

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

EVALUATION DE LA METHEMOGLOBINEMIE INDUITE PAR LES  
ANESTHESIQUES LOCAUX AU NIVEAU DU SERVICE DE  
MATERNITE DE L'EHS DE TLEMCEM

Présenté par :

ABI AYAD MANEL

BRAHAMI BAHIA

*Soutenu le 28/10/2020*

Le Jury

Président :	Pr. BENHADDOUCHE.D	Professeur en Réanimation
Membres :	Dr. BENABED. FZ Pr. ABOUREJAL. N Dr. BOUHMANA. L	Maitre-Assistante en Pharmacologie Maitre de conférences B en Toxicologie Maitre-Assistante en Gynécologie
Encadreur :	Dr. MILOUD ABID .D	Maitre- Assistante en Toxicologie
Co-encadreur:	Dr. BETTAHAR .N	Maitre-Assistant en Anesthésie- Réanimation

# *Remerciements*

*Au terme de la rédaction de ce mémoire, nous remercions **ALLAH** qui*

*Nous a guidé et donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.*

*Nous dédions ce travail*

***A notre directrice de thèse,***

**Dr. Miloud Abid.D**

*Maître- Assistante en Toxicologie*

*Nous vous remercions d'avoir été à l'initiative de ce travail. Vous nous avez guidés dans l'élaboration de cette thèse par votre grande disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide. Merci de nous avoir fait partager vos connaissances, nous avons été heureuses de travailler avec vous et nous tenons à vous en remercier sincèrement.*

***A notre co-directeur de thèse,***

**Monsieur Le Docteur Bettahar .N**

*Maitre-Assistant en Anesthésie-Réanimation*

Votre orientation nous a été très bénéfique pour la réalisation de ce travail, votre rigueur et façon de travailler nous a permis d'être plus attentives et critique vis-à-vis de notre travail.

Votre gentillesse et vos conseils nous ont beaucoup touchés et encouragés tout au long de ce travail. Veuillez croire en notre profonde reconnaissance. Merci pour votre patience dans la correction de ce mémoire.

***A notre président de jury,***

**Monsieur le Professeur BENHADDOUCHE**

*Professeur en Réanimation*

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

***A nos juges,***

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Dr.BENABED FZ** , **Dr.ABOUREJAL N** , et **Dr.BOUHAMAMA L** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

*Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à toute l'équipe du bloc De maternité », avec qui nous avons eu la chance de travailler, Merci pour votre accueil et votre accompagnement tout au long de notre stage.*

II

## **DEDICACES**

*Le succès est une route sinueuse pleine de défis et de patience, mais pour son gout, c'est une douceur indescriptible.*

*Je tien à la fin de ce travail à remercier*

### **ALLAH**

*Le tout puissant de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là. Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédie ce modeste travail à :*

**À mon très cher père**



*Tout l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher.*

*Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour.*

*Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin.*

*Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester, j'espère que vous y trouverez les fruits de votre semence et le témoignage de ma grande fierté de vous avoir comme père.*

*J'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.*

**À ma très chère mère**



*Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement.*

*Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée.*

*Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

**À mes chères sœurs HIND et SONIA**



*Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous,  
J'implore Dieu qu'il vous apporte le bonheur et vous aide à réaliser tous vos rêves.*

*C'est l'occasion pour moi de vous remercier très sincèrement pour vos Encouragements et de  
vous dire que je vous aime.*

**À mon cher fiancé RAMZI**



*Pour l'amour et l'affection qui nous unissent.*

*Pour ta compréhension, ta confiance, ta patience, et ta tendresse. Tu m'as toujours soutenu et  
réconforté, tu es et tu resteras toujours ma source d'encouragement, tu m'as permis de relever la  
tête dans les moments les plus difficiles,*

*Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le  
rêve tant attendu.*

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la  
tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.*

*Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur.*

*Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves.*

*Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.*

**À ma très chère tante CHAHIDA**



*Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour  
inconditionnel.*

*Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.*

*Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte.*

*Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement tout au long de mes années d'étude, ton amour  
et ton affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance.*

**À la mémoire de ma chère grand-mère maternel**



*Comment t'oublier ? ta bonté reste encore gravée dans ma mémoire, j'imagine quelle serait ta joie aujourd'hui, j'aurai voulu que tu assistes à l'aboutissement de ces années de dur labeur, Dieu en a décidé autrement.*

*Que Dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis.*

**À la mémoire de mes grands-parents**



*Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.*

*Que vous reposiez dans le paradis du seigneur.*

**À mon oncle NABIL**



*Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous, J'implore Dieu qu'il t'apporte le bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux.*

**À toute la famille « ABI AYAD »**



*Vous avez de près ou de loin contribué à ma formation. Je vous remercie de la chaleur familiale.*

**À mes très chers beaux parents**



*Une dédicace plus spéciale à ma petite famille*

*À mon beau père **Dr.BENHABIB .M** et ma très chère belle-mère, merci énormément pour votre soutien plus que précieux, Vous m'avez accueilli les bras ouverts.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.*

*Pour vos conseils et votre soutien moral.*

*J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé*

*Les expressions me trahissent, et ne peuvent exprimer mon attachement, mon amour et ma gratitude pour vous.*

*Qu'il me soit permis de vous exprimer à travers ce travail, mon respect et ma vive reconnaissance.*

***À ma chère belle-sœur NESRINE***



***À mon cher beau-frère SOUHEIL***

*En signe de l'affection et du grand amour que je vous porte, les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement indéfectible.*

Que Dieu vous accorde santé, succès et réussite.

***À ma chère binôme BRAHAMI BAHIA***



*Chez qui m'a supporté durant ce travail, et chez qui j'ai trouvé l'entente dont j'avais besoin Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite ; Que Dieu bénisse cette amitié fraternelle, sincère et fidèle.*

***À mes profs durant tout mon cursus d'étude***

***À mes chères amies et collègues***



*En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*



**ABI AYAD MANEL**

# Dédicaces

*Grace à Dieu le tout puissant, j'ai achevé la réalisation de ce modeste travail que je tien très chaleureusement à le dédier à :*

*Ma mère et mon père qui m'ont encouragé et soutenu tout au long de mes études et pour leurs patience que Dieu les protègent et les gardes pour moi.*

*A mon mari, Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Puisse dieu nous accorder longue vie conjugale pleine d'amour et de santé.*

*A ma belle mère, Je profite de la présente occasion pour vous remercier pour tout le soutien, la sympathie et l'amour que vous m'accordez. Que Dieu le tout puissant vous comble de santé, de bonheur.*

*A ma très chère sœur Imene qui a toujours été là pour moi. Ma vie n'aura pas de sens sans ta présence ; ton amour, ta tendresse et ta grande générosité. Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.*

*A mes frères Omar, Sofiane et Othmane.*

*A mes belles sœurs Hanane, Houda, Djamila, Mina, Ryme et Nezha qui n'ont cesser de m'encourager.*

*A mes beaux frère Anis et Réda.*

*A ma grand-mère maternelle, je te dédie cette thèse pour tes attentions particulières, tes prières et ton amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu te donne bonne santé et longue vie parmi nous.*

*A mon binôme et meilleure amie Manel, tu es ma confidente et je te considère comme une vraie sœur. J'étais très contente de réaliser ce travail avec toi. Je te souhaite une vie pleine de succès et d'amour.*

*A toute ma famille de petits aux grands*

*Enfin, à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*



**BRAHAMI BAHIA**

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>II</b>
<b>DEDICACE .....</b>	<b>III</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>XIII</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>XIV</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>0 1</b>

### **PARTIE THEORIQUE**

<b>CHAPITRE I : ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE LA METHEMOGLOBINE.....</b>	<b>3</b>
I. 1. Définition de la méthémoglobine.....	4
I. 2. Propriétés physicochimiques.....	4
I. 3. Formation de la méthémoglobine.....	7
I .3.1. Physiologique.....	7
I .3.2. Pathologique.....	9
I. 4. Voies de réduction de la méthémoglobine.....	10
I. 4.1. Voie NADH2-dépendante (voie d'Embden Meyerhof).....	11
I. 4.2. Voie NADPH-dépendante (voie Dickens-Honecker).....	12
I. 4.3. Voie du glutathion.....	13
I. 4.4. Voie de l'acide ascorbique.....	13
I .4.5. Autres voies mineurs de réduction.....	14
I. 5. Variations interindividuelles.....	15
I. 5.1. Les variations congénitales.....	15
I. 5.2. Les variations acquises.....	16
I. 5.3. Méthémoglobinémie et grossesse.....	17
I. 6. Méthémoglobinémie et sulfhémoglobinémie.....	18
I. 7. Agents méthémoglobinisants.....	19
I. 7.1. Agents méthémoglobinisants d'origine médicamenteuse.....	19
I. 7.2. Agents méthémoglobinisants d'origine professionnelle.....	20
I. 7.3. Agents méthémoglobinisants d'origine industrielles.....	21
I. 8. Aspect clinique et prise en charge.....	22
I. 9. Les méthodes d'analyse de la méthémoglobine.....	24
I. 9.1. Méthodes manuelles.....	24
I. 9.1.1. Méthode d'Evelyn-Malloy.....	25
I. 9.1.2. Méthode de Kaplan.....	27
I. 9.1.3. Autre méthode manuelle.....	28
I. 9.2. Méthodes automatiques.....	29
I. 9.2.1. La Co-oxymétrie.....	29



**CHAPITRE II : LES ANESTHESIQUES LOCAUX.....31**

<b>II. 1. Pharmacologie générale des anesthésiques locaux.....</b>	<b>32</b>
II. 1. 1. Généralités.....	32
II. 1. 2. Propriétés physicochimiques.....	32
II. 1.2.1. Lidocaïne.....	34
II. 1.2.2. Bupivacaine.....	34
II. 1.2.3. Ropivacaine.....	35
II. 1.2.4. Lévocabupivacaine .....	35
II. 1. 3. Pharmacocinétique.....	36
II. 1. 4. Mécanisme d'action .....	37
II. 1. 5. Effets pharmacologiques recherchés en clinique... ..	39
II. 1. 6. Techniques des anesthésiques locaux.....	40
II. 1. 6.1. Différents types d'anesthésiques locaux .....	40
II. 1. 6.2. La rachianesthésie.....	40
a) Définitions.....	40
b) Indications\ contre-indications.....	41
c) Terrains.....	42
d) Procédures... ..	43
II. 1.7. Accidents et incidents.....	46
<b>II. 2. Toxicité des anesthésiques locaux .....</b>	<b>47</b>
II. 2.1. Toxicité Aigüe et surdosage.....	47
II.2.1.1. Toxicité locale.....	47
a. Syndrome de queue de cheval.....	47
b. Syndrome d'irritation radiculaire transitoire.....	49
II. 2.1.2. Toxicité systémique.....	49
II. 2.2. Facteurs influencent la toxicité des anesthésiques locaux.....	52
II. 2.2.1. Facteurs environnementaux.....	52
II. 2.2.2. Facteurs physiologiques.....	53
II. 2.2.3. Facteurs pathologiques.....	54
II. 2.3. Comment réagir en cas de surdosage ?.....	55
II. 2.4. Précautions d'emploi.....	58
II. 2.5. Toxicologie analytique.....	59

**PARTIE PRATIQUE**

<b>I. Matériels et méthodes.....</b>	<b>61</b>
I. 1. Présentation de l'étude.....	61
I. 2. Objectifs de l'étude.....	61
I. 2.1. Principal.....	61
I.2.2. secondaire .....	61
I. 3. Cadre de l'étude.....	61
I. 3.1.Type d'étude et durée d'étude.....	61
I. 3.2. Lieu de l'étude.....	61
I. 3.3. Population d'étude.....	62
I.3.3.1. Critères d'inclusion.....	62
I.3.3.2. Critères d'exclusion.....	62
I. 3.4. Critères de jugements.....	62
I. 3.5. Variables étudiées.....	63
I.3.5.1. Variables qualitatives.....	63
I.3.5.2. Variables quantitatives.....	63

I. 3.6. Considérations éthique et déontologique.....	63
I. 3.7. Recueil des données.....	63
I. 3.8. La gestion et l'analyse des données.....	64
I.4. phase d'étude.....	64
I.4.1. Pré-analytique.....	64
I.4.1.1. En préopératoire.....	64
I.4.1.2. Déroulement au bloc opératoire.....	64
I.4.2. Phase analytique.....	66
I.4.2.1. Déroulements au laboratoire d'analyse toxicologique.....	66
a) Principe.....	66
b) Mode opératoire.....	66
I.4.3. Phase post analytique.....	68
I.4.3.1. La visite en post-opératoire.....	68
I.4.3.2. Interprétation : norme _ effet clinique.....	69
<b>II. Résultats de l'étude.....</b>	<b>70</b>
II. 1. Description sociodémographique de la population.....	71
II.2. analyses statistiques.....	79
<b>III. Discussion.....</b>	<b>88</b>
<b>IV. Conclusion.....</b>	<b>100</b>
<b>Recommandations.....</b>	<b>101</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>103</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>107</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>114</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Structure de l'hémoglobine.....	5
<b>Figure 2</b> : Structure de l'hème dans la méthémoglobine (A) et l'oxyhémoglobine (B).....	6
<b>Figure 3</b> : L'auto-oxydation de l'hémoglobine.....	8
<b>Figure 4</b> : La formation pathologique de méthémoglobine.....	9
<b>Figure 5</b> : Systèmes de réduction de la MétHb.....	11
<b>Figure 6</b> : Voie de NADH, H-dépendante.....	12
<b>Figure 7</b> : Voie NADPH <sub>2</sub> -dépendante .....	14
<b>Figure 8</b> : Voie de réduction par le glutathion et l'acide ascorbique.....	14
<b>Figure 9</b> : Spectre d'absorption de la sulfhémoglobine. (1) : Sulfhémoglobine Oxydée ; (2) : Sulfhémoglobine ; (3) : méthémoglobine.....	18
<b>Figure 10</b> : Action du bleu de méthylène .....	22
<b>Figure 11</b> : Structure chimique des anesthésiques locaux.....	22
<b>Figure 12</b> : Métabolisme de la bupivacaine .....	28
<b>Figure 13</b> : Mécanisme d'action de l'anesthésique locale .....	29
<b>Figure 14</b> : La rachianesthésie.....	33
<b>Figure 15</b> : Repérage du point de ponction.....	37
<b>Figure 16</b> : Réalisation de la rachianesthésie.....	38
<b>Figure 17</b> : Formation de la méthémoglobine induite par la lidocaine et la prilocaine.....	41
<b>Figure 18</b> : La crème EMLA.....	45
<b>Figure 19</b> : Perfusion de lipide en cas de surdosage.....	45
<b>Figure 20</b> : Ampoules de bleu de méthylène.....	51
<b>Figure 21</b> : Sang total artériel avec 1% de MetHb (à gauche) versus sang total artériel avec 70% de MetHb (à droite) après avoir été exposés à 100% d'O <sub>2</sub> .....	52
<b>Figure 22</b> : Spectres d'absorption de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine.....	56

<b>Figure 23 :</b> Courbes d'absorbances lumineuses des différents dérivés de l'Hb en fonction de multiples longueurs d'ondes.....	57
<b>Figure 24 :</b> Répartition des patientes selon tranche d'Age (ans).....	71
<b>Figure 25 :</b> Répartition des patientes selon les ATCD médicaux.....	72
<b>Figure 26:</b> Répartition des patientes selon l'indication chirurgicale.....	73
<b>Figure 27:</b> Répartition des patientes selon le taux de l'hémoglobine préopératoire (g/dl).....	74
<b>Figure 28:</b> Répartition des patientes selon le traitement préopératoire.....	75
<b>Figure 29:</b> Répartition des patientes selon la dose injectée de l'AL.....	76
<b>Figure 30:</b> Répartition des patientes selon les complications peropératoires.....	77
<b>Figure 31:</b> Taux de la méthémoglobine avant et après l'administration de l'AL.....	78
<b>Figure 32 :</b> Distribution de la méthémoglobinémie en fonction du nombre de patientes ....	79
<b>Figure 33:</b> Taux de la méthémoglobinémie en fonction de tranche d'âge (ans).....	80
<b>Figure 34 :</b> Taux de la méthémoglobinémie en fonction de l'indication chirurgicale.....	81
<b>Figure 35 :</b> Taux de la méthémoglobinémie en fonction des ATCD médicaux.....	82
<b>Figure 36:</b> Taux de la méthémoglobinémie en fonction de l'hémoglobine préopératoire.....	83
<b>Figure 37:</b> Taux de la méthémoglobinémie en fonction de traitements préopératoire.....	84
<b>Figure 38 :</b> Taux de la méthémoglobinémie en fonction de la dose injecté de l'AL.....	85
<b>Figure 39 :</b> Taux de la méthémogobinémie en fonction des complications peropératoires..	86
<b>Figure 40:</b> Taux de la méthémoglobinémie en fonction des traitements peropératoires.....	87

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b>	: Agents méthémoglobinisants d'origine médicamenteuse.....	19
<b>Tableau II</b>	: Agents méthémoglobinisants d'origine industrielles.....	21
<b>Tableau III</b>	: Différentes étapes de la méthode d'Evelyn-Malloy .....	25
<b>Tableau IV</b>	: Niveaux de méthémoglobine et symptômes associés.....	27
<b>Tableau V</b>	: Propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux.....	34
<b>Tableau VI</b>	: Effets pharmacologiques recherchés en clinique.....	39
<b>Tableau VII</b>	: Prévention et prise en charge thérapeutique.....	46
<b>Tableau VIII</b>	: Comparaison de notre étude avec des étude similaires.....	91
<b>Tableau IX</b>	: Comparaison des taux de méthémoglobine avant et après l'introduction des différents ALX.....	93
<b>Tableau X</b>	: Comparaison des taux de MetHb max après l'utilisation de l'AL.....	95
<b>Tableau XI</b>	: Comparaison des taux de méthémoglobine chez les patients âgés.....	97

## LISTE DES ABREVEATIONS

<b>ACLS</b>	: Soins avancés en réanimation cardiovasculaire
<b>AG</b>	: Anesthésie générale
<b>ALR</b>	: Anesthésie locorégionale
<b>APD</b>	: Analgésie péridurale
<b>ATCD</b>	: Antécédents
<b>CG</b>	: Chromatographie en phase gazeuse
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>FPIA</b>	: Immuno-essai par polarisation de fluorescence
<b>G6PD</b>	: Glucose-6-phosphate déshydrogénase
<b>F</b>	: Femme
<b>GSH</b>	: Glutathion
<b>H</b>	: Homme
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HPLC</b>	: Chromatographie en phase liquide à haute performance
<b>HTAP</b>	: Hypertension artérielle pulmonaire
<b>INJ</b>	: Injection
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LCR</b>	: Liquide céphalorachidien
<b>MetHb</b>	: Méthémoglobine
<b>NFS</b>	: Numération de la formule sanguine
<b>NPD</b>	: Détecteur Azote Phosphate
<b>PLQ</b>	: Plaquettes
<b>PPX</b>	: Pipécologylidine
<b>RA</b>	: Rachianesthésie
<b>RAS</b>	: Rien à signaler

**RPE** : Résonance paramagnétique électronique  
**SM** : Spectrométrie de masse  
**SNC** : Système nerveux central  
**SOD** : Superoxydedismutase  
**TP** : Temps de prothrombine  
**TQ** : Temps de Quick  
**TSAL** : Toxicité systémique des anesthésiques locaux  
**UV** : Ultraviolet

# Introduction générale



## **Introduction :**

En médecine générale, l'utilisation des anesthésiques locaux est de pratique courante. Ils ne sont pas l'apanage des médecins anesthésistes mais sont fréquemment employés aussi bien par les urgentistes, chirurgiens, dermatologues, chirurgiens-dentistes, etc....

L'utilisation des anesthésiques locaux n'est pas dépourvue d'effets secondaires, un surdosage relatif ou absolu peut engendrer des complications neurologiques et cardiaques graves, engageant le pronostic vital du patient, nécessitant des manœuvres de réanimation précoces et adaptées [1].

Une méthémoglobinémie peut être observée après l'administration d'un anesthésique local. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature suite à l'utilisation des ALx lors de procédures médicales. Ces derniers occupent une place importante dans la liste des agents méthémoglobinisants.

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 [2].

A l'état physiologique le sang total ne doit pas contenir plus de 1% de méthémoglobine. Cette valeur peut aller jusqu'à 3% selon certains auteurs. Au-delà de ce seuil, la fixation de l'oxygène est perturbée et l'hémoglobine devient incapable d'assurer une bonne oxygénation des tissus [3].

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 ou médicamenteux comme les anesthésiques locaux. Dans ces conditions, divers symptômes témoignant de l'hypoxie cellulaire engendrent un tableau clinique parfois sévère, dont une cyanose majeure. 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 [2].

Notre travail a pour but d'évaluer le lien entre l'utilisation des anesthésiques locaux et la survenue d'une méthémoglobinémie, ainsi que l'évaluation de leurs toxicité tout en suivant l'état clinique des patients ayant subi une rachianesthésie pendant et après l'intervention chirurgicale.

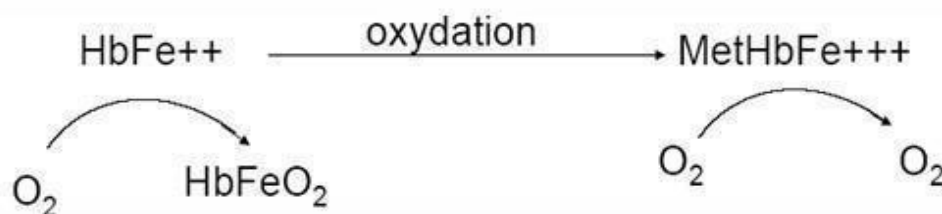
***PARTIE***  
***THEORIQUE***

***CHAPITRE I :***  
***Etude physiopathologique de la***  
***méthémoglobine***

## I.1. Définition de la méthémoglobine :

La méthémoglobine est une variante oxydée de l'hémoglobine, impropre au transfert de l'oxygène dans le sang [4]. Dans l'hémoglobine, le fer sur lequel se fixe l'oxygène est à l'état ferreux. Une petite fraction de l'hémoglobine est transformée normalement en permanence en méthémoglobine dans les globules rouges [5].

La méthémoglobine se forme lorsque les ions ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) de l'hème sont oxydés en ions ferriques ( $\text{Fe}^{3+}$ ), incapables de se lier aux molécules d'oxygène. De plus, leur présence renforce l'affinité de liaison à l' $\text{O}_2$  des hèmes ferreux restants au sein du tétramère de l'hémoglobine, ce qui nuit à leur capacité à décharger l'oxygène vers les tissus [6,7].

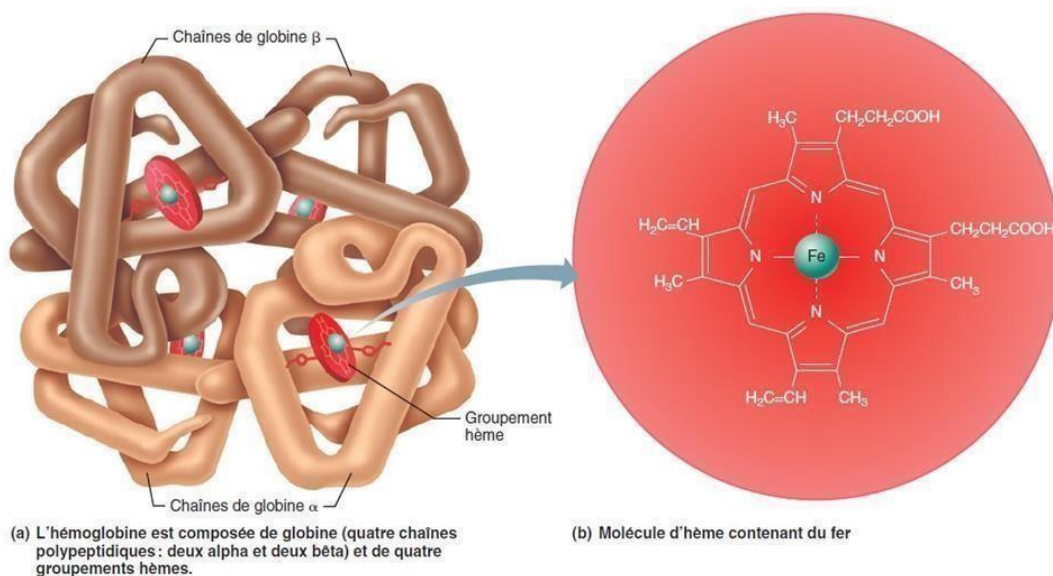


Il existe un équilibre entre la formation de la méthémoglobine et sa réduction permettant de maintenir le taux de méthémoglobine au alentour de 1 % de l'hémoglobine totale chez l'individu sain [8,9].

## I.2. Propriétés physicochimiques :

L'hémoglobine comprend 4 chaînes de globine et 4 molécules d'hème. La globine est formée de 4 chaînes peptidiques séparées : 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\beta$  (figure1). Chaque chaîne peptidique contient un hème formé d'une protoporphyrine IX et d'un atome de fer ferreux [10]. Dans la structure oxygénée de l'hémoglobine, l'ion ferreux offre six liaisons de coordination: quatre interviennent dans la structure de l'hème en se liant à l'azote de chacun des cycles pyrroles, la cinquième lie directement le fer à une histidine dite proximale (F8), et la sixième fixe le ligand. L'oxygène se positionne entre l'histidine E7, dite distale, et la valine

Cette sixième liaison disparaît dans la structure désoxygénée où le degré de coordinence du fer n'est plus que de cinq [11].



**Figure 1** : Structure de l'hémoglobine [12]

La méthémoglobine est une hémoprotéine de 4 sous-unités de poids moléculaire 16500Da.

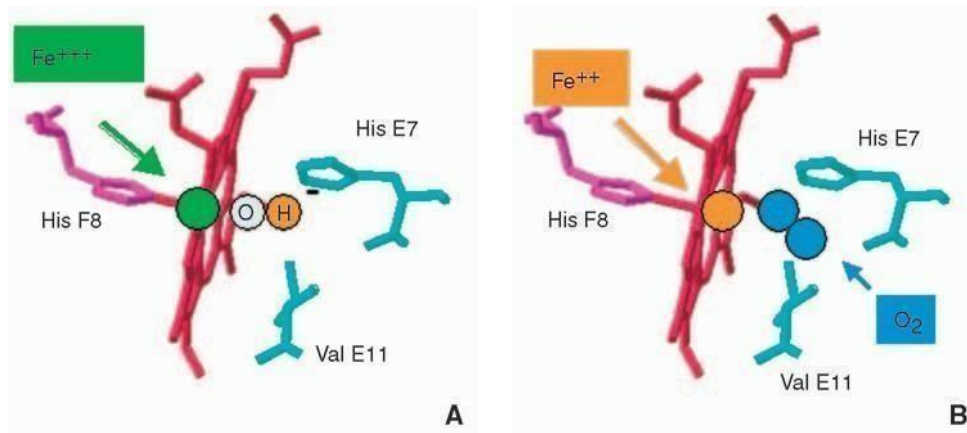
Chaque sous unité est formée comme l'hémoglobine (figure 2) :

- d'un groupement prosthétique : l'hématine (forme oxydée de l'hème), qui est formé d'un cycle tétrapyrrolique contenant un atome de fer mais sous forme trivalente.
- d'une chaîne protéique : la globine [10].

Dans la méthémoglobine, la sixième position de coordinence de l'ion ferrique est occupée de façon stable par une molécule d'eau à pH acide, ou par un radical hydroxyl à pH plus alcalin. Ces formes sont parfois désignées respectivement sous les termes d'aquométhémoglobine et d'hydroxyméthémoglobine [11].

La répartition des électrons sur les couches périphériques de l'atome de fer est à l'origine d'un certain nombre de propriétés physicochimiques des hémoglobines, comme l'absorption de la lumière ou encore la résonance paramagnétique électronique (RPE). Ainsi à pH acide, la méthémoglobine présente un état de spin élevé à l'origine de signaux caractéristiques observés en RPE et en spectrophotométrie d'absorption [8].

À pH alcalin, la molécule d'eau liée à l'hème est ionisée, formant un groupe OH<sup>-</sup> dont la liaison diminue l'état de spin et modifie les propriétés spectrales [11].



**Figure 2 :** Structure de l'hème dans la méthémoglobine (A) et l'oxyhémoglobine (B) [11].

Des spectres d'absorption particuliers correspondent aux diverses formes d'oxydation de l'hémoglobine ou de ligands qui lui sont fixés [11].

Le spectre d'absorption de la méthémoglobine varie considérablement en fonction du pH dans une région spectrale située entre 480 et 650 nm [10].

La forme acide de la méthémoglobine, qui prédomine au pH intracellulaire, est caractérisée par deux pics d'absorption situés à 630 et à 500 nm. Dans la méthémoglobine alcaline, les épaulements à 540 et 575 nm du spectre précédent deviennent prépondérants [11].

Le fer trivalent de la méthémoglobine réagit avec les ions cyanures pour donner de la cyanméthémoglobine qui présente un maximum d'absorption à 541 nm [12].

### **I.3. Formation de la méthémoglobine :**

#### **I.3.1. Physiologique :**

Il y a une formation physiologique de MetHb, dont le mécanisme est mal connu (oxydations endogènes) [12,13].

Une petite quantité de MetHb est formée en continu pendant le processus de chargement et de déchargement de l'oxygène de l'hémoglobine [14].

La formation de méthémoglobine est associée à la formation de radicaux libres superoxydes, qui doivent être détoxifiés pour prévenir les lésions oxydatives de l'hémoglobine et d'autres composants érythrocytaires [14].

L'auto-oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine survient spontanément à un rythme lent chez les individus normaux, convertissant chaque jour de 0,5 à 3 % de l'hémoglobine disponible en méthémoglobine [3,15].

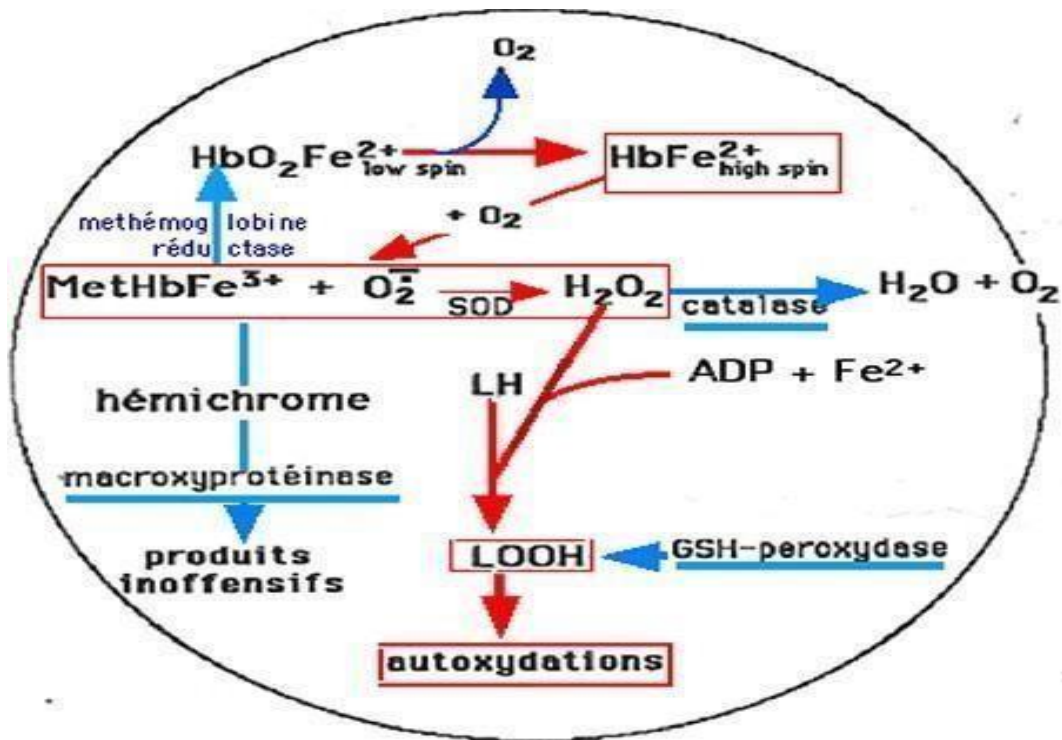
Lorsque l'oxygène moléculaire se lie à la désoxyhémoglobine, un électron est partiellement transféré à partir du fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ) à l'oxygène lié, ce qui va aboutir à la formation de méthémoglobine et d'anion superoxydes  $O^-$  [16,17].

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 à l'état oxydé ( $Fe^{3+}$ ) [16].

Dans des conditions physiologiques, la superoxydedismutase (SOD) permet la transformation des radicaux superoxydes en peroxyde d'hydrogène [14,18].

Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) formé constamment à faible concentration est dégradé par la catalase en même temps que la glutathion peroxydase permet l'oxydation du glutathion réduit (GSH). Le GSH est ensuite régénéré par action de la GSH réductase avec consommation de NADPH,  $H^+$  fourni par la voie des pentoses et intervention de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) [18].

La méthémoglobine est attaquée par une macroxyprotéinase qui la transforme en produits inoffensifs (figure 3) [17].



