

Antiémétiques et vomissements gravidiques

Les nausées et vomissements de la grossesse (NVG) sont fréquents et généralement bénins. Au delà du 4^{ème} mois, ou devant un tableau clinique sévère, une cause organique doit être éliminée, et la prise en charge sera souvent hospitalière. Des études récentes ont ainsi mis en évidence une association entre vomissements de la grossesse résistants et infection à helicobacter pylori.

Réputées efficaces, les mesures hygiéno-diététiques (prises alimentaires fractionnées pauvres en graisses, riches en sucres; boissons froides et sucrées) n'ont pas fait l'objet d'évaluations publiées. Si un traitement symptomatique médicamenteux est nécessaire, les molécules de choix devront être efficaces, avec un profil de sécurité adéquat pour l'embryon/fœtus et sa mère.

Parmi les antihistaminiques H1, la **diphényhydramine** (BUTIX® et NAUTAMINE®) et le **dimenhhydrinate** (DRAMAMINE®, NAUSICALM® et MERCALM®), mais surtout la **doxylamine** (MEREPRINE®, LIDENE® et DONORMYL®), ont les données concernant la grossesse les plus étayées et rassurantes (cf Vigitox 14). De plus des études contre placebo sont en faveur de leur efficacité dans les NVG. Malgré leur action sédatrice et l'absence d'indication dans le libellé de l'AMM, leur prescription est

donc à recommander en première intention au premier trimestre.

En cas de mauvaise tolérance aux antiH1, le recours au **métoclopramide** ou PRIMPERAN®, qui a une action antiémétique centrale, et des propriétés cholinergiques périphériques qui augmentent la vidange gastrique, est possible. Mais pour ce médicament largement utilisé et depuis longtemps en Europe, peu de données chez la femme enceinte sont disponibles et aucune étude ne confirme son efficacité dans les NVG. De plus la survenue d'un syndrome extra-pyramidal est loin d'être exceptionnelle. La **dompéridone** ou MOTILIUM®, douée elle aussi d'effets antiémétiques périphériques, dispose d'un niveau d'information clinique insuffisant et en conséquence ne devrait être prescrite qu'en deuxième intention, de même que la **métopimazine** ou VOGALENE®, dont les propriétés anticholinergiques peuvent limiter l'utilisation.

L'alizapride ou Plitican®, par absence de données chez l'animal et en clinique, est à éviter durant la grossesse. Enfin pour l'ondansetron ou Zophren®, le recul et les données humaines sont pour le moment insuffisantes.

B. Bellemin

Interaction antivitamin K (AVK)/ fluroquinolone (FQ)

De nombreux médicaments peuvent interagir avec les AVK en diminuant ou en augmentant leur activité. Des observations suggèrent que les FQ (énoxacine, loméfloxacin, ofloxacin, péfloxacin, sparfloxacin) peuvent augmenter l'effet anticoagulant oral et donc le risque hémorragique des AVK. Ces données sont contradictoires avec des études réalisées chez des volontaires sains ou des patients équilibrés par une AVK qui n'avaient pas retrouvé d'interaction significative avec ces antibiotiques. Dans un travail du centre de pharmacovigilance de Lyon reprenant les cas signalés en France, 45 observations d'interaction entre une AVK et une FQ ont été retenues. Il s'agissait de patients âgés de 72 ans en moyenne. La baisse du taux de prothrombine (ou l'élévation de l'INR) étaient généralement observée dans les 5 jours suivants l'introduction de la FQ. Des complications hémorragiques ont été notées chez 42% des patients. Le mécanisme de l'interaction est inconnu, mais l'âge, le contexte infectieux et l'état général du patient jouent sans doute un rôle. D'une façon générale, ceci est vrai avec d'autres antibiotiques, comme les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et les céphalosporines. Afin d'éviter un surdosage, un contrôle plus fréquent de l'INR est souhaitable chez les patients sous AVK recevant ces antibiotiques.

T. Vial

Acidose lactique et stéatose hépatique chez des femmes enceintes traitées par didanosine-stavudine

Plusieurs cas d'acidose lactique (avec ou non atteinte hépatique), dont 3 fatals, ont été récemment rapportés chez des femmes enceintes traitées depuis plusieurs mois par l'association didanosine-stavudine.

