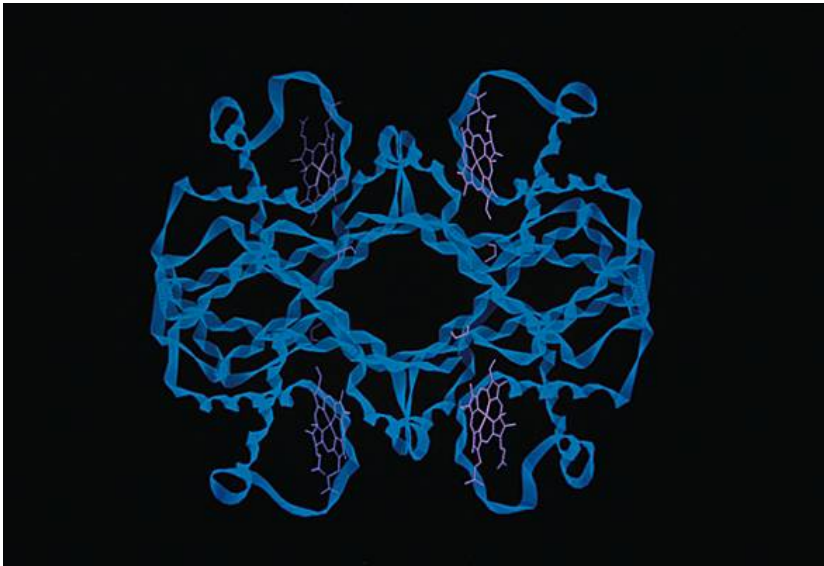


Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies

By Ayoub BENSACKHRIA - 17 avril, 2015



La **méthémoglobine** et la sulfhémoglobine sont des dérivés de l'hémoglobine responsables d'une cyanose liée à un dysfonctionnement dans le transport d'oxygène. Dans la méthémoglobine, l'oxydation de l'atome de fer de l'hème est à l'origine du spectre d'absorption caractéristique qui en permet le diagnostic.

Les molécules d'hème oxydées se distribuent au hasard dans le tétramère hémoglobinique, ce qui explique la présence dans l'érythrocyte de toutes les formes théoriquement possibles d'hybrides de valence.

Environ 3% de l'hémoglobine est oxydée quotidiennement en méthémoglobine, celle-ci est immédiatement réduite grâce à un système enzymatique reposant essentiellement sur l'activité de la cytochrome b5 réductase.

Sommaire [Afficher]

Rappels sur l'hémoglobine

L'hémoglobine est une chromoprotéine de poids moléculaire $PM=64,5$ K Daltons appartenant à la famille des protéines globulaires. La principale fonction est le transport du dioxygène dans l'organisme humain.

L'hémoglobine se trouve essentiellement à l'intérieur des érythrocytes à raison de 13,5 à 17,5 g/dl chez l'homme et 12,5 à 15,5 g/dl chez la femme – en grammes d'hémoglobine par dl de **sang** – ce qui est à l'origine de leur couleur rouge.

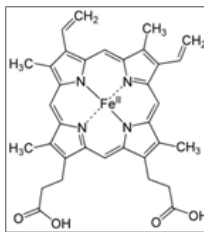
L'hémoglobine est formée de 2 parties principales : un pigment porphyrique appelé l'hème et une partie protéique appelée globine. On la symbolise par « Hb ». Une molécule d'hème est constituée d'un ion fer complexé par une porphyrine. La globine est formée de quatre chaînes dont 2 α et 2 non- α .

Chez l'adulte, les deux chaînes α sont composées de 141 acides aminés chacune et les deux chaînes β (non- α) de 146 acides aminés chacune (ce qui donne un total de 574 acides aminés pour l'hémoglobine). Chacune de ces chaînes est associée à un groupement prosthétique appelé l'hème.

Hème

Structure de l'hème

L'hème est un cofacteur qui contient un **métal** le fer, servant à accueillir un gaz diatomique (par exemple du dioxygène O_2) au centre d'un large anneau organique appelé porphyrine. Toutes les porphyrines ne contiennent pas nécessairement un atome de fer, mais la majorité des métalloprotéines qui contiennent des porphyrines ont en fait l'hème comme sous-unité prosthétique.



