

Pathologie rare nécessitant un traitement particulier

Un teint gris-bleu ardoise, du sang brun et des urines bleues

Emilie Gasser^{a*}, médecin diplômée; Lars De Groote^{b*}, médecin diplômé; Dr méd. Julien Ombelli^a^a Service de médecine interne, Établissements Hospitaliers du Nord Vaudois EHN, Yverdon-les-Bains; ^b Service des urgences, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Brugmann, Bruxelles, Belgique

* Co-premiers auteurs

Description du cas

Un patient de 25 ans, connu pour un trouble schizophréniforme, vivant en institution, est amené aux urgences en raison d'une cyanose centrale et d'une dyspnée constatée par son infirmière lorsque celui-ci revient d'une soirée entre amis. L'anamnèse est très limitée car le patient maintient n'avoir pris aucune substance. Il se sent dyspnéique et vertigineux.

À son admission, le patient est apyrétique, la fréquence cardiaque est régulière à 110 bpm, la tension artérielle est à 100/60 mm Hg, la saturation à l'air ambiant est à 88% et la fréquence respiratoire est à 22/min. L'examen clinique révèle une cyanose centrale d'une couleur gris-bleu ardoise persistante malgré l'oxygénothérapie initiée par l'infirmier de tri. L'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale sans autres particularités.

Question 1

À ce stade, quel est le prochain examen para-clinique pertinent à réaliser?

- a) Un bilan électrolytique complet
- b) Une radiographie du thorax
- c) Une gazométrie
- d) Un angio-CT pulmonaire avec protocole embolie pulmonaire
- e) Des tests hépatiques

La gazométrie est l'examen à privilégier devant une dyspnée et une cyanose ne répondant pas à l'oxygénothérapie. Les résultats de la gazométrie sont: pH 7,43, pO₂ 76,5 mm Hg, pCO₂ 37,5 mm Hg, HCO₃⁻ 24 mmol/l, excès de base 0,8 mmol/l, hémoglobine 130 mmol/l, carboxy-hémoglobine <0,3, méthémoglobine (MetHb) 26% et saturation fonctionnelle 74,9%.

Un taux de MetHb à 26% ainsi qu'une hypoxémie attire notre attention. Étrangement la saturation en oxygène mesurée dans la gazométrie est nettement inférieure à celle que nous retrouvons lors de la mesure de l'oxymétrie de pouls au tri. En effet, l'oxymétrie de pouls

analyse seulement l'oxyhémoglobine et l'hémoglobine réduite alors que la plupart des appareils de gazométrie utilisent la spectrophotométrie. Cette seconde technique inclut plusieurs longueurs d'ondes et permet d'avoir la mesure exacte de la valeur de saturation fonctionnelle et les taux des différents types d'hémoglobine (oxyhémoglobine, hémoglobine réduite, carboxyhémoglobine et MetHb) [1, 8]. Ainsi la présence d'un autre type d'hémoglobine tel que la MetHb se traduit à l'oxymétrie de pouls par une valeur faussement rassurante, comme nous avons pu le constater chez notre patient.

Le tableau 1 donne un aperçu des diagnostics différentiels d'une cyanose centrale chez l'adulte et leurs données épidémiologiques.

Question 2

L'infirmier réalise une prise de sang et remarque que le sang prélevé a une couleur «chocolat». À votre avis quelle en est la raison?

- a) Il a pris des mauvais tubes d'analyse.
- b) Le sang a coagulé très rapidement dans les tubes.
- c) Le patient doit certainement prendre une médication influençant la couleur du sang.
- d) Le sang a subi un processus d'oxydation.
- e) La couleur du sang est probablement en lien avec l'ethnie du patient.

Dans la MetHb, la configuration de l'hème diffère suite à une oxydation et passe d'un état ferreux (Fe²⁺) à ferrique (Fe³⁺). L'hème ferrique de la MetHb étant incapable de lier l'oxygène, si la concentration de MetHb dépasse 15–20%, une anémie fonctionnelle apparaît et le sang prend une couleur «chocolat». On parle alors de méthémoglobinémie acquise. Il faut savoir qu'un sang normal contient de la MetHb en quantité minime chez l'adulte (0,5–0,8%), celle-ci est réduite en hémoglobine grâce à l'enzyme cytochrome b₅ réductase. Lors d'expositions à des agents oxydants, le pouvoir de réduction de cette enzyme peut être dépassé.