**Figure 3 :** L'auto-oxydation de l'hémoglobine [17]

Dans le globule rouge, de nombreux facteurs favorisent l'oxydation (phosphates,  $\text{Cl}^-$ , désoxygénation partielle, température, pH), mais ils sont efficacement contrebalancés par les systèmes enzymatiques réducteurs (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, cytochrome b5 réductase) [10].

Le seul mécanisme physiologique important de réduction de la méthémoglobine en hémoglobine est la réaction qui dépend de la NADH,  $\text{H}^+$  catalysée par la cytochrome b5 réductase [3].

Les taux normaux de la méthémoglobine sont de :

- 0,5% à 0,8% chez l'adulte ;
- 1,5% chez le nouveau-né ;
- 2% chez le prématuré [10].
- Certains auteurs tolèrent un taux de 2% et d'autre jusqu'à 3% [19].



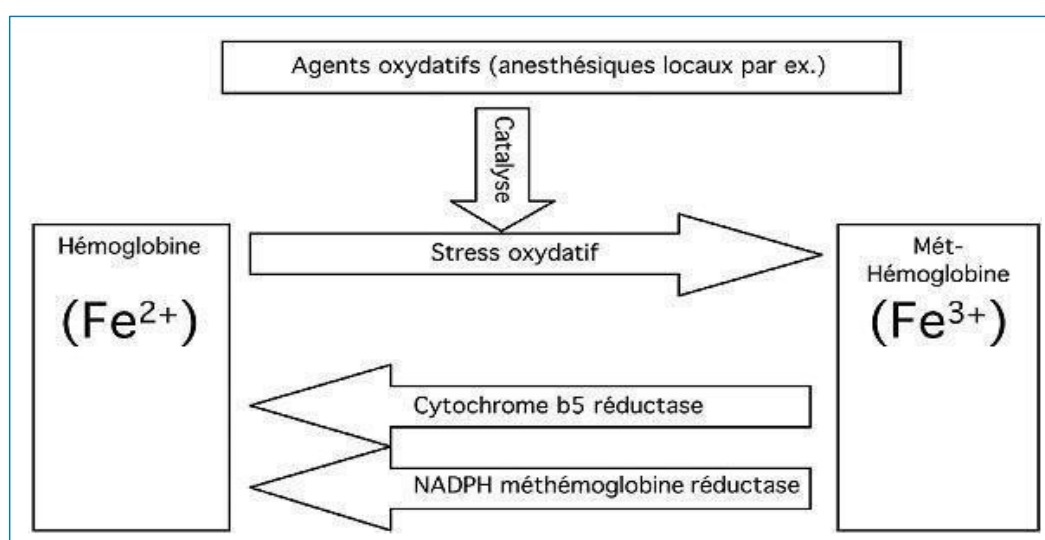
### I.3.2. Pathologique :

La méthémoglobinémie se caractérise par la présence d'un taux de MetHb supérieur à la normale dans le sang, suite à une oxydation excessive de l'Hb par apport d'agents oxydants, ou par un défaut de réduction du fer ferrique par les systèmes enzymatiques [20,21].

L'élévation de la méthémoglobinémie pourrait entraîner une hypoxie tissulaire, si elle est grave, à cause de l'altération du transport de l'oxygène vers les tissus [22].

Dans l'intoxication : La formation de la méthémoglobine résulte de l'action de 3 types d'oxydants :

- **Les oxydants stœchiométriques :** La quantité de méthémoglobine formée est directement proportionnelle à la quantité d'oxydants : c'est le cas du ferricyanure de potassium.
- **Les oxydants autocatalytiques :** La méthémoglobine catalyse sa propre formation : c'est le cas des chlorates.
- **Les oxydants catalytiques :** Il existe plus de molécules de méthémoglobine formées que de molécules de toxique administré ; dans ce cas, après avoir été réduit au cours de la réaction d'oxydation de l'hémoglobine, le toxique ou son métabolite est régénéré par oxydation et peut réagir à nouveau sur une nouvelle molécule d'hémoglobine : c'est le cas de la phénylhydroxylamine et les anesthésiques locaux (figure 4) [10].



**Figure 4 :** La formation pathologique de méthémoglobine [23]

L'accumulation de la MetHb dans les érythrocytes réduit leur capacité à fournir de l'oxygène, et contribue à une production persistante d'anions superoxydes, entraînant potentiellement un stress oxydatif [24].

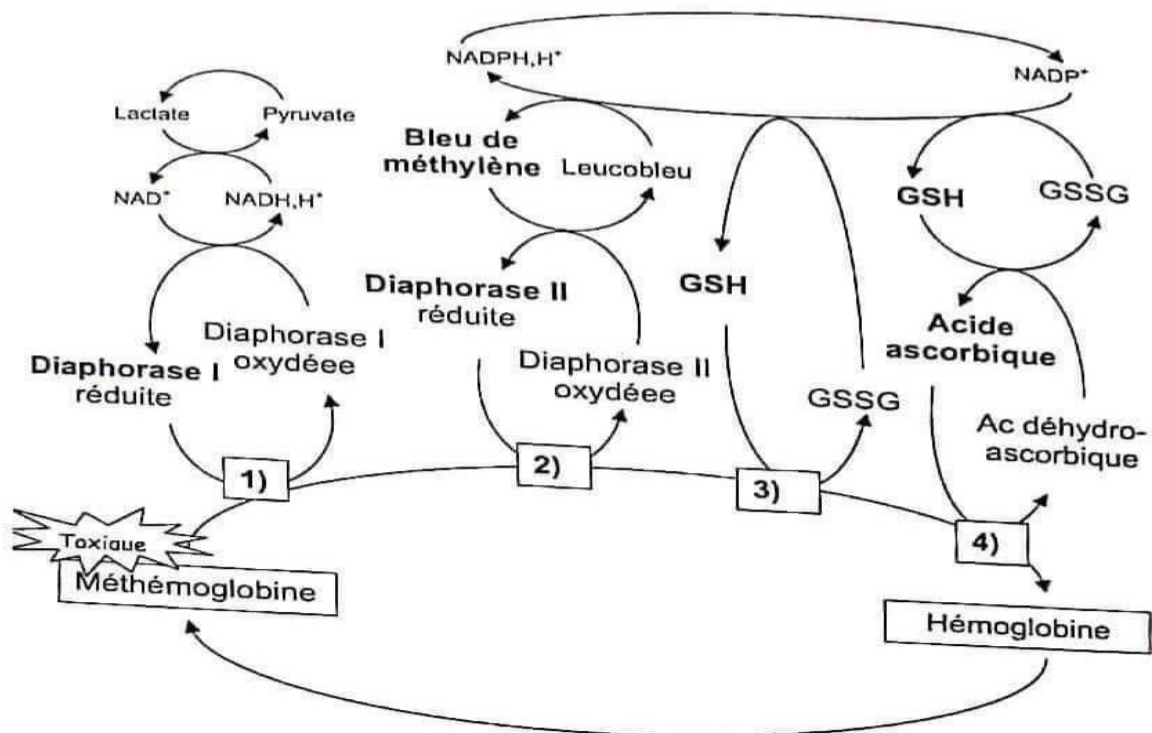
La méthémoglobine peut se transformer en dérivés oxydés irréversibles. Elle se dénature alors en hémichromes, dérivés où l'atome de fer de l'hème n'est plus lié à une molécule d'eau mais à un groupe latéral de la globine, habituellement thiol ou imidazole. Un taux très élevé de ces hémichromes va favoriser l'oxydation des constituants membranaires des globules rouges [25]. Des corps de Heinz peuvent apparaître et conduire à une hémolyse [9].

Les corps de Heinz se caractérisent par des granules de couleur foncée, fixés à la membrane des globules rouges. Ils conduisent à des déformations de l'hématie, provoquant sa capture splénique et sa dégradation prématurée. Ils provoquent par ailleurs une fragilisation de la membrane de l'hématie ce qui la rend plus sensible à l'hémolyse [9].

Quand la méthémoglobine est libre dans le plasma à la suite d'une hémolyse, elle perd facilement son hématine à cause de la faible interaction entre l'hème et la globine dans la forme MetHb. L'hématine se fixe sur l'Albumine pour donner de la méthémalbumine qui donne une coloration brunâtre au plasma [10].

#### **I .4. Voies de réduction de la méthémoglobine :**

En raison de l'oxydation spontanée de l'hémoglobine, les érythrocytes possèdent de multiples mécanismes réducteurs pour maintenir le taux de MetHb en dessous de 1% [26,27]. Tous ces systèmes concourent au don d'un électron à l'atome de fer oxydé (réduction du fer ferrique en fer ferreux) et donc à une réduction de ce dernier. Ces mécanismes physiologiques de réduction sont couplés au mécanisme de la glycolyse érythrocytaire transforment la MetHb en Hb (figure 5) [26].

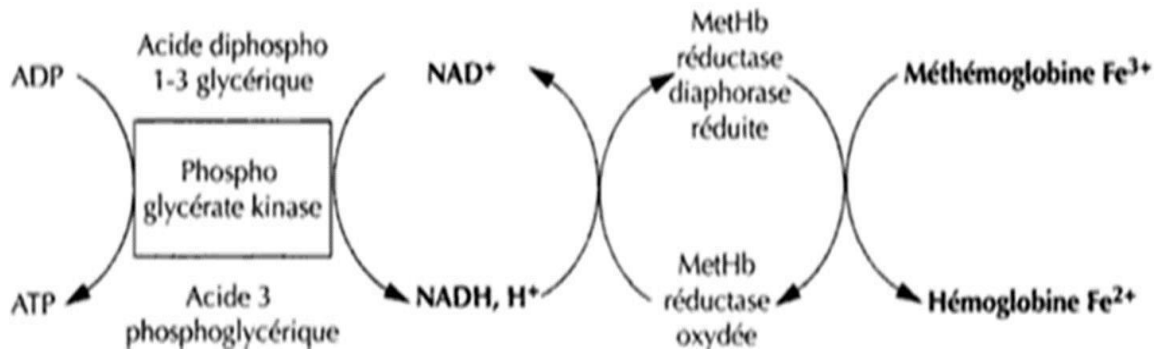


**Figure 5.** Systèmes de réduction de la MétHb [28]

#### I.4.1. Voie NADH2-dépendante (voie d'Embden Meyerhof) :

Le mécanisme le plus important de réduction de la MetHb est contrôlé par le système de la NADH-cytochrome-b5- réductase (ou méthémoglobine-réductase-NADH2-dépendante). La diaphorase I (méthémoglobine réductase) permet de capter des électrons du NADH, H<sup>+</sup> afin de réduire directement la méthémoglobine en hémoglobine (figure 6) [11,27, 29].

Le cofacteur NADH, H<sup>+</sup> est fourni par la voie principale de dégradation du glucose (ou voie anaérobie d'Embden Meyerhof qui représente 90 % de la glycolyse intraérythrocytaire [27]. Ce système assure la réduction de 95 % de méthémoglobine physiologique formée quotidiennement (bactéries nitrifiantes de l'intestin, produits méthémoglobinisants de l'alimentation) [27,11].



**Figure 6 :** Voie de NADH, H-dépendante [10]

Le cytochrome b5 réductase existe sous deux formes : l'une membranaire, l'autre soluble. Dans l'érythrocyte humain, la forme soluble est majoritaire et seuls 20 % à 35 % de l'activité enzymatique sont localisés au niveau de la membrane érythrocytaire. Le cytochrome b5 réductase des autres cellules de l'organisme est majoritairement sous la forme membranaire [11].

#### **I.4.2. Voie NADPH-dépendante (voie Dickens-Honecker) :**

Il existe un autre système moins important qui utilise le NADPH,  $\text{H}^+$  (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit) ou système de la NADPH-méthémoglobine-réductase [27]. C'est une voie accessoire liée à la glycolyse aérobie ou shunt des pentoses (figure 7), et elle ne peut être activée qu'en présence de transporteurs intermédiaires d'électrons comme le Bleu de méthylène [10].

Le NADPH,  $\text{H}^+$  provient de l'oxydation par la glycose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) du glucose 6-phosphate en acide 6-phosphogluconique, puis par l'acide 6-phosphogluconique déshydrogénase de l'acide 6-phosphogluconique en ribose 5-phosphate [10].

NADPH,  $\text{H}^+$  permet la réduction de la diaphorase II (méthémoglobine réductase). La diaphorase II réduite transforme le bleu de méthylène en leucobleu, qui à son tour réduit la méthémoglobine en hémoglobine [10,27].

Le rôle de ce système dans la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine est modeste, puisqu'il nécessite un transporteur d'électrons qui n'est pas disponible dans l'organisme (vitamine C ou bleu de méthylène). Cette voie permet une réduction inférieure à 5% de la méthémoglobine [29,30].

En effet, en cas de méthémoglobinémie, les performances de cette voie augmentent

significativement en présence de bleu de méthylène [27,30].

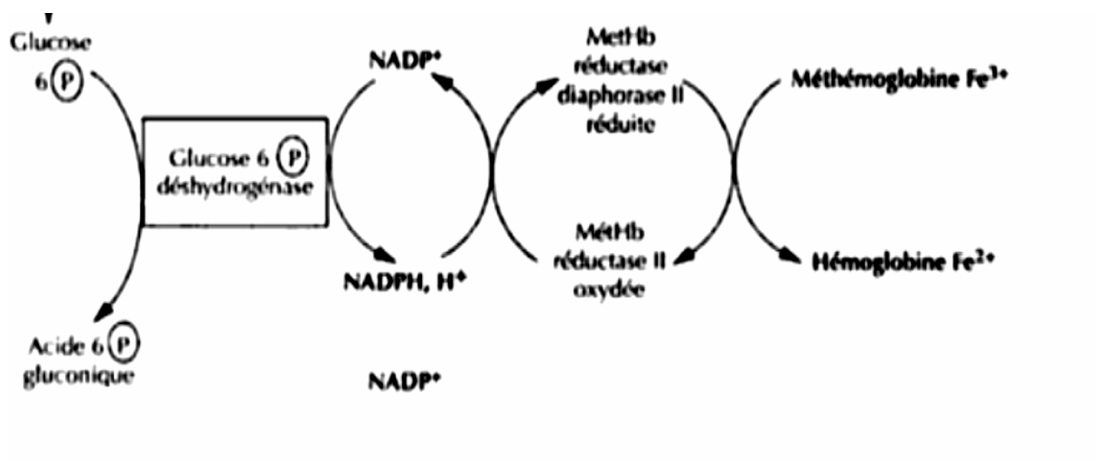


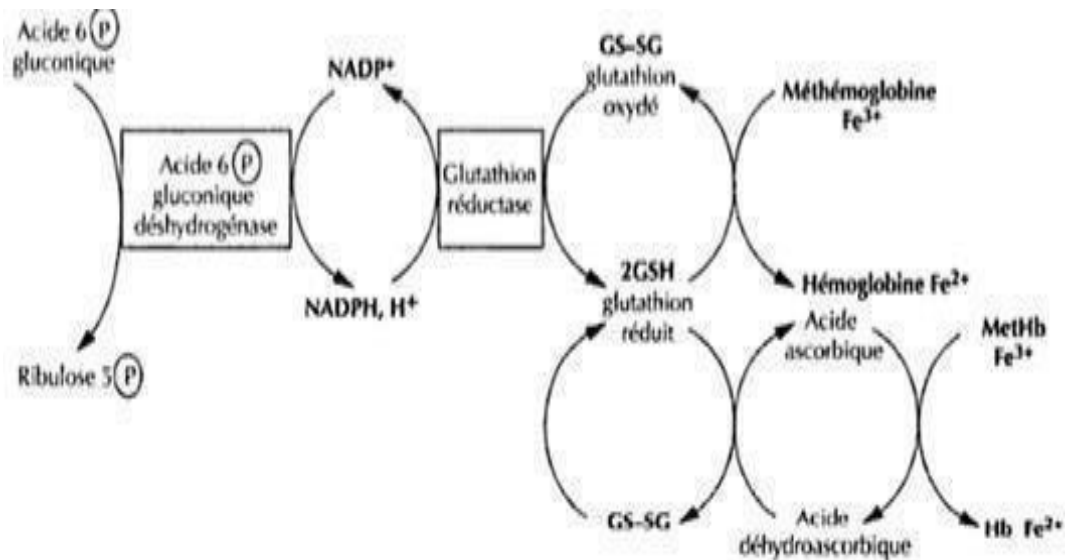
Figure 7 : Voie NADPH<sub>2</sub>-dépendante [13]

#### I.4.3. Voie du glutathion :

C'est une voie secondaire qui permet la réduction de 10 à 15% de la MétHb physiologique (figure 8). Elle est lente liée à la voie des pentoses. L'enzyme clés est la glutathion réductase. Le cofacteur de cette enzyme est la NADPH, H<sup>+</sup>. La glutathion réductase réduit en présence du NADPH, H<sup>+</sup> le glutathion oxydé en glutathion réduit. Ce dernier va permettre la réduction de la MétHb en hémoglobine [10].

#### I.4.4. Voie de l'acide ascorbique :

C'est une voie secondaire qui permet la réduction de moins de 15% de la MétHb physiologique. Elle est liée aussi à la voie des pentoses, mais elle est lente et insuffisante en cas d'intoxication. L'acide ascorbique possède une action réductrice très efficace de la méthémoglobine par cession directe d'un électron. L'acide déshydroascorbique est réduit par le glutathion (GSH) présent dans la cellule en acide ascorbique, qui à son tour réduit la méthémoglobine en hémoglobine (figure 8) [10].



**Figure 8 :** Voie de réduction par le glutathion et l'acide ascorbique [10]

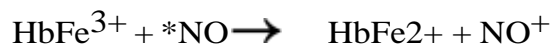
#### I.4.5. Autres voies mineurs de réduction :

La méthémoglobine pourrait aussi être réduite selon deux autres voies:

- Interaction de la MétHb avec les radicaux superoxydes :



- Interaction de la MétHb avec le radical \*NO selon la réaction:



Ces réactions sont de rendement faible ou inconnu et leur rôle reste à démontrer [31].

Le NADH, H<sup>+</sup>, le NADPH, H<sup>+</sup>, la cystéine et l'ergothionéine ont également un rôle limité dans la réduction de la méthémoglobine [10].

## **I.5. Variations interindividuelles :**

L'augmentation de la méthémoglobine peut être consécutive à un excès d'agents oxydants (MetHb acquise), ou à une insuffisance du mécanisme réducteur (immaturité enzymatique de la période néonatale, déficit enzymatique héréditaire, hémoglobine anormale, etc.) [11].

### **I.5.1. Les variations congénitales :**

Les formes congénitales peuvent être dues soit à des anomalies de structure de l'hémoglobine en favorisant la forme ferrique de l'hème (hémoglobines M), soit à des déficits du système enzymatique (déficit en méthémoglobine réductase, en G6PD) [27].

➤ **Déficit en cytochrome b5 réductase :** C'est la principale cause de méthémoglobinémie congénitale avec une transmission autosomique récessive [20,21].

Toutefois, cette enzyme n'est pas uniquement localisée dans les érythrocytes ; elle est en fait ubiquitaire et intervient dans les systèmes de désaturation des acides gras [32].

Ceci rend compte de deux types de méthémoglobinémie héréditaire récessive : le type 1 ou forme bénigne avec déficit partiel, qui représente 85% de ces méthémoglobinémies atteignant seulement les globules rouges.

Le type 2 ou forme sévère avec déficit généralisé, qui se manifeste par une cyanose dès la naissance, atteignant à la fois les érythrocytes et les autres cellules de l'organisme. [20, 21,32].

Le type 1 est fréquent en Sibérie et aux États-Unis. L'espérance de vie est similaire à la population générale. Le type 2 peut être présent n'importe où dans le monde. Il s'accompagne d'un retard mental et d'un retard du développement psychomoteur. Du fait des complications neurologiques, l'espérance de vie est diminuée. Les traitements pour réduire la méthémoglobine sont inefficaces et ne peuvent changer le pronostic [20].

Les sujets déficients spontanément en cette enzyme présentent 10 à 50% de leur hémoglobine sous forme de méthémoglobine en dehors de toute intoxication [8].

➤ **Déficit en G6PD :** C'est le plus fréquent des déficits héréditaires enzymatiques du globule rouge. Il touche environ 420 millions de personnes dans le monde, avec une fréquence plus élevée dans les pays du pourtour méditerranéen, d'Afrique tropicale, du Moyen-Orient

et d'Asie tropicale et subtropicale [33]. Ce déficit enzymatique touche préférentiellement l'homme, à cause de la mutation génétique qui est située sur le chromosome X [22].

Les sujets qui ont un déficit en G6PD présente un risque de méthémoglobinémie plus élevé en présence d'agents oxydants de ceux qui n'en ont pas [22]. Le bleu de méthylène est inefficace chez ces sujets, puisqu'il ne pourra pas être réduit en leucobleu. Il présente aussi un risque d'hémolyse de méthémoglobinémie paradoxale. Donc, le bleu de méthylène est contre indiqué chez les patients déficitaires en cette enzyme [29].

- **Hémoglobinose M** : Les hémoglobines M furent les premières hémoglobines anormales décrites. Elles sont dues à une anomalie structurale de la globine et liée à des mutations ponctuelles entraînant la substitution d'un acide aminé (le plus souvent une histidine par une tyrosine) sur l'une des chaînes  $\alpha$  ou  $\beta$  de la globine qui va conduire à la formation d'un complexe fer-phénolate résistant à la réduction. Ces mutations vont stabiliser alors le fer hémique sous forme oxydée [32,34].

On n'en connaît actuellement que cinq variétés. Elles conduisent à une oxydation quasi permanente de la sous-unité correspondante et entrave, de façon variable, la fixation et le transport de l'oxygène [32].

Chez les patients ayant une hémoglobine M, le taux de méthémoglobine peut atteindre 20 à 40% [18]. La transmission est autosomique dominante, la forme homozygote est présumée incompatible avec la vie [20,34].

Les sujets atteints de scorbut ne présente pas de méthémoglobinémie anormale [10].

### **I .5.2. Les variations acquises :**

La méthémoglobinémie peut également être acquise [35]. 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 [2].

La dapsonne ainsi que les anesthésiques locaux, tels que la benzocaïne, la lidocaïne, la prilocaïne et la bupivacaine comptent parmi les causes les plus fréquentes de méthémoglobinémie acquise [35,36].



Une des causes les plus courantes aussi est l'intoxication alimentaire devant la présence de nitrate dans l'eau de boisson (contamination de l'eau de certains puits et sources) ou d'agents oxydants dans les aliments (chlorates, nitrites, nitrates). Les nitrites sont utilisés comme conservateurs dans l'industrie alimentaire. Il existe notamment des intoxications professionnelles par ingestion ou pénétration transcutanée de produits à usage industriel (polyphénols, hydrazines, aniline, toluidine, nitrobenzène) ou de ménage (trichlorocarbaniline) [2,20].

Ces agents toxiques agissent soit directement soit après métabolisation dans l'organisme. Les prématurés et les nouveau-nés sont plus sensibles aux agents toxiques car l'hémoglobine fœtale est plus facilement oxydée et l'activité de la NADH- cytochrome B5-réductase est réduite à 60 % par rapport à celle d'un adulte [36].

Les maladies préexistantes, telles que l'anémie ou les maladies pulmonaires ou cardiaques, ainsi que la présence d'un déficit en G6PD et l'hémolyse consécutive peuvent accroître la toxicité d'une méthémoglobinémie acquise [35,37].

### **I.5.3. Méthémoglobinémie et grossesse :**

La méthémoglobinémie pendant la grossesse est un précurseur de la prééclampsie et de l'éclampsie qui est souvent méconnue par les obstétriciens. À mesure que les niveaux de méthémoglobine augmentent, les patients présentent des signes d'hypoxie cellulaire; la mort survient lorsque la méthémoglobinémie pendant la grossesse approche 70% [38].

La méthémoglobinémie est liée à des complications pendant la grossesse, dont les plus courantes sont l'anémie, la menace d'avortement / travail prématuré et les signes de prééclampsie [38].

L'exposition maternelle aux oxydants environnementaux peut augmenter aussi le risque de complications de grossesse grâce à la stimulation de la formation de peroxydes lipidiques endommageant les cellules, ainsi qu'une diminution des réserves maternelles en antioxydants. Ces effets surviennent au début de la placentation, lorsque des dysfonctionnements «locaux» de l'endothélium vasculaire placentaire se manifestent cliniquement en retard de croissance intra utérin fœtal non symptomatique au cours de la première moitié de grossesse [38].

Par conséquent, la surveillance continue des concentrations de méthémoglobine dans la circulation sanguine maternelle serait le premier indicateur précoce fiable des effets indésirables des radicaux libres, des oxydants et du stress oxydatif. Plusieurs articles ont été

publiés sur l'impact des substances toxiques, des radicaux libres métaboliques d'oxygène et du stress oxydatif sur le placenta.

Toutefois, l'effet du transfert placentaire de substances toxiques pendant la grossesse et son impact sur l'hémoglobine fœtale (une forme immature plus facilement oxydée que l'hémoglobine adulte) n'a pas encore été pleinement clarifié.

Les changements utéro-placentaires dans les grossesses compliquées ne sont pas la cause mais plutôt la conséquence d'un stress oxydatif systémique accru [38,39].

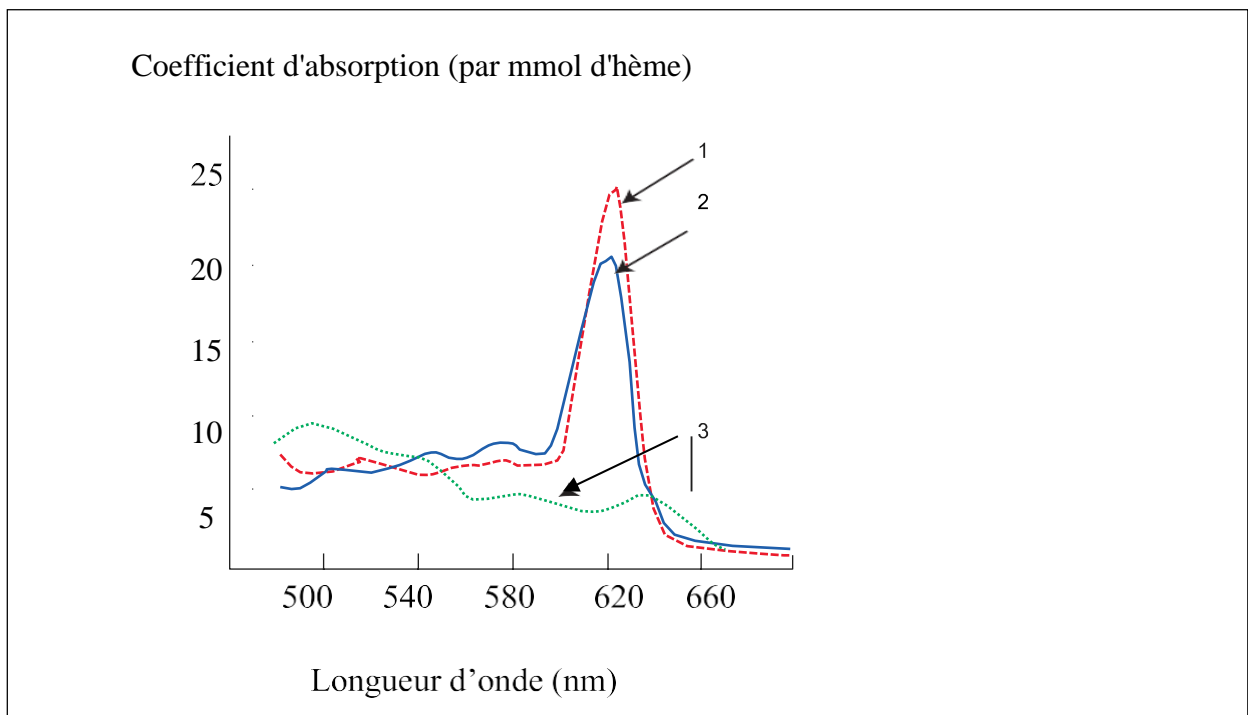
L'exposition continue à des substances toxiques inhalées en plus des oxydants (provenant des aliments, de l'eau, des médicaments) et leurs effets cumulatifs associés, provoquent une augmentation du stress oxydatif dans le sérum maternel et fœtal [39].

Certains oxydants possèdent la capacité de traverser la barrière placentaire fœto-maternelle endommagée, par exemple à partir de l'apparition de dépôts chorioniques placentaires de fer ferrique issu du catabolisme de la méthémoglobine. Dans ces conditions défavorables, la concentration du fer ferrique dans les cellules endothéliales capillaires de la barrière hémato-encéphalique chez le fœtus augmente, entraînant également une naissance prématurée, ou une mort néonatale précoce [39].

## **I .6. Méthémoglobinémie et sulfhémoglobinémie :**

La méthémoglobine et la sulfhémoglobine sont des dérivés de l'hémoglobine, à la fois responsables de cyanose et impropres au transport de l'oxygène. Dans la sulfhémoglobine, un groupe thiol est directement fixé à l'un des cycles du noyau tétrapyrrolique, formant ainsi une chlorine (molécule de teinte verdâtre) [11].

L'intoxication qui est due à la sulfhémoglobine donne une cyanose et un sang de couleur brunâtre. Chez un sujet non anémique, une sulfhémoglobinémie de 3 % produit le même degré de cyanose qu'une méthémoglobinémie de 10 %. On distingue la sulfhémoglobine par ses particularités spectrales (absorption dans le rouge à 620 nm insensible à l'addition de KCN), et par sa séparation en isoélectrophorèse sous la forme d'une bande verte très caractéristique (Figure 9) [11].



**Figure 9 :** Spectre d'absorption de la sulfhémoglobine. (1) : Sulfhémoglobine oxydée ; (2) : Sulfhémoglobine ; (3) : méthémoglobine [11].

La formation de la sulfhémoglobine se produit par une réaction en deux temps. En présence de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Sous l'action d'un groupe thiol, ce produit libérerait un ion hydroxyl ( $OH^-$ ) et donnerait alors de la sulfhémoglobine ( $HbSFe^{2+}$ ). La sulfhémoglobine serait une molécule où l'un des cycles pyrroliques de l'hème est modifié par l'introduction d'une liaison thioester. Le noyau tétrapyrrolique n'est alors plus celui d'une protoporphyrine, mais celui d'une chlorine [11].

La sulfhémoglobine résulte d'une réaction d'addition irréversible. Contrairement à la méthémoglobine elle ne saurait donc, tant *in vivo* qu'*in vitro*, retourner à l'état d'oxyhémoglobine ou de désoxyhémoglobine [11].

La sulfhémoglobinémie s'observe chez des sujets exposés à des agents oxydants et surtout aux arylamines. Chez certains sujets traités avec de l'acétaminophène, le taux de sulfhémoglobine pouvait même excéder celui de la méthémoglobine. La dapsone est également connue pour former méthémoglobine et sulfhémoglobine [11].

## I.7. Agents méthémoglobinisants :

Les agents méthémoglobinisants sont classés de différentes manières, ils peuvent être classés selon leur nature chimique, leur mode d'action, l'origine de l'intoxication (médicamenteuse, alimentaires, professionnelles,...). La principale cause de méthémoglobine en ville, résulte de l'utilisation récréative du nitrite d'amyle inhalé, mais de très nombreux médicaments et produits industriels, domestiques et phytopharmaceutiques peuvent induire une méthémoglobinémie [38].

