

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Syndrome du bébé bleu : la vérité cachée au fond du puits

J. PIAZZA (1), C. DOUIN (2), L. BODSON (3), A. GHUYSEN (4), V. D'ORIO (5)

Résumé : La méthémoglobinémie est une pathologie rare touchant préférentiellement les enfants. Son issue peut être fatale si elle n'est pas identifiée, alors qu'elle peut être reconnue précocement par des moyens diagnostiques simples. Nous rapportons le cas d'un enfant de 14 mois ayant présenté un tableau de cyanose brutale résultant d'une méthémoglobinémie aiguë. L'enquête étiologique minutieuse menée par la suite a permis d'objectiver une intoxication par un excès de nitrates contenus dans l'eau de source qui avait été utilisée pour la préparation des repas au domicile familial.

MOTS-CLÉS : Méthémoglobinémie - Cyanose - Nitrites - Nitrates - Bleu de méthylène

BLUE BABY SYNDROME : THE SOURCE OF THE TRUTH
SUMMARY : Methemoglobinemia is a rare disorder preferentially affecting children. The outcome may be dramatic when the disorder remains unidentified, however early recognition using unspecific exams allows prompt therapy. We report the case of a 14 month old baby who presented with a sudden access of cyanosis resulting from acute methemoglobinemia. Careful investigation identified contamination of familial food by an excess of nitrates related to the use of well water from rural location.

KEYWORDS : Methemoglobinemia - Cyanosis - Nitrites - Nitrates - Methylene blue

INTRODUCTION

La protection des systèmes biologiques vis-à-vis des agents oxydants est un impératif vital. Au-delà d'un certain degré d'oxydation spontané, les systèmes enzymatiques et les composants structuraux cellulaires se trouvent parfois exposés à un niveau d'oxydation plus élevée en présence d'oxydants exogènes. Ainsi, l'hémoglobine est transformée en méthémoglobine lorsqu'un de ses atomes de fer perd un électron au profit d'un oxydant, passant du stade de fer ferreux (Fe^{2+}) à l'état de fer ferrique (Fe^{3+}), ce qui altère notablement ses propriétés de transport de l'oxygène. En pathologie, la survenue d'une oxydation anormale de l'hémoglobine est très rarement rencontrée en présence d'une affection congénitale. En effet, la source la plus fréquente de stress oxydatif réside dans l'exposition à des agents oxydants environnementaux, toxiques ou médicamenteux. Dans ces conditions, divers symptômes témoignant de l'hypoxie cellulaire engendrent un tableau clinique parfois sévère, dont une cyanose majeure en dépit de l'absence de stigmates apparents d'affection cardiovasculaire. Il s'agit alors d'un véritable défi pour le clinicien, confronté à la nécessité d'en reconnaître rapidement l'étiologie, au risque de voir l'affection s'avérer fatale.

CAS CLINIQUE

Nous rapportons l'histoire d'un jeune patient de 14 mois développant soudainement une cyanose isolée, sans dyspnée associée, alors qu'il accompagnait sa famille lors d'une visite dans notre hôpital. Ses antécédents comportent une prématurité et des épisodes de rhinopharyngite à répétition. L'examen clinique d'admission objectivait une cyanose majeure, avec une coloration bleue «lavande» des téguments. La fréquence cardiaque était mesurée à 200 battements par minute et la pression artérielle était dans les limites de la normale. Malgré une certaine polypnée, la saturation artérielle en oxygène, mesurée par oxymétrie de pouls, était de 86%, sous une oxygénothérapie par masque à haute concentration. Le patient était apyrétique et l'auscultation cardio-pulmonaire sans particularité. Il n'y avait pas d'éruption cutanée ou de pétéchies accompagnant la cyanose. La gazométrie réalisée attirait l'attention, car le sang présentait une coloration inhabituelle, brun foncé, chocolat. La pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) mesurée sur ce prélèvement était de 138 mmHg avec un taux d'oxyhémoglobine à 60%, mais une méthémoglobinémie s'élevant à 39,2%. Le taux de lactate était également majoré à 458 mg/l. Une radiographie thoracique a été prescrite, ne mettant pas en évidence de pathologie cardio-pulmonaire associée. D'emblée, un traitement par infusion intraveineuse de bleu de méthylène était initié à la dose de 2 mg/kg en trente minutes, permettant d'obtenir une amélioration rapide de la situation, avec résolution complète de la cyanose. L'enquête anamnétique visant à retrouver l'étiologie de cet état s'est d'abord orientée vers une possible consommation médicamenteuse.

