

Remerciement

Dans un premier temps, Nous souhaitons exprimer notre gratitude infinie à Dieu, le Tout-Puissant, pour Sa guidance constante et Ses bénédictions dans chaque aspect de nos vies. C'est par Sa grâce que nous avons pu entreprendre et achever ce projet.

Nos plus sincères remerciements envers notre encadrante docteur **N.ABOUREJAL**, maitre de conférence en toxicologie, classe A à l'université de Tlemcen pour son soutien inestimable, sa guidance précieuse et ses conseils avisés tout au long de ce projet. Sa disponibilité, son expertise et son encouragement ont été des éléments essentiels qui ont enrichi notre parcours et contribué à la réussite de notre travail.

On remercie également docteur **A.BARKA** assistante en toxicologie pour les heures qu'elle nous a consacrées, pour sa bienveillance ainsi que ses précieux conseils.

Nous exprimons nos respectueux remerciements à docteur **F.SAADI** maitre de conférence classe B en toxicologie a l'université d'Oran de nous avoir ouvert les portes de son laboratoire pour concrétiser notre étude.

A notre président de jury, docteur **MAHI**, pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury, de nous avoir accueilli au sein de son service et de nous avoir accordé sa confiance pour mener à bien notre recherche.

Nous tenons à exprimer notre profond respect envers les membres du jury madame **D.MILOUD ABID** maitre assistante en Toxicologie, madame **S.GUENDOZ** Maitre de conférence classe B en Pharmacologie à l'université de Tlemcen pour leur précieuse contribution à l'évaluation de notre travail, ainsi pour le temps consacré à la lecture de cette mémoire.

Enfin, nous réservons un vif remerciement aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire :

- Staff de service de Toxicologie et de dermatologie de CHU Tlemcen.
- Staff de service de toxicologie de CHU Oran.
- Staff de laboratoire de toxicologie et de hydro-bromatologie de la faculté de médecine de Tlemcen.

Dédicace

Que les louanges soient adressées au Tout-Puissant, qui m'a accordé le privilège de vivre ce jour tant espéré. Je souhaite dédier humblement ce travail à :

*A **mon père**, En témoignage de son amour, de sa sagesse et de son soutien, sa présence bienveillante a été ma source d'inspiration et de force.*

*A **ma mère**, En reconnaissance de son amour inconditionnel, de sa patience infinie et de son soutien sans faille.*

*A **mon frère**, **Yassin**, sa présence a toujours été un réconfort et un soutien dans les moments difficiles.*

*A **ma belle-sœur**, **Basma**, sa gentillesse, son écoute et son amitié ont enrichi ma vie de manière inestimable.*

*A **mon cher neveu**, **Youcef**, sa présence illumine ma vie chaque jour et m'apporte une joie infinie. Que cette dédicace soit le reflet de mon admiration pour lui et de mes vœux les plus sincères pour un avenir radieux rempli de succès et de bonheur.*

*A **ma grand-mère paternel** Que le bon dieu vous garde en bonne santé.*

*A l'âme de **mon grand père paternel** ainsi que **mes grands parents maternels**, qu'ils reposent en paix inshae allah.*

*A **mes amies**, **Hana**, **Manel**, **Fatima Zohra**, **Yasmine** et **Noor El Houda** merci pour votre amitié authentique, votre soutien constant et votre joie de vivre .*

Que cette dédicace soit le témoignage de mon amour éternel et de ma profonde gratitude envers vous tous.

DAHNOUN Oumnia Méllissa

Dédicace

"الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ"

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste mémoire a :

A ma chère maman qui m'a donné la vie, ma source de joie, de courage et de soutien pour continuer le chemin .Je demande à dieu de te protéger et d'être toujours satisfaite de moi.

A mon cher papa, mon épaule solide, qui m'a toujours inspirée par sa force, aucune dédicace ne pouvait exprimer mon amour et la gratitude pour tes efforts incomptables,

Je souhaiterai toujours être la fille que tu mérites.

A mes chers- frères et sœurs que j'aime beaucoup (Sanae,Rania,Redouane et fayçal), j'espère que ce travail sera une inspiration pour vous et que vous réussirez tous dans votre vie.