Dans le cas de la méthémoglobinémie congénitale, la cytochrome b₅ réductase est manquante.

Peu d'autres étiologies au sang de couleur foncée sont possibles. Nous pouvons mentionner l'hypoxie sévère et la sulfhémoglobinémie [2]. La sulfhémoglobinémie est causée par le sulfure d'hydrogène retrouvé dans certaines infections bactériennes ou métabolites de médicaments, conduisant à une hémoglobine sulfatée.

Outre sa coloration atypique, les résultats de la prise de sang montrent un bilan de base dans la norme.

Question 3

Quelle est l'étiologie la plus probable de la méthémoglobinémie de notre patient?

- a) Inhalation de monoxyde de carbone
- b) Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)
- c) Intoxication aux poppers
- d) Intoxication aux antidépresseurs tricycliques
- e) Consommation chronique de cannabis

Notre patient admet avoir mis du poppers dans le liquide de sa cigarette électronique. Les autres propositions ne provoquent pas de méthémoglobinémie [3, 4].

Les poppers sont des nitrites d'amyle qui agissent comme des vasodilatateurs producteurs de monoxyde d'azote. Synthétisés pour la première fois en 1844, les poppers sont initialement commercialisés à usage médical en raison de leur intérêt pour la levée des spasmes coronariens, avant d'être remplacés plus tard par la trinitrine. Les poppers continuent de circuler dans le milieu homosexuel pour leurs effets myorelaxants et aphrodisiaques. Ils se présentent comme un liquide à inhaler contenu dans des petites bouteilles, qui font «pop» lorsqu'on les ouvre, d'où le nom de poppers. Ces nitrites ont également des propriétés euphorisantes, avec un succès certain dans le milieu de la nuit.

Lors d'une intoxication aux poppers, le nitrite d'amyle, un oxydant, va engendrer une

Tableau 1: Diagnostics différentiels des cyanoses centrales chez l'adulte [11]

Diagnostics différentiels des cyanoses centrales chez l'adulte		Données épidémiologiques
Majoration de l'hémoglobine réduite		
Respiratoire	Obstruction des voies aériennes (épiglottite, phlegmon, abcès, corps étranger, œdème de Quincke, inhalation de fumée, goitre...)	Prévalence très variable dans cette catégorie allant de l'épiglottite qui survient rarement: 1/1 000 000 d'habitant-e-s par an [12] à l'inhalation de corps étranger qui augmente avec l'âge, surtout à partir de 70 ans (on estime que 30–40% des personnes âgées présentent des difficultés pour déglutir.
	Pathologies parenchymateuses et interstitielles (Pneumonie,...)	En Suisse, l'incidence annuelle de la pneumonie communautaire est estimée à 5–11 cas/1000 habitant-e-s [13].
	Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	En Suisse, 8% des personnes >70 ans ont une obstruction aux fonctions pulmonaires (15% des hommes et 3% des femmes) [14].
	Asthme	En Suisse, l'asthme touche 6,9% des adultes, soit environ 500 000 individus [15].
	Fibrose pulmonaire	En Suisse, sa prévalence est de 13–20 pour 100 000 habitant-e-s [16].
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	Durant l'étude de cohortes prospectives LUNG SAFE (459 unités de soins intensifs (USI) de 50 pays sur 5 continents): 10,4% de tous les patientes et patients admis à l'USI et 23,4% de ceux ayant eu besoin de ventilation mécanique étaient atteints d'un SDRA [17].
	Embolie pulmonaire	La maladie thromboembolique veineuse avec ses deux facettes, la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est fréquente dans la population générale avec une incidence de 0,75–2,69‰ [18].
	Hypertension pulmonaire	En Suisse, en 2004, la prévalence de l'hypertension pulmonaire de toutes étiologies était estimée environ à 25 patientes et patients par millions d'habitants adultes [19].
Cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque, choc hypovolémique et circulatoire	En Suisse, l'insuffisance cardiaque touche environ 200 000 personnes, dont 80% ont plus de 65 ans [20].
	Cardiopathies congénitales cyanogènes de l'adulte (tétralogie de Fallot, syndrome de Eisenmenger,...)	La prévalence globale des cardiopathies congénitales chez l'adulte se situe entre 2,8/1000 et 4,9/1000 [21].
Pathologie veineuse	Syndrome de veine cave supérieure	3–20% des patientes et patients atteints d'un cancer au niveau thoracique développent une obstruction de la veine cave supérieure [22].
Pression partielle d'oxygène inspirée basse	Altitude (>3500 m)	3–10 % des individus passant plus de 2 nuits à des altitudes >3500 m [23].
Majoration de l'hémoglobine altérée		
Méthémoglobinémie acquise (>30 g/l)	Primaquine, benzocaïne, lidocaïne, nitrites, nitroglycérine, dapsone,...	La plupart des cas de méthémoglobinémie acquise est due à une exposition accidentelle à un agent chimique ou l'utilisation d'un anesthésique local. Une étude unicentrique sur 30 000 cas montre que lors d'une échocardiographie transoesophagienne, l'incidence de méthémoglobinémie est de 0,067%. Une revue systématique des cas révèle que dans les cas de méthémoglobinémie liée à un anesthésique local, la benzocaïne est retrouvée dans les 2/3 des cas [24].
Sulfhémoglobinémie (>5 g/l)	Prise de sulfites	Plus rare que les cas de méthémoglobinémie acquise.