Structure de l'hème

Il existe 3 types d'hèmes biologiquement importants :

L'hème b est le type d'hème le plus commun. L'hémoglobine et la myoglobine sont des exemples de protéines qui contiennent de l'hème b. L'hème b n'a pas de liaison covalente avec l'apoprotéine, étant coordonné à celle-ci par son cation ferreux.

L'hème a diffère de l'hème b en ce que sa chaîne latérale méthyle en position 8 est oxydée en aldéhyde et que sa chaîne latérale vinyle en position 3 est remplacée par un terpénoïde. Comme l'hème b, l'hème a n'est pas lié par covalence avec l'apoprotéine. Un exemple de protéine contenant de l'hème a est la cytochrome c oxydase.

L'hème c diffère de l'hème b en ce que les deux chaînes latérales vinyle sont liées par covalence à la protéine elle-même. Le cytochrome c et le complexe bc1 sont des exemples de protéines qui contiennent de l'hème c.

D'une manière générale, le nom des cytochromes tend à refléter – mais pas strictement – le type d'hème qu'ils contiennent. Ainsi, le cytochrome a contient de l'hème a, le cytochrome c contient de l'hème c.

Tableau . Types d'hème

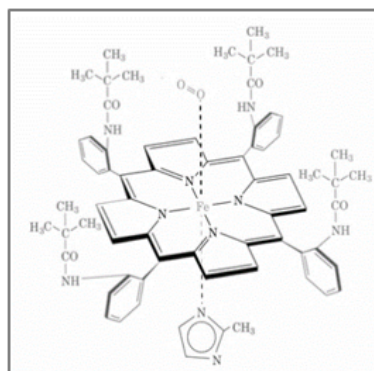
		Hème a	Hème b	Hème c	Hème o
N° CAS		18535-39-2	14875-96-8	26598-29-8	137397-56-9
PubChem		5288529	444097	444125	15719509
Formule brute		$C_{49}H_{62}FeN_4O_6$	$C_{34}H_{32}FeN_4O_4$	$C_{34}H_{36}FeN_4O_4S_2$	$C_{49}H_{58}FeN_4O_5$
Structure chimique 	Groupe fonctionnel en C ₃	-CHOH-CH ₂ -Far	-CH=CH ₂	-CH(cystéin-S-yl)CH ₃	-CHOH-CH ₂ -Far
	Groupe fonctionnel en C ₈	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂	-CH(cystéin-S-yl)CH ₃	-CH=CH ₂
	Groupe fonctionnel en C ₁₈	-CH=O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

Formes de l'hémoglobine normale

Il existe 3 formes d'hémoglobine normale :

- Hémoglobine A (95 – 99% de l'Hb de l'adulte) = $\alpha_2\beta_2$
- Hémoglobine A2 (1 – 3% de m'Hb de l'adulte) = $\alpha_2\delta_2$
- Hémoglobine F ou hémoglobine fœtale (0 – 2% chez l'adulte et 80 – 100% à la naissance) = $\alpha_2\gamma_2$

Le gène codant pour la globine γ est situé sur le chromosome 11, à peu de distance de celui codant pour la globine β .



L'hème dans l'oxyhémoglobine

Méthémoglobine

Lorsque l'atome de fer ferreux II de l'hémoglobine (ion Fe^{2+}) s'oxyde en fer ferrique III (ion Fe^{3+}) par un agent oxydant, on obtient la méthémoglobine. L'ion ferrique est incapable de transporter l'oxygène, qui ne peut de ce fait, être distribué aux tissus. À la différence de l'ion ferreux qui crée une liaison réversible avec la molécule de dioxygène parmi les 6 liaisons de coordination, permettant ainsi la libération de l'oxygène et l'oxygénation des tissus.

Dans le sang normal des traces de la méthémoglobine sont présentes 0.5 – 0.8% chez l'adulte, 1.5% chez le nouveau-né, 2% chez le prématuré. Ces petites quantités de méthémoglobine proviennent de la synthèse d'oxydants (H_2O_2) au cours du métabolisme normal.

On compte 3 types de méthémoglobinémies

Méthémoglobinémie acquise accidentelle

Elle est observée au cours des intoxications par les méthémoglobinisants. Dans ce cas les systèmes enzymatiques sont intacts, mais ils sont saturés.