A mes grands parents, que dieu vous bénissent.

A l'homme de ma vie, je le remercie infiniment pour sa grande patience et son soutien pendant les moments difficiles dans mon parcours, je demande a dieu de nous accorder le bonheur et le contentement dans notre vie conjugale.

A tous mes amis ,Oumnia,Fatima zohra,Manel,Adiba,Hadjer,Djanet,Amel,Sanae,qui m'on toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.

KHELIFI Hana

Table des matières

LISTE DES ABREVIATION :	VIII
LISTE DES FIGURES :	IX
LISTE DES TABLEAUX :	X
LISTES DES ANNEXES:	XI
INTRODUCTION :	1
Chapitre I : La dapsone	4
I. Historique :.....	4
II. Formulation :.....	4
III. Propriété Pharmacocinétique :	5
III.1 Absorption :	5
III.2 Distribution :.....	5
III.3 Métabolisme :	6
III.4 Elimination :	7
IV. Mécanisme d'action :	7
V. Indications thérapeutiques :	8
VI. Contres indications :.....	9
VII. Effets indésirables :	9
VIII. Bilan et suivi du traitement :	11
VIII.1 Bilan pré-thérapeutique :.....	11
VIII.2 Surveillance de la tolérance :	11
VIII.3 Adaptation posologique :	12
Chapitre II: La méthémoglobinémie.....	13
I. Définition de la méthémoglobinémie :	13
II. Etiologie de la méthémoglobinémie :	13
II.1 Méthémoglobinémie Congénitale :	13
II.1.1 Type I :	13
II.1.2 Type II :	13
II.1.3 Maladie de l'Hémoglobine M :.....	14

II.2	La méthémoglobulinémie acquise :	14
III.	Les mécanismes de production de la méthémoglobine:	14
III.1	Les oxydants directs :	14
III.2	Les oxydants indirects :	15
IV.	Symptomatologie de la méthémoglobulinémie:	15
V.	Réduction physiologique de la méthémoglobine:	16
VI.	Le diagnostic de la méthémoglobulinémie :	17
VII.	Dosage de la méthémoglobine :	18
VII.1	Méthode d'Evelyn-Malloy :	18
VII.2	Technique automatisée :	18
I.	Objectifs :	20
I.1	Objectif principal :	20
I.2	Objectif secondaire :	20
II.	Matériel et méthodes:	20
II.1	Type d'étude :	20
II.2	Durée d'étude :	20
II.3	Population d'étude :	20
II.3.1	Critères d'inclusion :	20
II.3.2	Critère de non inclusion :	21
II.4	Recueil des données :	21
II.5	Equipement :	21
II.6	Recueil des échantillons :	22
II.6.1	Prélèvement :	22
II.6.2	Protocole d'étude :	22
II.6.3	Dosage de la méthémoglobulinémie :	22
II.6.3.1	Principe du dosage de la méthémoglobulinémie par la méthode d'Evelyn-Malloy: 22	
II.6.3.2	Préparation du contrôle :	23
II.6.3.3	Préparation des solutions tampons :	23
II.6.3.4	Préparation des réactifs :	23
II.6.3.5	Mode opératoire :	24
II.6.3.6	Calcul :	24
II.6.3.7	Les normes :	25