(1) Candidat spécialiste, (2) Stagiaire Médecin, (3) Chef de Clinique, (4) Professeur, Université de Liège, (5) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service des Urgences, CHU de Liège.

teuse survenue par inadvertance auprès du malade visité ce jour-là par la famille. Aucune médication potentiellement responsable n'a cependant été retrouvée dans le traitement pris par le malade ou l'entourage. L'anamnèse alimentaire excluait la consommation d'aliments à risque (épinards, laitues, légumes entreposés de manière inappropriée), mais révélait l'utilisation d'une eau provenant d'une source naturelle, dont la composition fut alors soumise à une analyse plus approfondie. L'analyse de l'eau utilisée pour préparer les repas de l'enfant objectivait ainsi une contamination par des taux élevés de nitrates (7,14 mg/l), probable cause de l'intoxication. Le patient a pu regagner son domicile avec les conseils hygiéno-diététiques adaptés après 24 heures d'hospitalisation sans complications.

DISCUSSION

Selon Démocrite d'Abdère, la vérité serait cachée au fond d'un puits. Cette affirmation trouve son illustration particulière dans le cas que nous rapportons. Ce dernier nous offre, en outre, l'occasion d'actualiser nos connaissances concernant une pathologie rare, la méthémoglobinémie, parfois appelée syndrome du bébé bleu.

La méthémoglobine fut décrite pour la première fois en 1864 par un chimiste et physiologiste allemand, Felix Hoppe-Seyler. Cette description était suivie, dès 1891, par la première présentation d'un cas de méthémoglobinémie induite par voie médicamenteuse. Dès les années 1930, la survenue de cas de méthémoglobinémies secondaires à l'usage antibactérien de sulfanilamide et l'utilité thérapeutique du bleu de méthylène étaient rapportées. Parallèlement, en 1948, un déficit enzymatique responsable d'une cyanose en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire était décrit chez deux jumeaux, qui répondirent à une thérapie à base d'acide ascorbique. Depuis lors, de nombreuses publications ont forgé nos connaissances actuelles de la biochimie, des prédispositions génétiques, de la physiopathologie et du traitement de cette affection (1).

HÉMOGLOBINE ET MÉTHÉMOGLOBINE : PHYSIOPATHOLOGIE

Chacune des quatre chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine héberge un atome de fer au sein de l'hème maintenu en position par six liaisons (1, 2). Quatre liaisons s'opèrent avec les atomes d'azote de l'anneau protoporphyrine

et une avec l'histidine de la chaîne polypeptidique. Le dernier site est dédié à la liaison avec l'oxygène. Ce site de liaison particulier peut être altéré en cas d'intoxication au monoxyde de carbone notamment, ou par formation de méthémoglobine. En effet, lorsqu'un électron est perdu au profit d'un agent oxydant, le fer contenu dans l'hème passe de l'état ferreux à l'état ferrique, produisant une forme oxydée de l'hémoglobine, la méthémoglobine, incapable de lier la molécule d'oxygène (fig. 1) (1). En outre, l'affinité de l'oxygène des hèmes ferreux restants du tétramère formant l'hémoglobine est majorée, déplaçant alors la courbe de dissociation d'oxygène vers la gauche. En conséquence, un déficit de transport et de libération d'oxygène vers les tissus apparaît, aggravant le déficit de livraison d'oxygène aux tissus (3).