Méthémoglobinémie congénitale récessive (héréditaire)

Elle est due à un déficit génétique en système enzymatique réducteur, ce qui entraîne une accumulation de la méthémoglobine formée au fur et à mesure.

Méthémoglobinémie congénitale dominante (HbM)

Elle est due à une anomalie de la méthémoglobine qui stocke sous forme oxydée l'atome de fer alors que les systèmes enzymatiques sont parfaitement fonctionnels, suite à des mutations au niveau de l'enchaînement des acides aminés de la globine. La méthémoglobine ne peut plus être réduite et cet état est irréversible.

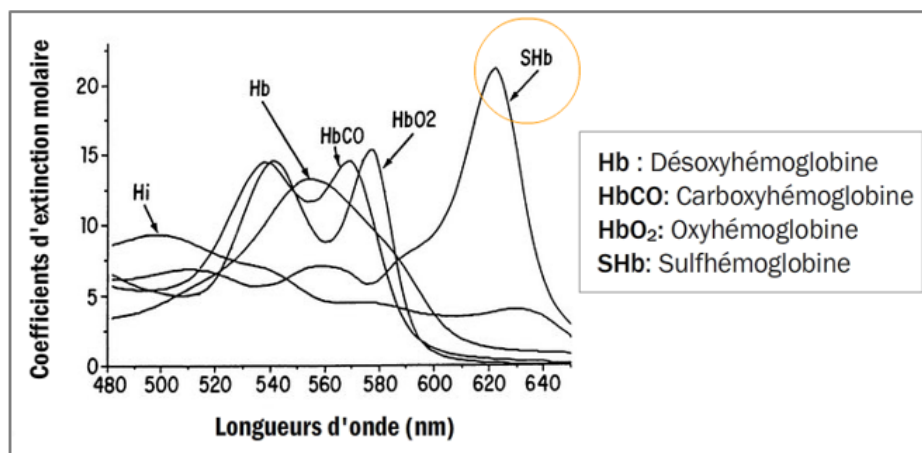
Propriétés physicochimiques de la méthémoglobine

La méthémoglobine possède deux maximum d'absorption : 500 et 632 nm. Le Fe^{3+} de la méthémoglobine réagit avec les ions CN^- pour donner de la cyanméthémoglobine qui possède un maximum d'absorption à 541 nm. Les propriétés spectrales de la méthémoglobine sont exploitées pour le dosage et le diagnostic des méthémoglobinémies.

Sulfhémoglobine

La sulfhémoglobine est l'un des dérivés de l'hémoglobine les plus anciennement connus. Elle a été décrite dès 1863 par Hoppe-Seyler, qui a observé que, sous l'effet de l'hydrogène sulfuré (H_2S), l'hémoglobine prenait une couleur verdâtre.

Dans la sulfhémoglobine, le fer de l'hème est bivalent et capable de transporter l'oxygène, mais avec une affinité 300 fois environ moindre que celle de l'hémoglobine. Il ne participe que de façon insignifiante aux échanges gazeux. Le spectre d'absorption de la sulfhémoglobine, qu'elle soit oxygénée ou désoxygénée présente une très forte absorption dans le rouge, autour de 620 nm.



Spectre d'absorption de la sulfhémoglobine

Berzofsky et al. expliquent que la sulfhémoglobine est formée par une réaction en deux temps, transformation en un dérivé plus oxydé la ferrylhémoglobine (HbFe^{4+}O) en présence du peroxyde d'hydrogène, puis, libération d'un hydroxyle par la ferrylhémoglobine et production de

la sulfhémoglobine (HbSFe^{2+}).

La sulfhémoglobine résulte d'une interaction d'addition irréversible. Contrairement à la méthémoglobine, elle ne saurait donc, tant in vivo qu'in vitro, retourner à l'état d'oxy- ou de désoxyhémoglobine, sa disparition s'accompagne obligatoirement de la disparition du globule rouge.