II.6.4	Dosage de G6PD :.....	25
II.6.4.1	Principe du dosage de la G6PD:.....	25
II.6.4.2	Préparation de réactifs :.....	25
II.6.4.3	Mode opératoire :.....	25
II.6.4.4	Interprétation des résultats :.....	26
II.6.4.5	Normes des bilans biologiques :.....	27
III.	Résultats :.....	28
III.1	Suivi thérapeutique biologique des patients sous dapsone : (Annexe 3).....	28
III.1.1	Caractéristique descriptive de la population d'étude :.....	28
III.1.1.1	Répartition selon la région :.....	28
III.1.1.2	Répartition selon le sexe :.....	28
III.1.1.3	Répartition selon l'âge :.....	29
III.1.1.4	Répartition selon le service demandeur :.....	29
III.1.1.5	Répartition selon la pathologie :.....	30
III.1.1.6	Répartition selon la posologie du dapsone:.....	31
III.1.1.7	Répartition selon les bilans initiaux rénaux et hépatiques :.....	31
III.1.1.8	Répartition selon le statut de la G6PD:.....	32
III.1.2	Variation du taux de méthémoglobine selon la période de dosage :.....	33
III.1.2.1	Avant prise du traitement:.....	33
III.1.2.2	Au huitième jour du traitement :.....	33
III.1.2.3	Après quinze jours du traitement :.....	33
III.1.2.4	Taux de la méthémoglobine J0, J8, J15 :.....	34
III.1.3	Variation du taux de méthémoglobine selon la dose de la dapsone :.....	35
III.1.3.1	Patients sous 50mg/j de dapsone :.....	35
III.1.3.2	Patients sous 100mg/j de dapsone :.....	35
III.1.3.3	Taux de la méthémoglobine selon la dose 50mg/j et 100mg/j :.....	36
III.1.3.4	Répartition des patients selon le développement d'une méthémoglobine supérieure à 2% :.....	38
III.1.3.5	Répartition des patients selon le développement d'une anémie :.....	41
III.1.3.6	Répartition selon le développement de signes cliniques de toxicité :.....	42
IV.	Discussion :.....	44
	Conclusion:	54

Références bibliographiques :	60
Annexe :	64

LISTE D'ABREVIATIONS :

ATCD : antécédents

CYB5R : cytochrome B5 reductase

DDS : 4-4' diaminodiphényl sulfone

DDS-NOH : dapsone hydroxylamine

DH : dermatite herpétiforme

EMA : l'Agence européenne des médicaments

FDA : Les indications approuvées par la Food and Drug Administration

G6PD: Glucose 6-phosphate déhydrogénase

IgA : immunoglobulines A

MADDS: mono-acétyldapsone

MetHb : méthémoglobinémie

NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

PNN: polynucléaires neutrophiles

PNE : Polynucléaires éosinophiles

SPO2 : saturation pulsée en oxygène

SaO2: saturation artérielle de l'hémoglobine en O2

LISTE DES FIGURES:

Figure 1. Structure chimique de la dapsons(11).....	4
Figure 2. Schéma du métabolisme de la dapsons(15)	6
Figure3. Différence entre la structure de l'hémoglobine (a gauche) et la méthémoglobine.....	13
Figure 4. Schéma de la réduction physiologique de la MetHb(36)	17
Figure 5. Répartition des patients selon la région.	28
Figure 6. Répartition des patients selon le sexe.	29
Figure 7. Répartition des patients selon leurs âges.....	29
Figure 8. Répartition des patients selon le service demandeur.....	30
Figure 9. Répartition des patients selon leurs pathologies.	30
Figure 10. Répartition des patients selon la dose de la dapsons prescrite.....	32
Figure 11. Répartition des patients selon le statut de la G6PD.	31
Figure 12. Taux de la méthémoglobinémie J0, J8, J15.	34
Figure 13. Taux de la MetHb chez les patients selon la dose de 50 mg/j et 100 mg/j de la dapsons au 8 ^{ème} jour de traitement.	36
Figure 14. Taux de la MetHb chez les patients selon la dose de 50 mg/j et 100 mg/j de la dapsons au 15 ^{ème} jour de traitement.	37
Figure 15. Taux de la MetHb avant et après modification de la dose prise de dapsons chez les patients.	38
Figure 16. Répartition des patients selon le taux de MetHb \leq et $>$ a 2%.	38
Figure 17. Répartition des patients selon le taux de la MetHb j8.....	39
Figure 18. Répartition des patients selon le taux de la MetHb j15.....	39
Figure 19. Répartition des patients selon le développement d'une anémie	41
Figure 20. Répartition des patients selon le développement des signes cliniques de toxicité..	42