réaction d'oxydation de l'hémoglobine en MetHb (voir fig. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne)

Ce processus peut également se produire lors de l'ingestion d'autres sources de produits oxydants exogènes, multiples dans notre quotidien comme: la dapsone, la benzocaïne, la quinine, certains engrais et nitrates alimentaire, etc.

Selon un sondage mené par Infodrog Suisse en 2020, durant la pandémie de COVID-19, 10,7% des personnes consommant des drogues de manière récréative ont pris des poppers au cours de la dernière année [9].

La possession de poppers est autorisée en Suisse car n'engendrant pas de dépendance, ils ne sont donc pas considérés comme des stupéfiants. Ils sont par contre soumis à la loi sur les médicaments; la vente ou le commerce de poppers sans une autorisation spécifique (ordonnance médicale) est donc interdite. Les poppers sont alors une médication dont le but premier est détourné à d'autres fins.

Cette substance est relativement facile à se procurer en Suisse. L'exemple en est le site internet Poppers-online.ch [10] qui continue à vendre des poppers comme «nettoyant pour le cuir». Le site précise qu'il en est de la responsa-

bilité du consommateur de décider à quelle fréquence il utilise leur produit pour nettoyer son cuir.

Question 4

Selon vous, quels sont les signes et symptômes qui se sont pas retrouvés dans une intoxication à la MetHb?

a) Asthénie
b) Syncope
c) Convulsions
d) Troubles du rythme
e) Tous peuvent être retrouvés dans une intoxication à la MetHb

Tableau 2: Clinique possible selon le taux de méthémoglobininémie

Taux de méthémoglobininémie (%)	Clinique
0–15	Pas de symptômes
16–20	Cyanose gris-bleue, sang de couleur chocolat
21–45	Asthénie, dyspnée, vertiges, céphalées
46–55	Conscience altérée
56–70	Arythmies, convulsions, coma
>70	Peut évoluer vers la mort si pas de traitement

Tous ces signes et symptômes peuvent être retrouvés selon la gravité de l'intoxication. Le tableau 2 résume la clinique possible selon le taux de méthémoglobininémie [7].

Question 5

Quelle proposition n'entre pas dans le traitement d'une intoxication à la MetHb?

- a) Bleu de méthylène
- b) Injections d'acide ascorbique (vitamine C)
- c) Exsanguino-transfusion
- d) Oxygénothérapie au masque à réserve
- e) Acide folique

L'oxygénothérapie au masque à réserve est le traitement de première ligne dans une intoxication à la MetHb. Chez les patientes et patients avec une MetHb <20%, une oxygénothérapie avec une surveillance clinique et gazométrique peut suffire.