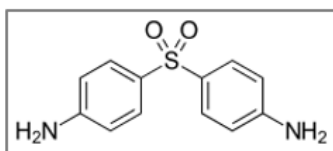
Sulfhémoglobinémie

La sulfhémoglobine est toujours d'origine toxique, elle s'observe essentiellement chez des sujets exposés à des agents oxydants et surtout les arylamines. Des sujets traités avec de l'acétaminophène présentaient des taux de sulfhémoglobine excédant celui de la méthémoglobine.

La dapsonsone

La dapsonsone, ou sulfone-mère, a été synthétisée pour la première fois par E. Fromm et J. Witmann en 1908. Elle est principalement connue pour son effet antilépreux (étant associée en trithérapie à la rifampicine et à la clofazimine) ainsi qu'antidermatique. Elle possède une activité bactériostatique (c'est-à-dire qu'elle empêche les bactéries de se multiplier, sans pour autant les tuer directement) contre *Mycobacterium leprae* (ou « bacille de Hansen ») permettant de stopper la lèpre et de limiter ses effets invalidants après 3 ans de **traitement** en moyenne.

La dapsonsone est également connue pour former méthémoglobine et sulfhémoglobine. Un Tableau 18. associant des problèmes intestinaux le plus souvent de type cyanose et constipation a été défini sous le terme de cyanose entérogène, il suit le plus souvent la prise d'un médicament oxydant.



Structure de la dapsonsone

Une sulfhémoglobinémie à 3% est équivalente à une méthémoglobinémie à 10%.

Mécanismes de réduction de la méthémoglobine

Dans le globule rouge normal, quatre mécanismes peuvent être mis en jeu pour maintenir le fer de l'hémoglobine à l'état ferreux (Fe^{2+}) ou réduire la méthémoglobine.

Les voies de réduction de la méthémoglobine sont enzymatiques et sont couplées aux mécanismes de la glycolyse érythrocytaire.

La réduction de la méthémoglobine nécessite l'apport d'hydrogène. Celui-ci est amené par les transporteurs d'hydrogène (NADP, NAD). Ils le reçoivent des réactions de déshydrogénation de la glycolyse, d'où l'importance du glucose comme donneur d'électrons.

Réduction de la méthémoglobine (schéma général)

Voie anaérobie NADH_2 -Dépendante (voie principale)

Le système NADH-cytochrome-b5-réductase ou MethHb-réductase-NADH-dépendante est la voie principale, liée à la glycolyse anaérobie de la réduction de la méthémoglobine in vivo.

La NADH-cytochrome-b5-réductase est une flavoprotéine dont le rôle immédiat est de réduire une hémoprotéine, le CYP b5. L'enzyme utilise les électrons du NADH pour réduire une forme soluble du cytochrome b5, ce dernier réduit à son tour le fer de la méthémoglobine de façon non enzymatique. Le CYP b5 est donc un intermédiaire physiologique indispensable pour la réductase, NADH, et la méthémoglobine.

Ce système NADH dépendant n'est pleinement efficace qu'avant l'âge de 4 mois, ce qui explique une plus grande sensibilité des nourrissons à l'effet des agents oxydants. L'absence de l'activité de ce système enzymatique est à l'origine d'une méthémoglobinémie congénitale, maladie héréditaire à transmission récessive autosomique.

Voie anaérobie NADH2 –Dépendante

Voie aérobie NADPH₂ – dépendante (voie potentielle ou accessoire)

Le système de la NADPH-méthémoglobine-réductase (diaphorase) à la différence de la voie principale NADH-dépendante, n'exerce qu'un rôle physiologique mineur dans la réduction de la MetHb, car cette dernière réaction requiert la présence d'un accepteur intermédiaire d'électrons qui n'existe pas dans l'organisme. Le bleu de méthylène va jouer ce rôle en thérapeutique.

Cette voie aboutit à la formation de pentoses et de NADP.

Le bleu de méthylène franchit la membrane érythrocytaire et est retenu par l'hématie contre le gradient de concentration. En présence de NADPH, le bleu de méthylène est alors réduit en leucobleu qui à son tour réduit la méthémoglobine.

Voie aérobie NADPH2 –dépendante

Ces processus nécessitent l'intégrité du globule rouge et du shunt pentoses. Ainsi, l'intoxication par les chlorates, le bleu de méthylène est le plus souvent inefficace : l'inactivation de la G6PD ainsi que des altérations de la membrane érythrocytaire provoquées par les chlorates expliquent cette inefficacité.