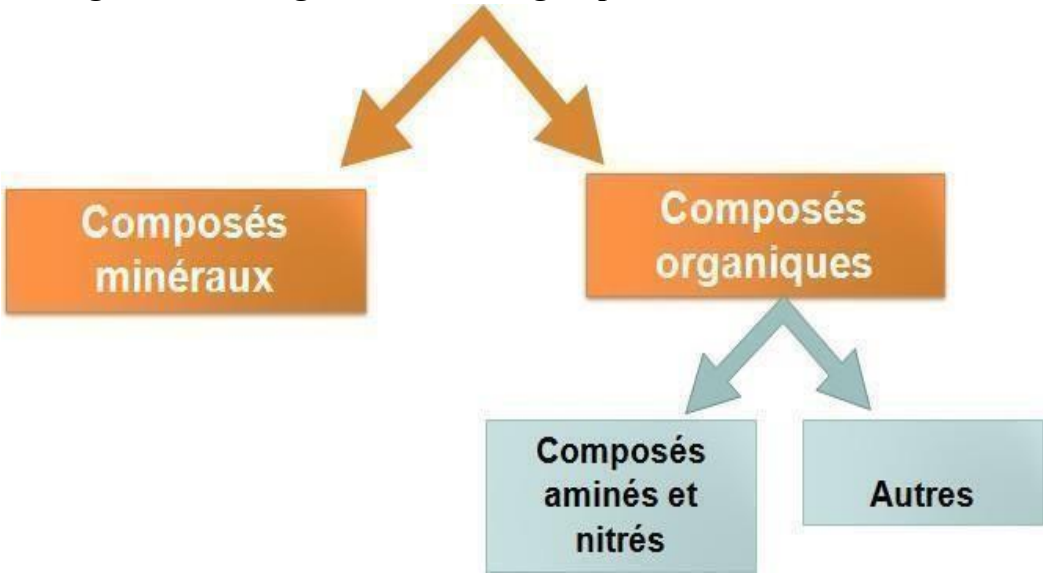
### I.7.1. Agents méthémoglobinisants d'origine médicamenteuse :

Tableau I : Agents méthémoglobinisants d'origine médicamenteuse

Classes thérapeutiques	Médicaments méthémoglobinisants
Les anesthésiques locaux	Prilocaine
	Lidocaine
	Benzocaine
	Bupivacaine
Les antipaludéens	Primaquine
	Chloroquine
Les antilépreux	Dapsone
Les antalgiques	Paracétamol
	Phénacétine
	Phénazopyridine
Antiémétique	Métoclopramide
Vasodilatateur	Trinitrine
	Nitroprussiate de sodium

Antiépileptiques	Phénytoïne
	Valproate de sodium
Anti-inflammatoire	Sulfasalazine
	Célécoxib
Sulfamides	Sulfadiazine
Hypnotique	Zopiclone
Agent antinéoplasique	Cyclophosphamide

**I.7.2. Agents méthémoglobinisants d'origine professionnelle :**



### I.7.3. Agents méthémoglobinisants d'origine industrielles :

**Tableau II : Agents méthémoglobinisants d'origine industrielles**

Les composés organiques			Les composés inorganiques	
	Les composés méthémoglobinisants	Utilisations	Les composés méthémoglobinisants	Origines
Les nitrates aliphatiques	Dinitrate d'éthylène glycol	Explosifs, carburants,	Les nitrates et les nitrites	Saumures ; Engrais ; Eaux polluées ; Charcuteries ; Colorants azoïques
	Nitrate d'amyle			
	Nitrate d'éthyle			
Les nitrites aliphatiques	Nitrite de méthyle	Additifs de carburants d'aviation, vasodilatateur, drogues (poppers)		
	Nitrite d'éthyle			
	Nitrite d'amyle			
Les composés aromatiques nitrés et aminés	Aniline	Industrie pharmaceutique, solvants des graisses, colorants,	Chlorates	Allumettes ; Teintures et colorants ; Herbicide
	Nitrobenzène	Parfumerie, intermédiaire de synthèse d'explosifs et de colorants, solvants		
	Trinitrotoluène	explosifs	Permanganate de potassium	Antiseptiques en dermatologie ; Traitement de l'eau ; Décapants du bois
	Dinitrobenzène	Explosifs, fabrication d'inhibiteur de polymérisation et de corrosion		
Autres	Naphtalène	Insecticide (boule de naphtaline),		

composés organiques	Paradichlorobenzène	Désodorisants, antimite	Ferricyanure de potassium	Imprimerie, photographie, la galvanoplastie, réactif de laboratoire.
	Polyphénols (résorcinol et pyrogallol)	antiseptiques, préparation de colles et résines industrielles, colorants	Arsine	Dopage des semi-conducteurs, chimie organique de synthèse
	Bleu de méthylène	Antidote de la MétHb et colorants		

### I.8. Aspect clinique et prise en charge :

La proportion normale de méthémoglobine est de moins de 1% dans le sang. Une teneur supérieure à 1% est considérée comme pathologique. La dose toxique est de plus de 3% de méthémoglobine. En fonction du taux de méthémoglobine, la clinique diffère : en dessous de 10% de MetHb absence de symptômes, de 10 à 20% cyanose cutanéomuqueuse, surtout visible aux doigts, orteils et lèvres, de 20 à 30%, anxiété, céphalées, tachycardie, dyspnée d'effort, de 30 à 50% fatigue, confusion, vertiges, tachypnée, palpitations, de 50 à 70% coma, épilepsie, arythmies, acidose. Au-delà de 70%, la méthémoglobinémie est mortelle [20].

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 [20].

#### ❖ Traitement symptomatique :

Maintien des fonctions vitales (Oxygénothérapie et anticonvulsivants) [31].

❖ **Traitement évacuateur :**

- \* Projection : lavage abondant à l'eau et au savon
- \* Ingestion : lavage gastrique purgatif et vomitif.
- \* Exposition aux poussières : nettoyage des téguments d'irrigation nasale [31].

❖ **Traitement spécifique:** Par l'emploi des antidotes :

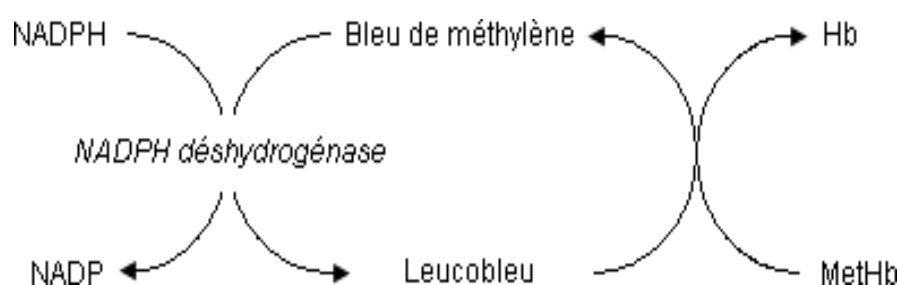
- Le bleu de méthylène (++++)
- L'acide ascorbique

• **Le bleu de méthylène :**

Le bleu de méthylène 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 [2]. Ce traitement est contre indiqué chez les patients déficients en G6PD.

**Mode d'action:** BM réduit (leucobleu) = donneur d'électrons.

Le Bleu de méthylène stimule la production de substrat réduit de la NADPH méthémoglobine réductase (figure 10) en agissant directement sur la voie des pentoses phosphates des globules rouges [20].



**Figure 10 :** Action du Bleu de Méthylène

Si le traitement est inefficace, il faut penser à une hémolyse associée, une sulfhémoglobine, un déficit en G6PD, une formation cyclique de MetHb par le toxique, ou une absence d'éviction du toxique avec une résorption cutanée ou digestive. A forte dose, il peut être mal toléré et entraîner une méthémoglobinémie paradoxale par oxydation directe de l'hémoglobine.



- **L'acide ascorbique: (vitamine C) :**

- Mode d'action : réduction de la MétHb
- Indications : méthémoglobinémies légères
- Utilisation : moins actif que BM mais non toxique
- Administration : 0.5 g en IV puis 1g toute les 3 heures jusqu'à disparition des symptômes.

- ❖ **Traitement épurateur: Exsanguino-transfusion :**

- Si la méthémoglobinémie ne répond pas au traitement (intoxication rebelle au BM)
- Si hémolyse associée [31].

## **I .9. Les méthodes d'analyse de la méthémoglobine :**

### **I .9 .1 . Méthodes manuelles :**

La méthémoglobinémie se traduit par une coloration caractéristique brun chocolat du sang, due à l'oxydation du fer héminique (Figure 11). Elle est authentifiée par l'analyse spectroscopique d'un hémolysat qui révèle l'existence d'un pic d'absorption spécifique maximum à 630nm, disparaissant après l'addition de cyanure de potassium. Son dosage peut être effectué par la méthode d'Evelyn-Malloy, ou par la méthode rapide de Kaplan [32].



**Figure 11:** Sang total artériel avec 1% de MetHb (à gauche) versus sang total artériel avec 70% de MetHb (à droite) après avoir été exposés à 100% d'O<sub>2</sub> [39].

### **I.9.1.1. Méthode d'Evelyn-Malloy :**

En 1938, Evelyn et Malloy avaient conçu une méthode photoélectrique pour la détermination de la méthémoglobine dans le sang. Des modifications mineures de cette méthode ont été apportées par plusieurs chercheurs afin d'augmenter sa sensibilité [40]. Cette méthode, très spécifique, fournit la concentration de méthémoglobine circulante [11].

#### **➤ Principe :**

Le dosage de la méthémoglobine sanguine est basé sur l'absorption spectrophotométrique de la méthémoglobine à 630 nm, alors que l'oxyhémoglobine et la cyanométhémoglobine n'absorbent que très peu la lumière à cette longueur d'onde [41].

L'opération comporte le dosage de la méthémoglobine d'une part et celui de l'hémoglobine totale d'autre part (Tableau III). L'addition de KCN dans une partie de l'hémolysat d'un échantillon sanguin transforme toute la méthémoglobine présente en cyanométhémoglobine. L'absorbance de l'hémolysat est mesurée à 630 nm, avant et après addition de KCN. La différence entre ces deux absorbances est proportionnelle à la quantité de méthémoglobine présente. Dans une autre partie de l'hémolysat de l'échantillon, l'addition de ferricyanure de potassium convertit toute l'hémoglobine présente en méthémoglobine. La mesure de l'absorbance avant et après addition de KCN permet de connaître le taux d'hémoglobine total [41].

#### **➤ Prélèvement :**

2 ml de sang veineux ou artériel prélevé et recueilli sur un tube hépariné. L'échantillon sanguin peut être conservé à température ambiante si l'analyse est réalisée rapidement (moins d'une heure). Si non au froid à +4°C [42].

➤ **Mode opératoire : [41, 42,10]**

**Tableau III:** Différentes étapes de la méthode d'Evelyn-Malloy

Hémolyse	0.2ml de sang + 5 ml d'eau distillée + 5ml de tampon phosphate M/20 (pH 6.6).				
Centrifugation	5minutes à 4000tours/min				
Récupération du Surnagent	Le surnagent doit être limpide				
Première lecture spectrophotométrique	Cuves	cuve 1 (témoin)	cuve 2	cuve 3 (témoin)	cuve 4
	Surnagent	0	3ml	0	3ml
	Tampon phosphate M/40	3ml	0	3ml	0
	Eau distillée	0.5ml	0.5ml	0	0
	Ferricyanure de potassium	0	0	0.5ml	0.5ml
	à 5%				
	Absorbances	0	A1	0	A'1
Deuxième lecture spectrophotométrique	KCN 5%	1 goutte	1goute	1goute	1goute
	Absorbances	0	A2	0	A'2

➤ **Résultats :**

- La valeur A1 correspond à l'ensemble : HbO<sub>2</sub> + Hb + MetHb + impuretés [10].
- La valeur A2 correspond à l'ensemble : HbO<sub>2</sub> + Hb+ impuretés [10,42].
- La valeur A'1 correspond à l'ensemble : MetHb + impuretés [10].
- La valeur A'2 correspond aux impuretés [10].

Le résultat est exprimé en pourcentage de méthémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale de l'échantillon [41,29].

La différence A1 – A2 correspond à l'absorption de la méthémoglobine.

La différence A'1 – A'2 correspond à la quantité de méthémoglobine présent après action du ferricyanure de potassium et donc à la quantité d'hémoglobine total contenue dans l'échantillon [10].

Le rapport :  $[(A_1 - A_2) / (A'_1 - A'_2)] \times 100$  donne la proportion de méthémoglobine contenue dans le sang analysé [10].

La méthémoglobine normale est inférieure ou égale à 2% [42].

➤ **Interprétations :**

L'interprétation du résultat dit tenir compte :

- Du traitement (antidote) éventuellement mis en œuvre avant le prélèvement.
- Du conditionnement de l'échantillon.
- De la durée et des conditions de conservation de l'échantillon (la méthémoglobine peut se former lors du vieillissement de l'échantillon).
- De l'état de l'échantillon à analyser [42,31].

Les signes cliniques sont proportionnels aux taux de méthémoglobine (Tableau IV) :

**Tableau IV : Niveaux de méthémoglobine et symptômes associés [4, 42,2]**

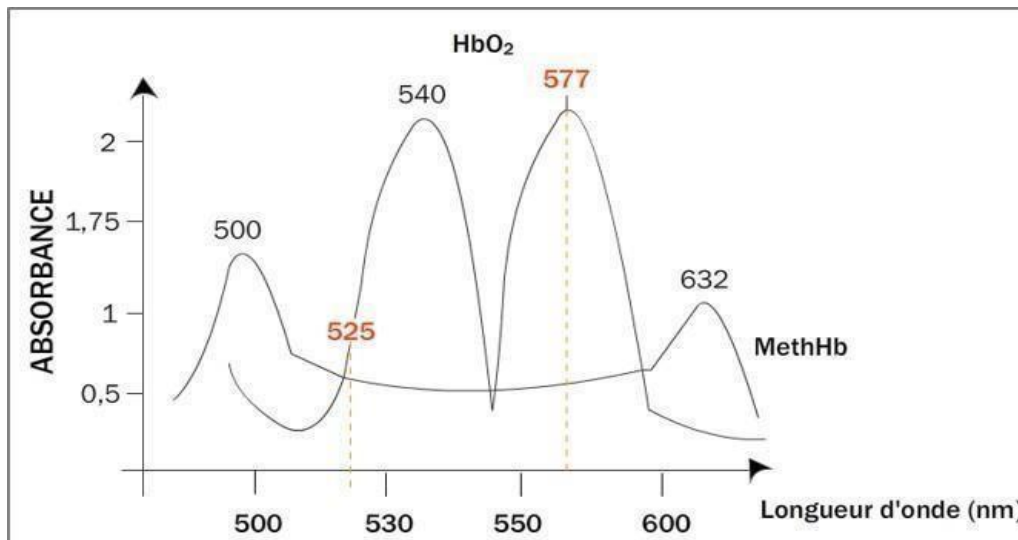
Taux de MetHb en% de l'Hbt	Symptomatologie
0 à 15%	Aucun
15 à 20%	Cyanose « gris ardoisé », sang « chocolat »
20 à 45%	Dyspnée, asthénie, vertiges, céphalées, syncope
45 à 55%	Troubles de conscience
55 à 70%	Coma, convulsion, défaillance circulatoire, troubles du Rythme
> 70%	Mort du sujet

### **I. 9. 1. 2. Méthode de Kaplan :**

Le principe est basé sur le fait que la MetHb et HbO<sub>2</sub> ont 2 maximums d'absorption différents (Figure 12) :

- l'oxyhémoglobine a un maximum d'absorption à 540 et à 577 nm
- La méthémoglobine a un maximum d'absorption à 500 et 632 nm [10].

On effectue 2 mesures : à 525 nm, l'HbO<sub>2</sub> et MetHb absorbent de la même façon, et à 577 nm où la différence est la plus grande [10,11].



**Figure 12:** Spectres d'absorption de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine [31]

On calcule le rapport des deux densités optiques :  $DO_{577 \text{ nm}} / DO_{525 \text{ nm}}$ . Ce rapport varie de façon linéaire en fonction respective de méthémoglobine et de l'oxyhémoglobine [10].

La méthode de Kaplan est applicable, seulement si la présence de méthémoglobine a été authentifiée. Elle fournit directement la fraction d'hémoglobine oxydée par rapport à l'hémoglobine totale, avec une approximation suffisante pour les taux supérieurs à 5% [11]. Il peut y avoir des interférences en cas de présence d'autres espèces comme la SulfHb, la nitrosoHb, ... [13]

### I.9.1.3. Autre méthode manuelle:

Il est aussi possible d'avoir recours à une technique manuelle qui par la mesure spectrophotométrique à différentes longueurs d'ondes permet le calcul de la méthémoglobine selon la formule ci-dessous, cette mesure est réalisée en parallèle sur un sang normal :

- Lecture à 576nm : absorbance de l'oxyhémoglobine
- Lecture à 615nm : absorbance de la MetHb
- Lecture à 650nm : absorbance de référence [42]

#### ❖ Résultat :

$$\text{Taux de méthémoglobine} = (DO_{615\text{nm}} - DO_{650\text{nm}}) / (DO_{576\text{nm}} - DO_{650\text{nm}})$$

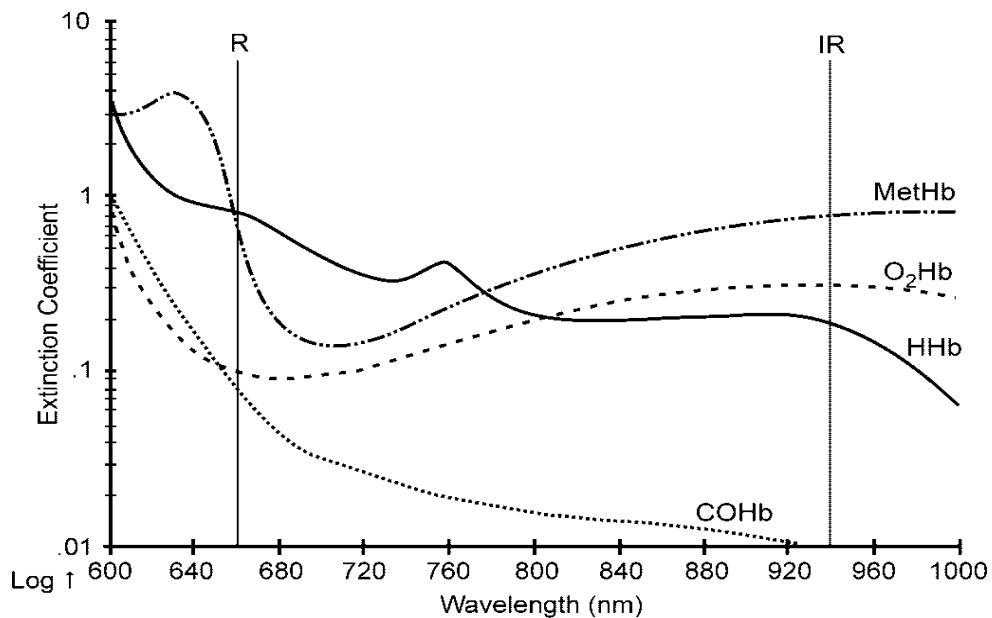
Cette technique doit permettre de détecter au moins 2% de MétHb avec une imprécision inférieure à 1% sur le résultat [42].

## I.9. 2. Méthodes automatiques :

Des oxymètres pulsés pouvant estimer le taux de méthémoglobine, connus sous le nom de co-oxymètres, ont été mis au point. Les anciens modèles de co-oxymètres étaient inexacts chez les patients dont la saturation en oxygène était inférieure à 95%. Les nouveaux modèles utilisés chez les humains se sont toutefois révélés efficaces en présence de saturations aussi faibles que 74% [103].

### I.9. 2. 1. La Co-oxymétrie :

La Co-oxymétrie est une méthode exacte et précise de mesure de la méthémoglobine. La plupart des laboratoires utilisent des techniques de mesures automatisées mises en œuvre sur des CO-oxymètres à longueurs d'onde multiples (Figure 13) [44]. Ces appareils mesurent l'absorption lumineuse du sang à de nombreuses longueurs d'onde ultraviolettes. En conséquence, ces machines sont capables de déterminer les % d'oxyhémoglobine, de désoxyhémoglobine, de carboxyhémoglobine et de méthémoglobine [45].



**Figure 13 :** Courbes d'absorbances lumineuses des différents dérivés de l'Hb en fonction de multiples longueurs d'ondes [33].

Dans certains modèles plus récents, le PH sanguin, la PO<sub>2</sub>, la PCO<sub>2</sub> et la sulfhémoglobine peuvent être mesurés. Une absorbance maximale de la lumière à 630 nm est utilisée pour caractériser la MétHb [45, 34].

Les résultats des co-oxymètres ont montré pouvoir détecter de façon précise les taux de méthémoglobine de 15% ou moins [43,44]. Vu leur précision à des taux faibles, les co-oxymètres sont des outils de dépistage utiles, mais plus d'études sont nécessaires pour valider ces appareils à des taux de méthémoglobine de plus de 15% [45].

➤ **Principe de mesure :**

La mesure et la quantification des différentes fractions de l' Hb présentes dans un échantillon sanguin reposent sur la spectrophotométrie d'absorption moléculaire. Il existe une relation proportionnelle entre la mesure de l'absorbance d'une fraction et sa concentration (loi de Beer-Lambert) qui permet sa quantification à l'aide d'un logiciel approprié intégré à l'appareil. En pratique, après aspiration ou injection dans l'instrument, l'échantillon sanguin est transporté dans la chambre de mesure le plus souvent après avoir été hémolysé [46].

Le système optique effectue alors des lectures à plusieurs longueurs d'onde dont le nombre varie en fonction du modèle de CO-oxymètres. Puis, chaque forme de l'Hb ayant un coefficient d'absorption donné aux longueurs d'ondes mesurées, le spectre d'absorption de l'échantillon est analysé, les différentes fractions sont quantifiées et les résultats sont exprimés en % de l'Hb totale [46].



***CHAPITRE II:***  
***Les anesthésiques locaux***

## **II. 1. Pharmacologie générale des anesthésiques locaux :**

### **II. 1. 1 .Généralités :**

L'anesthésie est un ensemble de techniques qui permet la réalisation d'un acte chirurgical, obstétrical ou médical, en supprimant ou en atténuant la douleur.

Il existe deux grands types d'anesthésie : l'anesthésie générale et l'anesthésie locorégionale. L'anesthésie locorégionale permet, de bloquer les nerfs de cette région, en injectant à leur proximité un produit anesthésique local.

La rachianesthésie et l'anesthésie péridurale sont deux formes particulières d'anesthésie locorégionale, où le produit anesthésique est injecté à proximité de la moelle épinière [47].

L'utilisation de ces anesthésiques locaux n'est pas dépourvue de complications. Un surdosage relatif ou absolu peut engendrer des complications graves, engageant le pronostic vital du patient, nécessitant des Manœuvres de réanimation précoces et adaptées.

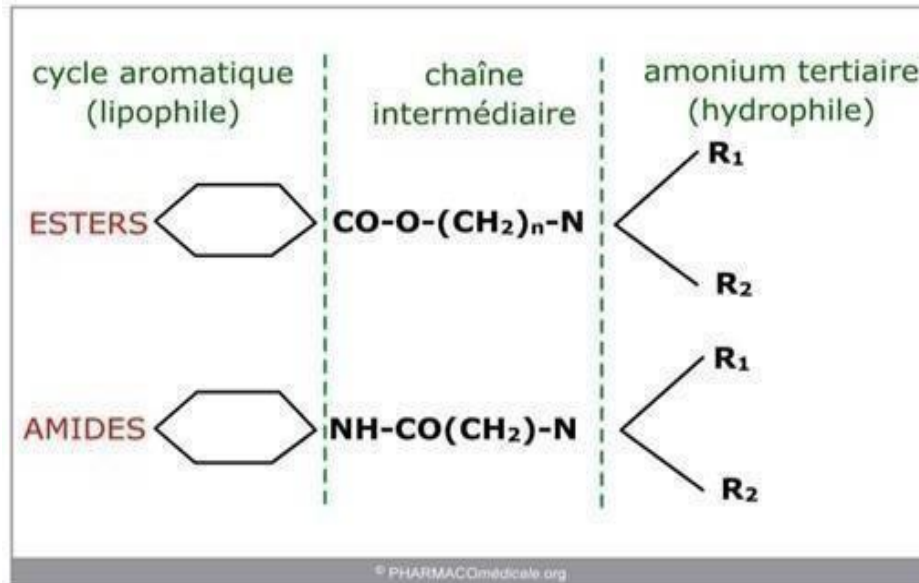
La prévention de ces complications passe par la maîtrise des techniques d'anesthésie locales, le respect de mesures simples de sécurité, et la connaissance de la pharmacologie des produits utilisés. [1]

### **II. 1. 2. Propriétés physicochimiques :**

Tous les anesthésiques locaux ont une structure moléculaire commune et un mode d'action semblable. Les molécules disponibles diffèrent par leur : [48]

- puissance
- délai d'action
- durée d'action
- toxicité

Leur structure chimique est composée de 3 parties (figure 14) : [48]



**Figure 14 :** Structure chimique des anesthésiques locaux. [48]

- ✓ un groupement lipophile (cycle aromatique type acide benzoïque ou para-amino-benzoïque) au rôle important dans la diffusion et la fixation du médicament.
- ✓ une chaîne carbonée intermédiaire (fonction ester, éther, ou amide) : sa longueur influence la liposoluble (allongement) ou l'hydro solubilité (raccourcissement) et par conséquent détermine la puissance ainsi que la toxicité de la molécule.
- ✓ un groupement ionisable hydrophile (amine tertiaire, rarement secondaire, dérivé de l'alcool éthylique ou de l'acide acétique) conditionne la répartition sanguine, la diffusion ainsi que l'ionisation de la molécule.

La diffusion de l'anesthésique local correspond à sa rapidité d'action : plus le pKa est faible et plus le délai d'action sera court. [49]

**Tableau V : Propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux [49]**

	Lidocaïne	Bupivacaïne	Ropivacaïne	Levobupivacaïne
<b>Liposolubilité</b>	2,9	28	6,1	~28
<b>Puissance relative</b>	2	8	6	6-8
<b>PKa</b>	7,9	8,2	8	
<b>Qualité de l'analgésie</b>	Non	Equivalent	Equivalent	Equivalent
<b>Puissance</b>		Plus puissant	Equivalent	Equivalent

### II .1.2.1. Lidocaïne :

- Anesthésique local de type amino-amide et anti-arythmique de classe I.
- Stabilisation des membranes nerveuses par blocage des flux sodiques entrants.
- Il agit plus rapidement et présente une stabilité plus élevée que les autres anesthésiques locaux. Sa durée d'action est d'environ 90 minutes lorsqu'il est administré avec l'Epinéphrine [50].
- La lidocaïne a une liposolubilité, un taux de liaison aux protéines plasmatiques et un pKa inférieur à la bupivacaïne ; par conséquent, elle a une puissance inférieure, un délai d'action plus rapide, et une durée d'action plus courte [51].

- **Indications :**

Elle est indiquée pour assurer un abord percutané indolore en cas de réalisation d'une technique invasive (ponction médullaire, biopsie rénale, hépatique, pose de cathéter veineux central, , etc.) ; la lidocaïne à 0,5, 1 ou 2 % est alors utilisée. Elle est aussi utilisée pour réaliser le parage et la structure de petites plaies en salle d'urgence [50].

- **Avantages :** très peu vasodilatatrice, peu allergisante.

- **Inconvénients :** effets toxiques par surdosage.

### II .1.2.2. Bupivacaïne (Marcaïne®) :

La bupivacaïne est l'anesthésique local le plus utilisé en obstétrique... Il a une durée d'action longue (90' pour une concentration de 0,25 %) car il est fortement lié aux protéines ( $\alpha$ 1- glycoprotéines). 4 fois plus puissant que la Lidocaïne. La diffusion placentaire est faible [50].

Son affinité pour les fibres sensibles permet d'obtenir une analgésie de qualité à faible concentration sans atteinte des fibres motrices [49].

- **Indications :**

- l'anesthésie locale lors d'intervention chirurgicale : anesthésie tronculaire, caudale, péridurale.

- Dans le traitement de la douleur au cours d'algies diverses : néoplasiques, postopératoires.

- Dans la préparation à certains gestes thérapeutiques douloureux (kinésithérapie postopératoire, post-traumatique).

La cardiotoxicité est fortement majorée pendant la grossesse en cas d'injection massive intraveineuse. Les doses à ne pas dépasser pour éviter les effets toxiques maternels sont : 150 mg en dose unique ou 30 mg/heure sur 10 heures.

En dépit de sa cardiotoxicité supérieure à la lidocaïne, c'est l'anesthésique local le plus utilisé en obstétrique car il a une durée d'action longue pour une concentration faible et des effets fœtaux minimes. [49 ,50]

### **II .1.2.3. Ropivacaïne (Naropéine®) :**

À concentration égale, cet anesthésique local a les mêmes propriétés que la bupivacaïne mais avec un bloc moteur moins profond, d'apparition plus lente et une cardiotoxicité moindre [51]

### **II .1.2.4. Levobupivacaïne (Chirocaïne®) :**

C'est un AL utilisable uniquement pour les analgésies péridurales (APD). Pour l'APD obstétricale la dose ne doit pas dépasser 12,5 mg/heure...

Il présente les mêmes caractéristiques que les autres anesthésiques locaux : bupivacaïne et la ropivacaïne [49].

## II .1.3. Pharmacocinétique:

### ➤ Absorption :

Influencée par :

✓ Les propriétés physico-chimiques :

- solubilité lipidique : La liposolubilité influence la puissance et la durée d'action de l'anesthésique : plus elle sera élevée et plus l'anesthésique local aura une action puissante et de longue durée.

- fixation protéique pKa : La fixation aux protéines plasmatiques influence la durée d'action : plus elle est élevée et plus la durée d'action est longue. (Molécules liposolubles les plus liées).

✓ La vascularisation du lieu d'injection : l'absorption est importante si le lieu d'injection est richement vascularisé.

✓ La quantité injectée.

✓ La présence ou non d'adjuvants (vasoconstricteur ralentit la résorption) [48]

### ➤ Distribution :

Les anesthésiques locaux se lient dans le sang à l' $\alpha$ 1-glycoprotéine et à l'albumine. [52] La distribution des anesthésiques locaux est influencée par :

- la vascularisation des tissus :

Amides : bonne diffusion dans les organes richement vascularisés (cerveau, cœur, poumons ...) ; dans les tissus moins vascularisés mais «gras» ; organes d'élimination (foie, rein). [53]

- Passage de la barrière placentaire

### ➤ Métabolisme :

**Les amino-esters** : hydrolyse par les pseudos cholinestérases en un métabolite commun à l'origine d'allergies (acide para-amino benzoïque) [48]

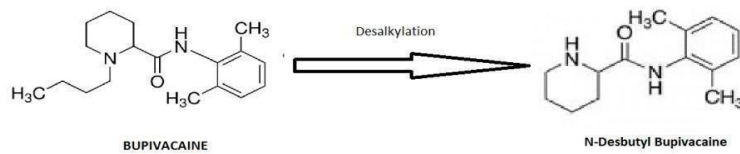
**Les amino-amides** : sont bio transformés par le foie :

CYP3A4 (30 à 60%)-Dé alkylation

CYP1A2 (10%)- oxydation de l'anneau benzène [54]

### Exemple :

La bupivacaine est essentiellement métabolisée dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaine et N-déalkylation en 2,6 pipécoloxylidine (PPX), toutes deux médiées par le cytochrome P450 3A4. Le principal métabolite de la bupivacaine est la pipécoloxylidine, un dérivé déalkylé. Les patients présentant une insuffisance hépatique sont davantage exposés au risque de toxicité des anesthésiques locaux de type amide (figure 15).



**Figure 15:** Métabolisme de Bupivacaine.

### ➤ Élimination :

**Amino esters :** dégradation par cholinestérases plasmatiques.

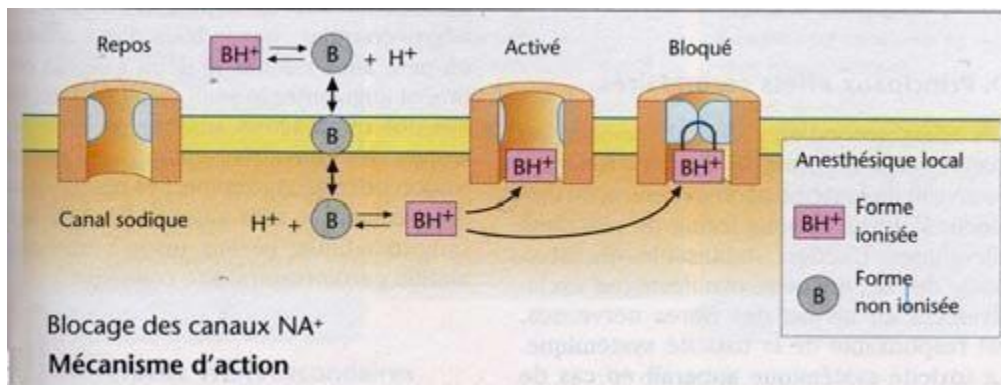
**Amino amides :** dégradation par enzymes hépatiques essentiellement. Leur élimination par voie urinaire est inférieure à 5%.

### ✓ Facteurs augmentant la demi-vie plasmatique :

- âge (immaturité hépatique du nouveau-né provoque une diminution de l'élimination des anesthésiques locaux amides qui ont une élimination essentiellement hépatique).
- fonction hépatique ou cardiovasculaire altérée. [53]

## II .1.4. Mécanisme d'action :

Les anesthésiques locaux agissent au niveau de la face interne de la membrane cellulaire du neurone périphérique (mais aussi des cellules excitables du système nerveux central et du cœur) où ils bloquent le canal sodique en entraînant une diminution de l'amplitude du potentiel d'action, une diminution de la vitesse de dépolarisation et une augmentation de la durée de la période réfractaire. À partir d'une certaine concentration de l'anesthésie local, la membrane devient totalement inexcitable (figure 16) [55].



**Figure 16 :** mécanisme d'action des anesthésiques locaux. [56]

L'anesthésique traverse la membrane axonique, riche en lipides, sous forme de base avant de reprendre une forme cationique sur la face interne du neurone où le pH est plus acide.

A ce niveau, on observe un blocage de la conduction nerveuse par diminution de la perméabilité membranaire aux ions sodium qui survient lors de la phase de dépolarisation. Au fur et à mesure de la progression de l'action anesthésique le long du nerf, le seuil d'excitabilité augmente et le temps de conduction s'allonge. Celle-ci est complètement bloquée à partir d'une certaine concentration d'anesthésique local.

Les fibres nerveuses sont inégalement sensibles à l'action des anesthésiques locaux disparaissent dans l'ordre : les sensations douloureuses, thermiques, tactiles [48].