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Indications thérapeutiques de la dapson(21).....	8
Tableau II: Contre indication de la dapson(12,15)	9
Tableau III: Effets indésirables de la dapson(10,12,21).	10
Tableau IV: Les symptomes apparaissant sur le patient par rapport au taux de la MetHb(33,35).....	15
Tableau V: Etape 2 de dosage de la MetHb par la méthode d'Evelyn-Malloy.....	24
Tableau VI: Dosage qualitative de la G6PD par la méthode de Brewer.	26
Tableau VII: Les normes des examens biologiques.	27
Tableau VIII: Bilan hépatique et rénal des patients avant la prise de la dapson.	31
Tableau IX: Bilan hépatique et rénal des patients après la prise de la dapson.....	32
Tableau X: Variation du taux de la MetHb avant prise du traitement.	33
Tableau XI: Variation du taux de la MetHb au 8 ^{ème} jour du traitement.	33
Tableau XII: Variation du taux de la MetHb après 15 ^{ème} jours du traitement.	34
Tableau XIII : Variation du taux de la MetHb le 8 ^{ème} et 15 ^{ème} jours de traitement chez les patients sous 50 mg/j de la DDS.	35
Tableau XIV: Variation du taux de la MetHb après 8 jours de traitement chez les patients sous 100 mg/j de la DDS.....	35
Tableau XV: Taux de MetHb avant et après modification de la posologie de DDS.....	37
Tableau XVI: Répartition des patients selon le développement d'une MetHb supérieure à 2% et leur sexe.....	40
Tableau XVII: Répartition des patients selon le développement d'une MetHb supérieure à 2% et leurs âges.	40
Tableau XVIII: Répartition des patients selon le développement d'une MetHb supérieure à 2% et la dose prise.....	41
Tableau XIX: Relation entre le développement d'une anémie et la dose prise.....	42
Tableau XX: Relation entre le développement d'une anémie et la MetHb supérieure à 2%..	42
Tableau XXI : Répartition des patients selon le développement des signes de toxicité par rapport au sexe.	43
Tableau XXII : Répartition des patients selon le développement des signes de toxicité par rapport à leur âge.....	43
Tableau XXIII : Répartition des patients selon le développement des signes de toxicité par rapport à la dose.	43

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1. Posologie de la dapsoné chez l'adulte en fonction de la pathologie.

Annexe 2. Fiche de renseignement des patients traités par la dapsoné.

Annexe 3. Tableau récapitulatif des résultats du suivi thérapeutique biologique des patients sous la dapsoné.

INTRODUCTION :

En 1937, au cours de l'ère des sulfonamides, la dapsonne (4,4'-diaminodiphénylsulfone), un dérivé d'aniline appartenant aux sulfones synthétiques, a été découverte pour son activité antimicrobienne. Peu de temps après, son utilisation pour traiter des maladies non infectieuses a révélé des mécanismes anti-inflammatoires, initialement identifiés à travers des modèles animaux inflammatoires. Ainsi, la dapsonne présente une double fonctionnalité : elle agit à la fois comme un antimicrobien/ anti protozoaire et possède des caractéristiques anti-inflammatoires similaires à celles des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (1) . La dapsonne a été employée pendant de nombreuses années en médecine clinique à des doses quotidiennes comprises entre 50 et 100 mg (2).

En Algérie, la dapsonne n'est pas largement prescrite en raison de sa non disponibilité et de sa non-commercialisation dans les pharmacies locales, Cette situation pousse les patients à avoir recours à l'importation depuis l'étranger. (3).

La dapsonne peut provoquer de nombreux effets indésirables touchant tous les systèmes d'organes chez différentes populations de patients, La méthémoglobinémie est une complication connue mais rare de la thérapie par ce médicament pouvant entraîner une cyanose. Cette condition peut être potentiellement mortelle si le diagnostic n'est pas fait rapidement (4).

Même à des doses thérapeutiques, la dapsonne peut causer une méthémoglobinémie , due à la conversion de la dapsonne en un métabolite oxydant appelé hydroxylamine par la N-hydroxylation qui est responsable de sa toxicité hématologique (5). Cette élévation des niveaux de méthémoglobine peut être particulièrement préoccupante chez certains individus, notamment ceux souffrant de déficiences enzymatiques héréditaires telles que le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), qui peuvent être plus sensibles à ces effets indésirables.

Notre étude se concentre sur le suivi thérapeutique biologique des patients sous dapsonne, en surveillant de près l'évolution des taux de méthémoglobine au fil du temps. L'objectif principal est de prévenir le développement de la méthémoglobinémie et de mettre à disposition des informations permettant aux professionnels de la santé d'ajuster la posologie de la dapsonne ou d'envisager d'autres alternatives thérapeutiques en cas d'augmentation notable des taux de méthémoglobine.