Le donneur d'électrons étant le NADPH, celui-ci étant produit par le shunt des pentoses, la présence de la G6PD est essentielle dans les déficits en G6PD, la réduction de la méthémoglobine n'est pas accélérée par le bleu de méthylène.

In vitro, l'acide ascorbique et le glutathion réduit réduisent directement, mais lentement la MetHb. Leur rôle dans la réduction de la méthémoglobine in vivo est probablement minime.

Cette voie est également inutile lors des intoxications des personnes ayant un déficit en G6PD.

Réduction par le glutathion

C'est une voie secondaire qui permet la réduction de 10 à 15 % de la MetHb physiologique. Elle est lente liée à la voie des pentoses. L'enzyme clé est la Glutathion réductase, le cofacteur de cette enzyme est la NADPH (glycolyse aérobie).

Réduction par le glutathion

Réduction par l'acide ascorbique

Voie secondaire, elle permet la réduction de moins de 15% de la MethHb physiologique. Elle est lente et insuffisante en présence d'une intoxication. Cette voie est liée à la voie des pentoses. Le Cofacteur : NADP. C'est le glutathion qui permet la réduction de l'acide ascorbique, qui à son tour réduit la methHb.

Réduction par l'acide ascorbique

Autres voies mineures

Le NADH, H^+ et NADPH, H^+ , la cystéine et l'ergothionéine ont également un rôle limité dans la réduction de la méthémoglobine.

18.6. Facteurs favorisant la formation de la méthémoglobine

La formation de la méthémoglobine peut être favorisée chez les nouveau-nés et les nourrissons car ils sont plus sensibles, en effet, la majeure partie de leur hébmoglobine est sous forme de HbF qui est deux fois plus oxydable que l'HbA. De plus, il existe un déficit enzymatique en diaphorase au niveau du globule rouge qui persiste jusqu'à 4 mois, ce qui explique la fréquence des intoxications accidentelles chez le nouveau-né et le nourrisson. Les sujets déficitaires en G6PD : car la formation de NADPH₂ est impossible. Cette formation est aussi favorisée chez les sujets présentant des troubles digestifs : gastrite, gastrectomie, les alcooliques : l'alcool provoque l'oxydation de l'hémoglobine et inhibe la voie NADPH₂ dépendante.

Principaux agents méthémoglobinisants

Les agents méthémoglobinisants sont classés de différentes manières. Ils peuvent être classés selon leur nature chimique, leur mode d'action, et selon l'origine de l'intoxication.

Classification selon la nature chimique

Composés minéraux

Nitrites NO_2^- : Agissent en tant que tels ou proviennent de la réduction des nitrates NO_3^- par les bactéries de la flore intestinale. Origine : engrais, eaux polluées, additifs alimentaires. DL₅₀ : 100 mg/kg pour l'homme.

Chlorates : elles sont trouvées dans les allumettes, teintures et colorants, herbicides. Le chlorate de sodium est un herbicide responsable des intoxications le plus souvent suicidaires. L'ion chlorate est puissamment oxydant et provoque une hémolyse massive. L'hémoglobine libérée

est oxydée de façon irréversible en méthémoglobine. DL₅₀ : 10-15 g pour l'homme.

Les intoxications aiguës surviennent après une période de latence de plusieurs heures parfois.

Permanganate de potassium KMnO₄ : DL₅₀ : 10-20 g pour l'homme. Origine : antiseptique dermatologique.

Composés organiques

Dérivés aminés aromatiques : ceux sont des dérivés de l'**aniline**. Ils proviennent des médicaments (phénacétine, benzocaïne), des produits **industriels** (aniline, colorants, toluidine), des produits ménagers (trichlorocarbanilide).

Mécanisme d'action toxique : les dérivés aminés aromatiques agissent après bioactivation par oxydation hépatique. La phénylhydroxylamine (hydroxyaniline) agent méthémoglobinisant réagit avec l'hémoglobine et l'oxygène O₂ et donne la méthémoglobine et le nitrosobenzène.

Dérivés nitrés du toluène : proviennent de l'industrie des explosifs et des teintures, leur métabolite actif, la phénylhydroxylamine possède une action toxique sur le système nerveux central et le foie.