L'acidose lactique est un effet indésirable connu des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). **Il est donc important de rappeler que**

- tout patient traité par INTI doit être informé de la nécessité de consulter en cas d'apparition de symptômes respiratoires, neuromusculaires, digestifs ou d'altération de l'état général (prodromes d'une acidose lactique)

- l'apparition de tels symptômes doit conduire à la réalisation d'un bilan biologique complet comprenant lactates, ionogramme (trou anionique), lipase, transaminases et gaz du sang.

Tant que le diagnostic d'acidose lactique n'est pas exclu, il faut arrêter les INTI.

De plus chez la **femme enceinte traitée par INTI**, il est recommandé de **renforcer la surveillance biologique** en fin de grossesse en dehors de tout symptôme, en pratiquant tous les mois, à partir de 6 mois de grossesse, un bilan comprenant transaminases, ionogramme (trou anionique), lactates et lipase. **En cas d'apparition de prodromes** et notamment de la persistance de nausées ou de vomissements au delà du premier trimestre, il est nécessaire de pratiquer un bilan biologique complet.

Toute suspicion d'acidose lactique et/ou de stéatose hépatique nécessite une prise en charge rapide en milieu spécialisé. L'arrêt immédiat des INTI doit toujours être discuté au cas par cas par une équipe multidisciplinaire.

C. Liautard

Editorial

En septembre 2000, une grève des transporteurs a provoqué une importante pénurie de carburants. Les médias se sont fait abondamment l'écho de la gêne occasionnée pour les utilisateurs. Une autre conséquence totalement ignorée a été la multiplication des appels reçus au Centre Antipoison de Lyon concernant des accidents de siphonnage. Une enquête a été réalisée en septembre de la même année auprès des services d'urgence de la région pour mieux appréhender l'ampleur et la gravité de ce phénomène. Les résultats de cette enquête sont présentés en page 2 de ce numéro de Vigitox. L'objectif de cette enquête était de disposer, dans une situation qui a toute chance de se reproduire, d'un état régional de ces intoxications, le plus exhaustif possible (incluant symptomatologie et gravité, délai et conditions de survenue, prise en charge), afin de réagir lors d'une prochaine crise de cette nature par une stratégie de prévention des risques, notamment par une information de la population et la mise en place d'une surveillance immédiate et adaptée. Il faut souhaiter que de telles initiatives seront encouragées et encadrées par la mise en place des vigilances, notamment de la toxicovigilance que nous appelons tous de nos vœux. Le temps du simple recueil est révolu et notre efficacité dans l'aide à la prise en charge des événements déclarés est largement démontrée. Aujourd'hui, l'évitabilité est au devant de la scène. C'est en amont du risque que nous devons orienter notre réflexion et nos actions.

C. Rioufol et J. Descotes

Question/Réponse : chlorure de méthylène

Question

Le chlorure de méthylène peut-il être à l'origine de convulsions ?

Un homme de 30 ans ayant présenté une crise comitiale unique à l'âge de 12 ans, a fait sur son lieu de travail un malaise avec perte de connaissance brutale, morsure de langue et confusion post-critique alors qu'il nettoyait sans protection particulière une cuve contenant des résidus de chlorure de méthylène. A l'arrivée au service des Urgences, il présentait un syndrome ébrieux modéré sans autre signe neurologique ainsi que des lésions de dermo-épidermite au niveau de la région lombosacrée et de l'avant bras gauche. Sur les indications du centre antipoison, un dosage de monoxyde de carbone est pratiqué, environ 4 heures après la perte de connaissance : le taux était de 12 % (N < 2,5 %, 5-9 % chez le fumeur). Ce patient est sorti le lendemain avec un diagnostic de crise convulsive, secondaire à une intoxication par le chlorure de méthylène, et mis sous traitement par l'acide valproïque.