- **Action sur le système cardiovasculaire :**

- La ropivacaïne exerce aussi une activité vasoconstrictrice.
- La lidocaïne est utilisée en thérapeutique pour son un effet anti arythmique (classe Ib) par inhibition de l'excitabilité ventriculaire (dépression des foyers anormaux de l'automatisme) [48].



## II .1.5. Effets pharmacologiques recherchés en clinique :

Les effets pharmacologiques des différents anesthésiques locaux sont résumés dans le tableau suivant : (tableau VI)

**Tableau VI** : effets pharmacologiques recherchés en clinique [39]

<b>Molécule</b>	<b>Indications principales</b>	<b>Autres indications</b>
<b>Articaïne</b>	Anesthésie locale ou locorégionale en odontostomatologie	
<b>Levobupivacaïne</b>	Anesthésies locale et de conduction (chirurgies des membres inférieurs, urologique, gynécologique, abdominale sous-ombilicale césarienne)	
<b>Mépipivacaïne</b>	Anesthésie locale d'infiltration et régionale (blocs plexiques et tronculaires, anesthésie péridurale et caudale)	
<b>Lidocaïne</b>	Anesthésies locale et péridurale	Anti arythmique : arythmie ventriculaire
<b>Prilocaine</b>	Anesthésie locale de la peau saine	
<b>Procaïne</b>	Anesthésie locale d'infiltration et de conduction (blocs plexiques et tronculaires)	
<b>Ropivacaïne</b>	Anesthésies locale et péridurale	Douleur du membre fantôme Douleur du zona
<b>Tétracaïne</b>	Kératite pour forme collyre Anesthésie locorégionale	

## II .1.6. Techniques des anesthésiques locaux :

### II .1.6.1. Différents types d'anesthésiques locaux :

- **Anesthésie de surface ou de contact** : préparations pour applications sur la peau ou sur les muqueuses (pratique de gestes douloureux comme le cathétérisme urétral, la cystoscopie, la fibroscopie bronchique ou gastrique, différents actes chirurgicaux...)
- **Anesthésie par infiltration** : Anesthésique déposé à proximité des nerfs par injection.
- **Anesthésie locorégionale** : qui consiste à endormir un ou plusieurs nerfs situés au niveau des membres supérieurs ou inférieurs, du visage ou du ventre. Elle prend l'appellation de péridurale, notamment lorsqu'elle est réalisée dans le cadre d'un accouchement à l'aide d'un cathéter pour diffuser un analgésique, un anesthésique ou un glucocorticoïde.
- **Anesthésie péri-médullaire** : concerne les nerfs entourant la moelle épinière. La rachianesthésie est une anesthésie péri-médullaire couramment utilisée. Elle est exécutée via l'injection d'un anesthésique local dans le liquide céphalorachidien par voie péridurale ou épidurale [57].

### II .1.6.2. Rachianesthésie :

#### a) Définition :

La rachianesthésie est une ponction lombaire avec administration d'un anesthésique local dans le liquide céphalorachidien (figure 17). Elle réalise un bloc des racines rachidiennes motrices, sensibles et sympathiques de la moelle. Le niveau supérieur du bloc, déterminé par la distribution de l'anesthésique local dans le LCR, avant sa fixation sur les racines, dépend de la technique d'injection (niveau de ponction, vitesse d'injection, position du patient), de la solution injectée (volume, gravité), du patient (âge, taille, poids). Le bloc sympathique, plus étendu que le bloc sensitivomoteur, entraîne une vasodilatation constante et peut avoir un retentissement cardiaque, respiratoire, neurologique et digestif, s'il est trop étendu [58].



**Figure 17 : la rachianesthésie [59]**

**b) Indications /Contre-indications :**

➤ **Indications :**

- La chirurgie des membres inférieurs (orthopédique et vasculaire) [60,61]
- La chirurgie abdominale sous-ombilicale. Les indications les plus fréquentes sont :
  - la chirurgie de paroi (cure de hernie et d'éventration) et la chirurgie colique (colostomie).
  - la chirurgie obstétricale (césarienne et Grossesse extra-utérine non rompue) et gynécologique (hystérectomie, salpingectomie, kystes de l'ovaire)
  - la chirurgie urologique (prostatectomie voies haute et basse).
  - la chirurgie proctologique (fissure anale et cure d'hémorroïdes).
- Exceptionnellement, la chirurgie abdominale sus-ombilicale, où elle doit être associée à une anesthésie générale légère [62].

➤ **Contre-indications :**

- Les contre-indications absolues sont :
  - l'hypovolémie non corrigée,
  - les troubles de la coagulation,
  - le sepsis au point de ponction,

- le refus du patient.
- Les contre-indications relatives :
  - Un déficit neurologique, un terrain migraineux et les maladies médullaires,
  - un syndrome fébrile,
  - les sujets jeunes car les céphalées post-ponction sont plus fréquentes,
  - les malformations rachidiennes, les antécédents de sciatique ou de lombalgie [63].

### c) **Terrains :**

Ce sont les opérés présentant une contre-indication à l'anesthésie générale ou des facteurs de risques : antécédents cardiaques, respiratoires, hépatiques, rénaux, métaboliques (diabète).

En pratique, le bénéfice escompté du maintien de la vigilance et la plus grande sécurité pendant l'intervention et en postopératoire immédiat autorise à élargir l'indication à tous les patients, lors d'une anesthésie dans des conditions précaires [64].

### ✓ **Consultation pré-anesthésique :**

Avant toute anesthésie ou analgésie locorégionale, que ce soit pour une césarienne programmée ou un accouchement voie basse, la consultation pré-anesthésique est indispensable. [63 ; 65]

Au cours de la consultation il faut poser l'indication, en fonction du terrain et de la chirurgie en éliminant les contre-indications. On examine l'état cutané. Il faut informer le patient des risques et des bénéfices de la technique et obtenir son consentement, ce qui est médicolégal en France, en tenant compte du contexte socioculturel pour ne pas effrayer le patient [57].

Elle a pour but de :

- connaître l'existence d'une pathologie maternelle obstétricale et/ou médicale,
- prescrire des examens complémentaires et/ou consultation spécialisée,
- prescrire un jeun, une prémédication, une commande de dérivés sanguins,
- donner des informations et recueillir le souhait de la patiente.

La consultation s'achève avec le choix de l'anesthésie et/ou de l'analgésie. [63,65]

✓ **Bilan pré-anesthésique :**

Les conditions doivent être réunies :

- absence d'antécédents personnels ou familiaux de troubles de l'hémostase ou d'hémorragie
- grossesse normale
- PLQ > 150 g/l au 3<sup>ème</sup> trimestre
- Collaboration entre les équipes obstétricale et anesthésique pour dépister les pathologies obstétricales ;
- Protocole de surveillance post-partum pour le dépistage précoce des hématomes péri médullaires.

Les examens systématiques de surveillance de la grossesse doivent malgré tout être réalisés : Groupe sanguin, rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières, NFS/plaquettes TQ ; TP au 6<sup>ème</sup> mois [63,65]

**d) Procédure :**

❖ **Équipement :**

La salle doit être équipée au minimum de :

- prises de fluides,
- dispositif d'aspiration,
- matériel nécessaire pour assurer une ventilation (ballons, masques, valves, canules oro-pharyngées),
- matériel d'intubation complet,
- médicaments de l'urgence,
- appareil de mesure automatique de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle,
- électrocardioscope,
- oxymètre SpO<sub>2</sub>.

❖ **Préparation :**

- Voie veineuse (Gauge).
- Matériel d'anesthésie et de réanimation à proximité.
- Prise de connaissance du dossier de la patiente.
- Vérifier la température et le bilan de coagulation.
- S'assurer du bien-être fœtal.
- Position de la patiente : Décubitus latéral gauche ou position assise.

❖ **Règles d'hygiène :**

Toutes les personnes présentes doivent porter une coiffe et un masque. Antiseptise de la région dorsolombaire en 2 temps :

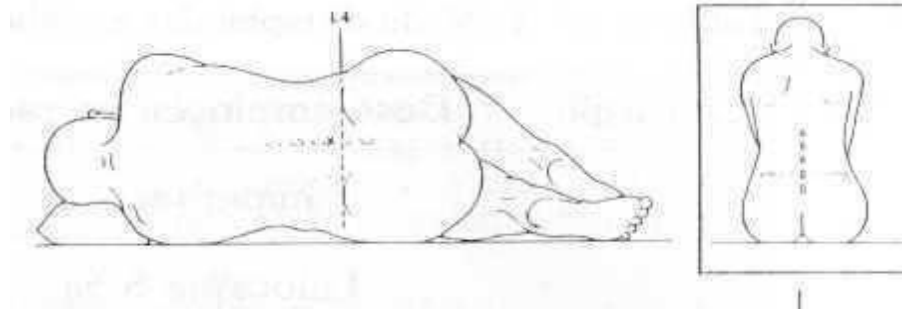
- nettoyage de la peau si nécessaire au savon doux, rinçage, séchage par tamponnement de la peau, du centre vers la périphérie; préparation : premier badigeonnage large avec une solution antiseptique en dosette (avec compresses stériles). Mouvements rotatifs, durant 1 minute, du centre vers la périphérie sans repasser sur une zone nettoyée. Laisser sécher.

Avant la ponction par l'anesthésiste :

- lavage chirurgical des mains,
- port de casaque et gants stériles,
- préparation de table avec le matériel à usage unique,
- second badigeonnage et installation d'un champ stérile fendu,
- réalisation de l'anesthésie,
- préparation extemporanée et stérile des différents produits utilisés,
- retirer l'excédent de solution antiseptique sur la peau [63;65].

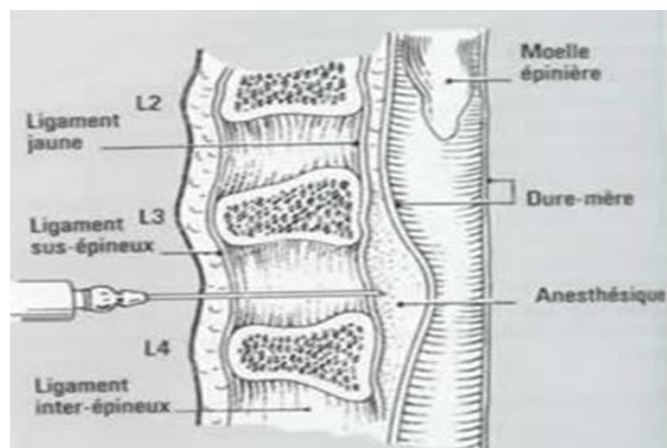
❖ **Réalisation :**

- L'installation du patient le « dos rond » avec un aide : soit assis, les avant-bras fléchis en appui sur les cuisses, soit en décubitus latéral couché sur le côté à opérer, la tête et les genoux ramenés sur la poitrine. (figure 18)



**Figure 18** : repérage du point de ponction [66]

- Le repérage du point de ponction.
  - On choisit l'espace le plus facile à piquer entre L2-L3, L3-L4 et L4-L5.
  - Le respect des règles d'asepsie
  - La ponction lombaire se fait sur la ligne médiane, au ras du bord inférieur de l'épineuse supérieure en trois temps :(figure 19)
- ✓ On met en place l'introducteur perpendiculaire au plan cutané sans dépasser une profondeur de 2-3 cm.
- ✓ On introduit l'aiguille à rachianesthésie dans l'introducteur et on progresse jusqu'à rencontrer une résistance qui correspond à la traversée du ligament jaune ou de la dure-mère (3 à 6 cm de profondeur).



**Figure 19**: réalisation de la rachianesthésie. [67]

✓ On retire le mandrin et on observe le reflux d'une goutte de LCR clair avant d'adapter la seringue contenant l'anesthésique local. Si le LCR est clair, on peut injecter.

- On injecte lentement l'anesthésique local (1 ml toutes les 3 secondes)
- On installe le patient en décubitus dorsal avec la tête surélevée. [68,64]

### **I.7. Incident et accidents : prévention et prise en charge thérapeutique :**

Les différentes complications induites par l'introduction des anesthésiques locaux ainsi que la prise en charge thérapeutiques et la prévention sont résumées dans le tableau suivant (tableau VII) :

**Tableau VII : prévention et prise en charge thérapeutique**

	<u>Complications</u>	<u>Traitements</u>	<u>Préventions</u>
<b>Lors de la ponction</b>	malaise vagal	éphédrine atropine	décubitus latéral
<b>A l'installation du Bloc</b>	Hypotension bradycardie sommolence confusion convulsion nausées vomissements dyspnée apnée	éphédrine remplissage atropine éphédrine remplissage atropine setron oxygène ventilation sédation	remplissage atropine
<b>Complications tardives</b>	rétention urinaire céphalées  paralysie paires crâniennes atteinte traumatique racine nerveuse  autres complications neurologique : hématome, sepsis	sonde urinaire décubitus dorsal antalgique  Neurologue	remplissage modéré aiguille fine  aiguille fine  technique non traumatique  respect technique



## **II .2. Toxicité aux anesthésiques locaux :**

La toxicité des anesthésiques locaux dépend de :

- La dose injectée : le respect des doses maximales est important.
- Le site d'injection : la résorption est plus rapide et complète lors d'un bloc intercostal que lors d'une anesthésie péridurale, l'injection intravasculaire accidentelle est la cause la plus fréquente des accidents.
- La vitesse d'injection
- L'adjonction d'adrénaline qui ralentit la résorption donc la toxicité mais qui a ses effets indésirables propres (conséquences néfastes de la vasoconstriction locale) [48].

### **II .2.1. Intoxication aiguë et surdosage :**

Les accidents dus à un surdosage sont beaucoup plus fréquents en cas d'administration d'une dose trop élevée et d'un passage dans la circulation sanguine [48].

#### **II.2.1.1. Toxicité locale : études épidémiologiques & cas clinique :**

##### **a) Syndrome de queue de cheval :**

Le syndrome de la queue de cheval définitif due par la lidocaine est un ensemble de troubles survenant lors de la compression des racines nerveuses situées dans le bas du dos. Emergeant de la moelle\_épinière au niveau des vertèbres lombaires, ces racines nerveuses ont l'aspect d'une queue de cheval. Elles innervent les organes du bassin et les membres inférieurs.

Lorsque les racines nerveuses sont compressées, elles ne parviennent plus à jouer pleinement leur rôle. Des troubles au niveau du bassin et des membres inférieurs apparaissent. Ils se manifestent généralement de manière bilatérale avec une certaine asymétrie. Cela signifie qu'il affecte souvent les deux membres inférieurs, mais le type et l'intensité des symptômes peuvent être différents à gauche et à droite.

### ➤ **Diagnostic du syndrome de la queue de cheval**

Un examen clinique permet de poser un premier diagnostic du syndrome de la queue de cheval. Il doit être rapidement confirmé par des examens d'imagerie médicale pour permettre une prise en charge médicale en urgence. Le diagnostic est généralement validé par imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le syndrome de la queue de cheval peut survenir à tout âge chez les hommes et les femmes. Lorsqu'il est secondaire à une hernie discale, il concerne souvent des hommes d'une quarantaine d'années.

### ➤ **Les symptômes du syndrome de la queue de cheval**

Le syndrome de la queue de cheval se manifeste par l'apparition de différents troubles.

- **Douleurs** : Des douleurs lombaires apparaissent ; des douleurs qui s'étendent du bassin aux membres inférieurs. Les douleurs lombaires s'accompagnent fréquemment de douleurs pelviennes et génitales.
- **Troubles sensitifs** : Une paresthésie des membres inférieurs est souvent constatée. Il s'agit d'un trouble sensitif non douloureux qui se traduit par des sensations de fourmillements, d'engourdissements et de picotements.
- **Troubles moteurs** : La compression des racines nerveuses de la queue de cheval induit des troubles moteurs au niveau des membres inférieurs. Ces derniers peuvent être plus ou moins importants, de l'incapacité à étendre la jambe jusqu'à la paralysie des membres inférieurs dans les cas les plus graves.
- **Troubles génitosphinctériens** : plusieurs troubles urinaires peuvent se manifester : des difficultés à uriner comme des mictions impérieuses, des envies urgentes d'uriner pouvant aboutir à une incontinence.

Au niveau anal, la constipation est plus fréquente que l'incontinence fécale. L'activité sexuelle peut aussi être perturbée avec notamment un dysfonctionnement érectile.

### ➤ **Les traitements du syndrome de la queue de cheval**

Dès son diagnostic, le syndrome de la queue de cheval doit être pris en charge en urgence.

Une corticothérapie peut être proposée pour soulager les douleurs. Une intervention neurochirurgicale est généralement organisée pour lever la compression des racines nerveuses. [69, 70, 71, 72,73]

#### **b) Syndrome d'irritation radiculaire transitoire :**

- Douleur et/ou dysesthésies bilatérales dans les fesses et/ou les jambes, survenant dans les heures suivant la rachianesthésie. Ce syndrome bénin est beaucoup plus fréquent avec la lidocaïne qu'avec la bupivacaïne [74].

- Rhabdomyolyse : cette toxicité musculaire est due à la diffusion des anesthésiques locaux au niveau des masses musculaires → faiblesse musculaire

#### **II .2.1.2. Toxicité systémique :**

La diffusion systémique d'un anesthésique local peut entraîner :

#### ➤ **Toxicité au niveau du système nerveux central (SNC)**

Les anesthésiques locaux bloquent les canaux sodiques voltage-dépendants dans le tissu neuronal, inhibant ainsi la dépolarisation et empêchant la transmission neuronale. Ceci produit des symptômes et signes d'excitation au niveau du SNC : [75, 76, 77]

- Des troubles sensoriels et visuels
- Etourdissements, vertiges
- Dysesthésies péri-buccales et linguales (goût métallique)
- Accommodation difficile
- Spasmes musculaires,
- Tremblements, Acouphènes, convulsions.

À des concentrations plasmatiques plus élevées, les neurones excitateurs deviennent bloqués, et une deuxième phase de défaillance du SNC survient, entraînant l'inconscience, le coma et l'arrêt respiratoire.

### ➤ **Toxicité au niveau cardiovasculaire**

Les anesthésiques locaux bloquent les canaux sodiques des cellules conductrices, particulièrement le faisceau de His, et rendent le potentiel de la membrane au repos plus négatif. Cela provoque :

- diminue la vitesse de dépolarisation
- allongement du PR
- élargissement QRS
- dépression sinusale = bradycardie et arrêt sinusal

Une inhibition supplémentaire du canal potassique favorise le blocage du canal sodique, ce qui augmente aussi les dysrythmies par réentrée, réduit la repolarisation du myocyte et prolonge l'intervalle QT [75, 77,78].

#### • **Rapport défaillance cardiovasculaire/SNC**

Le rapport défaillance cardiovasculaire/SNC (DCV/SNC) est le rapport de la dose médicamenteuse nécessaire pour provoquer une défaillance catastrophique du SCV à la dose médicamenteuse nécessaire pour provoquer des convulsions.

Parmi les anesthésiques locaux couramment utilisés, la bupivacaïne racémique affiche le rapport DCV/SNC le plus bas, suivie par la lévobupivacaïne, la ropivacaïne et la lidocaïne [79]. Cette observation s'explique par le fait que la bupivacaïne a une plus grande affinité pour les canaux sodiques, potassiques et calciques myocardiques que la lidocaïne, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne.

[75] Un faible rapport DCV/SNC est associé à une plus grande cardiotoxicité.

### ➤ **Effet vasculaire :**

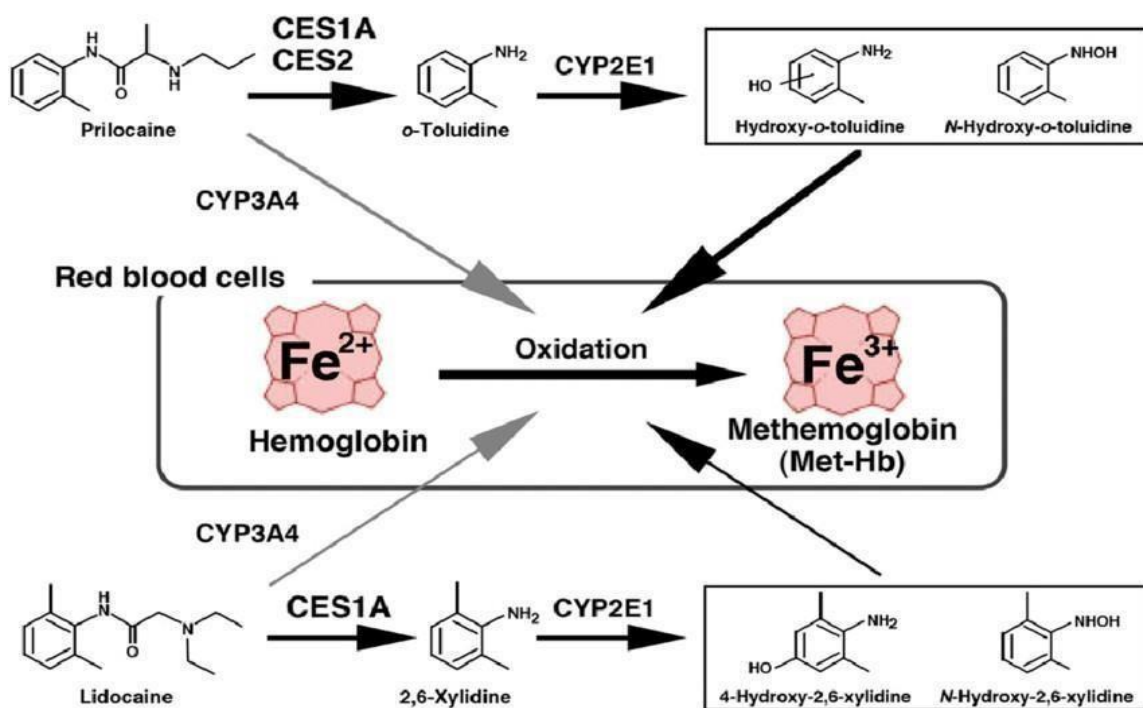
- vasoconstricteur à faible dose
- vasodilatateur à forte dose
- HTAP (Hypertension artérielle pulmonaire) [77].

➤ **Effet hématologique :**

-Méthémoglobinémies : Ils sont souvent considérés sans risque, mais à tort ! Les anesthésiques locaux sont des agents méthémoglobinisants [80].

Une méthémoglobinémie peut se développer dans les heures qui suivent l'administration de prilocaïne, mais aussi plus rarement de lidocaïne [81]. Les enfants de moins de 1 an sont particulièrement sensibles. Chez les patients prédisposés, un métabolite, l'ortho toluidine, peut s'accumuler (figure 20). Cet agent oxydant puissant inhibe la méthémoglobine réductase (dont le taux est plus bas chez le nourrisson que chez l'adulte).

La méthémoglobinémie se manifeste par une cyanose quand la concentration de méthémoglobine dépasse 20%à30% de l'hémoglobine totale, puis apparaissent dyspnée, tachycardie. Cette complication est rarement mortelle (il faut une méthémoglobinémie supérieure à70 %) [82].



**Figure 20 :** formation de la méthémoglobine induite par la lidocaïne et la prilocaïne.

Son traitement repose sur des injections intraveineuses de bleu de méthylène pour transformer la méthémoglobine en hémoglobine. La crème EMLA® (figure 21) contient de la prilocaïne, mais son emploi est dénué de risques quand elle est utilisée en quantité normale, même chez le nouveau-né (0,15-0,2 g kg<sup>-1</sup>chez l'enfant, 30 g chez l'adulte). Il faut néanmoins connaître

les facteurs prédisposant : hémoglobino-pathie, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), exposition à l'aniline et autres oxydants, prématurité, traitement par les sulfamides (triméthoprime-sulfaméthoxazole) [55].



**Figure 21:** la crème EMLA

Il est donc primordial de suivre les recommandations de posologie et de mode d'administration (surface exposée) lors de la prescription et l'utilisation des anesthésiques locaux, et de reconnaître les premiers signes symptomatique d'une méthémoglobinémie (cyanose, dyspnée, asthénie, céphalées...).

## **II .2.2. Facteurs influençant la toxicité des anesthésiques locaux:**

### **II .2.2.1. Facteurs environnementaux :**

**Interactions médicamenteuses :** Pas d'interaction médicamenteuse sauf celles souhaitées lors d'associations de molécules notamment :

- l'addition d'un vasoconstricteur pour limiter la diffusion du produit.
- l'association d'un mélange d'anesthésiques pour obtenir une anesthésie plus rapide et de longue durée, et pour diminuer la toxicité [48]

**Interactions non médicamenteuses :** Pas d'interaction non médicamenteuse [48]

### II .2.2.2. Facteurs physiologiques :

**-Age** : La concentration plasmatique de la glycoprotéine  $\alpha 1$ -acide, est considérablement réduite à la naissance, ce qui augmente la fraction plasmatique libre des anesthésiques locaux. Les systèmes enzymatiques hépatiques sont également immatures; par conséquent, les doses d'AL devraient être réduites de 15 % chez les nourrissons de moins de quatre mois [83].

Bien que les concentrations plasmatiques maximales et la liaison protéique demeurent relativement inchangées chez les patients âgés, l'élimination des anesthésiques locaux est réduite, [en raison en partie d'une réduction de la perfusion des organes et de la fonction métabolique [84].

Les maladies dégénératives et autres comorbidités sont aussi plus prévalentes chez les patients âgés, ce qui peut augmenter leur susceptibilité aux effets systémiques des anesthésiques locaux. En outre, les changements électro physiologiques liés à l'âge rendent leur système nerveux périphérique plus sensible aux effets des anesthésiques locaux [85]. C'est pourquoi il faut envisager une réduction de 10-20 % de la dose.

**-Grossesse** : La plupart des molécules peuvent être utilisées lors des anesthésies péridurales.

Il existe un passage de la barrière Foteo-placentaire pour la plupart des molécules.

En cas d'acidose fœtale (souffrance fœtale), le passage des anesthésiques locaux est majoré. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de la Ropivacaïne et de l'articaïne dans ce cas

Les changements biochimiques et hormonaux qui surviennent durant la grossesse augmentent en outre la sensibilité neuronale aux anesthésiques locaux et pourraient également réduire le seuil de convulsions provoquées par l'anesthésie local [86].

Par conséquent, il est prudent de limiter les doses d'anesthésique local pour les blocs neuraxiaux périphériques et centraux chez les parturientes, particulièrement celles à des stades plus avancés de leur grossesse [84].

**-Allaitement** : pas de données

**-Sportifs** : ces substances sont soumises à certaines restrictions

### II .2.2.3. Facteurs pathologiques :

-**Insuffisance hépatique** : un retard d'élimination des molécules dégradées par le foie (lidocaïne, levobupivacaine...) est prévisible. Il faut réduire la posologie [48].

-**Insuffisance rénale sévère** : La pharmacocinétique des anesthésiques locaux amides tels que la bupivacaine et la ropivacaine n'est pas tellement affectée par les changements au niveau de la fonction rénale. Ils sont éliminés principalement par le foie [87].

Bien que des concentrations plasmatiques totales plus élevées d'anesthésique local aient été observées chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (attribuées à une circulation hyper dynamique et à une extraction accrue d'anesthésique local du site d'injection), elles sont contrebalancées par une augmentation de la glycoprotéine  $\alpha$ 1-acide. Dès lors, les concentrations plasmatiques libres sont majoritairement inchangées [88].

Par conséquent, une réduction systématique de la dose n'est en général pas nécessaire, sauf chez les patients urémiques atteints d'acidose métabolique, lesquels pourraient être plus susceptibles à une TSAL.

-**Insuffisance cardiaque sévère** : bas débit à l'origine d'une baisse de la résorption locale, potentiellement du débit sanguin hépatique ou rénal et donc de l'élimination

Si la perfusion tissulaire est conservée, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance cardiaque légère à modérée, mais un ajustement est recommandé en cas d'insuffisance cardiaque avancée [84].

-**Insuffisance respiratoire** : Un bloc étendu peut entraîner une détresse respiratoire par paralysie des muscles intercostaux, mais ceci ne pose habituellement pas de problème sauf chez les patients dont les réserves respiratoires sont faibles [48].

-**Hypovolémie** : risque d'hypotension artérielle brutale

-Acidose, hyperkaliémie, hypercapnie et hypoxie peuvent augmenter le risque de cardiotoxicité.



## II .2.3. Comment réagir en cas de surdosage ?

- **Préparation et vigilance**

Un accès intraveineux, de l'oxygène et un monitoring standard (tension artérielle, échocardiogramme...) devraient être installés de façon systématique chez tous les patients recevant des doses importantes d'anesthésique local. Du matériel et des médicaments de réanimation doivent être disponibles, de même qu'une liste de contrôle imprimée (« check-list ») de la prise en charge de la TSAL étape par étape [89].

- **Maintenir les voies aériennes, l'oxygénation et la ventilation**

Il est crucial d'éviter l'hypoxémie et l'acidose (métabolique ou respiratoire) lors de la prise en charge d'une TSAL. Des études de laboratoire ont démontré que ces deux facteurs exacerbent la TSAL et que, s'ils persistent, ils pourraient favoriser une progression vers un arrêt cardiaque et entraver le retour à une circulation spontanée [90].

- **Interrompre et supprimer les convulsions**

Les convulsions prolongées exacerbent l'acidose métabolique et doivent être traitées dans les plus brefs délais. Les benzodiazépines sont le traitement de première ligne recommandé, étant donné qu'elles ne provoquent en général pas d'instabilité cardiovasculaire excessive [91].

- **Le maintien de la perfusion tissulaire**

En cas d'arrêt cardiaque, il faut suivre les algorithmes normalisés de soins avancés en réanimation cardiovasculaire (ACLS) pour effectuer la réanimation cardiorespiratoire, Il faut amorcer les compressions thoraciques immédiatement et les maintenir jusqu'au rétablissement de la circulation spontanée [92].

- **Utilisation judicieuse des vasopresseurs et des médicaments anti arythmiques**

Comme cela a été souligné plus haut, lors d'un arrêt cardiaque, l'emphase doit être mise sur le maintien de la circulation à l'aide de compressions thoraciques ou de circulation extracorporelle, en attendant que l'anesthésie locale soit éliminée ou que ses effets soient neutralisés. L'épinéphrine peut être utilisée pour augmenter la résistance vasculaire systémique et la contractilité myocardique, mais elle doit être administrée en petites doses  $< 1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  [93].

- **Utilisation des émulsions lipidiques :**

Depuis plusieurs années, les émulsions lipidiques (ELips) ont été intégrées dans le traitement des intoxications aux agents anesthésiques locaux qui constituent des accidents graves dans la pratique anesthésique. Cependant, leur mécanisme d'action et leur efficacité ont pu être discuté plus récemment [94].

Il repose sur l'idée que les gouttelettes phospholipidiques encapsulent l'anesthésique local. Ce phénomène été mis en évidence en 2003, lors d'un mélange de 20 % de propofol (solution lipidique) (figure 22) avec 40 mg de lidocaïne [94]. La formation de « piège » soustrait l'anesthésique local dont la fraction libre diminue et ne diffuse plus dans les tissus et crée un gradient de concentration favorable au retour de l'anesthésique local dans le secteur extracellulaire [95]. En comparant les concentrations libres de bupivacaïne et de ropivacaïne après ajout d'intra lipide 10 %, Mazoit et al. ont ainsi montré in vitro que la concentration de bupivacaïne libre était diminuée par un facteur 3, alors que celle de ropivacaïne (anesthésique local moins cardiotoxique) n'était réduite que de moitié [96]. La question de la validité de ce mécanisme lorsqu'il s'agit d'un anesthésique local moins liposoluble se pose. L'efficacité serait également moins importante lorsque des ELips à chaînes moyennes ont été utilisées.



**Figure 22:** perfusion de lipide en cas de surdosage [97]

La perfusion de lipides modifie aussi la redistribution des anesthésiques locaux, antagonise leurs effets vasomoteurs et améliore notamment la contractilité cardiaque. Même si quelques échecs ont été rapportés, leur indication reste justifiée dans les intoxications aux anesthésiques locaux en parallèle avec d'autres mesures de réanimation cardiovasculaire. [98]

**Si une méthémoglobinémie est suspectée :**

Il peut être plus utile de surveiller la saturation d'oxygène par Co oxymétrie. Une méthémoglobinémie cliniquement significative devra être traitée par une injection intraveineuse lente de bleu de méthylène. (figure23) [99].

➤ Le bleu de méthylène est une molécule organique de formule brute  $C_{16}H_{18}ClN_3S$ . Il est aussi appelé méthylthioninium ou chlorure de tétraméthylthionine. Cette molécule existe sous deux formes : [100]

- une forme oxydée bleue ;
- une forme réduite incolore.

Ses propriétés sont utilisées pour des expériences de biochimie. Par exemple, en présence de glucose, le bleu de méthylène perd sa coloration bleue car il est réduit par le glucose. Mais si on secoue la solution, le bleu peut réapparaître par oxydation.



**Figure 23 :** ampoules de bleu de méthylène [101]

➤ **Indications :**

Intoxication par produits méthémoglobinisants (nitrates, nitrites, aniline, ...), avec présence de signes cliniques de méthémoglobinémie (signes d'hypoxie) et/ou méthémoglobinémie supérieure ou égale à 30% (absence d'AMM) [102].

➤ **Contre-indications :**

- Déficit en G6PD
- Allergie vraie au bleu de méthylène
- Grossesse et allaitement Précautions d'emploi
- Insuffisance rénale chronique [103,104].