Trinitroglycérine : c'est un explosif, vasodilatateur coronarien.

Autres dérivés organiques : Naphtalène obtenu par synthèse organique, c'est un insecticide. P- dichlorobenzène : désodorisant et antimitose.

Sulfones : antilépreux. Sulfamides.

Selon le mode d'action

Cette classification divise les méthémoglobinisants en deux classes : Substances susceptibles d'oxyder l'hémoglobine par action directe telles que les ferricyanures, cuivre, peroxyde d'hydrogène, hydroxylamine, chlorates et les Substances exigeant une transformation biochimique telles que l'aniline, la sulfanilamide.

Classification selon l'origine de l'intoxication

Médicamenteuse : sulfamides, primaquine. Alimentaire : nitrates, nitrites. Professionnelle : aniline, toluidine, naphtalène.

Effets toxiques des méthémoglobinisants

Effets des méthémoglobinisants

Formation de la méthémoglobine MetHb par oxydation de l'hémoglobine. Lyse membranaire par peroxydation lipidique. Formation de corps de Heinz et Lyse cellulaire suite à la dénaturation et précipitation de l'hémoglobine. L'hémolyse est souvent associée à une méthémoglobinurie. L'oxydation du fer de l'hémoglobine en fer ferrique (ion Fe³⁺) permet à ce dernier d'établir six liaisons de coordination dont quatre avec le noyau tétrapyrole, une avec une histidine de la globine et une avec H₂O. La liaison avec l'oxygène est impossible. En outre, il y a lieu d'une oxydation du fer et une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est déplacée, il y aura donc diminution du relargage de l'oxygène d'où l'hypoxie.

Conséquences de la présence de la MetHb dans le sang

La méthémoglobine est un pigment brun chocolat, lorsque elle est libre dans le plasma suite à une hémolyse, elle perd facilement son hème qui se fixe sur l'albumine pour donner la méthémalbumine qui donne une coloration noire au plasma.

Symptomatologie

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 du traitement.

Diagnostic et traitement

Le diagnostic repose essentiellement sur l'anamnèse, la constatation d'une cyanose et le taux de la méthémoglobine. L'aspect brun chocolat et épais du sang recueilli pour les examens biologiques est très évocateur. On peut, à l'hôpital au lit du malade, faire barboter de l'oxygène pur dans le sang ; celui-ci garde sa couleur.

Lorsqu'on ne dispose pas de source d'oxygène, on peut prélever 1 ml de sang dans une seringue de 10 ml. On remplit le reste de la seringue avec de l'air. On obture et on secoue énergiquement pendant une minute. Si le sang garde sa couleur chocolat, il existe une méthémoglobinémie.

L'étude des gaz du sang s'avère normale.

Diagnostic différentiel

C'est le problème du diagnostic d'une cyanose généralisée. En période néonatale, le pédiatre est orienté vers une cardiopathie congénitale (transposition des gros vaisseaux), une pathologie respiratoire ou une cause neurologique (méningite, hématome).

L'absence de signe clinique associé est un argument de valeur sauf lorsque le taux de méthémoglobine est élevé et s'accompagne de symptômes d'hypoxie (essoufflement, douleurs thoraciques).

Traitement

Traitement symptomatique : Il se base sur l'oxygénothérapie et le maintien des fonctions vitales. Les **benzodiazépines** sont administrées en cas de convulsions par exemple.

Traitement évacuateur : En cas de projection, la décontamination cutanée est faite par lavage abondant à l'eau et au savon. En cas d'ingestion, on procède à un lavage gastrique purgatif et vomitif. En cas d'exposition aux poussières, on procède au nettoyage des téguments, et une irrigation nasale.

Traitement spécifique : par le moyen d'antidotes. Le bleu de méthylène (BM) sous sa forme réduite BM réduit (leucobléu) est un donneur d'électrons, il provoque la réduction de la MetHb par la diaphorase et le GSH. L'utilisation doit être avec précaution, car il est lui-même méthémoglobinisant. Ce traitement est indiqué en cas de méthémoglobinémies supérieures à 30%. Il est cependant contre-indiqué d'administrer du bleu de méthylène en cas de déficit en G6PD. Chez l'adulte, l'administration est faite par IV lente d'une solution BM à 1% : 1 à 2 mg/Kg tant que le taux de méthHb n'est pas redescendu au-dessous de 10% ou plus.