Si la MetHb est >30% chez les patientes et patients asymptomatiques ou >20% chez ceux qui sont symptomatiques, une perfusion de bleu de méthylène en solution à 1% est le traitement de première intention au dosage de 2mg/kg en intraveineux en 15 minutes dilué dans du glucose de 5% [5]. Le bleu de méthylène agit en activant un des mécanismes intra-érythrocytaires de réduction de la MetHb qui va inverser l'effet oxydant des nitrites d'amyls. Il s'agit de la voie accessoire NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) dépendante. Cette voie n'existe pas chez les patientes et patients déficients en G6PD. Ce traitement sera donc inefficace chez des patientes et patients avec cette anomalie génétique. L'insuffisance rénale est une autre contre-indication au traitement par bleu de méthylène qui est éliminé par la voie rénale (les urines sont bleues!). La cyanose doit régresser dans l'heure. Il est nécessaire de répéter les mesures de la MetHb par gazométries successives. Le traitement est renouvelable si la méthémoglobininémie persiste à >30%. La prudence est de mise lors de traitements à des dosages de plus

de 7 mg/kg car cela peut augmenter de façon paradoxale la méthémoglobininémie.

Chez les personnes avec un déficit en G6PD [4], les injections d'acide ascorbique 100–500 mg/kg/j en quatre injections par jour peuvent être une alternative aux propriétés réductrices, sachant que l'effet débute plus lentement.

Une exsanguino-transfusion peut être considérée comme traitement de dernier recours chez les patientes et patients ayant une intoxication sévère à la MetHb, une hémolyse ou ayant des contre-indications aux autres alternatives [7].

L'acide folique n'a pas d'efficacité dans le traitement de la méthémoglobininémie.

Discussion

Le diagnostic d'intoxication à la MetHb – une urgence toxicologique pouvant menacer le pronostic vital – est un diagnostic clinique et biologique. La gazométrie permet de poser le diagnostic, d'estimer la sévérité de l'atteinte et d'orienter vers le traitement nécessaire.

C'est un diagnostic à évoquer lorsqu'une personne se présente avec une cyanose atypique, réfractaire à l'oxygénothérapie ainsi qu'une dyspnée avec une saturation à l'oxymétrie de pouls faussement rassurante par rapport à la gazométrie.

Concernant notre patient, en raison de sa symptomatologie ainsi que de son taux élevé de MetHb et de l'absence de contre-indications, un traitement de perfusion de bleu de méthylène est initié avec une évolution favorable. En effet, la gazométrie de contrôle montre: pH 7,38, pO₂ 93,6 mm Hg, pCO₂ 42 mm Hg, HCO₃⁻ 24 mmol/l, excès de base -0,2, Hb 128 mmol/l, MetHb 1,6%, SaO₂ 93%.

Le patient bénéficiera de conseils de prévention sur l'utilisation de telles substances lors d'activités récréatives.

Réponses

Question 1: c. Question 2: d. Question 3: c. Question 4: e. Question 5: e.

Correspondance

Emilie Gasser
Service de médecine interne
Etablissements Hospitaliers du Nord Vaudois
Rue de Plaisance 2
CH-1400 Yverdon-les-Bains
emiliegasser7[at]gmail.com

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.
L'annexe est disponible sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09167>.

Références recommandées

- 1 Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*. 1989;70(1):112–7.
- 2 Rangan A, Savedra ME, Dergam-Larson C, Swanson KC, Szuberski J, Go RS, et al. Interpreting sulfhemoglobin and methemoglobin in patients with cyanosis: An overview of patients with M-hemoglobin variants. *Int J Lab Hematol*. 2021 Aug;43(4):837–44.
- 3 Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinemia. *Treatment issues*. *Drug Saf*. 1996;14(6):394–405.
- 4 UpToDate [Internet]. Glader B. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. In: Schrier SL, et al. (eds.). UpToDate. Waltham, MA [cited 2018 Sept. 11]. Available from: <http://www.uptodate.com>
- 5 Centre Antipoisons belge [Internet]. Bruxelles: Agents méthémoglobinisants: Bleu de méthylène (Metiblo®, Methylthionium Chloride Proveblue®) [cited 2023 August 13]. Available from: <https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/intoxications-aigu-s-et-antidot-17>
- 6 Elgendy F, Rio-Pertuz GD, Nguyen D, Payne D. «Popper» induced methemoglobinemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022 Feb 2;35(3):385–386.

**Références**

L'annexe et la liste complète des références sont disponibles en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.00000>.



Emilie Gasser
Service de médecine interne,
Établissements Hospitaliers du Nord
Vaudois EHN, Yverdon-les-Bains



Lars De Groot, dipl. Arzt
Service des urgences, Centre Hospitalier
Universitaire (CHU) Brugmann,
Bruxelles, Belgique