Ce travail actuel est structuré autour des points suivants :

La première partie se consiste en une revue bibliographique qui aborde les aspects généraux de la dapsonne, incluant ses paramètres pharmacocinétiques, sa toxicité ainsi que les bilans et le suivi thérapeutique. Cette partie offre également une vue d'ensemble sur la méthémoglobinémie, ses différents mécanismes de formation et les diverses méthodes de dosage.

La seconde partie, quant à elle, se concentre sur la pratique, notamment le suivi régulier du taux de méthémoglobinémie chez les patients traités sous la dapsone, à j0, j8, j15 et chaque mois.

**REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

I. Historique :

À la fin du XIXe siècle, les propriétés hypnotiques des sulfones étaient déjà reconnues, La dapsonsone, un composé faisant partie de cette classe de molécules, a été synthétisée pour la première fois en 1908 par Emile Fromm (6). À cette époque, la dapsonsone n'était pas considérée comme un traitement médical, mais plutôt comme le fruit des avancées de la science chimique, animée par sa propre ambition de recherche pure (1). bien que la dapsonsone ait été synthétisée au début du XXe siècle, ses effets antibactériens n'ont été explorés et étudiés qu'à la fin des années 1930 (7).

Au début des années 1940, la dapsonsone a finalement gagné une reconnaissance mondiale pour le traitement de la lèpre et d'autres maladies infectieuses, une fois les doses appropriées identifiées et leur utilisation contrôlée (8).

La première utilisation réussie de la dapsonsone dans le lupus érythémateux (LE) a été rapportée en 1978 par Matthews et ses collègues, mettant en avant son efficacité spectaculaire dans une forme urticarienne du LE, désormais reconnue comme étant le résultat d'un mécanisme neutrophilique Cette utilisation dans les pathologies cutanées associées aux neutrophiles a ensuite été largement acceptée en raison de son efficacité remarquable (9).

II. Formulation :

La dapsonsone représente une déviation synthétique de l'aniline et se distingue par sa simplicité structurelle. Comme les sulfones ,il présente un groupe fonctionnel le sulfonyl ,avec un atome de soufre lié a deux atomes de carbone (10). (Connue également sous le nom de DDD ou 4-4' diaminodiphényl sulfone, abrégée DDS).

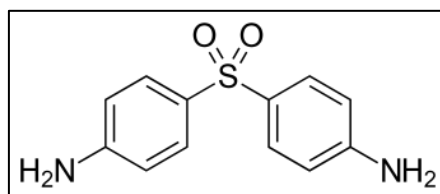


Figure 1.Structure chimique de la dapsonsone(11).

En France, elle est commercialisée sous le nom de Disulone® et est proposée sous forme de comprimés sécables de 100 mg .Cette formulation est associée à 200 mg d'oxalate de fer pour atténuer l'anémie hypochrome résultant d'une utilisation prolongée. Il est important de noter que ce médicament contient de l'amidon de blé, pouvant présenter du gluten (12).

III. Propriété Pharmacocinétique :

III.1 Absorption :

L'absorption gastrointestinale de la dapsons est significative, représentant généralement environ 80 à 85 % de la dose totale ingérée chez un individu en bonne santé (10,12). Le pic de concentration dans le sang est habituellement atteint entre 4 et 6 heures après la prise d'une dose unique. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de DDS, la concentration plasmatique maximale moyenne est d'environ 1,9 mg/ml, avec un taux résiduel après 24 heures compris entre 0,4 et 1,2 mg/l (12). La demi-vie moyenne de la dapsons (DDS) et de ses principaux métabolites actifs est d'environ 30 heures (10), avec une variabilité allant de 14 à 83 heures. Par ailleurs, le taux sérique de la dapsons se stabilise généralement après 8 à 10 jours de traitement (12) . Si une personne souffre d'atrophie villositaire (comme dans la maladie cœliaque ou la dermatite herpétiforme) ou de lèpre avancée, le processus d'absorption des substances est ralenti (10,12).