En réalité, lors du transport de l'oxygène, l'atome de fer (Fe^{2+}) transfère un électron à l'oxygène, qui est alors transporté sous la forme d'une particule superoxyde ($Fe^{3+}O_2$). Lorsque l'oxygène est libéré, l'état ferreux est restauré et l'hémoglobine devient à nouveau capable d'accepter une autre molécule d'oxygène. Cependant, un faible pourcentage de l'oxygène est libéré avec cet électron et laisse l'atome de fer oxydé (1). À l'état physiologique, l'auto-oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine se fait spontanément à un taux très faible, de l'ordre de 0,5 à 3% chaque jour (4). L'érythrocyte dispose toutefois de divers mécanismes permettant de maintenir le taux de méthémoglobine en dessous de 1%, en restituant un électron à l'atome de fer oxydé (1).

Quantitativement, le système réducteur le plus important (réduisant 95% de la méthémo-

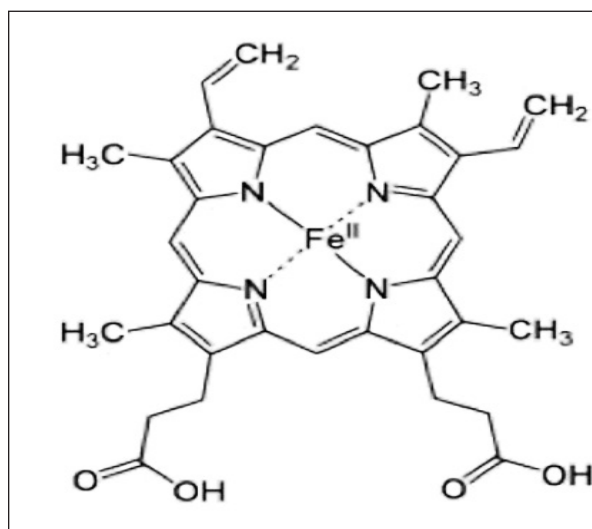


Figure 1. L'hème et ses sites de liaisons.

globine) requiert le NADH généré par la voie de la glycolyse. Ce donneur d'électron et la NADH cytochrome-b5 réductase permettent la conversion du fer ferrique en fer ferreux fonctionnel. Il existe diverses formes de déficit congénital de cette enzyme, qui est également dépourvue d'une activité complète en dessous de quatre mois, expliquant la plus grande sensibilité des nourrissons au stress oxydatif, comme dans le cas rapporté (1).

Une autre voie de conversion du fer ferreux, non enzymatique cette fois, utilise l'acide ascorbique ou le glutathion réduit comme donneur d'électron. Il s'agit toutefois d'une voie lente et quantitativement peu importante en conditions normales (1).

Au sein de l'érythrocyte enfin, un autre système enzymatique de réduction du fer oxydé dépend du NADPH généré par le shunt des hexoses mono-phosphates. Ce système joue un rôle quantitativement mineur en temps normal et les patients qui en sont déficitaires ne présentent habituellement pas de méthémoglobémie. Toutefois, lorsque la NADPH réductase est alimentée par un transporteur d'électron externe, tel le bleu de méthylène, ce système permet une réduction accélérée de la méthémoglobine (fig. 2) (1).

ETIOLOGIES CLINIQUES

Il existe deux types de méthémoglobémies : congénitale et acquise. La forme congénitale est extrêmement rare, avec quelques centaines de cas rapportés dans la littérature à ce jour. La plupart de ces cas résultent d'une déficience homozygote ou hétérozygote de la NADH cytochrome-b5 réductase. Une autre cause congénitale est la présence d'une hémoglobine M, impliquant une mutation responsable d'un remplacement de l'histidine de la cinquième liaison du fer de l'hème par une tyrosine. Cette conversion réduit l'influence protectrice de cette poche hémique et permet une oxydation plus aisée du fer (4).