Réponse

Le chlorure de méthylène ou dichlorométhane est un solvant organique très largement utilisé en milieu professionnel comme décapant pour peintures et vernis, solvant d'extraction dans l'industrie agro-alimentaire (décaféination, arômes...), agent d'expansion des mousses polyuréthanes, agent d'extraction/purification dans l'industrie chimique et pharmaceutique, agent de nettoyage ou de dégraissage en métallurgie et dans le secteur des matières plastiques... C'est un hydrocarbure aliphatique chloré (CH_2Cl_2) qui se présente sous forme d'un liquide incolore, ininflammable, très volatil, dont l'odeur est perceptible dès 200 à 300 ppm. Il peut être absorbé par toutes les voies, digestive, respiratoire et percutanée ; l'inhalation de vapeurs est la voie prédominante en milieu professionnel. Quelques cas d'intoxication systémique ont toutefois été décrits après contact cutané prolongé avec le chlorure de méthylène, en général suite à la chute du travailleur dans une cuve ou citerne. Le solvant étant nettement irritant pour la peau et

Question/Réponse : chlorure de méthylène	1
Siphonnage de carburants... ou l'impact en matière de santé publique d'une grève des transporteurs	2
Détournement d'usage de la kétamine	3
Risque d'AVC sous phenylpropanolamine	3
Antémétiques et vomissements gravidiques	4
Interaction antivitamin K (AVK)/ fluroquinolone (FQ)	4
Acidose lactique et stéatose hépatique chez des femmes enceintes traitées par didanosine-stavudine	4

les muqueuses, les victimes de ces accidents présentaient des brûlures chimiques.

Les solvants organiques sont tous déprimeurs du système nerveux central, mais le chlorure de méthylène est particulièrement narcotique : de fait, il a été utilisé comme anesthésique général au début du XX^{ème} siècle. L'inhalation de fortes concentrations provoque des signes ébrio-narcotiques avec sensation d'ivresse et d'euphorie, céphalées, vertiges, nausées et tendance à la somnolence, rapidement réversibles à l'arrêt de l'exposition. Expérimentalement, chez le volontaire sain, les troubles neuro-comportementaux surviennent pour des expositions de 2 heures à des taux atmosphériques de 200 à 300 ppm. En France, la valeur limite de moyenne d'exposition professionnelle (VME) est de 50 ppm, la valeur limite d'exposition professionnelle (VLE) est de 100 ppm. En cas d'exposition massive, par exemple lors de travaux dans une cuve - milieu confiné par excellence -, apparaissent des troubles de conscience qui peuvent aller jusqu'au coma ; des concentrations de l'ordre de 20 000 ppm seraient nécessaires à sa survenue. Des décès sont survenus pour des concentrations estimées *a posteriori* supérieures à 100 000 ppm. Le chlorure de méthylène a une particularité métabolique : si plus de la moitié de la dose absorbée est éliminée sous forme inchangée par voie respiratoire, le reste est biotransformé par la voie d'un cytochrome *P-450*, conduisant à la formation de monoxyde de carbone qui se traduit par une élévation - retardée de quelques heures - de la carboxyhémoglobémie (une voie accessoire aboutit également à la production d'acide formique). L'hypoxie qui en découle majore les signes ébrio-narcotiques et peut entraîner des signes angineux chez les insuffisants coronariens. Ainsi, plusieurs cas d'infarctus du myocarde ont pu être attribués à une intoxication professionnelle au chlorure de méthylène. La carboxy-hémoglobémie initiale peut être normale ou faiblement augmentée ; il est indispensable de répéter le dosage afin de ne pas méconnaître une élévation secondaire.

Le tableau clinique de l'intoxication ne comporte pas de convulsions ; lorsque des convulsions sont observées, ce qui est exceptionnel, elles sont les séquelles d'une hypoxie cérébrale sévère.

En ce qui concerne ce patient qui a présenté à l'évidence une intoxication aiguë par le chlorure de méthylène, il serait regrettable qu'il soit étiqueté « épileptique » avec toute les conséquences socio-professionnelles que cela comporte, qu'il reçoive un traitement médicamenteux dont il n'a pas besoin, avec toute la iatrogénie que cela peut induire, et que cet accident soit mis sur le compte d'une pathologie de l'ouvrier alors qu'il est le résultat de sérieuses lacunes de l'employeur dans l'organisation et l'hygiène du travail. En effet, le tableau clinique s'explique en totalité par la toxicité du chlorure de méthylène : la perte de connaissance est en fait une narcose (la cuve est un lieu à haut risque toxique avec toutes les substances volatiles en raison des concentrations massives qui y sont générées), la confusion post-critique correspond à la persistance de signes ébrio-narcotiques après retrait de l'atmosphère contaminée, la morsure du bout de la langue (et non des bords latéraux) est vraisemblablement secondaire à la chute, les brûlures cutanées résultent du contact prolongé avec les vêtements imprégnés par ce solvant particulièrement irritant. La carboxyhémoglobémie à 12 % confirme l'importante imprégnation mais ne peut être à l'origine de convulsions.

