux toxiques susceptibles de provoquer une méthémoglobinémie [10].

Classe	Toxique
Anesthésiques locaux	Procaïne, benzocaïne, lidocaïne, prilocaïne
Antibiotiques	Dapsone, sulfonamides, triméthoprime
Nitrites et nitrates	Nitrite d'amyl, butylnitrite, isobutylnitrite, nitrate ou nitrite de sodium
Autres	Aniline, bleu de méthylène, chlorates, métoclopramide

Manel J. Méthémoglobinémies recensées dans la base nationale des cas. Rapport du comité de coordination de toxicovigilance, 2008

Etiologies (2): Benzocaïne

(éthyl 4-aminobenzoate)



- C₉H₁₁NO₂
- Anesthésique local
- Substituer par lidocaïne
- Effets secondaires:
 - Méthémoglobinémies
 - Irritations cutanées



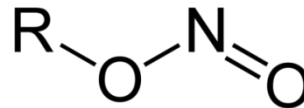
Guidance on the use of topical anesthetics for naso/oropharyngeal and laryngotracheal procedures. VHA Pharmacy Benefits Managements Strategic Healthcare Group, 2006

Etiologies (3): Nitrites et Nitrates

- Relaxation cellules musculaires lisses => Collapsus vasculaire
- Erythrose, céphalées, vertiges, tachypnée
- Dermatoses faciales, anémie hémolytique

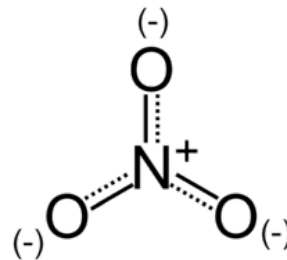
- Nitrites:

- Poppers: vasodilatateurs

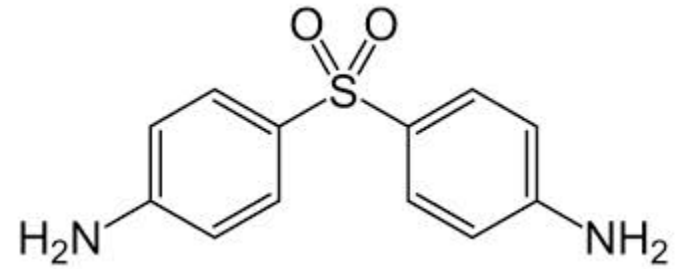


- Nitrates:

- Engrais
- Explosifs puissants



Etiologies (4): Dapsone



Indications:

- Lèpre
- Pneumocystose (si intolérance au Bactrim)
- Dermatoses à médiation neutrophilique
- Polychondrite atrophiante
- Lupus bulleux



Etiologies (5): Autres

- Nitrobenzène

- liquide jaune pâle, huileux, odeur amande

- Usage:

- Produits d'entretien ménagers, insecticides
 - Caoutchouc
 - Colorants
 - Cosmétiques

- Aniline:

- Colorants, encre, caoutchouc, herbicides

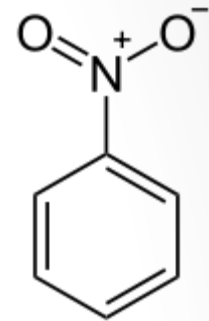
- Bleu de méthylène

- Chlorates

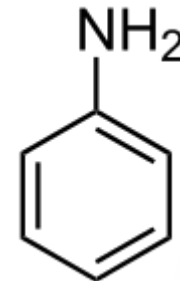
- Puissants oxydants: désherbants, poudres, pyrotechnies