La cause la plus commune de méthémoglobémie est l'ingestion ou l'exposition cutanée ou des muqueuses aux agents oxydants exogènes. Les nitrates et les nitrites sont des agents oxydants très puissants, fréquemment impliqués dans ces cas de méthémoglobémie acquise (5, 6, 7). La contamination de l'eau de certains puits et sources concerne essentiellement les nitrates, car les nitrites sont rapidement oxydés en nitrates dans l'environnement (1, 4). Ces composés sont très solubles et s'infiltrent aisément

dans les puits peu profonds via l'écoulement d'eaux contaminées par des engrais azotés, les déchets de l'activité humaine et les élevages animaux (1). Ils se retrouvent pareillement dans la nourriture, particulièrement dans certains légumes (choux fleurs, carottes, épinards et brocolis) ou encore entrent dans les aliments sous forme de conservateurs. La survenue de cas de méthémoglobémies par ingestion d'eau de puits contaminée, comme dans le cas rapporté, est heureusement devenue plutôt historique (6, 7). En effet, la démonstration d'un excès de nitrates (> 10 mg/l) dans 20 à 50 % des puits testés dans certains rapports a été à l'origine de réglementations fédérales plus strictes, de contrôles plus fréquents, mais aussi d'une moindre consommation d'eaux non contrôlées (1). À l'instar de notre patient, il est à noter que les très jeunes malades sont plus à risque de développer cette pathologie du fait d'un taux plus faible de NADH cytochrome-b5 réductase, d'une part, et d'un pH gastrique plus élevé favorisant la croissance de bactéries Gram négatives qui sont responsables de la conversion de nitrates alimentaires en nitrites, d'autre part (3, 4, 5).

Diverses publications font état de cas de méthémoglobémie induits par l'usage de certains médicaments, particulièrement les anesthésiques locaux utilisés lors de procédures médicales, comme la benzocaïne en spray ou la lidocaïne. La dapsone, utilisée chez les malades souffrant du SIDA, a été associée à des cas de méthémoglobémie prolongés en raison de sa longue demi-vie (3, 8). De manière plus anecdotique, la survenue de cas de méthémoglobémie suite à l'usage de dérivés nitrés, d'NO inhalé, de cocaïne ou encore de «poppers» a également été rapportée (tableau I) (8).

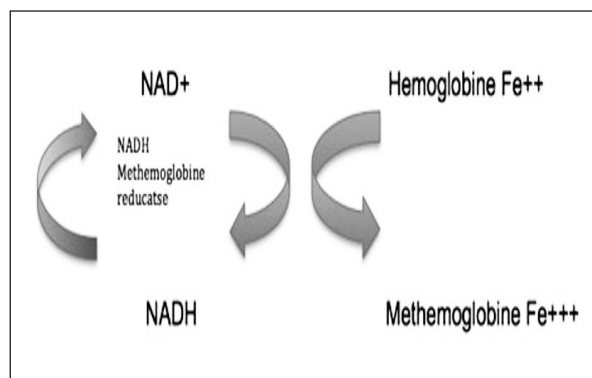


Figure 2. Schéma de la réduction de la méthémoglobine.

TABLEAU I. MÉDICAMENTS POUVANT INDUIRE UNE MÉTHÉMOGLOBINÉMIE

Acétanilide	Bleu de méthylène
Alloxane	Nitrates
Aniline	Oxides nitriques
Arsine	Nitrites
Dérives de benzène	Nitrofuranes
Benzocaïne	Nitroglycérine
Hydrochloridate de bupivacaïne	Nitroprussiate de sodium
Chlorates	Phénacétine
Chloroquine	Chlorhydrate de phénazopyridine
Chromates	Phénol
Clofazimine	Phénytoïne
Dapsone	Hydrochlorure de prilocaïne
Sulfoxide de diméthyle	Phosphate de primaquine
Dinitrophénole	Riampine
Gaz d'échappement	Nitrates de fer
Ferricyanide	Valproate de sodium
Flutamide	Inhalation de fumées
Hydroxylamine	Sulfasalazine
Hydrochlorure de lidocaïne	Sulfonamides
Chlorhydrate de métoclopramide	Trinitrotoluène