C. Jacquemier, F. Testud

Siphonnage de carburants... ou l'impact en matière de santé publique d'une grève des transporteurs

Début septembre 2000, une grève des transporteurs avec blocage, le 4 septembre, des sites d'approvisionnement en carburants, a engendré une pénurie dans certaines régions françaises (80% des stations en rupture dès le 7 septembre). Pendant cette période, le centre antipoison de Lyon a vu augmenter de façon importante le nombre d'accidents de siphonnage d'hydrocarbures pétroliers : 68 cas (contre 4 à 5 attendus) recensés en 10 jours, dont le tiers (22) asymptomatique et la moitié (34) avec signes digestifs isolés ou neurologiques mineurs (céphalées, vertiges). La toux immédiate, signant une fausse route, était observée dans 10 cas. Une pneumopathie était décrite dans 2 cas. Une consultation médicale avait eu lieu dans 7 cas, 2 patients avaient fait appel au SAMU/SMUR, 2 autres étaient hospitalisés, dont 1 en réanimation. Une enquête visant à détecter d'autres pneumopathies sévères a été mise en œuvre : questionnaire adressé à 70 services de réanimation dont 18 en Auvergne et 52 en Rhône Alpes.

13 réponses nous sont parvenues, dont 12 négatives et 1 positive (cas déjà répertorié d'un SDRA ayant nécessité 8 jours d'hospitalisation en réanimation). Certaines réponses négatives étaient très argumentées (vérification auprès des médecins du SAMU et des urgences, consultation du DIM).

En conclusion, le pic de cas de siphonnage pendant cette période est incontestable. Le nombre de réponses à l'enquête est faible (<20%, sans relance) et ne permet pas de mettre en évidence une augmentation du nombre de cas graves. Nous disposons désormais d'un état des lieux qui nous permettra, en cas de récurrence, d'alerter les médias, de mettre en place rapidement une surveillance adaptée. Par ailleurs, nous avons identifié des interlocuteurs privilégiés, mais c'est peut être le retour d'enquête qui permettra vraiment d'améliorer ces contacts.

C. Rioufol, C. Pulce

Détournement d'usage de la kétamine

La kétamine est un anesthésique général utilisé en médecine humaine et vétérinaire. En France, elle est commercialisée depuis 1970.

Une étude effectuée en 1992 montrait que les déviations d'usage de la kétamine vers un usage récréatif en France semblaient limitées au milieu médical. Cependant, depuis ces dernières années, il semble que son détournement d'usage se développe. Ce principe actif a donc été classé en France comme stupéfiant le 8 août 1997.

À l'heure actuelle, le cadre classique de l'utilisation détournée de la kétamine est celui des « rave-parties » où les produits associés sont le plus souvent l'alcool, les amphétamines, l'ecstasy. Une enquête récente auprès de 900 personnes fréquentant les « espaces festifs techno » montre que 15 % d'entre elles déclarent avoir consommé au moins une fois de la kétamine. Dans ces milieux, elle est accessible sous forme de liquide incolore présenté sous différents conditionnements (ampoule), ou sous forme d'une poudre blanche.

Bien qu'elle soit le plus souvent sniffée, la kétamine est parfois consommée par voie orale ou en injection. Les doses administrées seraient de 50 mg en injection généralement intramusculaire, 60 à 100 mg lorsqu'elle est sniffée, et de 200 mg par voie orale.

Les effets recherchés débutent, quelques minutes après la prise, par des hallucinations visuelles et auditives. L'utilisateur s'allonge, ferme les yeux et entre « dans le monde de la kétamine ». Les effets durent 30 minutes environ mais peuvent persister 3 à 4 heures selon les doses. Le consommateur est en quête d'un état dissociatif profond, d'un état de retour à la genèse, d'une perte de son ego ou de retour à son ego, d'une réactivation des mémoires de l'enfance, d'une expérience de voyage extracorporel et d'une expérience de NDE (Near Death Experience). Mais s'il répète ses consommations, la fréquence des hallucinations et la profondeur de l'expérience s'atténuent, ce qui l'amène à augmenter les doses.