➤ **Réalisation pratique :**

Ampoule de 10 mg\1ml à diluer dans du sérum salé isotonique ou du glucosé à 5%.

- Le bleu de méthylène s'administre en solution à 1 % à raison de 1-2 mg/kg par voie intraveineuse lente, en 5 à 10 min, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Cette dose peut éventuellement être répétée après une heure.
- Le critère d'arrêt ou de poursuite du traitement est le pourcentage de méthémoglobinémie.
- Ne pas dépasser 7 mg/Kg car au-delà de cette dose, le bleu de méthylène devient lui-même méthémoglobinisant [102,105].

Des symptômes neurologiques graves (convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités symptomatiquement par assistance respiratoire et par administration de médicaments anticonvulsivants ; les signes circulatoires sont traités suivant les recommandations de réanimation. Le taux d'absorption du produit sur peau intacte étant lent, un patient montrant des signes de toxicité doit être maintenu sous observation pendant plusieurs heures après le traitement d'urgence [99].

## **II .2.4. Précautions d'emploi :**

L'emploi des anesthésiques locaux nécessite les précautions suivantes : [106]

- Respect des contre-indications.
- Matériel de réanimation cardio-respiratoire prêt.
- Tests d'aspiration répétés.
- Injection lente.
- Maintien d'un contact verbal avec le patient.
- Arrêt de l'injection en cas de reflux de sang, en cas de douleur, en cas de résistance.

### **Autres mesures :**

-Ne jamais utiliser de vasoconstricteur pour l'anesthésie locale des extrémités (doigts, orteils...) car il y a risque de nécrose par ischémie.

-Disposer, pour les formes injectables, d'un matériel d'anesthésie-réanimation (monitoring de la pression artérielle, de l'ECG), des médicaments appropriés (anticonvulsivants, atropine, myorelaxants)... [48]

### II .3. Toxicologie analytique :

L'analyse est effectuée sur les liquides biologiques (sang total, plasma, urine, bile, liquide pleural) et sur différents viscères (foie, poumons, reins, cerveau, cœur...), voire dans le contenu gastrique et l'humeur vitrée, après extraction (généralement liquide-liquide) à pH adéquat. Elle porte le plus souvent sur la molécule inchangée et son ou ses principaux métabolites. Les principales techniques utilisées pour le dosage sont indiquées ci-dessous :

- **Bupivacaine** : CG avec détection NPD, HPLC avec détection UV, électrophorèse capillaire.
- **Lidocaine** : CG avec détection NPD, couplage CG / SM, immuno-essai par polarisation de fluorescence (FPIA).
- **Procaine** : CG avec étalonnage interne et détection NPD
- **Ropivacaine** : HPLC [107]

# PARTIE PRATIQUE

## **I .Matériels et méthodes :**

### **I.1. Présentation de l'étude :**

Nous avons vu jusqu'à maintenant que l'utilisation des anesthésiques locaux est importante dans la prise en charge des douleurs per opératoires. Néanmoins, ces agents médicamenteux seraient à l'origine d'une méthémoglobinémie élevée en cas de surdosage.

Afin d'évaluer l'association entre les anesthésiques locaux et la survenue d'une méthémoglobinémie, nous avons entrepris une étude analytique d'une population de 70 patientes ayant subi une rachianesthésie.

### **I.2. Objectif de l'étude :**

#### **I.2.1. Principale :**

Dosage de la méthémoglobinémie chez les patients sous anesthésiques locaux au niveau du service de maternité de l'EHS de Tlemcen.

#### **I.2.2. Secondaire :**

Evaluation de la toxicité des anesthésiques locaux tout en suivant l'état du patient pendant et après l'intervention chirurgicale.

### **I.3. Cadre de l'étude :**

#### **I.3.1. Type et la durée de l'étude :**

Il s'agit d'une étude transversale à visée analytique sur une période de 3 mois, du 01 octobre 2019 au 26 décembre 2019.

#### **I .3.2. Lieu d'étude :**

- Le recrutement des patientes a été fait au niveau du service « Maternité » de l'EHS de TLEMEN.
- Le dosage a été fait dans le laboratoire d'analyses toxicologiques au niveau du département de pharmacie de la faculté de médecine Tlemcen.

### **I .3.3. Population d'étude :**

L'étude a porté sur les patientes ayant subi une anesthésie locale au bloc opératoire de service « Maternité » pendant la période d'étude.

#### **I.3.3.1. Critères d'inclusion :**

Toutes les patientes devant bénéficier d'une intervention chirurgicales sous anesthésie locale, programmée ou en urgence relative.

#### **I.3.3.2. Critères de non inclusion :**

N'ont pas été incluses dans notre étude : Toute patiente :

- Ayant bénéficié d'une AG.
- Ayant une contre-indication aux anesthésiques locaux
- Les patientes sortantes durant le weekend.

### **I .3.4. Critères de jugements :**

Le critère de jugement principal était une méthémoglobémie < 3% (méthémoglobémie biologique).

✓ **En per et post- opératoire** : noter la présence ou non des signes cliniques de la méthémoglobémie :

- MetHb > 15% cyanose, teint grisâtre, cyanose des lèvres, des doigts, nez, ongles bleutés.
- MetHb >20% fatigue, céphalées, tachypnée, et polypnée.
- MetHb > 60% atteinte du SNC
- MetHb > 70% mort du sujet.

✓ **Le dosage** :

- L'aspect brun chocolat et épais du sang recueilli pour les examens biologiques est très évocateur
- Dosage de méthémoglobine par spectrophotométrie
- Comparer le taux de la méthémoglobine trouvé avec les normes internationales.



### **I.3.5. Les Variables étudiés :**

#### **I .3.5.1. Variables qualitatives :**

- Les antécédents médicaux, chirurgicaux et anesthésiques.
- La technique d'anesthésique local réalisée (rachianesthésie)
- L'anesthésique local utilisé (bupivacaïne)
- Les complications peropératoires et post-opératoires
- Les bilans biologiques pré et post-opératoires
- Traitements préopératoires
- Traitements adjuvants.

#### **I .3.5.2. Variables quantitatives :**

- L'âge.
- La dose injectée de l'anesthésie locale
- Le taux de méthémoglobine.

### **I .3.6. Considérations éthique et déontologique :**

- Autorisation prise par le responsable et réanimateur de service.
- Au cours de l'étude, nous avons tenté de préserver au mieux l'intégrité et l'intimité des patientes pendant le remplissage des fiches de renseignement (Nom, prénom, ATCD pathologies ...).
- La plus grande confidentialité a entouré nos résultats durant toute l'étude.
- Les résultats ont été communiqués aux cliniciens pour une meilleure prise en charge.

### **I .3.7. Recueil des données :**

Le recueil des données a été effectué sur une fiche de renseignement à partir du dossier médical des patientes auprès des praticiens anesthésistes et gynécologues en per opératoire et les infirmières en Post-op.

### **I.3.8. La gestion et l'analyse des données :**

La gestion des données est totalement informatisée.

La saisie des données a été faite sous forme de tableau à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2010, l'analyse statique des données a été faite à l'aide du logiciel statistique SPSS (Statistical Package for Social Science software) Version 24 et les graphes à l'aide des deux Logiciels. Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives, et en moyenne pour les variables quantitatives.

### **I.4. Phase d'étude:**

#### **I.4.1. Phase pré-analytique:**

##### **I.4.1.1. En préopératoire :**

L'accès au bloc sous le contrôle d'une surveillance est subordonné au port d'une tenue correcte comprenant une tenue de bloc, un calot, une bavette et des sur chaussures.

Après l'entrée du malade au bloc opératoire, on récupère à partir de son dossier médicale les données suivantes :

- Nom et prénom
- Age
- Antécédents médicaux, chirurgicaux et anesthésiques
- Indication chirurgicale
- Bilans biologiques préopératoires
- Examens cliniques prés-opératoires.
- Traitements prés-opératoires

##### **I.4.1.2. Déroulement au bloc opératoire :**

- Le choix de l'anesthésie et de la technique utilisée sont décidés par le médecin anesthésiste le jour de la consultation et cela en fonction des pathologies, tout en respectant le choix de la patiente.
- Après injection de produit anesthésique, l'efficacité et le délai d'action étaient vérifiés par l'anesthésiste.
- Toutes les complications possibles ont été notées

#### ❖ **Produits et matériels utilisés :**

##### • **Les produits utilisés :**

- Bupivacaïne (Marcaïne) :9-10 et 12,5 mg
- Fentanyl : 25 µg
- Ephédrine 30 mg/ml INJ et Atropine.
- Antibiotiques : claforan amoxicilline
- Antiémétiques : Setron, métoclopramide
- Autres traitements : syntosinon, hydrocortisone, sevoflurane, solumédrol, propofol...
- Sérum salé / glycosé.

##### • **Matériels utilisés :**

- Aiguille Spinale (pour la RA)
- Des gants stériles
- Des compresses stériles
- Seringues
- Le monitoring.

#### ❖ **Technique de la rachianesthésie :**

Après préparation du malade, le médecin anesthésiste peut injecter dans l'espace inter épineux L3-L4 ou L4-L5 et à l'aide d'une aiguille spinale une dose de 10 ou 9 ou 12,5mg de bupivacaïne isobare + 25µg de fentanyl.

#### ❖ **Prélèvement et conservation des échantillons de sang :**

- Les prélèvements sanguins ont été réalisés avant l'introduction de l'anesthésique local puis après 1h.
- Le taux des prélèvements était de 4cc.
- Les prélèvements sont étiquetés et numérotés.
- La conservation et le transport des échantillons au laboratoire de toxicologie du département de pharmacie ont été faits dans une glacière.

## **I .4.2. Phase analytique :**

### **I .4.2.1. Déroulement au laboratoire d'analyse toxicologique :**

Dosage de la méthémoglobine dans le sang par spectrophotométrie d'absorption dans le visible.

#### **a) Principe :**

Le dosage repose sur la mesure de l'absorption optique à 630nm d'une dilution sanguine, avant et après transformation totale de l'hémoglobine en méthémoglobine et cyan- méthémoglobine.

#### **b) Mode opératoire :**

##### **• Matériels :**


- micropipette 1000 500
- pipette jaugée de 10ml
- pipette graduée de 5ml
- béchers
- tubes coniques
- entonnoirs
- fiole jaugés 10, 50, 100ml.

##### **• Appareillages :**

- balance
- pH-mètre
- spectrophotomètre avec cuves
- centrifugeuse
- agitateur vortex.

##### **• Préparation des réactifs :**

- Solution tampon phosphate à 0,1 M et pH=6,8. (S1) :

- ✓  $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 13,69\text{g}$  dans 100ml d'eau distillée
- ✓  $\text{Na}_2\text{HPO}_4, 2\text{H}_2\text{O} = 17,8\text{g}$  dans 100ml d'eau distillée
- ✓ Pour pH=6,8  49,7ml  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  +50,3ml  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$

- Solution tampon phosphate à 40mM et pH=6,8 ; elle est préparée en mélangeant 2 volumes de **S1** et 1 volume d'eau distillée. (**S2**) :

$$\checkmark \quad \mathbf{S2} = 2\mathbf{VS1} + 1\mathbf{VED}$$

- Solution aqueuse de ferricyanure de potassium à 4% (préparée extemporanément et stockée à l'abri de la lumière) (**S3**) :

$$\checkmark \quad 4\text{g} \longrightarrow 100\text{ml d'eau distillée}$$

- Solution aqueuse de cyanure de potassium à 5% préparée dans la solution tampon phosphate 40mM (**S4**) :

$$\checkmark \quad 2,5\text{g} \longrightarrow 50\text{ml S2}$$

#### ✓ **Calibration du pH mètre :**

- Régler le bouton de température pour que le pH-mètre affiche la valeur 7. Sortir la sonde de la solution tampon, la rincer avec de l'eau distillée et l'essuyer délicatement. Plonger la sonde dans une solution tampon de pH = 4 (ou 11 pour faire des mesures en milieu basique) Régler le bouton d'étalonnage pour que le pH-mètre affiche 4.
- Sortir la sonde de la solution tampon, la rincer avec de l'eau distillée et l'essuyer délicatement.
- Plonger la sonde dans l'eau distillée en attendant de faire les mesures.
- Plonger la sonde dans la solution dont on veut mesurer le pH. Attendre la stabilité (quelques secondes). Lire la valeur du pH.
- Sortir la sonde de la solution, la rincer et la plonger dans l'eau distillée en attendant la prochaine mesure.

#### ✓ **Dosage :**

- dans un tube à centrifuger conique, introduire 12 ml d'eau distillée et 0,4 ml du sang total à analyser, agitez et laissez reposer 1 mn (hémolyse).
- ajouter 0,8 ml de la solution tampon phosphate (**S1**) et agitez bien.
- centrifugez l'hémolysât à 2800 t /mn pendant 10mn. Transférez le surnageant clair dans un autre tube. Le pH du surnageant est d'environ 6,9

- préparez 4 cuvettes **A, B, C, D**
- introduire 0,5 ml d'eau distillée dans les cuvettes **A et B**
- introduire 0,5 ml de ferricyanure de potassium (**S3**) dans les cuvettes **C et D**
- introduire 3 ml du tampon phosphate 40mM (**S2**) dans les cuvettes **A et C**
- introduire 3 ml du surnageant dans les cuvettes **B et D**. laissez reposer 10mn.

✓ **Lecture spectrophotométrie :**

- lire l'absorption de la cuvette **B** à 630nm en prenant la cuvette **A** comme référence (contre cuvette A). Cette lecture est **L1**
- lire l'absorption de la cuvette **D** à 630 nm en prenant la cuvette **C** comme référence .cette lecture est **L3**
- ajoutez 30 µl de cyanure de potassium (**S4**) à toutes les cuvettes (**A, B, C, D**). Laissez reposer 2mn.
- lire l'absorption de la cuvette **B** à 630nm en prenant la cuvette **A** comme référence. Cette lecture est **L2**.
- lire l'absorption de la cuvette **D** à 630 nm en prenant la cuvette **C** comme référence. Cette lecture est **L4**.

✓ **Résultats :**

Le calcul du pourcentage de la méthémoglobine se fait par la formule :

$$\text{MetHb}\% = (L1 - L2 / L3 - L4) * 100$$

**I .4.3. Phase post analytique :**

**I .4.3.1. La visite en post-opérateur :**

Les malades opérés étaient immédiatement admises dans la salle de réveil après l'intervention, puis transférées vers l'unité post opératoire du service.

Notre surveillance consisté à :

- Vérifier la survenue d'éventuelles complications ainsi que l'apparition des signes cliniques de la méthémoglobinémie en post opératoire.
- Recueillir les bilans biologiques postopératoires à partir du dossier de malade.

### **I .4.3.2. Interprétations : norme-effet clinique :**

Nous avons pris comme référence la norme de MetHb physiologique < 3%.

- MetHb > 15% cyanose, teint grisâtre, cyanose des lèvres, des doigts, nez, ongles bleutés.
- MetHb >20% fatigue, céphalées, tachypnée, et polypnée.
- MetHb > 60% atteinte du SNC.
- MetHb > 70% mort du sujet

# ***RESULTATS***

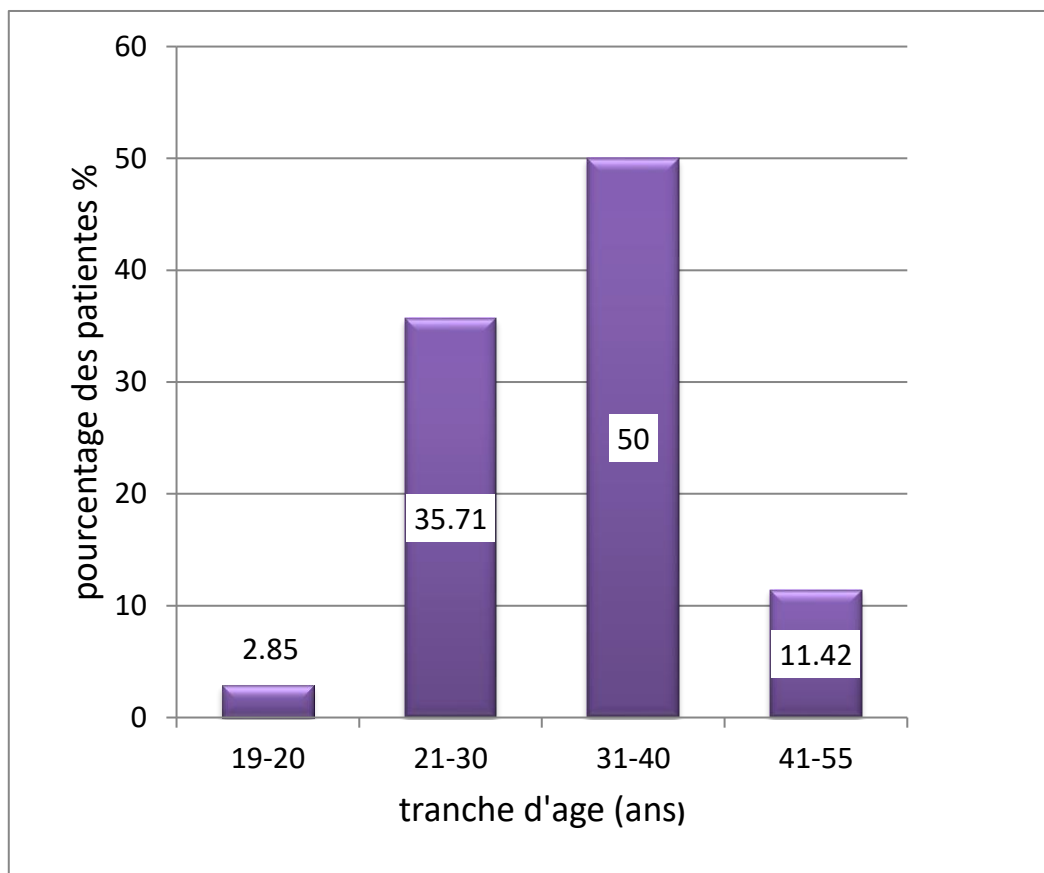


## II .Résultats de l'étude :

### II .1. Description sociodémographique de la population :

#### ❖ l'Age :

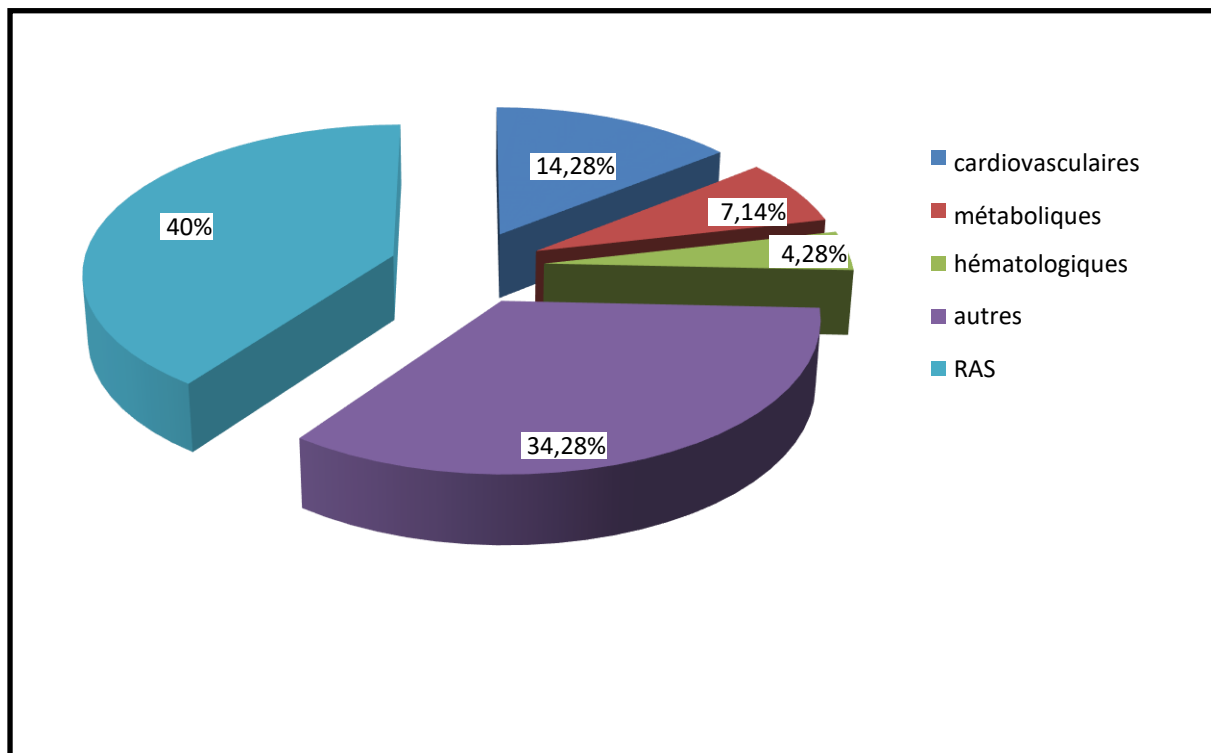
Nous avons représenté sur la figure 24 la répartition des patientes selon l'âge. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 31-40 ans (50% de la population d'étude). L'âge moyen a été de (32,55) ans avec des extrêmes de 19 et de 55ans.



**Figure 24 :** Répartition des patientes selon la tranche d'Age (ans)

❖ **Les antécédents médicaux :**

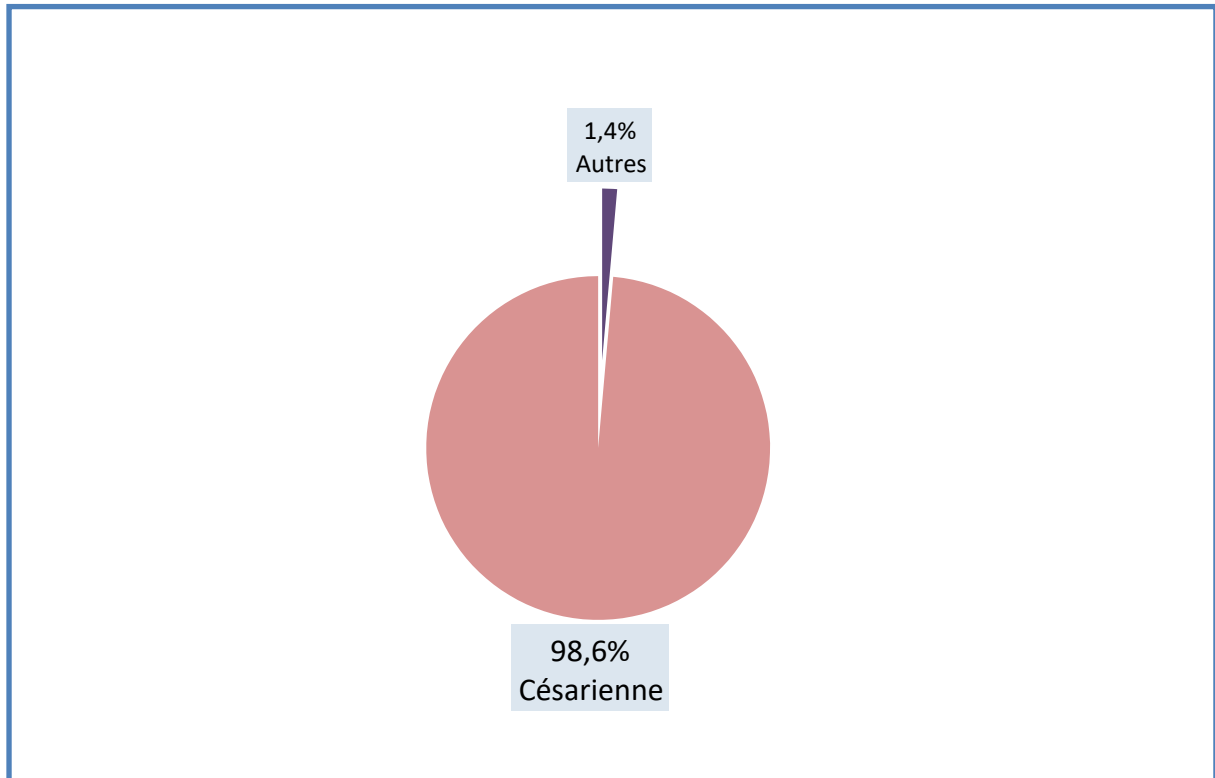
Après la collecte des données à partir des dossiers médicaux des patientes, nous avons noté que 65,71% d'entre elles avaient au moins un antécédent médical : (figure 25)



**Figure 25 :** Répartition des patientes selon les ATCD médicaux

❖ **L'indication chirurgicale :**

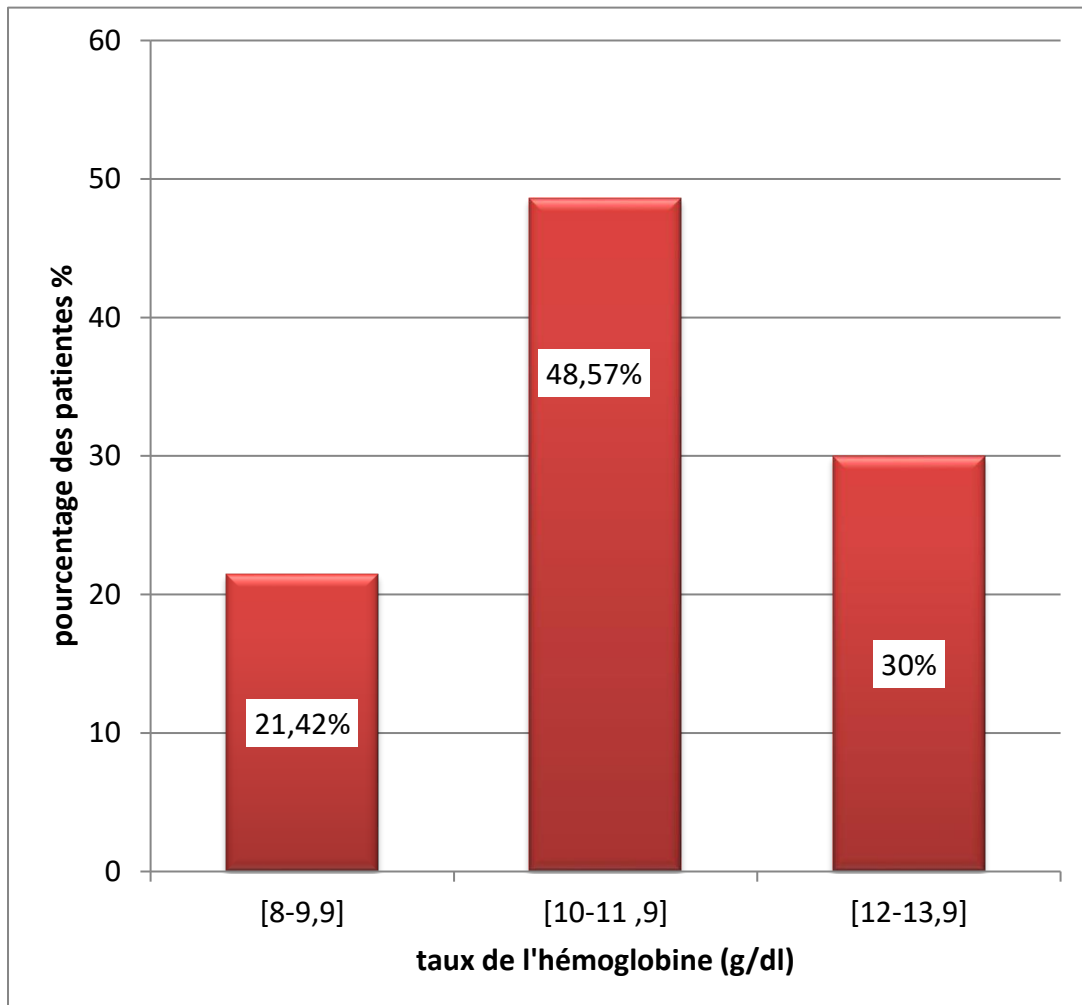
Les césariennes sont les indications les plus fréquentes avec 98,6%. (Figure 26)



**Figure 26 :** Répartition des patientes selon l'indication chirurgicale

❖ **Taux de l'hémoglobine préopératoire :**

La figure 27 représente la répartition des patientes selon le taux de l'hémoglobine préopératoire. La plupart avaient un taux d'Hb dans les normes.

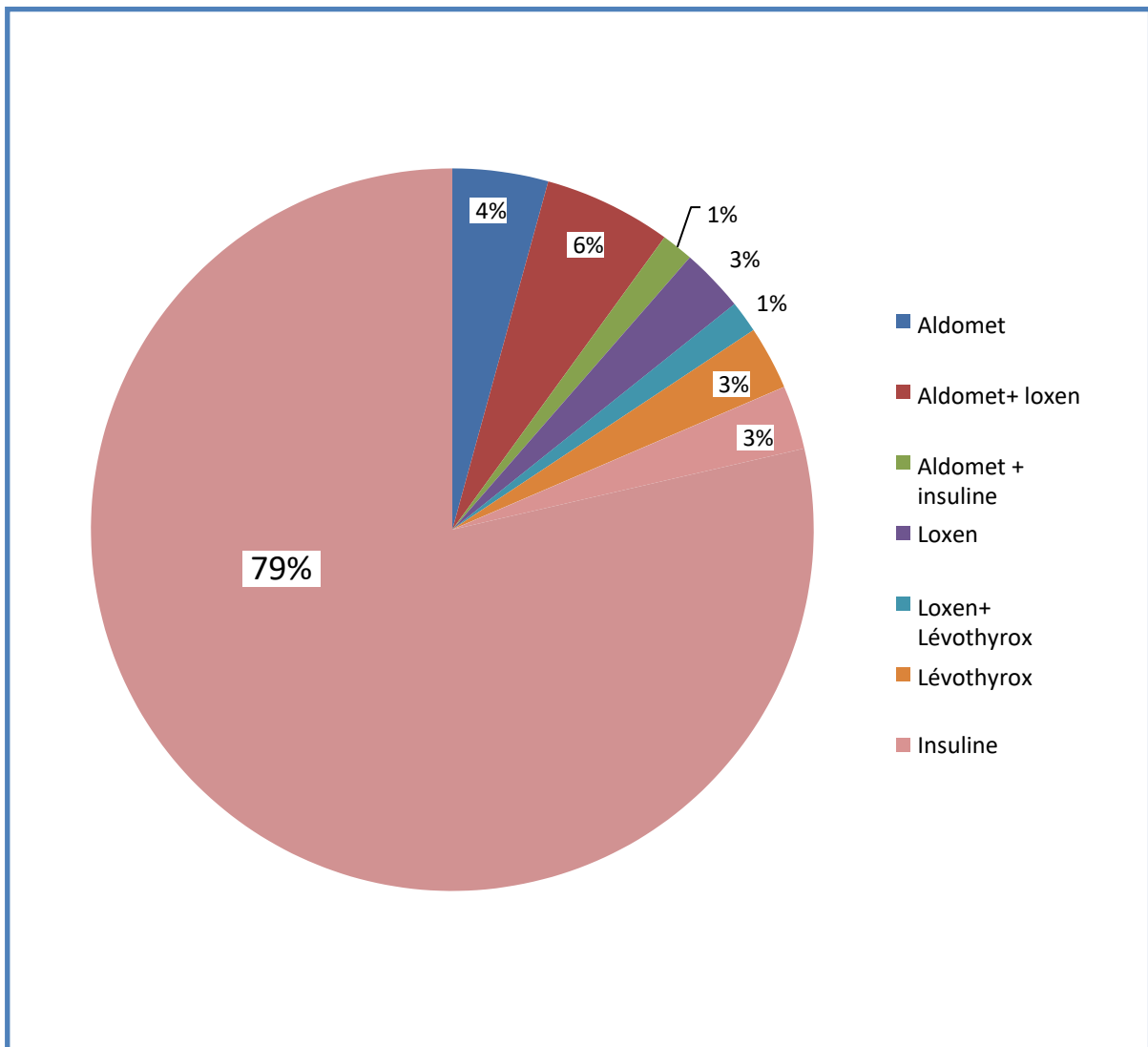


**Figure 27 :** Répartition des patientes selon le taux de l'hémoglobine préopératoire (g/dl)

### ❖ Le traitement préopératoire

Les différents médicaments pris par certaines patientes durant la période de grossesse sont représenté dans la figure 28.