III.2 Distribution :

La DDS est liposoluble et insoluble dans l'eau sa distribution s'effectue dans tous les organes (13) Environ 70 à 80 % de la dapsons se lie aux protéines plasmatiques, tandis que son principal métabolite, la monoacétyldapsons, présente également une forte affinité pour les protéines ,qui est environ 20 à 25 fois plus liée aux protéines que la dapsons elle-même, ce dernier se répartit largement dans les tissus, avec des concentrations presque équivalentes à celles du sang , La dapsons traverse la barrière hémato-encéphalique , la barrière placentaire ,sans qu'aucun effet nocif majeur sur le fœtus. Elle est également excrétée dans le lait maternel (12,14).

III.3 Métabolisme :

La dapsonne subit un processus de métabolisme dans le foie par le biais de deux voies distinctes :

➤ **La N-acétylation:** est un processus polymorphe qui se produit dans le cytosol hépatocytaire. L'enzyme responsable, est la N-acétyl transférase, se trouve à la fois dans le foie et dans les érythrocytes. Cette enzyme convertit la DDS en deux métabolites, la mono-acétyldapsonne (MADDS) et la diacétyldapsonne, tous deux dépourvus de toxicité (12,15).

Le phénotype d'acétylation est déterminé génétiquement, et le rapport entre la MADDS et la DDS permet de catégoriser les individus en acétylateurs rapides ou lents. Ce phénotype d'acétylation n'a pas l'air d'influencer l'efficacité du médicament ni la survenue d'effets secondaires. Cela pourrait être dû au fait que la MADDS est à son tour déacétylée en DDS, pour maintenir un équilibre plasmatique entre ces deux composés. Cependant, cette hypothèse reste controversée (12,16).

➤ **La N-hydroxylation:** qui se déroule dans le réticulum endoplasmique lisse (17). Seulement 5 à 10 % de la DDS ne subissent pas de transformation. L'hydroxylation, effectuée par le cytochrome P450 (CYP2E et CYP2C), est la voie principale de transformation. Ce processus d'hydroxylation conduit à la formation du composé hydroxylamine, responsable de l'hémolyse. L'expression des enzymes CYP peut varier d'une personne à l'autre au sein de la population, et cette variation pourrait jouer un rôle déterminant dans la susceptibilité individuelle à la toxicité de la dapsonne (12).

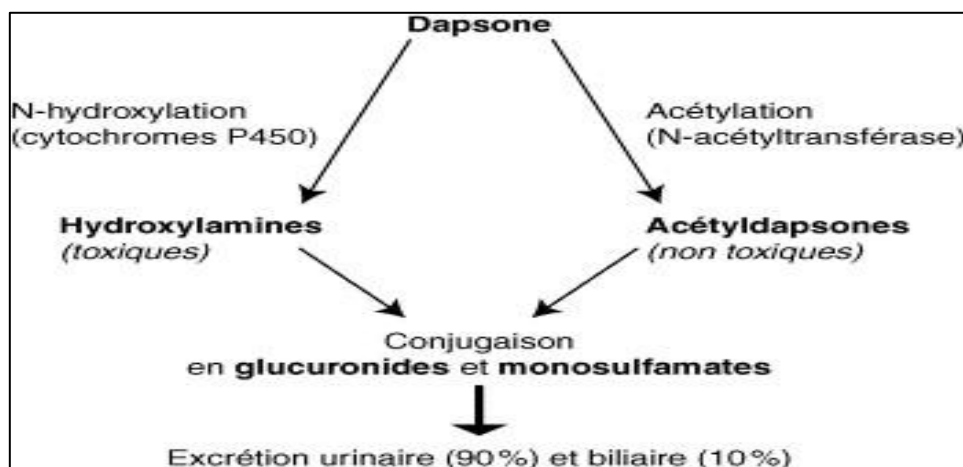


Figure 2. Schéma du métabolisme de la dapsonne(15).

III.4 Elimination :

La dapsons (DDS) et ses différents métabolites, tels que la MADDS, la dapsons monohydroxylamine et la mono-acétyldapsons-hydroxylamine, sont principalement éliminés par l'organisme par le biais des reins. Environ 90 % des métabolites conjugués sont excrétés dans l'urine, avec une proportion de 10 % dans la bile (1,15). Ces métabolites sont généralement retrouvés sous forme conjugué à l'acide glycuronique, bien que dans certains cas, ils puissent être présents sous forme de N-sulfate, mais cette configuration demeure moins fréquente (12).