TABLEAU II. NIVEAUX DE MÉTHÉMOGLOBINE ET SYMPTÔMES ASSOCIÉS

Méthémoglobine %	
<15 %	Asymptomatique
20-30 %	Fatigue, mal de tête, cyanose, altération de l'état mental
30-50 %	Mal de tête, dyspnée
50-70 %	Léthargie, convulsion, coma
>70 %	Mort

congestive, d'une insuffisance respiratoire ou d'une anémie (1, 3, 7). La cyanose est l'élément symptomatique central. Elle survient dès la présence de 1,5 g/dl de méthémoglobine, soit une conversion de l'ordre de 10 à 15% de l'hémoglobine. Par comparaison, il faut 5 g/dl de désoxyhémoglobine (environ 33%) pour produire le même degré de cyanose (1). La cyanose est généralisée et apparaît souvent mieux tolérée que lorsqu'elle survient chez des malades souffrant de maladies cardio-pulmonaires (1). Entre 20 et 50%, le tableau se complète notamment de céphalée, de fatigue, d'une dyspnée. Au-delà de 50% se développe un état léthargique, voire stuporeux, de l'arythmie, une acidose et des convulsions. Au delà de 70%, l'atteinte s'avère assez souvent létale (3-6). Enfin, si la concentration en méthémoglobine détermine l'importance des symptômes, il convient également de tenir compte de son taux de production et d'élimination (tableau II). A ce titre, les niveaux observés chez des malades souffrant d'atteinte congénitale ou exposés de manière chronique, produisent des symptômes beaucoup plus sévères lorsqu'ils sont observés en aigu, en l'absence de mécanismes compensatoires (1).

DIAGNOSTIC

Typiquement, l'apparition d'une cyanose s'améliorant peu sous oxygénothérapie à haut débit en présence d'une pression partielle en oxygène au niveau artériel normale et/ou la coloration brun foncé du prélèvement sanguin doit faire évoquer le diagnostic (3, 9).

Lorsque la pression partielle artérielle en oxygène est connue et que l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine sont les seules formes d'hémoglobines, la saturation artérielle en oxygène peut être calculée adéquatement (1). Cette situation n'est cependant plus valable en présence de méthémoglobine où la mesure de la saturation artérielle en oxygène nécessite l'usage d'un co-oxymètre, spectrophotomètre identifiant les

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les symptômes résultent d'un déficit majeur de livraison de l'oxygène au niveau tissulaire. En effet, à la réduction de disponibilité de l'oxygène liée à la méthémoglobinémie s'ajoute une affinité accrue de l'hémoglobine saine pour l'oxygène qu'elle transporte. La symptomatologie sera, dès lors, majorée en présence d'une cardiopathie

caractéristiques d'absorption des différents types d'hémoglobines (oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine, méthémoglobine et carboxyhémoglobine) dans un spectre de longueur d'ondes élargi et permettant d'en déterminer la proportion et la concentration (1, 3, 5, 9). En effet, dans ces situations, l'usage de l'oxymétrie de pouls est inadapté à la surveillance de la saturation artérielle en oxygène, car ce type d'appareillage ne distingue pas l'oxyhémoglobine de la méthémoglobine. Toutefois, si les données fournies par le saturomètre s'avèrent peu fiables, elles peuvent être utiles au diagnostic lorsqu'elles sont comparées aux valeurs fournies par l'analyse des gaz artériels. En effet, l'existence d'une différence entre la saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls et celle déterminée par gazométrie constitue ce qu'il est convenu d'appeler le «trou de saturation», ou saturation gap, dont la présence doit faire évoquer le diagnostic (1).

TRAITEMENT

La majeure partie des malades atteints de formes modérées de méthémoglobinémie ne nécessitent guère de traitement si ce n'est l'arrêt de l'exposition à l'agent causal et l'emploi de mesures de support telles que le dégagement des voies respiratoires, l'administration d'oxygène et la volumisation en cas d'hypotension (1). Un lavage gastrique peut être indiqué en cas d'ingestion massive d'agents oxydants, ainsi que l'administration d'une dose unique de charbon de bois activé (1).