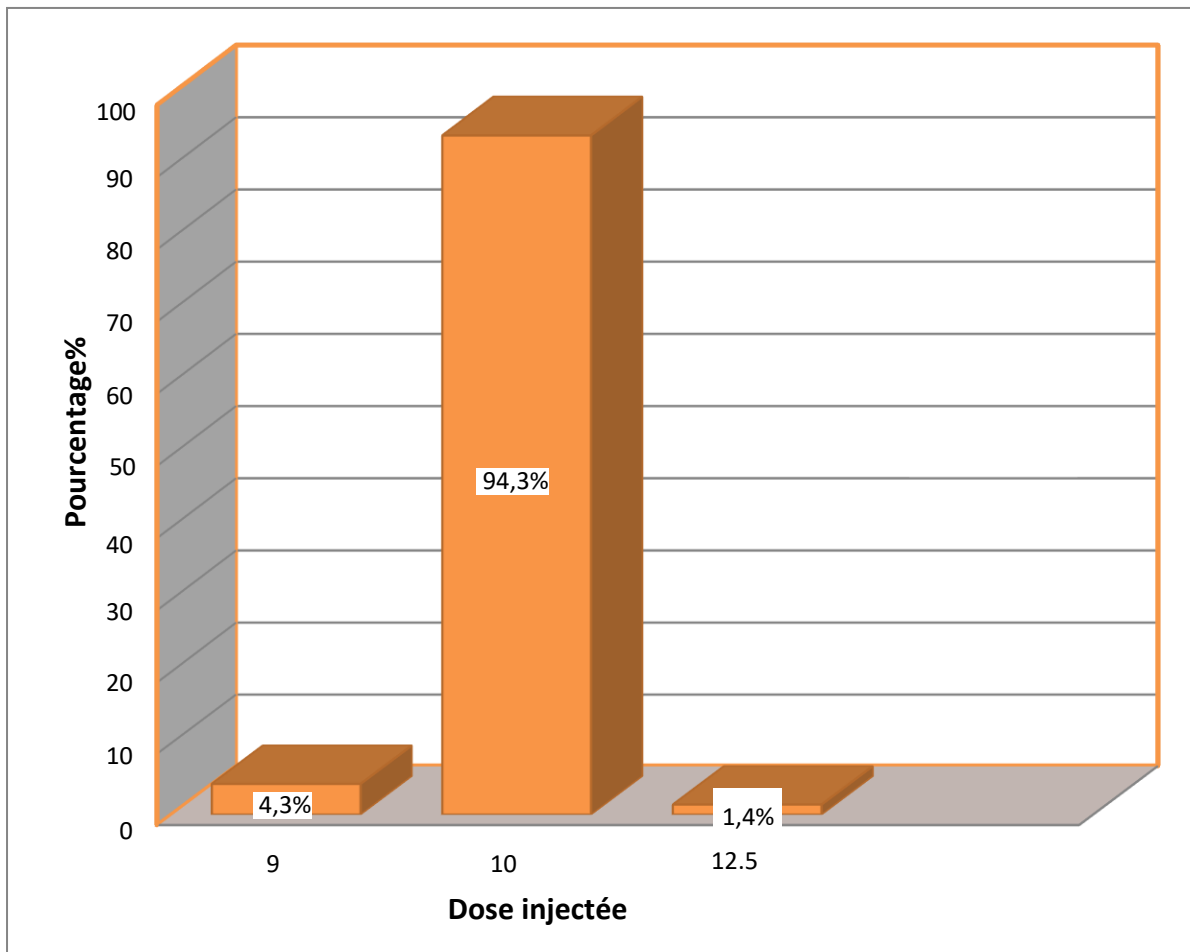
**79%** des patientes ne prenaient aucun traitement.



**Figure 28** : Répartition des patientes selon le traitement préopératoire

### ❖ La dose injectée

- Toutes les patientes ont reçu un seul anesthésique local qui est la bupivacaine .
- La plupart des patientes (94,3%) ont reçu une dose de 10mg de bupivacaine.
- La dose maximale était de 12,5 mg, et la dose minimale était de 9 mg. (Figure 29)

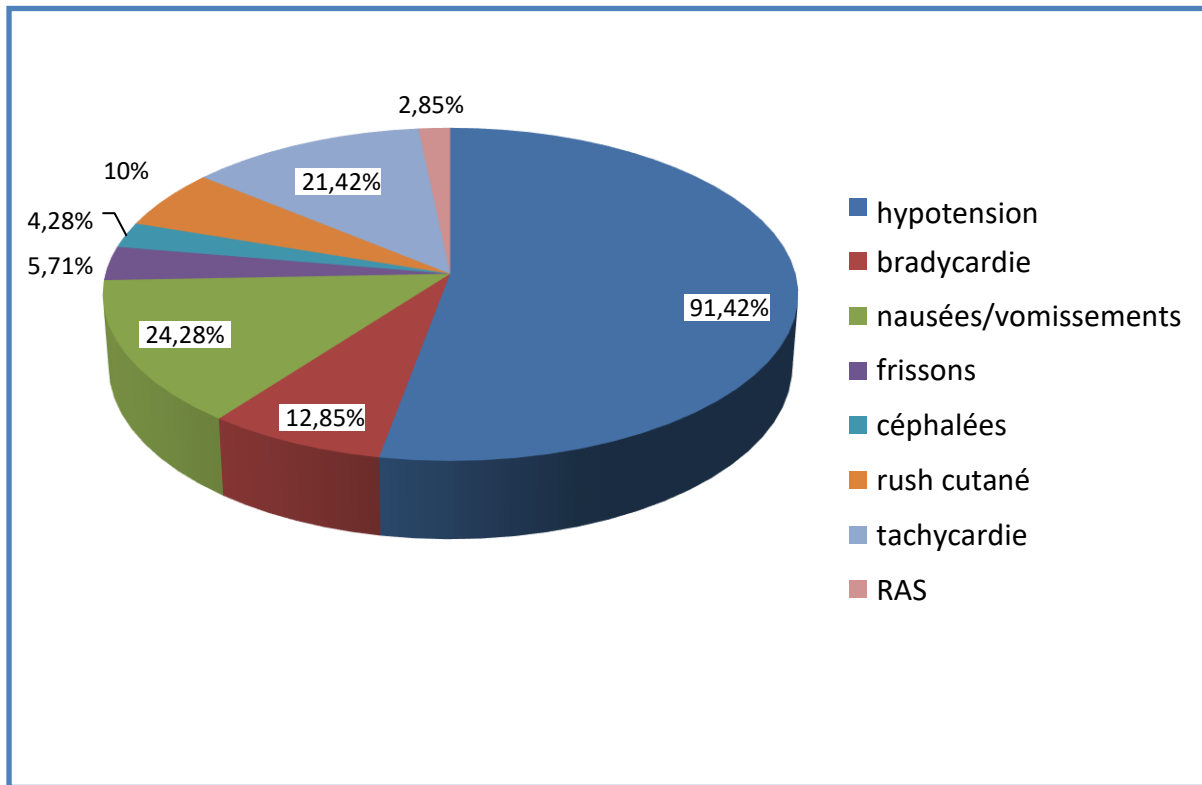


**Figure 29** : répartition des patientes selon la dose injectée de l'anesthésique local

- La dose moyenne était de 9,99 mg avec un écart type de 0,36

❖ **Les complications peropératoires :**

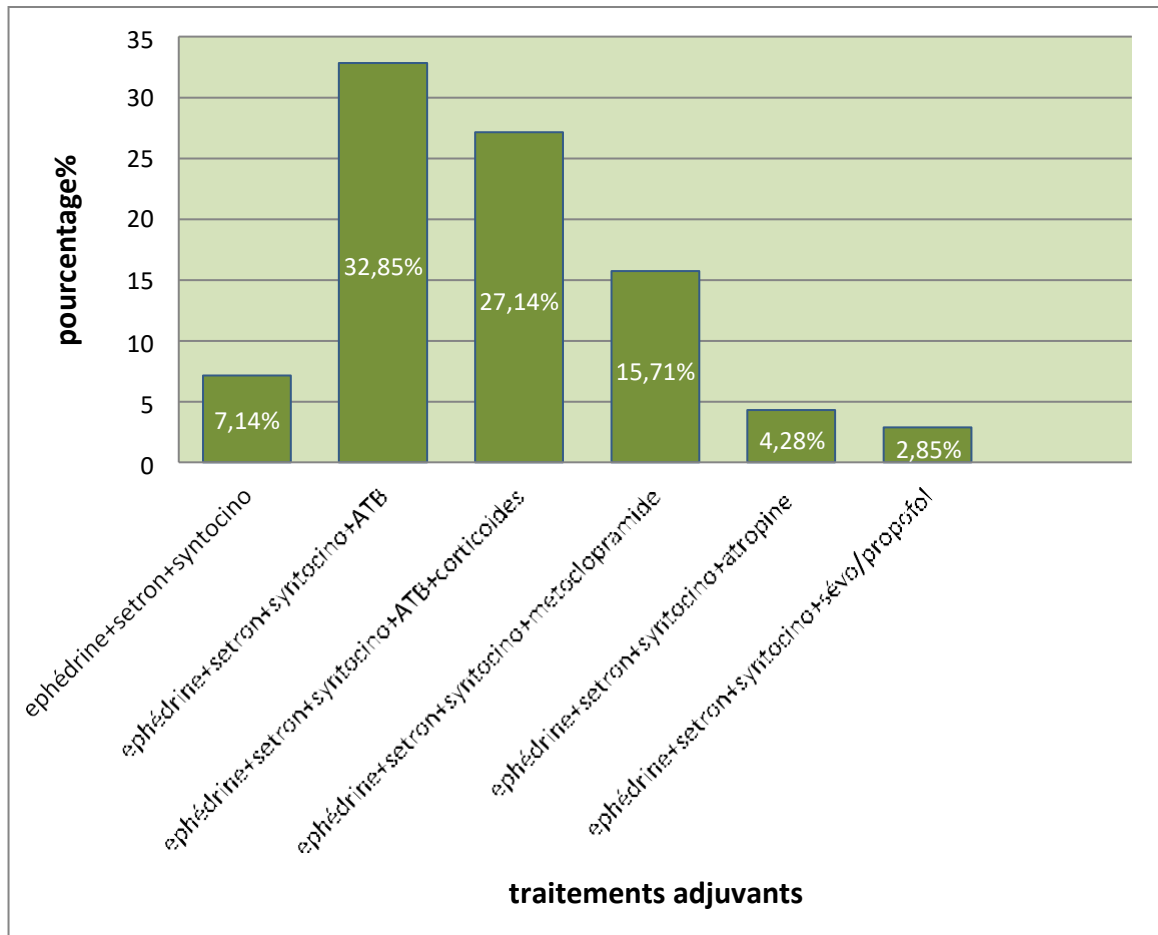
La figure 30 montre la répartition des patientes selon les complications peropératoires observées durant notre étude. Chez 97.14% des patientes, des effets secondaires ont été détectés, dont l'hypotension qui était la plus fréquente survenant chez 91.42% des patientes.



**Figure 30:** répartition des patientes selon les complications peropératoires

❖ **Le traitement peropératoire :**

La figure 31 montre la répartition des patientes selon les traitements peropératoires donnés durant la césarienne.

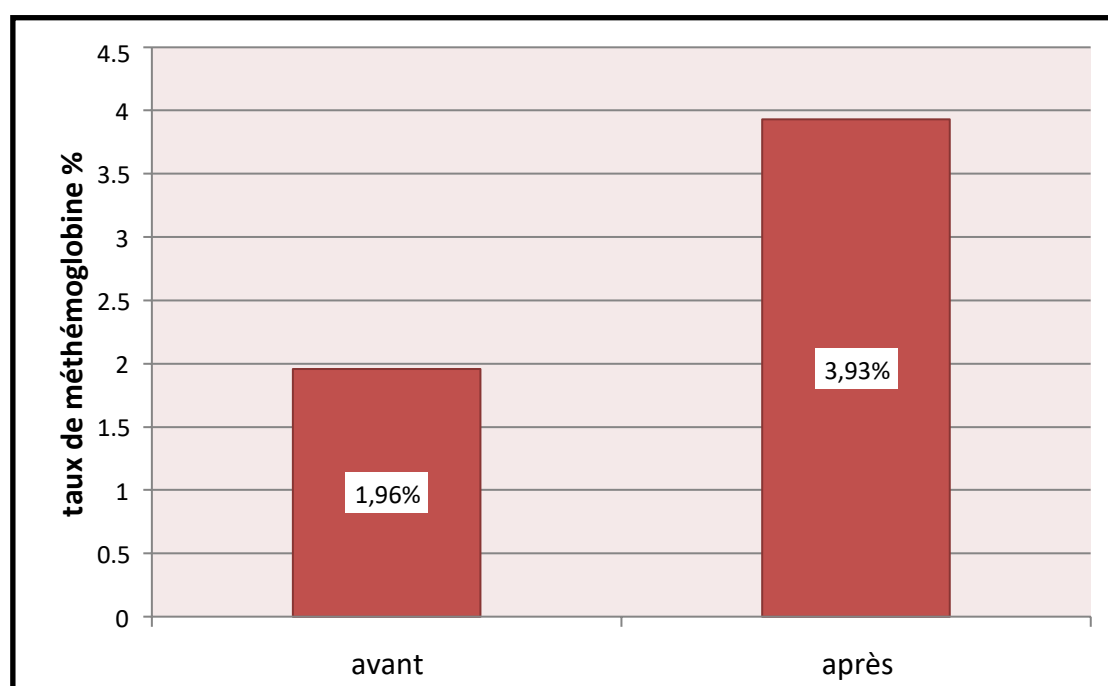


**Figure 31 :** Répartition des patientes selon le traitement peropératoire



## II .2. Analyses statistiques :

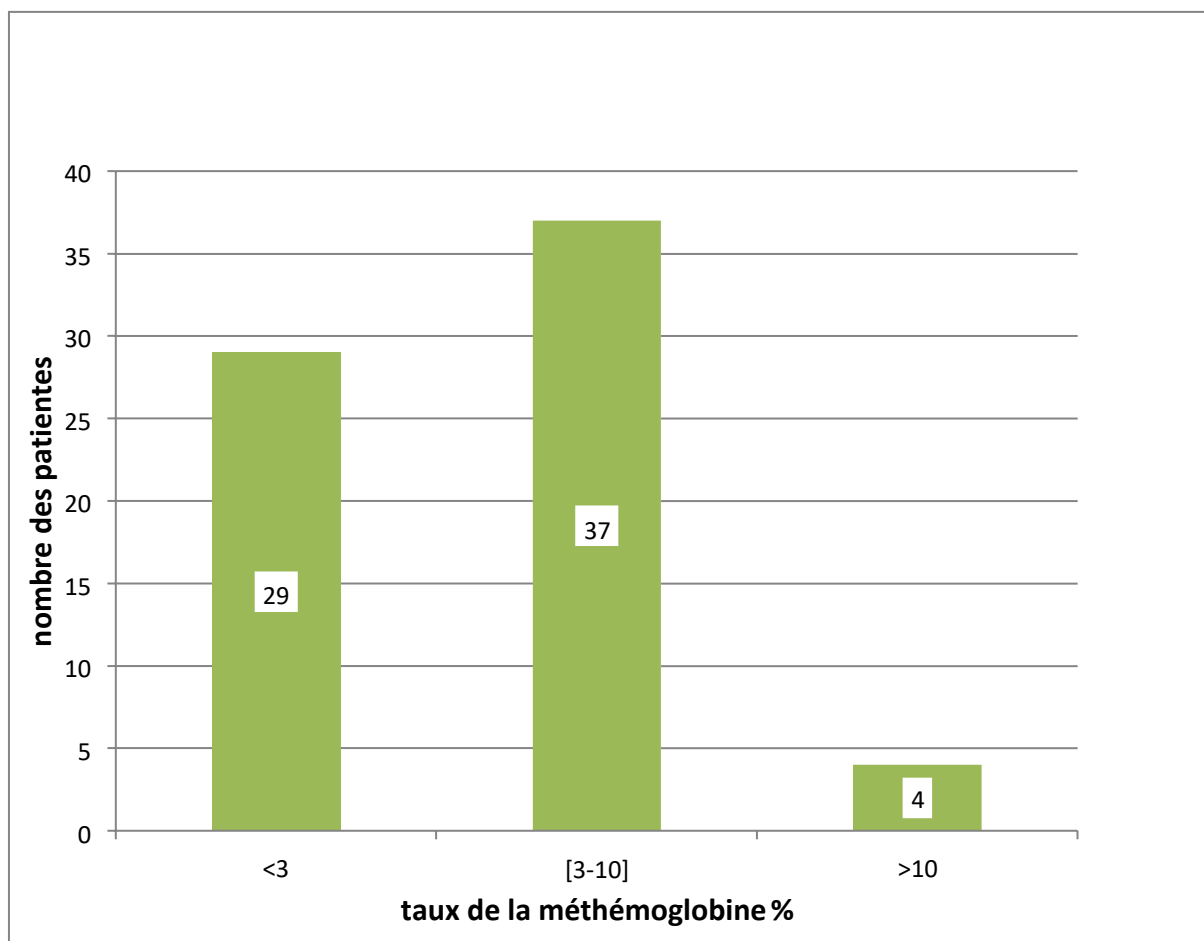
Le taux moyen de méthémoglobine avant et après l'introduction de l'anesthésique local :  
(Figure 32)



**Figure 32:** taux moyen de la méthémoglobine avant et après l'administration de l'anesthésique local

**P=0,000 <0,05**

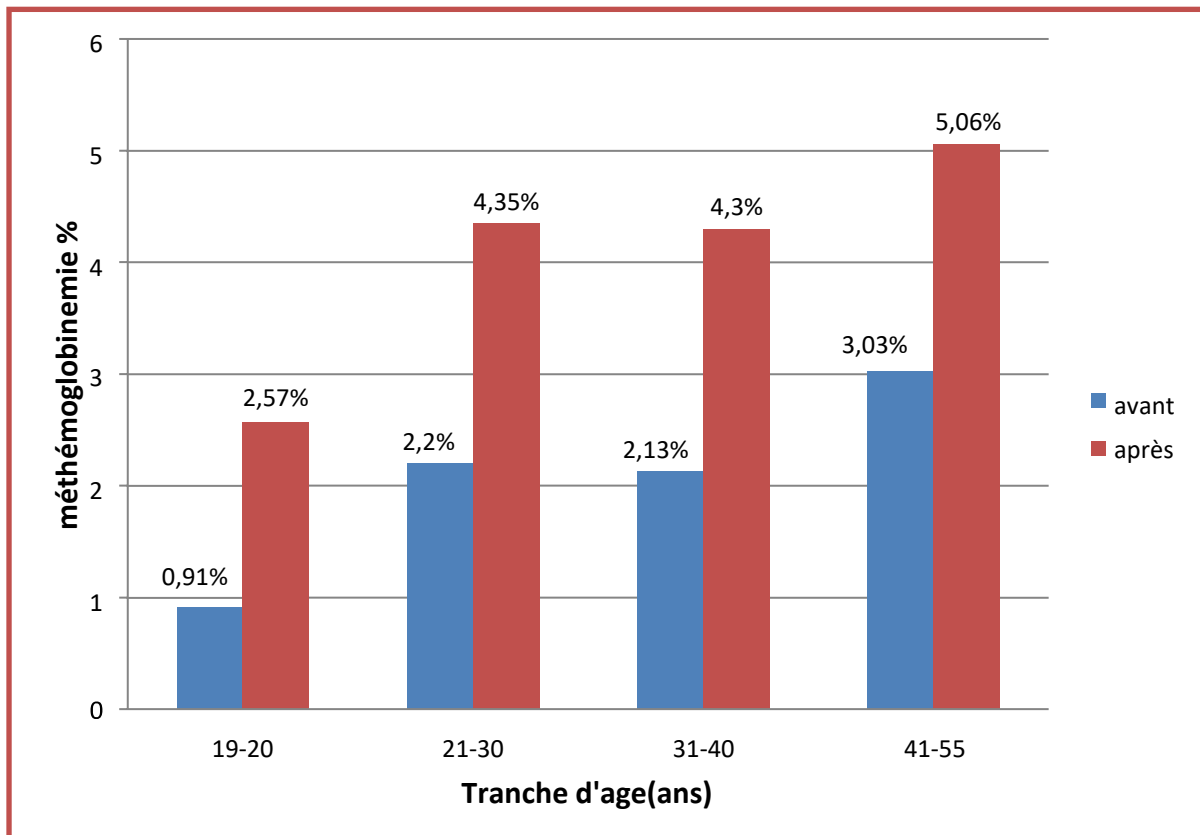
Le graphe ci-dessous (figure 33) représente la distribution des patientes selon le taux de méthémoglobine après la rachianesthésie.



**Figure 33 :** Distribution des sujets en fonction du taux de méthémoglobine

❖ Selon l'âge:

Distribution du taux de méthémoglobine en fonction des tranches d'âges (ans) : (figure 34)



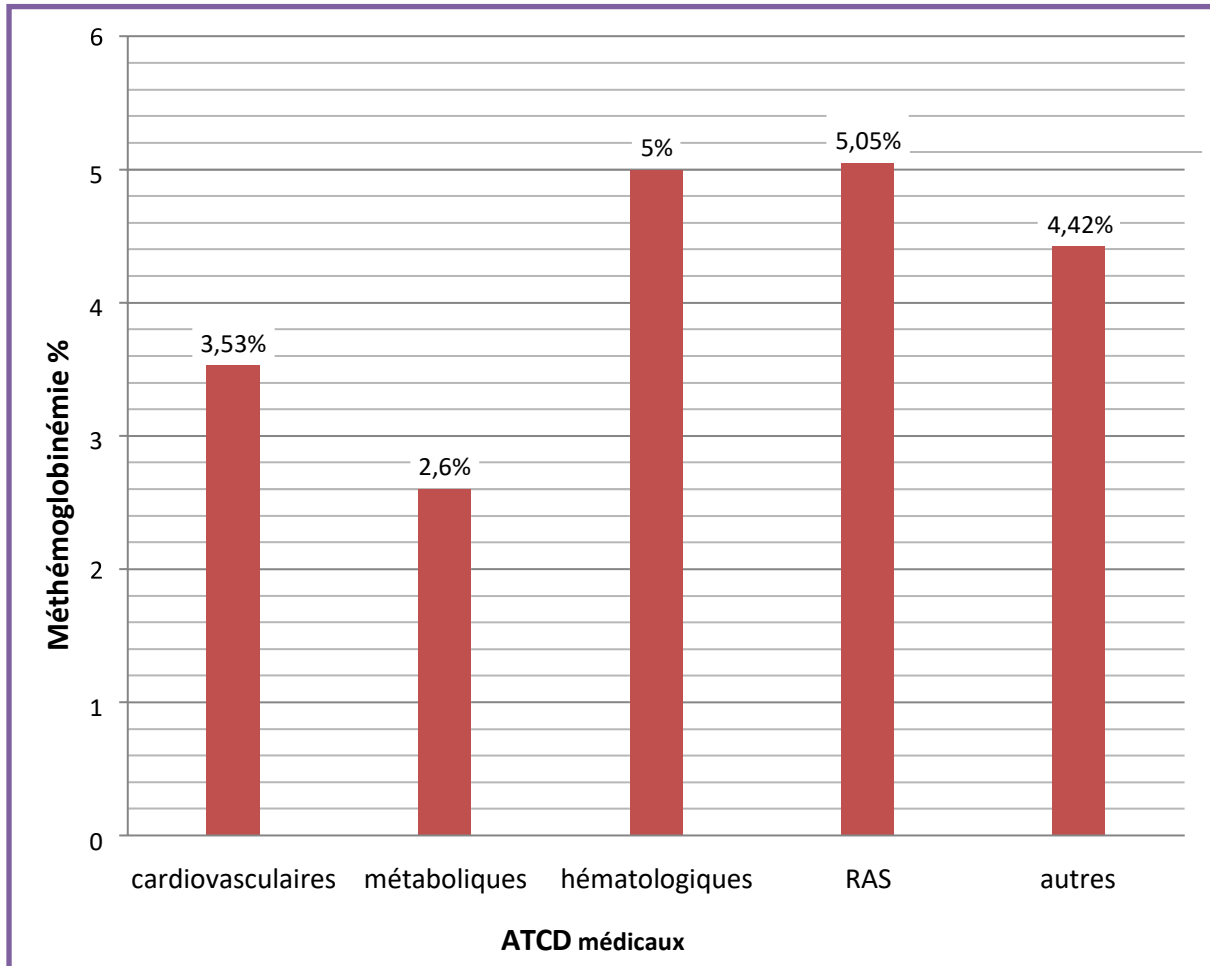
**Figure 34:** taux de méthémoglobine en fonction de la tranche d'âge (ans)

**P** metHb.av= 0,044

**P** metHb.ap= 0,036

❖ Selon les ATCD médicaux :

Distribution du taux de la méthémoglobine en fonction des ATCD médicaux. (Figure 35)

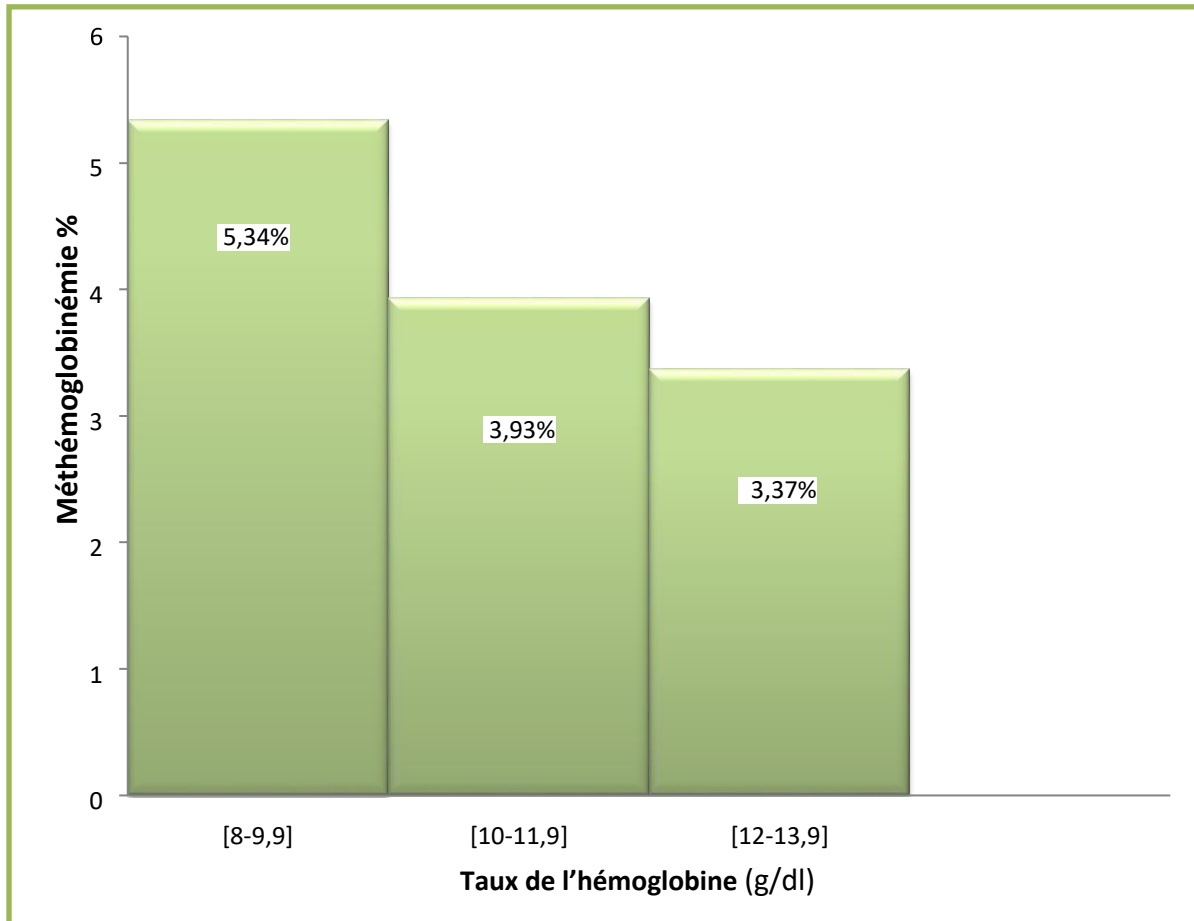


**Figure 35** : taux de la méthémoglobine en fonction des ATCD médicaux

**P.MetHb** = 0,156

❖ Selon le taux de l'hémoglobine préopératoires :

La figure 36 nous indique le taux de la méthémoglobine en fonction du taux de l'hémoglobine dosé avant l'intervention chirurgicale.

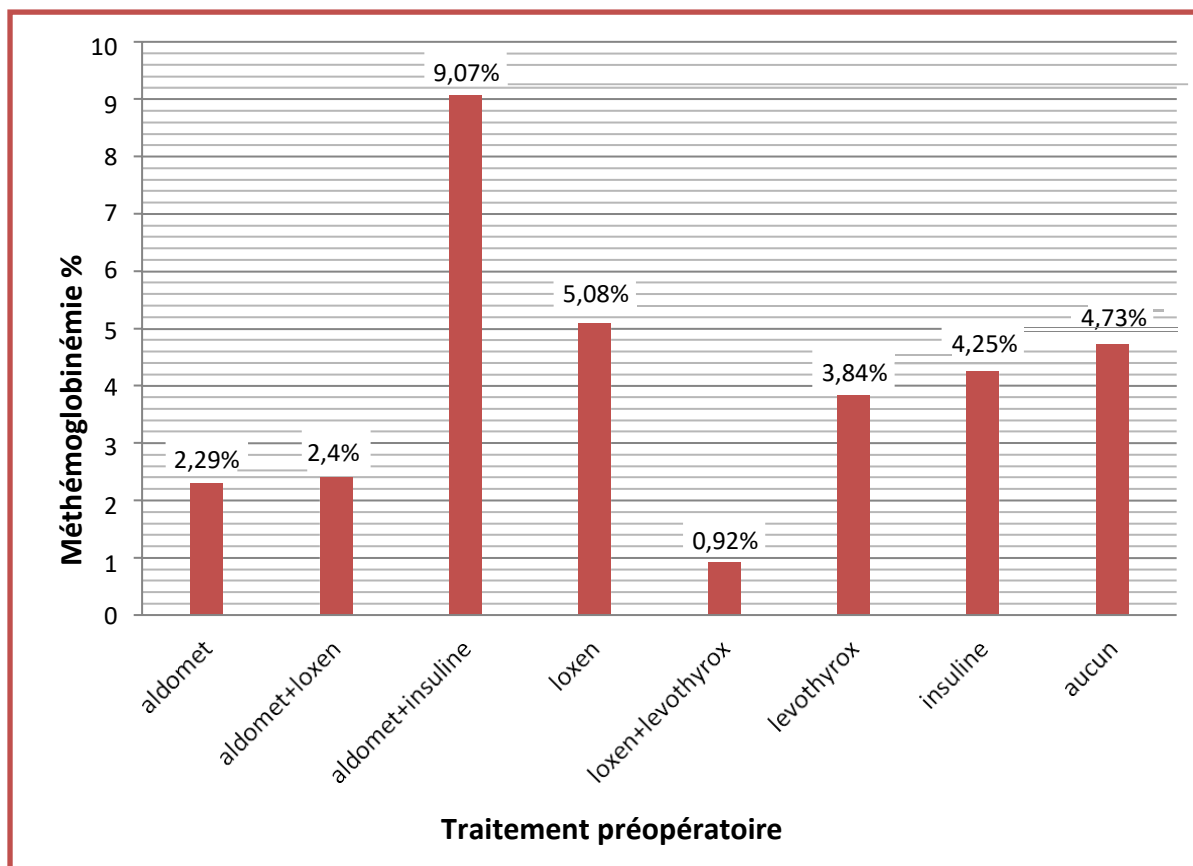


**Figure 36:** taux de la méthémoglobine en fonction de l'hémoglobine préopératoire

**P** MetHb =0,555

❖ Selon le traitement préopératoire :

Le taux de MetHb est représenté en fonction du traitement préopératoire dans la figure 37.