Lors des intoxications modérées qui ont été rapportées en cas d'abus, le tableau clinique peut comporter des signes neurologiques (vertiges, céphalées, hypertonie musculaire, akinésie transitoire, perte de connaissance), des signes digestifs

(nausées, vomissements), des signes cutanés, des signes oculaires (diplopie, nystagmus), des signes musculaires (mouvements toniques ou cloniques). Les signes psychiatriques (hallucinations, rêves désagréables, désorientation, confusion mentale, attaques de panique) peuvent être importants, quelquefois au premier plan au début et à la fin de l'intoxication. Dans les cas d'intoxications plus sévères, il existe un risque de convulsions, d'hypertension artérielle grave et d'arrêt respiratoire. Des décès par arrêt cardio-respiratoire ou œdème pulmonaire massif ont été rapportés avec la kétamine seule ou en association. En outre, son utilisation à long terme peut entraîner une incapacité de concentration, des hallucinations « flash-back », une révélation d'état psychotique sévère, une dépendance psychologique et une tolérance.

Ainsi, dans le cadre de la prise en charge d'une intoxication aiguë par la kétamine, il n'existe pas de spécificité diagnostique réelle. Le dosage du produit dans les milieux biologiques doit être demandé spécifiquement après avoir précisé les consommations du sujet. Une intervention médicale immédiate en réanimation est souvent nécessaire, avec un traitement symptomatique impliquant, selon les cas, une assistance respiratoire, des anticonvulsivants, des anti-hypertenseurs, des neuroleptiques et une prise en charge psychiatrique adaptée.

Le détournement d'usage de la kétamine est donc de plus en plus fréquent à l'étranger et maintenant en France. Aussi, l'attention des autorités et des professionnels de santé, ainsi que celle des usagers de drogues, doit être attirée sur les conséquences dramatiques possibles des intoxications impliquant ce produit. Leur prévention incombe en partie aux professionnels de santé utilisant ou chargés de la dispensation de spécialités pharmaceutiques à base de kétamine. Ainsi, les détournements d'emploi, et naturellement les vols, doivent être signalés immédiatement pour que les mesures adéquates de santé publique puissent être prises en temps utile.

N. Bernard

Risque d'AVC sous phénylpropanolamine (W. Kernan, N Engl J Med 2000 ; 343 : 1826-32)

L'étude Hemorrhagic Stroke Project (HSP) a été menée pour confirmer les notifications spontanées d'hémorragie cérébrale sous anorexigènes à base de phénylpropanolamine (PPA) chez la femme jeune, en début de traitement surtout. En France, cette indication n'existe pas : la PPA est largement utilisée comme vasoconstricteur dans le traitement des pathologies hivernales. Cette étude américaine cas témoin sur 4,5 ans inclut 702 patients jeunes hospitalisés pour hémorragie cérébrale, et 1376 témoins appariés sur la race, le sexe et l'âge par appel téléphonique aléatoire. Chez la femme, l'utilisation de PPA tous produits confondus et comme anorexigène durant les 2 semaines précédant l'hémorragie est associée à une augmentation du risque, avec des Odds Ratio (OR) respectifs de 1,98 (p=0,05), et de 16,58 (p=0,02), mais pas comme vasoconstricteur. Le risque semble accru en 1^{ère} utilisation (OR : 3,13 ; p=0,08). Indépendamment du sexe, le risque est augmenté pour la seule utilisation anorexigène (OR : 15,92; p=0,03). Les auteurs

concluent que la PPA comme anorexigène (et peut-être même comme vasoconstricteur) peut induire des hémorragies cérébrales chez la femme.

L'étude méthodologiquement exemplaire illustre les rapports entre pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie, de la génération d'hypothèse (signaux d'effets indésirables graves identifiés par les professionnels de santé dans une population ciblée), à la confirmation d'hypothèse (facteurs de risques comme la 1^{ère} utilisation) et la génération de nouvelles hypothèses (augmentation possible du risque comme vasoconstricteur). La fréquence d'utilisation de la PPA comme vasoconstricteur rendrait inacceptable un risque même modéré au vu des bénéfices modestes du produit : des études sont attendues pour valider ou infirmer cette hypothèse.