En raison de son élimination principalement urinaire, il doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale.

Les effets indésirables du bleu de méthylène sont principalement des nausées, vomissements, douleurs abdominales, vertiges. À des **doses** supérieures à 7-10 mg/kg, il est hémolysant et peut déclencher paradoxalement une méthémoglobinémie.

L'acide ascorbique est moins actif, il agit plus lentement que le BM, plus inoffensif, il est indiqué en cas de méthémoglobinémies légères, administré à une **dose** de 0,5 g en IV puis 1 g toutes les 3 heures jusqu'à disparition des symptômes (l'administration est faite per os s'il y a déficit enzymatique).

Traitement épurateur : si la méthémoglobinémie ne répond pas au traitement, il faut instaurer alors une exsanguino-transfusion.

Note : En présence d'hémoglobinoïde M aucun traitement n'est connu pour l'instant.

Analyse

Le dosage de la méthémoglobinémie se fait dans sang prélevé sous anticoagulant. Le NaF est proscrit, car il conduit à la formation de fluorométhHb responsable des erreurs analytiques.

Méthodes de spectrophotométrie visible (techniques manuelles)

Méthode de Kaplan

Le principe est basé sur le fait que la MetHb et HbO₂ ont 2 maximums d'absorption différents. On effectue 2 mesures : à 525 nm, l'HbO₂ et MetHb absorbent de la même façon. À 577 nm : la plus grande différence. Le rapport de densité optique $DO_{577\text{ nm}} / DO_{525\text{ nm}}$ est calculé, il représente le taux de la MetHb.

Absorbance de l'oxyhémoglobine et de la méthémoglobine

Méthode d'Evelyn-Malloy

Le principe du dosage de la méthémoglobinémie repose sur la mesure de l'absorption optique à 620 nm d'une dilution sanguine avant et après la transformation totale de l'hémoglobine en metHb et cyanméthémoglobine.

Les valeurs normales sont inférieures à 2%. Les techniques utilisées doivent permettre de détecter au moins 2 % de méthémoglobine avec une imprécision inférieure à 1 % sur le résultat. L'interprétation du résultat doit tenir compte le traitement antidote éventuellement mis en œuvre avant le prélèvement, le conditionnement de l'échantillon (certains bouchons relarguent des substances méthémoglobinisantes, la durée et des conditions de conservation de l'échantillon, la méthémoglobine peut se former lors du vieillissement de l'échantillon), l'état de l'échantillon à analyser (faire attention au sang putréfié).

Techniques automatisées

Plusieurs laboratoires utilisent des techniques de mesure automatisées mises en œuvre sur des CO-oxymètres. Le CO-oxymètre est un appareil multilongueur d'onde qui mesure de façon exacte et précise les 5 formes d'hémoglobine (oxyhémoglobine, déoxyhémoglobine, carboxyhémoglobine, méthémoglobine et sulfhémoglobine) éventuellement présentes en concentrations significatives dans un échantillon sanguin ; le taux de méthémoglobine est rendu en pourcentage par rapport à l'hémoglobine totale.

Bibliographie

- Robert R. Lauwerys; Robert Lauwerys (2007). **Toxicologie** industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson. pp. 57–58. ISBN 978-2-294-01418-5.
- Henri Bertin Sans (19 February 2018). Études sur la Méthémoglobine (Classic Reprint). Fb&c Limited. ISBN 978-0-656-95444-5.
- Claire Mathiot (1974). Sulfhémoglobine et méthémoglobine toxiques: à propos de 4 cas.
- Silvia Shardonofsky (1996). Caractérisation de l'effet méthémoglobinisant et de la **toxicocinétique** de la 3,5-xyldine chez le rat [microforme]. Thèse (M.Sc.)—Université de Montréal

 PDF Export

Comments

0 comments

Ayoub BENSAXHRIA

<https://www.analyticaltoxicology.com>

Spécialiste en Toxicologie | [Ayoub Bensakhria on ResearchGate](#)



FOLLOW US ON INSTAGRAM

[@ANALYTICALTOXICOLOGY](#)