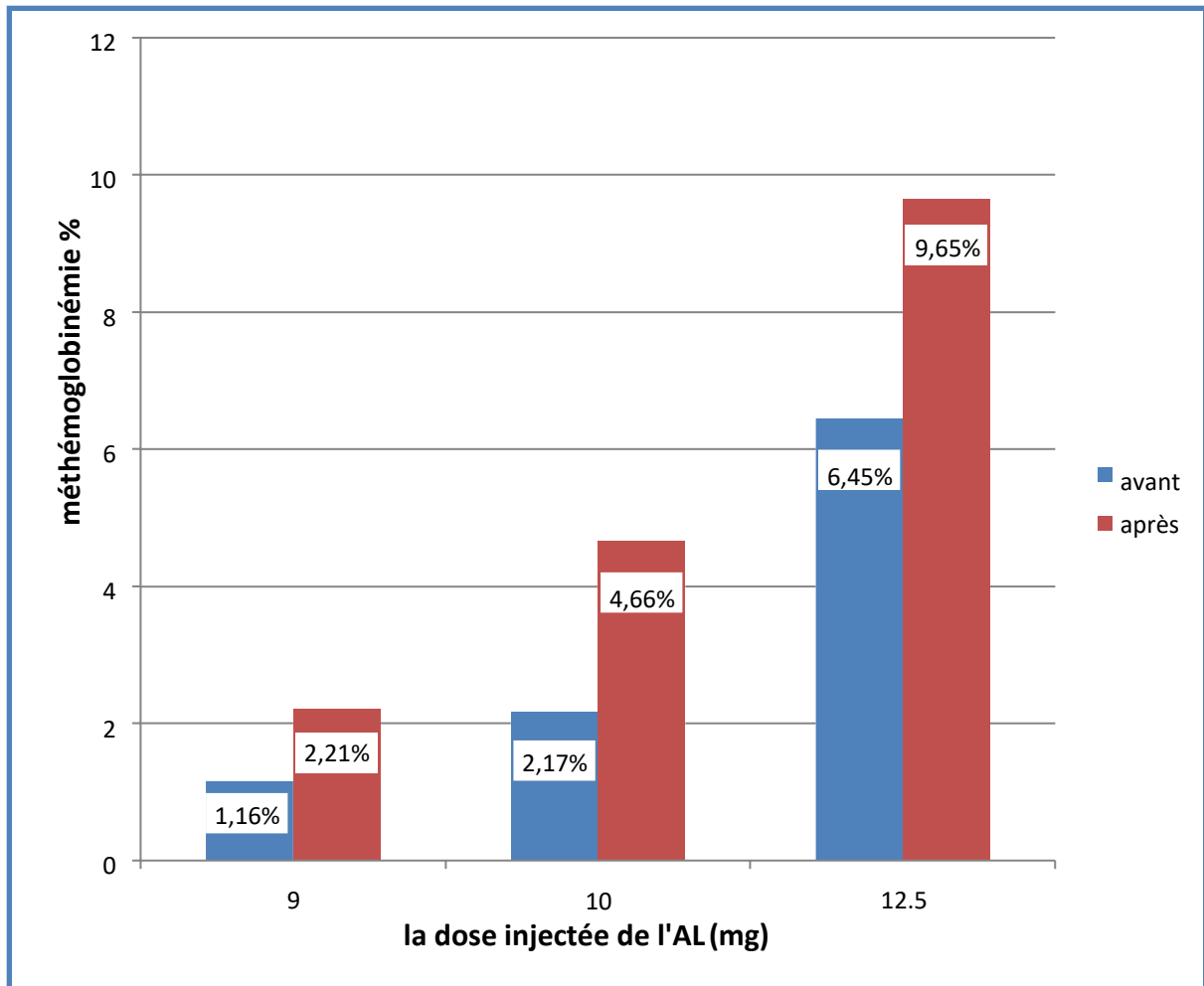


**Figure 37:** taux de la méthémoglobine en fonction de traitements préopératoire

**P** MetHb = 0,096

❖ Selon la dose :

La figure 38 montre l'influence de la dose injectée de la bupivacaïne sur le taux de MetHb

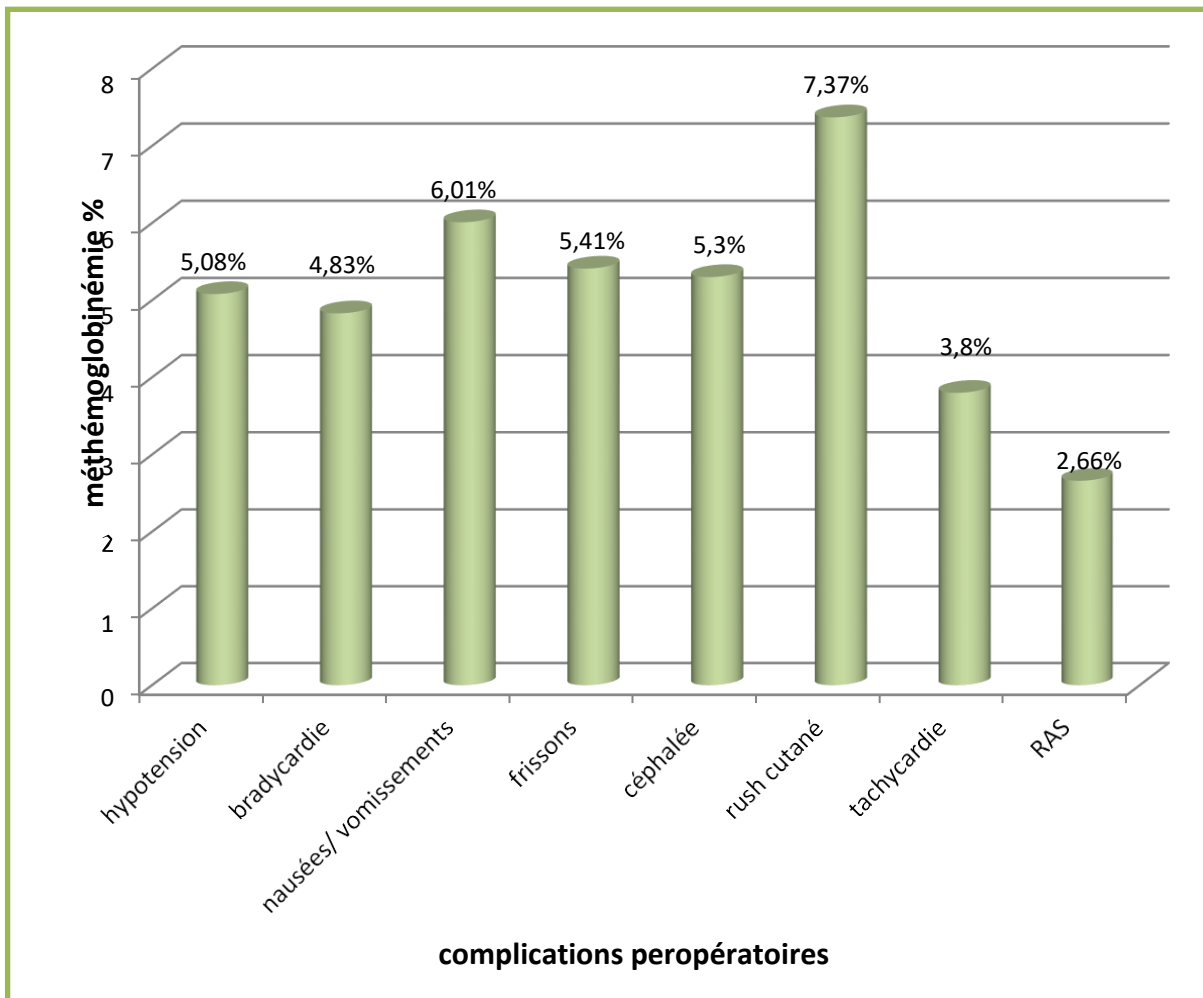


**Figure 38** : taux de la méthémoglobine en fonction de la dose injecté de l'AL

**P** MetHb ap = 0,007

❖ Selon les complications peropératoires :

Le taux de la méthémoglobine en fonction des complications peropératoires est représenté dans la figure suivante : (figure39)



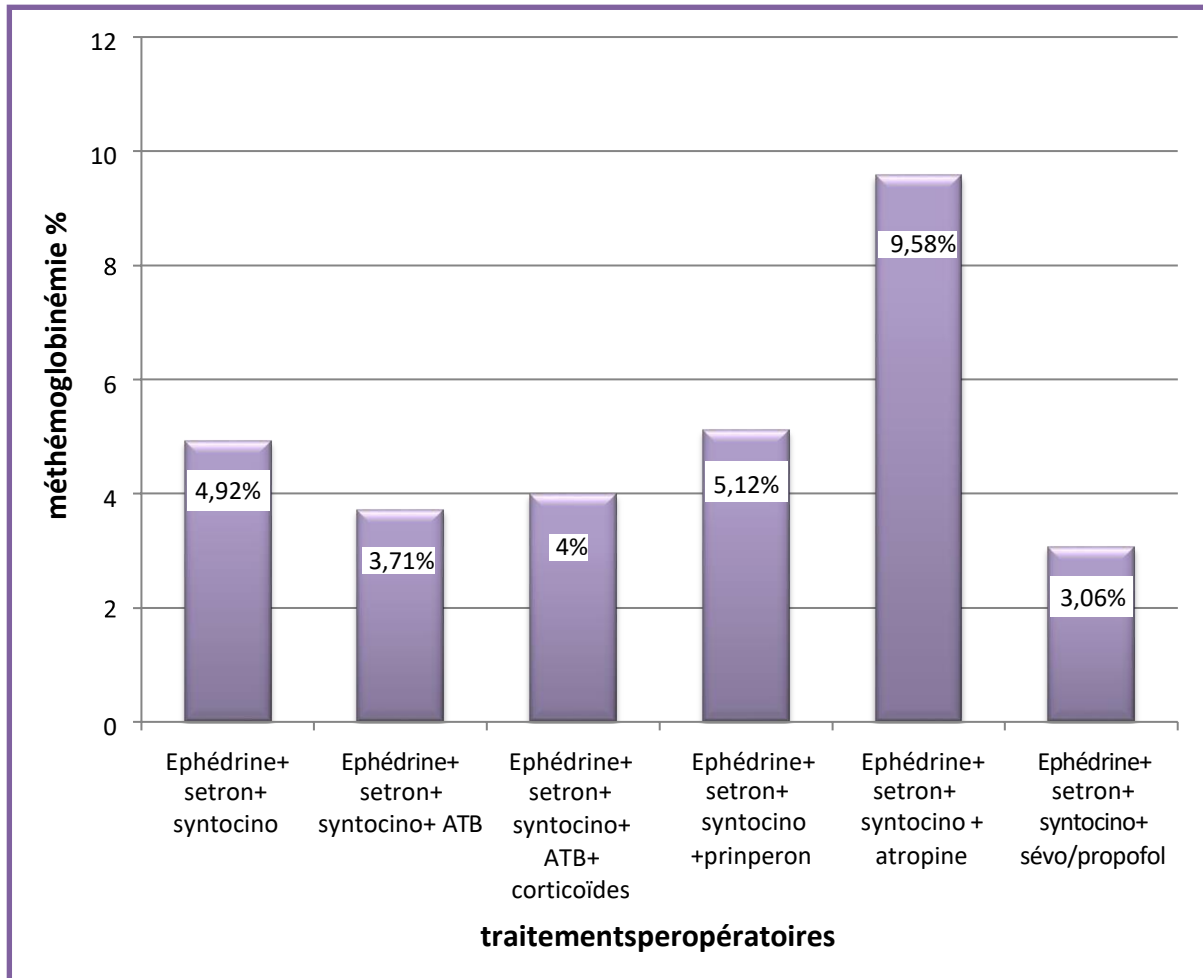
**Figure 39** : taux de la méthémoglobine en fonction des complications peropératoires

**P** MetHb = 0,83



❖ **Selon les traitements peropératoires :**

La figure 40 représente la distribution des taux de MetHb en fonction des traitements peropératoires donnés aux patientes après la rachianesthésie.



**Figure 40 :** taux de la méthémoglobine en fonction des traitements peropératoires

**P MetHb = 0,680**

# *Discussion*

### III. Discussion:

Nous avons réalisé une étude transversale à visée analytique afin d'évaluer le lien entre la survenue d'une méthémoglobinémie pathologique et l'exposition aux anesthésiques locaux. Cette étude s'est déroulée sur une période de 3 mois allant du 1<sup>er</sup> octobre jusqu'au 26 Décembre 2019.

La population d'étude était composée de 100% de femmes avec un nombre total de 70 patientes âgées de 19 à 55 ans. La prédominance a été observée entre 31 – 40 ans. La césarienne sous rachianesthésie était l'indication majoritaire chez les patientes de notre population au niveau du bloc opératoire du service de maternité de l'EHS de Tlemcen.

Quarante pourcent de ces femmes n'avaient aucun antécédent médical particulier, par contre 14.28% avaient une hypertension artérielle chronique ou gravidique traitée durant la période de grossesse par le méthylodopa ou bien par la nicardipine, une minorité avait des pathologies métaboliques : un diabète traité par l'insulinothérapie ou une hypothyroïdie traitée par le lévothyrox, et certaines étaient anémiques et avaient reçu une transfusion sanguine avant l'intervention chirurgicale. Le reste de la population avait d'autres antécédents (utérus cicatriciel, bassin traumatique, myopie)

A partir des dossiers médicaux des patientes, nous avons recueilli les bilans biologiques préopératoires. Le taux de l'hémoglobine a été le paramètre qui nous intéressait le plus dans notre étude. Il était dans la fourchette acceptable de la majorité de notre population.

Durant l'étude, seule la bupivacaïne a été utilisée dans la rachianesthésie. Elle a été associée à un adjuvant morphinique qui est le Fentanyl, afin d'améliorer l'anesthésie chirurgicale et prolonger l'analgésie post opératoire.

L'hypotension artérielle était la complication peropératoire la plus fréquente, elle a parfois été associée à une bradycardie. Nous avons noté la survenue de nausées et/ou de vomissement chez certaines patientes de la population d'étude, d'autres ont eu des frissons durant l'intervention, mais qui étaient généralement de courtes durée, et une minorité a souffert de céphalées transitoires et tachycardie.

L'éphédrine est le vasopresseur qui a été utilisé chez tous les sujets de notre étude pour prévenir ou traiter l'hypotension artérielle. Sa perfusion a été débutée dès l'injection de l'anesthésique local en bolus de 3 à 6mg. L'atropine était administrée à trois patientes présentant une bradycardie importante et qui a persisté malgré l'administration continue de l'éphédrine. L'ondansetron est un antiémétique qui était administré à toutes les patientes après la réalisation de la rachianesthésie afin de prévenir les nausées et les vomissements. Alors que le métoclopramide, un neuroleptique antiémétique, était administré chez les patientes ayant de fortes nausées ou bien des vomissements suite à l'anesthésie locale. La majorité des patientes a reçu une dose d'amoxicilline comme ATB pendant l'intervention chirurgicale, et certaines ont reçu de l'hydrocortisone comme corticoïde. L'oxytocine est indiqué dans la chirurgie obstétricale afin d'augmenter la contractilité utérine d'où son prescription pour la totalité de notre population. Deux hypnotiques (sévoflurane et propofol) ont été administrés chez deux patientes qui avaient ressenti la douleur après la rachianesthésie.

La méthémoglobine est produite à la suite d'un stress oxydant physiologique et représente environ **1-3%** de l'hémoglobine totale chez un sujet sain [108]. La forme acquise d'une méthémoglobinémie survient à la suite d'une intoxication à divers agents oxydants, comme les anesthésiques locaux, qui accélèrent la transformation de l'Hb en MetHb [23].

L'implication de cette classe thérapeutique dans la survenue d'une méthémoglobinémie est déjà bien documentée dans la littérature. Cependant nous avons mené cette étude analytique afin d'évaluer le lien entre l'exposition aux anesthésiques locaux et la survenue de la méthémoglobinémie.

Nous avons effectué 140 dosages de méthémoglobine pour 70 patientes (2 dosages par patiente), au niveau du laboratoire de toxicologie de la faculté de médecine de Tlemcen. Le 1<sup>er</sup> prélèvement sanguin a été fait avant la rachianesthésie et le 2<sup>ème</sup> après 1h.

Une différence statistiquement significative (**p < 0.05**) a été notée entre le taux de méthémoglobine avant et après l'introduction de l'anesthésique local, avec une corrélation de Pearson de **0.80**. Le taux moyen de MetHb chez les sujets à l'admission était dans les normes biologiques. Par contre le taux moyen après l'exposition de ces mêmes sujets à la bupivacaïne était plus élevé. Cela concorde avec les résultats de **Berksun et al.** [109] dont l'objectif de son étude, identique à le nôtre, était de déterminer les niveaux de la méthémoglobinémie avant et après l'administration de la Bupivacaïne (Tableau VIII)

**Tableau VIII** : comparaison de notre étude avec des études similaires

	Notre étude	Etude de Hale Berksun, Elif A. Akpek et Gülnaz Arslan [109]	
<b>Objectif</b>	Dosage de la méthémoglobininémie chez les patients sous anesthésiques locaux au niveau de service de maternité de l'EHS de Tlemcen.	Détermination de niveaux de méthémoglobine pendant l'anesthésie épidurale pour la transplantation rénale  Comparaison de la Prilocaine avec la Bupivacaine	
<b>L'anesthésique local utilisé</b>	Bupivacaine	Groupe P (prilocaine)	Groupe B (bupivacaine)
<b>Nombres de patients</b>	70	13	13
<b>Age moyen</b>	32	32	32
<b>Sexe F/H</b>	100%F	2/11	6/7
<b>Dose de l'anesthésique local administré</b>	9-10-12,5 mg +25 µg de fentanyl	-20 mL de 2% de prilocaine +50 µg de fentanyl -Une heure après : un bolus de 10 mL de prilocaine 1% a été administré -Une perfusion d'entretien de prilocaine 1% a été commencée à raison de 7 mL / heure jusqu'à la fin de l'opération.	20 mL de 0,5% de bupivacaine +50 µg de fentanyl - Deux heures après la première injection périurale, un bolus de 10 mL de bupivacaine 0,5% a été administré - une perfusion d'entretien de bupivacaine 0,25% était recommencé à un débit de 7 mL / heure jusqu'à la fin de l'opération
<b>MethHb (%) avant l'introduction de l'anesthésique local</b>	1,96	0,88	0,74
<b>MetHb (%) après l'introduction de l'anesthésique local</b>	3,96	Après 2h :1,03 Après 5h :1,11 Après 12h :1,36	Après 2h :0,98 Après 5h :1,14 Après 12h :0,82
<b>Signes cliniques</b>	Aucun	Aucun	

Le mécanisme d'action aboutissant à une méthémoglobinémie provoquée par cet anesthésique local n'est pas encore élucidé. Le principal métabolite de la bupivacaïne est la pipécoloxylidine [110], qui peut être un agent oxydant responsable de l'oxydation de l'hémoglobine.

Les taux légèrement plus élevés dans notre population peuvent être expliqués en partie par la diminution des réponses immunitaires chez les femmes enceintes. En effet, plusieurs études ont montré un stress oxydant particulièrement accru en cas de grossesse. Ceci pourrait potentialiser la transformation de l'Hb en MetHb par la bupivacaïne et expliquer également les méthémoglobinémies à l'admission dépassant, presque toutes, le 1%, la norme la plus adoptée dans la littérature. Le niveau de méthémoglobinémie chez la femme enceinte peut atteindre 10 % à la trentième semaine de grossesse [111], raison pour laquelle, nous avons opté pour la limite supérieure (3%) de l'intervalle tolérable comme un critère de jugement dans ce travail.

A cela s'ajoute d'autres facteurs qui pourraient être à l'origine de cette élévation, notamment, le délai entre les deux dosages (1h vs 2h) en faveur d'une détoxification et par conséquent, une diminution de la MetHb si ce dernier est plus tardif. De plus, La technique anesthésique pratiquée (rachianesthésie vs épidurale), dictant à l'anesthésique local, son acheminement, serait à l'origine de la variation des paramètres cinétiques, qui sont à leur tour, influencés par l'état physiopathologique de la population cible (femme enceintes vs receveurs rénaux). Parallèlement, l'auteur a étudié un autre anesthésique local (prilocaïne) pour pouvoir faire la comparaison entre les deux, ce qui n'était pas possible dans ce travail.

Dans notre population, le niveau de méthémoglobine augmente significativement avec l'âge ( $p < 0,05$ , corrélation de Pearson : **0.26**). Le taux le plus élevé a été noté dans la tranche d'âge comprise entre **41 à 60 ans**. Ceci est comparable à l'étude **d'Andrew et al** [112], ainsi que l'étude de **Larry et al** [113], qui avaient trouvé une augmentation de méthémoglobinémie en fonction de l'âge après l'utilisation des anesthésiques locaux, et dont l'âge moyen de leur population était respectivement **52ans** et **64ans**. L'analyse statistique effectuée dans l'étude rétrospective menée par **S. Chowdhary et al** [114], a montré que l'âge est un facteur de risque de survenue de méthémoglobinémie après l'introduction d'un anesthésique local ( $p = 0.045$ ).

Les âges extrêmes (nourrissons et personnes âgées) sont prédisposés à une méthémoglobinémie acquise. L'activité fonctionnelle du cytb5R diminue avec l'âge. De nombreux cas rapportés dans la littérature, qui concernaient des personnes âgées, confirment leur sensibilité particulière (tableau IX).

**Tableau IX** : comparaison des taux de méthémoglobine chez les patients âgés

	<b>Notre étude</b>	<b>Cas 1 [115]</b>	<b>Cas 2 [116]</b>	<b>Cas 3 [117]</b>
<b>Age (ans)</b>	41-60	60	46	84
<b>Anesthésique local utilisé</b>	Bupivacaine	Bupivacaine et lidocaine	Benzocaïne	Benzocaïne
<b>MetHb (%)</b>	5,06	6,4	38,8	38

**Dinneen et al** [117].ont publié un cas de méthémoglobinémie à 38.8% d'un homme de 84 ans présentant une cyanose centrale et périphérique prononcée, 54 minutes après avoir subi une procédure d'oesophagogastroduodénoscopie réalisée d'une manière standard avec l'utilisation de 4 mg de diazépam et une pulvérisation de 20% de Benzocaïne. En effet, les personnes âgées sont beaucoup plus susceptibles d'avoir des conditions médicales coexistantes et utiliser des médicaments qui peuvent être méthémoglobinisants. [118,15].

Nous avons analysé cette notion, cependant, aucune différence significative du taux de MetHb n'a été notée chez les patientes qui avaient des antécédents médicaux (maladies cardiovasculaires, métaboliques, hématologiques, etc....) par rapport aux patientes qui n'en avaient pas. Bien que, dans la littérature, les maladies cardiovasculaires et hématologiques présentent un facteur de risque de méthémoglobinémie, comme dans le cas décrit par **Keith** [116] d'une femme de 46 ans avec des antécédents d'hypertension artérielle, anémie et obésité morbide. On lui avait administré excessivement 20% de benzocaïne en continu pour une laparoscopie. Après 6h elle est revenue cyanosée et se sentait essoufflée, étourdie et fatiguée. Le taux de MetHb mesuré était de 38.8%.

Toutes les patientes de notre étude qui présentaient des antécédents particuliers comme l'anémie, avaient reçu une transfusion sanguine pour éviter toute complication, et celles qui avaient une hypertension artérielle gravidique ou chronique prenaient des médicaments

antihypertenseur, ce qui pourrait être à l'origine d'une certaine stabilité clinique rendant ainsi la différence statistiquement non significative.

Théoriquement, la présence d'un faible taux d'hémoglobine de base rend les patients plus susceptibles de présenter des signes d'anémie et ont des niveaux plus élevés de stress oxydatif. Cela peut augmenter le risque de développer une méthémoglobinémie. Ceci n'a pas pu être confirmé chez notre population ( $p > 0,05$ ). Contrairement à l'étude menée par **Chowdhary et al** [114], dont les résultats étaient significativement différents ( $p = 0.009$ ). Cela s'explique également par la transfusion sanguine envisagée avant l'intervention chirurgicale ce qui a permis de corriger le taux d'hémoglobine.

D'un autre côté, le taux de la méthémoglobine n'a pas été influencé par le traitement préopératoire ( $p > 0,05$ ). Cela signifie que les médicaments qui ont été pris par les patientes dont l'Aldomet, l'Insuline, Lévothyrox et Loxen n'ont aucune influence sur la transformation de l'Hb en MetHb. Ce résultat est comparable à celui de **Chowdhary et al** [114].

Trois doses de bupivacaïne ont été utilisées pour la rachianesthésie dans notre étude, le taux le plus élevé de méthémoglobinémie a été observé avec la dose la plus élevée (12,5 mg) avec une différence significative ( $p < 0,05$ ). Ces résultats montrent que la dose d'anesthésique administrée joue un rôle important dans l'élévation de méthémoglobine. L'excédent de médicament peut entraîner une augmentation de la production de métabolites toxiques [72]. **Schroeder et al** [115] présentaient un cas d'une méthémoglobinémie à 6.4% d'une femme de 60ans après avoir eu un blocage axillaire avec 150mg de bupivacaïne et 10ml de lidocaïne.

L'analyse de la fréquence de survenue d'effets secondaires chez notre population après l'induction anesthésique par rapport aux taux de méthémoglobine chez les sujets exposés à l'anesthésique local ne montre aucune différence significative ( $p > 0,05$ ). Toutes les patientes n'avaient aucun symptôme qu'on pourrait associer à une élévation de méthémoglobine cliniquement significative.

Ces données sont comparables à celles de la littérature (tableau X). Aucun signe clinique présenté par les sujets de l'étude de Burksun et al n'a été expliqué par le taux élevé de la MetHb [109]. Dans une autre étude, menée par **Larry et al** [113], les taux de méthémoglobine ont été obtenus avant et après l'administration IV de lidocaïne chez 40



patients cardiaques. L'élévation des taux de méthémoglobine après l'administration de lidocaïne était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) mais pas assez grande pour être cliniquement importante chez leur patients. De même que le travail d'**Andrew et al** [112], dont le but était de déterminer la fréquence et la gravité de la méthémoglobinémie associée à la benzocaïne chez 91 patients subissant une procédure endoscopique gastro-intestinale haute, un spray de 20% de benzocaïne appliqué à l'oropharynx a induit un effet statistiquement significatif ( $p < 0,05$ ), mais cliniquement insignifiant.

**Tableau X** : comparaison des taux de méthémoglobine avant et après l'introduction des différents anesthésiques locaux :

	<b>Notre étude</b>	<b>Etude de Hale Berksun, Elif A. Akpek et Gülnaz Arslan [109]</b>		<b>Larry.D Weisse [113]</b>	<b>Etude d'Andrew T Guertler et William A Pearce [112]</b>
<b>L'anesthésique local Utilisé</b>	Bupivacaïne	Prilocaïne	Bupivacaïne	Lidocaïne	Benzocaïne
<b>MetHb(%) Avant l'anesthésique local</b>	1.96	0,88	0,74	0,42	0,8
<b>MetHb(%) Après l'anesthésique local</b>	3.96	Après 2h :1,03 Après 5h :1,11 Après 12h :1,36	Après 2h :0,98 Après 5h :1,14 Après 12h :0,82	Après 1h :1 Après 6h :1,2	Après 20mn : 1 Après 40mn : 1,1 Après 60mn : 2,5
<b>Signes cliniques</b>	Aucun	Aucun		Aucun	Aucun

Le tableau clinique d'une intoxication aux méthémoglobinisants, est fonction des taux de la méthémoglobininémie. Les patients avec un taux de MetHb inférieur à **10%** sont généralement asymptomatiques, alors qu'au-dessus de cette valeur, on constate l'apparition d'une coloration brun-chocolat du sang, d'une cyanose et d'étourdissements. Un taux de MetHb supérieur à **40%** provoque un tableau clinique plus sévère avec céphalées, convulsions, somnolence, voire coma. Des cas de décès ont été constatés pour des valeurs supérieures à **70%** [23].

Dans notre étude le niveau le plus élevé de MetHb était de **16.91%**, et quatre patientes avaient un taux de MetHb supérieur à **10%** après avoir eu une anesthésie locale. Mais sans une symptomatologie proportionnelle à ces niveaux de MetHb. Il n'y avait pas d'aspect brun chocolat dans leurs prélèvements sanguins. Cette couleur de sang suggère une méthémoglobininémie élevée mais son absence ne l'exclut pas. Contrairement à l'étude de **Halil et al** [19], qui ont décrit un cas d'un homme qui présentait un essoufflement, des ecchymoses aux lèvres et aux ongles, des palpitations et un engourdissement des extrémités des ongles, trois heures après avoir reçu une dose de 120mg de prilocaïne. Son taux de MetHb était de **12.4%**.

Dans l'étude d'**Andrew et al** [112], une valeur beaucoup plus élevée de MetHb (72%) a été enregistrée suite à l'utilisation de benzocaïne, ainsi que l'étude de **Joanne et al** [30] qui ont trouvé dans la littérature 242 cas de méthémoglobininémie liés à l'utilisation d'anesthésiques locaux durant 10 ans d'étude, avec un niveau maximal de MetHb de **84%** induite par la benzocaïne (Tableau XI) sans signes associés.

**Tableau XI** : comparaison des taux de MetHb max après l'utilisation de l'anesthésique local

	<b>Notre étude</b>	<b>Joanne Guay et al [30]</b>	<b>Etude d'Andrew T Guertler, et William A Pearce [112]</b>
<b>L'anesthésique local utilisé</b>	<b>Bupivacaine</b>	<b>Benzocaine</b>	<b>Benzocaine</b>
<b>MetHb max%</b>	16,9 1	84	72

L'hypotension artérielle survenue chez la majorité de la population d'étude, et qui a été parfois associée à une bradycardie est directement corrélée à un bloc sympathique associé aux anesthésiques locaux conduisant à une vasodilatation artérielle et veineuse marquée, avec une baisse conséquente du débit cardiaque et de la pression artérielle.

La tachycardie notée pourrait s'expliquer par l'intervention de mécanismes de compensations physiologiques dans l'organisme suite à la chute de la tension artérielle. **Gaigl et al** ont décrit dans leur cas d'une femme de 32 ans une tachycardie quatre heures après avoir eu une dose de 60mg de Prilocaine [119].

Les nausées et/ou les vomissements sont peut-être dus à la réduction du débit sanguin cérébral, consécutif à l'hypotension artérielle, ou à l'adjonction du fentanyl, vu que cet effet indésirable est associé aux morphiniques dans la littérature. La cause de survenue des frissons est mal élucidée. Cependant certains auteurs l'attribuent à une hypothermie sous rachianesthésie qui est souvent méconnue et non accompagnée de la sensation de froid [120].

Le rash cutané était le seul signe enregistré en post-op, présent chez 10% des patientes, ce qui est comparable au résultat de **Van zundert** [121], Il s'expliquerait par une réaction

allergique impliquant potentiellement l'anesthésique local. Il est classiquement admis que les réactions allergiques surviennent plus souvent avec les anesthésiques locaux de type ester que les aminoamides, or l'anesthésique local qui a été utilisé dans notre étude est de type amide. Des réactions allergiques secondaires à l'utilisation de ce type d'anesthésique local ont également été rapportées dans la littérature. La difficulté est d'arriver à incriminer l'anesthésique local lui-même à l'origine de ces réactions. En effet, ils contiennent bien souvent de l'adrénaline ou autres excipients comme des antioxydants et des conservateurs (bisulphites, parabens, carboxymethylcellulose, acide para-aminobenzoïque), pouvant entraîner de tels symptômes [122], sans omettre, bien évidemment, l'implication possible du traitement adjuvant ou peropératoire. Ce dernier, pourrait également influencer le taux de la méthémoglobémie. Ce qui a été évalué par des tests statistiques. Les résultats de cette analyse n'étaient pas significativement différents. Il n'y avait aucune corrélation entre les niveaux de méthémoglobine après la rachianesthésie et les traitements peropératoires (**P>0,05**). Cela s'explique par le fait que les différents médicaments reçus par les patientes ne sont pas méthémoglobinisants, mis à part le métoclopramide.

Ce dernier est classé théoriquement comme étant agent oxydant à risque potentiel de MetHb. Dans la littérature, les cas décrits surviennent le plus souvent chez des nouveau-nés et des nourrissons parfois suite à un surdosage. Quelques cas de méthémoglobémie secondaires à la prise de métoclopramide ont été décrits chez l'adulte [36]. Mais dans notre étude, nous ne pourrions pas savoir si le métoclopramide a été impliqué ou a potentialisé l'effet oxydant de l'anesthésique local dans la survenue de la méthémoglobémie.

A partir des dossiers de sortie des patientes, nous avons récupéré les bilans biologiques réalisés en post op. Tous les paramètres biologiques étaient dans les normes, parmi eux le taux de l'hémoglobine qui était correcte. Parallèlement nous avons refait les prélèvements sanguins en post op pour les quatre patientes présentant un taux de MetHb entre 10 et 16% afin de doser à nouveau leur méthémoglobémie. La méthémoglobine a retrouvé ses valeurs biologiques (MetHb<3%).

Les résultats analytiques de la MetHb ont été communiqués aux médecins réanimateurs au fur et à mesure de notre travail pour une meilleure prise en charge des patientes. À titre indicatif, le bleu de méthylène peut être administré à un patient symptomatique ayant une

MetHb inférieur à 20% ou patient asymptomatique avec un taux de MetHb supérieur à 30%. Pour les cas graves, l'oxygénation hyperbare peut également être utilisée si elle est disponible. De même, les cliniciens peuvent avoir un seuil plus bas d'administration du bleu de méthylène chez les patients présentant des comorbidités. Par contre, son utilisation est contre indiqué chez les déficitaires en G6PD.

Comme notre population était asymptomatique, la thérapie spécifique n'a pas été lancée. La grossesse étant un événement stressant, le taux de méthémoglobine peut être augmenté pendant la grossesse, et il peut être normalisé après l'accouchement [21]. De plus les taux de MetHb ne le nécessitaient pas. Cependant, une méthémoglobinémie cliniquement significative devra être traitée par une injection intraveineuse lente de bleu de méthylène si le patient n'est pas déficitaire en G6PD. Or, ces examens, rigoureux, coûteux et dont l'interprétation est délicate, sont rarement pratiqués en routine, ou du moins, qui doit être dans notre pays [20,21].

Les sujets qui ont un déficit en G6PD présente également un risque de méthémoglobinémie qui serait encore plus élevé en présence d'agents oxydants. C'est le plus fréquent des déficits héréditaires enzymatiques du globule rouge. Il touche environ 420 millions de personnes dans le monde, avec une fréquence élevée dans les pays du pourtour méditerranéen [33].

L'absence de renseignement sur le profil de la population, fait du bleu de méthylène un antidote non envisageable devant une méthémoglobinémie élevée.