E. Van Ganse

MÉTHÉMOGLOBINÉMIES TOXIQUES

Hémoglobine et méthémoglobine

L'hémoglobine est une protéine capable de lier l'oxygène et qui le libère au niveau des tissus. La liaison de l'oxygène à l'hémoglobine conduit à la formation d'oxyhémoglobine dont le fer ferrique (Fe^{+++}) retourne à l'état ferreux lors de la libération d'oxygène. L'ion superoxyde (O_2^-) formé oxyde l'hémoglobine (Fe^{++}) en méthémoglobine (Fe^{+++}). On ne parle de méthémoglobinémie qu'au-delà de 1%. L'équilibre hémoglobine-méthémoglobine est étroitement contrôlé par :

- la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine par la méthémoglobine-réductase NADH-dépendante (ou NADH-diaphorase) et la méthémoglobine-réductase NADPH-dépendante (< 5%). On peut observer un déficit autosomique récessif en NADH-diaphorase avec une activité inférieure à 20% de la normale. Les homozygotes présentent une cyanose dès la naissance et survivent tant que la méthémoglobinémie ne dépasse pas 15-30%. Le traitement est uniquement palliatif. Les nouveau-nés ont une hypoactivité transitoire en NADH-diaphorase qui les rend plus sensibles vis-à-vis des agents méthémoglobinisants, mais qui disparaît en quelques jours.

- la réduction par des oxydants : glutathion et acide ascorbique, accessoirement.

Causes toxiques

De nombreuses substances exogènes peuvent provoquer une méthémoglobinémie :

- *Anesthésiques locaux* (benzocaïne, prilocaïne, lidocaïne, mépivacaïne). D'installation parfois brutale avec choc et coma, la méthémoglobinémie peut rapidement dépasser 50%. La plupart des cas concernent des nourrissons ou des nouveau-nés.

- *Antimalariques* : en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), la méthémoglobinémie est généralement associée à une hémolyse sévère.

- *Sulfamides antibactériens et sulfones* : les sulfamides sont méthémoglobinisants après biotransformation en dérivés hydroxylamines. Cette voie de biotransformation est accessoire et la méthémoglobinémie ne dépasse normalement pas 5%.

- *Aniline et dérivés* : ils ont été la principale cause de

méthémoglobinémie avant que leur emploi ne soit restreint et contrôlé. L'aniline est métabolisée en phénylhydroxylamine directement méthémoglobinisante. On a rapporté des intoxications liées au port de chaussures ou de vêtements teints avec des colorants dérivés de l'aniline ou dues à des crayons feutres indélébiles. Ces intoxications ne sont plus possibles actuellement en France en dehors de rares accidents en milieu professionnel.

- *Chlorates* : le chlorate de sodium est un herbicide non sélectif, responsable d'intoxications le plus souvent suicidaires. Le chlorate de potassium a la même toxicité. L'ion chlorate est puissamment oxydant et provoque une hémolyse massive. L'hémoglobine libérée est oxydée de façon irréversible en méthémoglobine. Les intoxications aiguës associent, après une période de latence de plusieurs heures parfois, des troubles digestifs intenses, une hyperthermie avec frissons, céphalées et douleurs lombaires, une anémie hémolytique aiguë avec cyanose gris ardoisée, non améliorée par l'oxygénothérapie, et une méthémoglobinémie pouvant atteindre 60 à 70 %. La conscience et l'état hémodynamique sont bien conservés au début. Le coma est l'apanage des formes suraiguës avec hypoxie cellulaire majeure et décès rapide. On note une acidose métabolique avec hyperkaliémie, une coagulation intravasculaire disséminée et une cytolysé hépatique modérée. Dans les 48 heures, s'installe une insuffisance rénale aiguë anurique dont l'évolution s'étend sur 2 à 4 semaines. Le bleu de méthylène est inefficace et l'exsanguino-transfusion le dernier recours.

- *Naphtalène* : composant historique des boules antimites (qui n'en contiennent plus depuis longtemps au profit du paradichlorobenzène), il peut provoquer une hémolyse avec méthémoglobinémie, particulièrement en cas de déficit en G6PD.

- *Nitrites* : ils sont directement oxydants pour l'hémoglobine. Les nitrites d'amyle, de butyle et d'isobutyle qui entrent dans la composition des "poppers", sont 2000 fois plus puissants que le nitrite de sodium utilisé pour conserver aux produits de charcuterie une couleur appétissante ; il est lui-même 300 fois plus actif que la trinitrine. Quelques cas de méthémoglobinémie due aux poppers ont été rapportés. Les méthémoglobinémies dues au nitrite de sodium sont rares mais souvent fatales ; elles sont liées à son utilisation inappropriée comme sel de table, laxatif (à la place du sulfate de sodium) ou

conservateur alimentaire.