Le bleu de méthylène accélère la réduction enzymatique, habituellement anecdotique, de la méthémoglobine par la NADPH méthémoglobine réductase. Bien qu'il n'existe aucune étude systématique comparant l'usage du bleu de méthylène à d'autres agents disponibles ou d'études le comparant à un placebo, il est considéré comme le traitement de choix dans les cas de menace vitale, c'est-à-dire chez les patients symptomatiques ou présentant un taux > 20%. Il est administré par infusion intraveineuse, à raison de 1 à 2 mg/kg de poids en 5 minutes (1, 9). La réponse est généralement rapide, la dose devant rarement être répétée dans l'heure en cas d'atteinte majeure ou de faible amélioration, avec un dosage maximal de 7 mg/kg (3, 5, 10).

A noter également la possibilité d'un «rebond de méthémoglobine» dans les 18 heures suivant l'infusion en cas d'absorption prolongée de l'agent causal. L'administration peut être irritante au niveau veineux et être assortie d'effets secondaires de type nausées, vomissements, diarrhée, hémolyse en cas de déficit en glucose-6-phos-

phate déshydrogénase, majoration de l'effet de médicaments sérotoninergiques par un effet d'inhibition de la monoamine oxydase (3).

Enfin, les transfusions peuvent être utiles chez les malades en état de choc, de même l'usage d'oxygène hyperbare a été rapporté de manière anecdotique (1, 3, 10, 11).

CONCLUSION

La méthémoglobinémie est une pathologie très rare, concernant plus particulièrement les jeunes enfants. Elle est à considérer dans le diagnostic différentiel de la cyanose. Le diagnostic de l'affection doit être évoqué sur les bases de l'examen clinique et confirmé avec un minimum d'exploration comportant la gazométrie, la biologie sanguine et l'oxymétrie pulsée, afin de pouvoir initier le traitement adapté au plus tôt.

BIBLIOGRAPHIE

1. Price D.— Methemoglobinemia, in Goldfrank L.R Ed., Toxicologic Emergencies Seventh edition McGraw-Hill, New-York, 2002, 1438-1452.
2. Medscape Reference.— <http://www.emedicine.medscape.com> — consultation du 9 janvier 2013.
3. Brunato F, Garziera MG, Briguglio E, et al.— A severe methaemoglobinemia induced by nitrates : case report. *EJEM*, 2003, **10**, 326-330.
4. Rehman H.— Methemoglobinemia : case report. *West J Med*, 2001, **175**, 193-196.
5. Sanchez-Echaniz J, Benito-Fernandez J, Mintegui-Raso S.— Methemoglobinemia and Consumption of Vegetables in Infants. *Pediatrics*, 2001, **107**, 1024.
6. Knobloch L, Salna B, Hogan A, et al.— Blue babies and nitrate-contaminated well water. *Environ Health Perspect*, 2000, **108**, 675-678.
7. Avery AA.— Infantile methemoglobinemia : reexamining the role of drinking water nitrates. *Environ Health Perspect*, 1999, **107**, 583-586.
8. Hunter L, Gordge L, Dargan P, et al.— Methaemoglobinemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs : a review. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, **72**, 18-26.
9. Bradberry SM.— Occupational Methaemoglobinemia: Mechanisms of Production, Features, Diagnosis and Management Including the Use of Methylene Blue. *Toxicol Rev*, 2003, **22**, 13-27.
10. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD.— Methemoglobinemia : Etiology, Pharmacology, and Clinical Management. *Ann Emerg Med*, 1999, **34**, 5.
11. Nascimento TS, Pereira RO, de Mello HL, Costa J.— Methemoglobinemia : from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anestesiol*. 2008, **58**, 651-664.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Ghuyssen, Service des Urgences, CHU de Liège, Belgique.
Email : A. Ghuyssen@chu.ulg.ac.be