A cela s'ajoute son pouvoir toxique sur le fœtus et le nouveau-né d'où sa contre-indication relative chez les femmes enceintes et allaitantes. L'acide ascorbique intraveineux semble être une alternative potentielle au bleu de méthylène chez cette population. [123]

# *Conclusion*

## **IV. Conclusion :**

La bupivacaïne est l'anesthésique local de première intention utilisé dans le service de maternité au cours d'une césarienne. Il est souvent considéré, avec d'autres anesthésiques locaux, sans risque, mais à tort ! Les anesthésiques locaux sont des agents méthémoglobinisants.

Ce travail a été réalisé afin de mieux évaluer le lien entre l'exposition aux anesthésiques locaux et la survenue d'une méthémoglobinémie. Les résultats étaient significativement différents, Une élévation des niveaux de MetHb dans le sang total des patientes survient après la rachianesthésie.

L'âge et la dose administrée de l'anesthésique local jouent un rôle important dans l'élévation de la méthémoglobine, contrairement aux autres paramètres étudiés qui n'ont pas influencé l'augmentation de la formation de méthémoglobine.

Les effets secondaires de l'anesthésique local (bupivacaïne) ont été évalués tout en suivant l'état clinique des patientes pendant et après la rachianesthésie. En Per-op, les complications étaient essentiellement l'hypotension artérielle, elle a parfois été associée à une bradycardie. Des nausées et/ou des vomissements ont été notés chez une minorité de la population d'étude. Certains sujets ont eu des frissons durant l'intervention, généralement de courtes durée et d'autres ont souffert de céphalées transitoires. Une tachycardie a été constatée aussi chez quelques patientes. En Post-op, certaines patientes se plaignaient de démangeaisons qui peuvent être expliqués par une réaction allergique dû à l'anesthésique local.

Aucune de ces patientes n'a nécessité de traitement antidotal, étant donné qu'elles ne présentaient pas de signes cliniques associés à l'augmentation de la méthémoglobinémie.

## **Recommandations :**

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

- ❖ Il est primordial de suivre les recommandations de posologie et prendre en considération l'âge lors de la prescription et l'utilisation des anesthésiques locaux, et de reconnaître les premiers signes symptomatique d'une méthémoglobinémie (cyanose, dyspnée, asthénie, céphalées...).
- ❖ La sensibilisation au dosage approprié et au risque de la méthémoglobinémie est particulièrement importante pour les cliniciens impliqués dans les procédures invasives utilisant des anesthésiques locaux

- ❖ La surveillance appropriée et la disponibilité de l'antidote (bleu de méthylène à 1% : 1 mg/kg en IV lente ou vitamine C : 100 à 500 mg/kg en IV) sont des facteurs clés dans la gestion d'un cas de méthémoglobinémie.
- ❖ La disponibilité de l'oxymétrie de pouls dans les services de réanimations et les blocs opératoires et les salles de surveillance post-interventionnelle est indispensable, il permet la détection précoce des hypoxémies bien avant l'apparition d'une cyanose.

### **Contraintes et biais :**

Lors de la réalisation de ce travail, nous avons été confrontées à certaines limites qu'on peut les résumer dans les points suivants :

- L'inaccessibilité aux autres services de l'EHS et du CHU de Tlemcen qui prennent en charge des malades de différents sexes et âge (hommes, femmes et enfants), et utilisent d'autres anesthésiques locaux (prilocaïne, lidocaïne,...) figure parmi les causes d'inclusion d'une population exclusivement féminine (service de maternité) traitée par un unique anesthésique local (bupivacaïne).
- Une étude comparative entre deux ou plusieurs produits serait souhaitable, mais ceci était impossible à cause de l'indisponibilité des autres anesthésiques locaux dans le service.
- Le manque de données dans les dossiers de sortie des malades sur l'hémogramme réalisé après l'intervention chirurgicale, ne nous a pas permis une meilleure interprétation des résultats en fonction du taux de l'hémoglobine post-opératoire.
- Il existe très peu d'études portant sur la méthémoglobinémie induite par la bupivacaïne. En raison de cela la comparaison était insuffisante avec d'autres études similaires.



# *ANNEXE*

**Fiche de renseignements pour le suivi toxicologique des Anesthésiques locaux**

**Service :** Maternité

**Identification du patient :**

• Nom et Prénom : ..... Date de naissance : .....

• Programmée pour : .....

• Antécédents personnels : .....

.....

• Antécédents familiaux : .....

.....

**Examens cliniques prés-opératoires :**

• Etat clinique du patient donne la priorité à la fonction :  
Cardiaque  Rénale  Hépatique  Autre

• Echographie : .....

• Radiographie : .....

• ECG : .....

• Biopsie : .....

• Autres examens clinique : .....

.....

**Examens biologiques prés-opératoires :**

- Bilan rénal :

Urée : .....

Créatinine : .....

Uricémie : .....

- Bilan hépatique :

TGO : ..... TGP : ..... Bilirubine :

TG : ..... Cholestérol : .....

- FNS : .....

.....

- Ionogramme : .....

- Glycémie : .....

- Autres examens biologiques : .....

.....

**Traitements prés-opératoires :**

Médicaments : .....

.....

**La technique d'anesthésie utilisée :**

- Anesthésie péridurale

- Rachianesthésie

- Rachianesthésie péridurale combinées

**Produit utilisé :** .....

**Produits associés :**

- Fentanyl
- Morphine

**Les effets secondaires observés avant et après l'opération chirurgicale :**

- Nausée /Vomissements
- Bradycardie
- Hypotension
- Céphalées
- Rash cutané
- Autres effets

.....  
.....  
.....

**Traitements adjuvants :**

- Ephédrine : .....
- Antibiotiques : .....
- .....
- Antiémétique : .....
- .....
- Autres traitements : .....
- .....

**Examens cliniques postopératoires :**

- Echographie : .....
- Radiographie : .....
- ECG : .....
- Autres examens clinique : .....
- .....

**Examens biologiques postopératoires :**

- **Bilan rénal :**
  - Urée : .....
  - Créatinine : .....
  - Uricémie : .....
- **Bilan hépatique :**
  - TGO : ..... TGP : ..... Bilirubine : .....
  - TG : ..... Cholestérol : .....
- **FNS :** .....
- ..
- .....
- **Ionogramme :** .....
- **Glycémie :** .....
- **Autres examens biologiques :** .....
- .....

**Raison de la demande d'analyse**

- Suspicion d'une méthémoglobinémie induite par les anesthésiques locaux
- Evaluation des autres paramètres sanguins

**Prélèvement et résultats analytiques :**

- Date du prélèvement : Le ..... / ..... / ..... Heure : .....
- Taux : .....

# *BIBLIOGRAPHIE*

## Références bibliographiques :

1. Freysz M., André S. Anesthésiques locaux : accidents. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-010-G-30, 2007.
2. Piazza J, Douin C, Bodson L, Ghuysen A, D'Orion V. Le cas clinique du mois « Syndrome du bébé bleu » : la vérité cachée au fond du puits. Rev Med Liège. 2014; Vol : 69 N°4 : 175-179.
3. David Johnson MD. Perioperative methemoglobinemia. CAN J ANESTH. 2005 ; Vol : 52:7 ; 665–668.
4. Kergueno J, Robquin P, Hubert JC, Bertho N, Fievet-Brochot ML, Ecollan P. Méthémoglobinémie par intoxication au « poppers » : intérêt de la mesure non invasive de la méthémoglobine en préhospitalier : à propos d'un cas. Journal Européen des Urgences. 2009; Vol: 22; 86-89.
5. Rossant L et Rossant-Lumbroso J. Méthémoglobinémies. Doctissimo. Cardenas J. 2017.
6. Shihana F, Andrew HM et Dhamika MD. Method of Stabilizing Blood for the Determination of Methemoglobin. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2011; Vol : 25 : 366–368.
7. Donnelly GB, Randlett D. Images in clinical medicine. Methemoglobinemia. N Engl J Med 2000; 343:337.
8. Thao Ngo T et Truong J. Cas de méthémoglobinémie associée à la dapsonne en oncologie pédiatrique. Pharmactuel Mai – Juin - Juil 2007 ; Vol : 40 N° 3 : 148-52.
9. Belegaud J, Benoit-Guyod J L, Marzin D. Poisons hémolytiques et poisons de l'hémoglobine. In : M. Vaubourdolle. Toxicologie Sciences Mathématiques, Physiques et Chimiques. Moniteur internat -Tome1. 4ème édi. Paris : Wolters Kluwer SA ; 2013. p.411-49.
10. Belegaud J, Benoit-Guyod J L, Marzin D. Poisons hémolytiques et poisons de l'hémoglobine. **In :** M. Vaubourdolle. Toxicologie. Moniteur internat -Tome1. 2ème éd. Toulouse : Groupe Liaison S.A ; 1999.p.362-96.
11. H. Wajcman. Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies. EMC. Paris : Hématologie, 13-007-D-10, 2008.
12. Colin M. Tous ce qu'il faut savoir sur l'hémoglobine. Le blog de M. colin .30 Nov 2011 [consulté le 15/09/2019].
13. Menu E, Mehring M. Toxicologie. Prépa pharma. 1<sup>ère</sup> éd. Paris : De Boeck Supérieur; 2015.
14. John C. Bloom; Andrew E. Schade; John T. Brandt. Toxic Responses of the Blood. In : Klaassen C D. Casarett and Doull's TOXICOLOGY : The Basic Science of Poisons. 8<sup>ème</sup> éd. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.p. 527-58.
15. Rehman H. Methemoglobinemia: case report. West J Med, 2001, 175, 193-196.
16. Srikanth V. Methemoglobinemia due to topical pharyngeal anesthesia during endoscopic procedures. Local and Regional Anesthesia 2010;3 137–142.
17. Deby C et Deby-Dupont G. Défense contre l'oxydation incontrôlée. In : L'oxygène et la vie : tome1- Initiation au métabolisme de l'oxygène. CORD. Liège. [Consulté le 08/01/2020].
18. Pallardy M. Mécanismes et manifestations de l'action toxique des xénobiotiques au niveau hématologique. In : Vaubourdolle M. Toxicologie. Moniteur internat -Tome1. 2<sup>ème</sup> éd. Toulouse : Groupe Liaison S.A ; 1999. p. 129-37.
19. Doğan H, Niyazi Özüçelik D, Koçak M, Şimşek C, Yazıcıoğlu M. Methemoglobinemia

- after Local Anesthesia with Prilocaine: a case report. JEMCR 2016; 7; 37-9 7; 37-9.
20. Solène P G. Méthémoglobinémie chez les brûlés graves : impact du Nitrate de cérium associé à de la Sulfadiazine argentique [Thèse]. Paris: Université PARIS DESCARTES; 2015.
  21. Verma S, Sachdeva P, Gandhi G. Rare case of methemoglobinemia complicating pregnancy. Case Rep Obstet Gynecol. 2016; Vol: 2016.
  22. Reeves DJ, Saum LM, Bhiray R. I.V. ascorbic acid for treatment of apparent rasburicase-induced methemoglobinemia in a patient with acute kidney injury and assume glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Am J Health Syst Pharm. 2016; Vol: 73 N°9: 238–42.
  23. Nicastro N, Franke T, Tagan D. Du centre esthétique aux soins intensifs! Forum Med Suisse. 2011; Vol: 11(7):125–126.
  24. Kinoshita A, Nakayama Y, Kitayama T, Tomita T, Tomita M. Simulation study of methemoglobin reduction in erythrocytes. Differential contributions of two pathways to tolerance to oxidative stress. FEBS J 2007; 274:1449–1458.
  25. Hirso R. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la drépanocytose : crises vaso-occlusives, taux anti corps anti bande 3 et oxydation du globule rouge [Thèse]. Université des Antilles et de la Guane ; 2015.
  26. Price D. Methemoglobinemia. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7<sup>ème</sup> ed: McGrawHil. New-York, 2002. P.1438-1452.
  27. Bellik B, Derghal K, Sanco J et al. A propos d'un cas de méthémoglobinémie grave suite à une intoxication volontaire par une teinture de chaussures : Case of severe methemoglobinemia following ingestion of a shoe dye. Annale de toxicologie. Paris.2001 ; Vol : 13 N°2 : 88-93.
  28. Visseaux C. Toxicologie : conforme au programme du CNCI. Paris: Vernazobres- Grego; 2011.
  29. Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. South Med J; 2011; 104:757–61.
  30. Guay J, MD, FRCPC. Methemoglobinemia Related to Local Anesthetics: A Summary of 242 Episodes. Anesth Analg. 2009; Vol : 108: 837–45.
  31. Merouane A. Toxicologie : les méthémoglobinisants. Constantine. 5<sup>ème</sup> année pharmacie. [Consulté le : 11/09/2019].
  32. Beauvais P. Les méthémoglobinémies héréditaires. Arch Pédiatr. Paris. 2000 ; Vol : 7 : 513-8.
  33. ANSM. Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) : Classement des médicaments par substance active. Paris; 2014.
  34. Haymond C, Cariappa R, Eby C S and Scott M G. Laboratory Assessment of Oxygenation in Methemoglobinemia. Clinical Chemistry. Washington. 2005. Vol : 51 N°2 : 434 –444.
  35. Gedaily A El, Weiler S. Méthémoglobinémie sous dapsonne. Swiss Medical Forum. Zürich. 2018; Vol : 18N°44: 896–898.
  36. Mérieau E, Suc A L, Beau-Salinas F, Norbert K, Saliba E, Cantagrel S. Métopropramide et méthémoglobinémie néonatale : Metopropamide and neonatal methaemoglobinemia. Archives de pédiatrie. Elsevier SAS. 2005; 12: 438–441.
  37. Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. 6<sup>ème</sup> Ed. New York: Lange-McGraw-Hill; 2007; p. 280–2 and 510–1
  38. Baud F. Principes de pharmacotoxicologie. In : Baud F, Garnier R. Toxicologie. 6<sup>ème</sup> éd.

- Paris : Lavoisier ; 2017.p. 15-111.
39. Ash-Bernal R, Wise R, and Scott M. Acquired Methemoglobinemia : A Retrospective Series of 138 Cases at 2 Teaching Hospitals. *Medicine*. 2004; Vol : 83 : 265–273.
  40. Davister M. Les anesthésiques locaux. 4ième infirmière pédiatrique. 2008-2009;Pathologies chirurgicales(Prof. P. Erpicum).
  41. Alain barthélémy, Alain via le chapitre 52 : anesthésiques lavoisier 2eme édition 2eme tirage 2007 paris
  42. K. Sato. Methemoglobin. In: *Drugs and Poisons in Humans: A Handbook of Practical Analysis*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 2005, pp 255-257.
  43. Protocole d'analyse toxicologique et biochimique : Dosage de la méthémoglobine sanguine. Projet AUF « Le français médical en contexte plurilingue en Europe Centrale et Orientale ». Extrait de : Loghin F., Popa D., Kiss B. Analyse et évaluations toxicologiques, Editura Medicală Universitară « Iuliu Hațieganu » Cluj-Napoca, 2004, p.113- 114.
  44. Feiner JR, Bickler PE. Improved accuracy of methemoglobin detection by pulse co-oximetry during hypoxia. *Anesth Analg* 2010;111(5):1160-7.
  45. Deuxième série de travaux pratiques de Toxicologie. Manuel de travauxpratiques.
  46. Wall J L, Wong J B, Kinderknecht K J, Fariior L K, Gabbay D S. Deux cas de méthémoglobinémie Dans un hôpital militaire. *Canadian Family Physician*. 2016 ; Vol 62, pp 73-75.
  47. Abu-Laban R B et al. Severe methemoglobinemia from topical anesthetic spray: case report, discussion and qualitative systematic review. *CJEM JCMU*. janvier 2001; 3 (1), pp 51-56.
  48. Pernet P, Burnet B. Les difficultés d'interprétation diagnostique de la co-oxymétrie. *Revue Francophone des Laboratoires : Elsevier SAS*. Paris. 2006 ; N°383 : 29-33.
  49. Pr B. Dureuil Chef de Service du Département d'Anesthésie-Réanimation hôpitaux de Rouen
  50. Pharmaco-médicale. ANESTHÉSISQUES LOCAUX : LES POINTS ESSENTIELS 24 mai 2016
  51. Analgésie et anesthésie obstétricales ; Comité éditorial pédagogique UVMaF 2010- 2011
  52. Michael Neal J. Pharmacologie médicale, 5e édition, ISBN 978-2-8041-8177-2: De Boeck; 2013.
  53. Albrecht E, RUTSCHMANN B. Manuel pratique d'anesthésie ; Anesthésiques locaux. Page 141: Elsevier Masson; 2009.
  54. Yun-Bi Lu P. Pharmacology of Local Anesthetics. Dept of Pharmacology,School of Medicine, Zhejiang University; yunbi@zjueducn.
  55. Dr Laurent Da Mata. Pharmacologie des anesthésiques locaux utilisés en urgence.
  56. Poulin B. PHARMACOLOGIE DES ANESTHÉSISQUES LOCAUX. 2006.
  57. Beloeil H., Mazoit J.-X. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10, 2010
  58. docplayer.fr [consulté le 25/12/2019]
  59. Fiche Anesthésies locale et générale Dr F. Reinaud 05/05/2018
  60. BONNET F., MARRET E. Indications de la rachianesthésie en 2001. Evaluation et traitement de la douleur. Conférences d'actualisation 2001, 43e Congrès d'anesthésie et de réanimation. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et SFAR [en ligne]. 2001, p.7-14.

61. Dr Claude de Fay. Tout savoir sur la rachianesthésie, Mis à jour le 28/01/2019
62. COURREGES P. Anesthésie locorégionale et chirurgie des membres inférieurs : intérêt en pédiatrie. Archives de Pédiatrie [en ligne]. Juin 2006, Vol.13, p. 655-656. )
63. Société française d'anesthésie et de réanimation. Les blocs périphériques des membres chez l'adulte. SFAR [en ligne]. Mis en ligne le 2 mars 2003. )
64. DOUGLAS J., CHOI D. Spinal anesthesia for obstetrics: discovery, rediscovery/La rachianesthésie en obstétrique : découverte et redécouverte. Canadian Journal of Anesthesia. 2000, Vol.47, Number 9, p. 833\_836
65. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)
66. BONNET F., MARRET E. Indications de la rachianesthésie en 200. Evaluation et traitement de la douleur. Conférences d'actualisation 2001, 43e Congrès d'anesthésie et de réanimation. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et SFAR [en ligne]. 2001, p.7-14.
67. Dailland P, Belkacem H, Berl M, Dubois L, Lamour O: Anesthésie obstétricale. Paris: Arnette; 2003. 207 p.
68. devsante.org [consulté le 12/01/2020].
69. campus.cerimes.fr [consulté le 12/01/2020].
70. Société Française d'anesthésie et de Réanimation. Les blocs péri médullaires chez l'adulte. 2006. Mis en ligne le 23 avril 2007)
71. D. A. Bednar, Syndrome de la queue de cheval secondaire à une hernie discale lombaire, JAMC, 2016, p. 42.
72. M. Scheiber-Nogueira, Troubles sexuels et syndrome de la queue-de-cheval, Pelvi-périnéologie, September 2009, Volume 4, Issue 3, pp 191–195.
73. COFER (Collège Français des Enseignants en Rhumatologie), Compression médullaire non traumatique et syndrome de la queue de cheval, www.lecofer.org (Consulté le 02/10/2018).
74. CEN (Collège des Enseignants en Neurologie), Compression médullaire non traumatique et syndrome de la queue de cheval, www.cen-neurologie.fr (Consulté le 02/10/2018).
75. Société canadienne du cancer, Tumeurs au cerveau et à la moelle épinière, www.cancer.ca (Consulté le 02/10/2018).
76. J.X. Mazoit Laboratoire d'anesthésie de l'université Paris-Sud, Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France Conférences d'actualisation 2002, p. 287-301.
77. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. Curr Opin Anaesthesiol 2008; 21: 645-50.
78. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. Reg Anesth Pain Med 2010; 35: 181-7.
79. MAZZOCHI Laurent PC, GRANDE Géraldine, FOULONNEAU Stéphane.
80. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. Can J Anesth 2010; 57: 368-80.
81. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. Reg Anesth Pain Med 2003; 28: 3-11.
82. Martindale (38ème édition, 2014)
83. Schroeder TH, Dieterich HJ, Muhlbauer B. Methemoglobinemia after axillary block with bupivacaine and additional injection of lidocaine in the operative field. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43: 480-2.
84. Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E. Methemoglobinemia induced by



- lidocaine-prilocaine cream. *Isr Med Assoc J.* 2014 Apr; 16(4):250
85. Meunier JF, Goujard E, Dubousset AM, Samii K, Mazoit JX. Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural infusion in infants with and without biliary atresia. *Anesthesiology* 2001; 95: 87-95.
  86. Rosenberg PH, Veering BT, Urney WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 564-75.
  87. Paqueron X, Boccara G, Bendahou M, Coriat P, Riou B. Brachial plexus nerve block exhibit.
  88. Santos AC, DeArmas PI. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to non-pregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 2001; 95: 1256-64.
  89. Pere PJ, Ekstrand A, Salonen M, et al. Pharmacokinetics of ropivacaine in patients with chronic renal failure. *Br J Anaesth* 2011; 106: 512-21.
  90. Pere P, Salonen M, Jokinen M, Rosenberg PH, Neuvonen PJ, Haasio J. Pharmacokinetics of ropivacaine in uremic and nonuremic patients after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003; 96: 563-9.
  91. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 16-8.
  92. Mochizuki T, Sato S. Hypocapnia prolongs bradycardia induced by bupivacaine or levobupivacaine in isolated rat hearts. *Can J Anesth* 2008; 55: 836-46.
  93. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 188-93.
  94. Wallmuller C, Sterz F, Testori C, et al. Emergency cardio-pulmonary bypass in cardiac arrest: seventeen years of experience. *Resuscitation* 2013; 84: 326-30
  95. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 152-61.
  96. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol— lidocaine mixture. *Anesth Analg* 2003; 97:1646—51.
  97. Kuo I, Akpa BS. Validity of the lipid sink as a mechanism for the reversal of local anesthetic systemic toxicity: a physiologically based pharmacokinetic model study. *Anesthesiology* 2013; 118:1350—61.
  98. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long—lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009; 110:380—6.
  99. Javier Larrea agefotostock / Alamy Banque D'Images 12 juillet 2017
  100. Paul J. Zetlaoui Département d'anesthésie-réanimation, hôpital de Bicêtre, CHU de Kremlin-Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270, Le Kremlin-Bicêtre, France
  101. Methylene Blue. In: IBM Micromedex® POISINDEX® (electronic version). Traven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 08/30/2018).
  102. Marie-Céline Ray Journaliste futura science
  103. allodocteur.com [consulté le 02/02/2020].
  104. Pr Vincent Danel, Université Grenoble Alpes Dernière révision : Novembre 2017
  105. Ng, Bradley K W, Cameron, Andrew J D. The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review. *Psychosomatics* 2010/05/01; 51(3):194-200.
  106. Héritier Barras, Anne-Chantal, Walder, Bernard, Seeck, Margitta. Serotonin syndrome following Methylene Blue infusion: a rare complication of antidepressant therapy. *Journal*

- of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2010/12/01; 81(12):1412-3. PMID 20547626
107. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al: Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* 2010;33(9):713-726.
  108. M. Barash, K A. Reich, D. Rademaker. Lidocaine-induced methemoglobinemia : A clinical Reminder. *The journal of the American osteopathic association*. February 2015. Vol 115. N°2:94-98.
  109. Berksun H, Akpek E A et Gülnaz A. METHEMOGLOBIN LEVELS DURING EPIDURAL ANESTHESIA FOR RENAL TRANSPLANTATION: Comparison of Prilocaine with Bupivacaine. *M.E.J. ANESTH* 19 (5) 2008 : 997-12.
  110. Anesthésique local à usage dentaire. Marcaïne® (chlorhydrate de bupivacaïne et épinéphrine pour injection USP) Chlorhydrate de bupivacaïne 0,5 % et épinéphrine 1:200 000.
  111. Levallois, P. et Phaneuf, D. La contamination de l'eau potable par les nitrates : analyse des risques à la santé, *Revue canadienne de santé publique*, 85(3), 192-196.1994.
  112. Guertler A T et Pearce W A. A Prospective Evaluation of BenzocaineAssociated Methemoglobinemia in Human Beings. *ANNALS OF EMERGENCY MEDICINE* 24:4 ; OCT 1994 : 626-30
  113. Weiss D L, Generalovich T, Heller M B et al. Methemoglobin Levels Following Intravenous Lidocaine Administration. Pennsylvania. *Annals of Emergency Medicine*; 16:3; March 1987: 323-25.
  114. Chowdhary S, Bukoye B, Bhansali A M et al. Risk of Topical Anesthetic– Induced Methemoglobinemia. A 10-Year Retrospective Case-Control Study. *American Medical Association*. MAY 2013. 771-76.
  115. Schroeder T H, Dieterich H J et Hibauer M U. Methemoglobinemia after axillary block with bupivacaine and additional injection of lidocaine in the operative field. Department of Anaesthesiology and Institute of Pharmacology, Eberhard-Karls-University Tuebingen, Germany. 1999; 43: 480–482
  116. Veltri K et Rudnick E. Benzocaine-Induced Methemoglobinemia: A Case Report. *Touro College of Pharmac*, New York. March 2016, Vol. 41 No. 3.
  117. Dinneen S F, Mohr D et VIRGIL F. Case Report. Methemoglobinemia From Topically Applied Anesthetic Spray. *Mayo Clin Proc* 1994;69:886-888.
  118. Do Nascimento TS, Pereira RO, de Mello HL, Costa J. [Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008; 58(6): 651–664.
  119. Gaigl Z, Seitz C S et al. Methemoglobinemia Due to Local Anesthesia with Low-Dose Prilocaine. *Dermatol Surg* 2009; 35:168–169.
  120. Arkilic CF, Akça O, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A. Temperature monitoring and management during neuraxial anesthesia: an observational study. *Anesth Analg*. 2000; 91: 662–6
  121. Van Zundert. AA, Stultiens.G, Jakimowicz.JJ, Peek.D. Laparoscopic cholecystectomy under segmental thoracic spinal anaesthesia: a feasibility study. *British Journal of Anaesthesia* 98 (5): 682–6 (2007)
  122. Fuzier R. Effet indésirables des anesthésiques locaux en 2008 : Etude pharmaco-épidémiologiques en France. [Thèse]. Université de Toulouse. 2009.
  123. Andrew C the *Journal of Emergency Medicine*, 2018; pp. 1–4.

## Résumé:

La méthémoglobine est la forme oxydée de l'hémoglobine produite à la suite d'un stress oxydatif. Physiologiquement, 3% de méthémoglobine sont produits par jour et subissent une réduction enzymatique donnant un taux circulant inférieur à 1%. La forme acquise d'une méthémoglobinémie survient à la suite d'une intoxication à divers agents oxydants comme les anesthésiques locaux qui accélèrent la transformation en MétHb. Un taux supérieur à 15% de méthémoglobine a un retentissement clinique allant de la cyanose aux troubles de la conscience (45-55%), puis une défaillance circulatoire et des troubles du rythme (55-70%). L'objectif de notre travail était de doser la méthémoglobinémie chez les patients sous anesthésiques locaux au niveau de service de maternité de l'EHS Tlemcen et d'évaluer leur toxicité en fonction de différentes variables. Il s'agissait d'une étude transversale à visé analytique portée sur 70 patientes ayant subi une anesthésie locale au Bloc opératoire de service « Maternité » EHS TLEMEN réalisée sur une période de 3 mois, du 01 octobre 2019 au 26 décembre 2019. Notre étude a montré que 77.14% de la population d'étude avaient un taux de méthémoglobine inférieur à 3% avant l'introduction de l'anesthésique local. Le reste de la population (22.85%) avait déjà un taux de méthémoglobine supérieur à 3% avant la rachianesthésie. Après l'utilisation de l'anesthésique local, 40% des patientes avaient un taux de méthémoglobine dans les normes, soit inférieur à 3%. 54.8% ont présenté une méthémoglobinémie pathologique entre 3 et 10%. Nous avons noté une méthémoglobinémie élevée supérieure à 10% pour quatre patientes (5.71%). Le niveau le plus élevé de MétHb était de 16.91% mais nous n'avons constaté aucun signe clinique significatif associé à cette valeur. Notre étude a montré aussi que le taux de la méthémoglobine après l'introduction de l'anesthésique local était le plus élevé chez les patientes les plus âgées de notre population (41 à 60 ans), ainsi chez les patientes qui ont reçu une dose élevée de l'anesthésique local (soit 12,5mg de bupivacaine avec une méthémoglobinémie de 9,65%). Il est donc primordial de suivre les recommandations de posologie et prendre en considération l'âge lors de la prescription et l'utilisation des anesthésiques locaux, et de reconnaître les premiers signes symptomatique d'une méthémoglobinémie (cyanose, dyspnée, asthénie, céphalées...).

## Abstract:

Methemoglobin is the oxidized form of hemoglobin produced as a result of normal oxidative stress. Physiologically, 3% of methemoglobin is produced per day and undergoes enzymatic reduction giving a circulating level of less than 1%. The acquired form of methemoglobinemia occurs as a result of poisoning with various oxidizing agents such as local anesthetics which accelerate conversion to MetHb. A level greater than 15% of methemoglobin has a clinical repercussion ranging from cyanosis to disturbances of consciousness (45-55%), then circulatory failure and arrhythmias (55-70%). The objective of our work was to measure methemoglobinemia in patients under local anesthetics at the Tlemcen University and to assess their toxicity according to different variables. This was a case-control analytical study, carried out on 70 patients who had undergone local anesthesia in the "Maternity" operating theater unit EHS TLEMEN carried out over a period of 3 months, from October 01, 2019 to December 26, 2019. Our study showed that 77.14% of the study population had a methemoglobin level of less than 3% before the introduction of local anesthesia. The rest of the population (22.85%) already had a methemoglobin level greater than 3% before the spinal anesthesia. After using LA, 40% of patients had methemoglobin levels within the norm, less than 3%. 54.8% presented pathological methemoglobinemia between 3 and 10%. We noted an elevated methemoglobinemia greater than 10% for four patients (5.71%). The highest level of MetHb was 16.91% but we found no clinically significant signs associated with this value. Our study also showed that the level of methemoglobin after the introduction of local anesthesia was highest in the oldest patients of our population (41 to 60 years), as well as in patients who received a high dose of local anesthesia (i.e. 12.5 mg of bupivacaine with a methemoglobinemia of 9.65%). It is therefore essential to follow the dosage recommendations and take age into consideration when prescribing and using local anesthetics, and to recognize the first symptomatic signs of methemoglobinemia (cyanosis, dyspnea, asthenia, headache...).

## ملخص

الميتهموغلوبين هو الشكل المؤكسد من الهيموغلوبين الناتج عن الإجهاد التأكسدي الطبيعي، من الناحية الفيزيولوجية، يتم إنتاج 3% من الميتهموغلوبين يوميا ويخضع للاختزال الإنزيمي مما يعطي مستوى تداول أقل من 1% تنتج ميتهموغلوبينية الدم المكتسبة من خلال التعرض لبعض العوامل المؤكسدة مثل المخدرات الموضعية التي تسرع اكسدة الهيموغلوبين مستوى أعلى من 15% من الميتهموغلوبين له تداعيات سريرية تتراوح من الزرقة إلى اضطرابات الوعي (45-55%)، ثم فشل الدورة الدموية وعدم انتظام ضربات القلب (55-70%). كان الهدف من عملنا هو قياس ميتهموغلوبينية الدم لدى المرضى الخاضعين للتخدير الموضعي في مستشفى جامعة تلمسان وتقييم النتائج وفقاً لمتغيرات مختلفة كانت هذه دراسة مقطعية شملت 70 مريضة اخضعن لتخدير موضعي في غرفة عمليات "الولادة" في مستشفى جامعة تلمسان والتي أجريت على مدى 3 أشهر، من 1 أكتوبر 2019 إلى 26 ديسمبر 2019 أظهرت دراستنا أن 77.14% من نسبة المرضى الذين شملتهم الدراسة كان لديهم مستوى الميتهموغلوبين أقل من 3% قبل استخدام التخدير الموضعي بقية المرضى (22.85%) كان لديهم مستوى الميتهموغلوبين أعلى من 3% قبل التخدير النخاع سجلنا لدى 40% من المرضى مستويات الميتهموغلوبين ضمن المعدل الطبيعي، أقل من 3%. 54.8% قدموا ميتهموغلوبينية الدم بين 3 و 10% بعد إدخال المخدر الموضعي بهذه لاحظنا أعلى ارتفاع لميتهموغلوبينية الدم لأربعة مرضى (5.71%). كان أعلى مستوى بينهم 16.91% لكننا لم نجد أي أعراض سريرية مرتبطة بالنتائج أظهرت دراستنا أيضاً أن ارتفاع ميتهموغلوبينية الدم سجل لدى المرضى الأكبر في العمر والذين تلقوا جرعة عالية من المخدر المرجعي (أي 12.5 مغ بيفاكاين مع وجود ميتهموغلوبينية الدم بنسبة 9.65%) لذلك من الضروري اتباع توصيات الجرعة وأخذ العمر في الاعتبار عند وصف واستخدام التخدير الموضعي، والتعرف على العلامات الأولى لأعراض ميتهموغلوبينية الدم