- *Nitrates* : incapables d'oxyder l'hémoglobine en méthémoglobine, ils peuvent être transformés en nitrites par les bactéries de la flore intestinale. Chez le petit nourrisson, l'hypoacidité gastrique favorise cette transformation. Les premiers cas de méthémoglobinémie liée aux nitrates dans l'eau de boisson ont été décrits dans les années 40 dans le Minnesota. Dans les années 60, environ 2000 cas ont été rapportés, avec une mortalité de 8%, chez des nourrissons de moins de 3 mois ayant consommé des épinards (Allemagne) ou de la soupe de carotte (Alsace). Le cas le plus récent date de 1993 (Wisconsin).

La présence de nitrates dans l'eau est due essentiellement aux engrais et aux déchets organiques (ordures ménagères, abattoirs, distillerie). Certaines plantes (carottes, épinards, haricots verts) accumulent les nitrates. Les eaux superficielles ne doivent pas en contenir plus de 50 mg/l, les eaux souterraines 100 mg/l. On conseille de ne pas dépasser 25 mg/l chez la femme enceinte et le nourrisson. Selon la législation française, l'eau n'est plus potable lorsqu'elle en contient 100 mg/l.

- *Composés nitrés* : nitrobenzène (essence de Mirbane), dinitrobenzène, nitrophénol, dinitro-2,4-phénol, dinitro-4,6-orthocrésol, nitro-, dinitro- et trinitrotoluène. Leur pouvoir méthémoglobinisant s'explique soit par une augmentation de la libération d'oxygène par l'hémoglobine (d'où une auto-oxydation en méthémoglobine par formation d'ions superoxyde), soit par une biotransformation en métabolites méthémoglobinisants.

- *Polyphénols* : résorcinol, hydroquinone.

symptomatique, fonction de l'état clinique. Une évacuation digestive et/ou l'administration de charbon végétal activé pourront être envisagées en fonction du toxique incriminé et si le délai est compatible. Le traitement spécifique a une place importante :

- *Oxygénothérapie* : dès la suspicion d'une méthémoglobinémie toxique, l'administration d'oxygène pur normobare est essentielle pour améliorer l'apport d'oxygène jusqu'à correction de la cyanose ou intubation/ventilation assistée en fonction de l'état de conscience.

- *Bleu de méthylène* : agent réducteur permettant la transformation de la méthémoglobine en hémoglobine, c'est l'antidote de choix. On l'utilise chez les patients symptomatiques et dont la méthémoglobinémie atteint ou dépasse 30%. L'administration se fait par voie IV lente, à raison de 1 à 2 mg/kg (0,1 à 0,2 ml/kg d'une solution à 1%), éventuellement répétée au bout d'une heure. En raison de son élimination principalement urinaire, il doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale. Ses effets indésirables sont représentés par les nausées, vomissements, douleurs abdominales et les vertiges. A dose supérieure à 7-10 mg/kg, il est hémolysant et peut paradoxalement déclencher une méthémoglobinémie.

L'acide ascorbique n'a aucune efficacité démontrée.

L'exsanguino-transfusion doit parfois être envisagée (chlorate de sodium).

J. Descotes, F. Testud

Tableau clinique

Les capacités de transport de l'oxygène ne sont vraiment réduites que lorsque le pourcentage de méthémoglobine atteint 55 à 70%. Les signes cliniques sont parallèles au niveau de la méthémoglobinémie :

- 0-15% : aucun symptôme
- 15-20% : couleur brun chocolat du sang, cyanose
- 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

Diagnostic

Il repose sur l'anamnèse, la constatation d'une cyanose et le taux de méthémoglobine. Il faut différencier la méthémoglobinémie de la sulfhémoglobinémie, provoquée par les sulfamides et le sulfure d'hydrogène. Il faut également éliminer une méthémoglobinémie congénitale due à une anomalie de l'hémoglobine (hémoglobine M, hémoglobines instables) ou un déficit en méthémoglobine-réductases.

Traitement

Comme toujours en toxicologie, il est avant tout