- Métopropramide

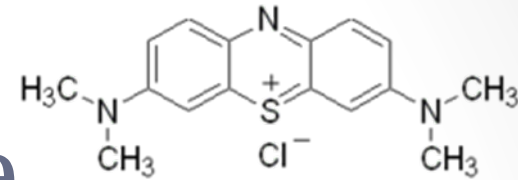
- $C_6H_5NO_2$



- C_6H_7N



Traitement (1): Bleu de méthylène



- Effets secondaires :
 - Oppression, dyspnée, agitation, exagération paradoxale de la cyanose
 - Dysurie, irritation mictionnelle
 - Anémie hémolytique
 - Si hautes concentrations :
 - Oxydation hémoglobine => métHb
- Pharmacodynamie:
 - Ouvre la voie accessoire de réduction
 - Faible absorption intestinale
 - Elimination urinaire et biliaire
- Causes d'échec:
 - Déficit G6PD=> risque Anémie hémolytique induite
 - Déficit NADPH MetHb reductase



Goluboff and al. Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia. J Pediatr 1961

Rosen PJ and al. Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. Ann Intern Med 1971

Traitement (2): Voies de réduction

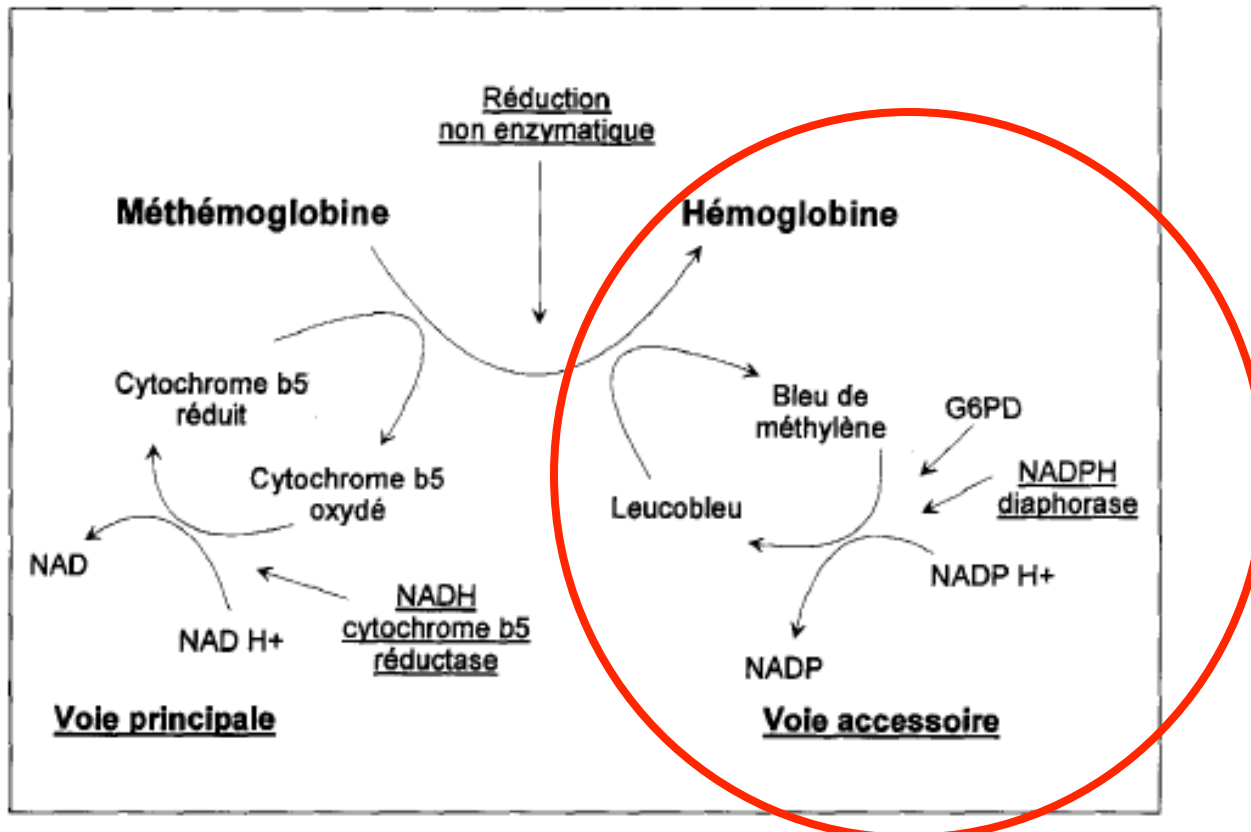


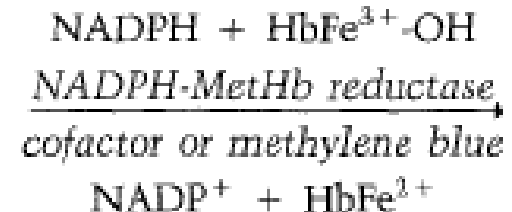
FIG. 1 – Voies de réduction de la méthémoglobine.

NAD : nicotinamide adénine dinucléotide. NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate. G6PD : glucose 6 phosphate déshydrogénase.

Reduction ways of methemoglobinemia.

Traitement (3)

- Taux <30%:
 - Eviction agent toxique: disparition en 24/72h
 - cyt B5 reductase: diminution MetHb de 15%/h
 - O2 Hauts débits
 - Sérum glucosé
- Formes sévères: >30%
 - Bleu de méthylène IVL 1-2 mg/kg en 5 minutes
 - Réduction de la MetHb en <1h
 - Si persistance cyanose a H1: 2^{nde} dose
 - Maxi: 7mg/kg



Traitement (4)

- Formes réfractaires:
 - Exsanguinotransfusion
 - Transfusion sanguines
 - Oxygène hyperbare
- Traitement dès taux > 10%:
 - Co morbidités
 - Coronaropathie, sepsis, acidose, pathologie pulmonaire/hématologique.

Schimelman MA and al, Nitrobenzen ingestion. JACEP 1978

Goldérank LR: Toxicologic Emergencies. New York, 1978

Finch C. Treatment of intracellulair methemoglobinemia. Bull N Engl Med Center. 1947

Traitement (5)

- Augmentation MetHb jusqu'à 12h après injection de bleu de méthylène
 - Insuffisance rénale
 - Poursuite intoxication

- Si persistance MetHb malgré ttt:
 - Rechercher autres étiologies

Acquired Methemoglobinemia

A Retrospective Series of 138 Cases at 2 Teaching Hospitals

Rachel Ash-Bernal, MD, Robert Wise, MD, and Scott M. Wright, MD

Medicine 2004;83:265-273

- Étude rétrospective bicentrique
- Co-oxymétries 01/06/99 au 25/10/02
- 5248 patients screenés
- 138 cas avec MetHb >2%
- Age moyen 43 ans (4jours-86 ans), 55% femmes
- Etiologies :
 - Benzocaine (pic metHb 43,8%)
 - Dapsone (pic 7,6%)

TABLE 3. Etiologies Related to Acquired Methemoglobinemia in 138 Patients

Etiologic Agent or Context	Total Cases	Mean Peak Methemoglobin % ± Standard Deviation (Range)
Dapsone	58	7.6 ± 6.2 (2.1–34.1)
Surgery	32	3.3 ± 2.4 (2.1–16)
Unknown	24	4.1 ± 2.8 (2.1–12.0)
Dehydration (pediatric)	6	28.0 ± 21.2 (8.3–59.5)
20% benzocaine	5	43.8 ± 15.1 (19.1–60.1)
Primaquine	5	6.2 ± 3.9 (2.3–12.6)
Dapsone and primaquine	4	16.5 ± 8.9 (4.9–24.0)
Other (sepsis, sickle cell crisis, insecticide and fume inhalation)	4	7.2 ± 6.3 (2.8–16.2)

Cas clinique

Homme 52 ans

- Benzocaïne spray 20% avant ETO
- Rapidement:

- Majoration dyspnée => Intubé
- Cyanose malgré pO₂ 248 mmHg

« Saturation
-gap »

- SaO₂ calculée: 100%
- SpO₂ mesurée: 75%
- Co oxymétrie: MetHb 51%
- Hb 11g/dL

49% Hb fonctionnelle=5.5g/dL

- TTT: Bleu de Methylène IVL 2mg/kg
- Disparition en 24h des signes cliniques

Merci de votre Attention!