IV. Mécanisme d'action :

➤ Action antibactérienne :

Les organismes ont un besoin crucial d'acide folique, une vitamine essentielle pour produire un cofacteur vital appelé acide tétrahydrofolique(12,18). Toutefois, les bactéries ne peuvent pas absorber directement l'acide folique à travers leurs membranes cellulaires, alors elles doivent le fabriquer à partir de l'acide p-aminobenzoïque(18). Cette synthèse est entravée par la liaison de la sulfaméthoxazole (DDS) à l'enzyme dihydroptéroate synthétase en raison de leur similitude structurelle avec l'acide p-aminobenzoïque(10,17,18).

➤ Action anti-inflammatoire :

La dapsons agit en impactant le chimiotactisme, l'adhérence, et la migration des Polynucléaires neutrophiles (PNN) tout en les protégeant contre les dommages en inhibant la production de produits toxiques dérivés de l'oxygène générés par les PNN et les polynucléaires éosinophiles (PNE) (19,20). Cependant, bien que cette action cible les processus inflammatoires en cours, elle ne cible pas nécessairement les mécanismes initiaux des affections dermatologiques, expliquant en partie son efficacité dans le traitement de divers troubles cutanés. Néanmoins, son efficacité dans les dermatoses à composante immunologique, impliquant les immunoglobulines de type A (IgA), reste peu étudiée avec des zones d'incertitude(12).

D'autres mécanismes possibles pour l'action anti-inflammatoire de la dapsons incluent son interférence avec les facteurs de la voie du complément, la modulation des processus

impliqués dans la libération de l'acide arachidonique (base de la production de molécules inflammatoires) et son impact sur les activités des lymphocytes T, bien que les mécanismes précis de cette inhibition ne soient pas entièrement élucidés (12).

V. Indications thérapeutiques :

La dapsons n'a pas reçu d'autorisation de commercialisation de la part de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les indications approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) pour l'utilisation de la dapsons sont la lèpre et la dermatite herpétiforme (DH) (10). Le tableau suivant résume quelques indication thérapeutique de la dapsons qui ont été approuvées et non approuvées par la FDA :

Tableau I: Indications thérapeutiques de la dapsons(21).

Approuvé par la FDA	Non approuvée par la FDA
Lèpre	Dermatoses bulleuses : Dermatose bulleuse à IgA linéaire, dermatose bulleuse chronique de l'enfance, lupus érythémateux systémique bulleux
Dermatite herpétiforme	Dermatoses vasculitiques : Vascularite leucocytoclasique et vascularite urticarienne. Dermatoses neutrophiles : Syndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum et syndrome de Behcet.
	Autres dermatoses : Lupus érythémateux cutané subaigu, polychondrite récurrente, granulome annulaire
	Pneumocystis (carinii) jiroveci

VI. Contres indications :

La dapsonne est sujette à plusieurs contre-indications, incluant une réaction allergique connue à ce médicament, un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) pouvant entraîner une destruction des globules rouges, et le risque de méthémoglobinémie(1,10).En explorant les limites d'utilisation de la dapsonne, on peut mieux comprendre comment minimiser les risques potentiels et optimiser les bénéfices thérapeutiques, tout en assurant la sécurité des patients. Les situations à strictement éviter et celles nécessitant une attention particulière résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau II: Contre indication de la dapsonne(12,15)

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/Dl	Insuffisance hépatique ou rénale
Méthémoglobinémie (déficit en méthémoglobine réductase).	Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).
Affections cardio-pulmonaires hypoxémiantes, y compris la coronaropathie et l'infarctus du myocarde récent.	Affection psychiatrique grave
Accident ischémique cérébral récent.	Grossesse
Porphyries.	Allaitement
Allergie connue aux sulfonamides	

VII. Effets indésirables :

L'usage de la dapsonne entraîne des réactions pharmacologiques dépendantes de la dose et des effets secondaires idiosyncratiques indépendants de la dose. Dans l'ensemble, le risque d'effets secondaires associés à la dapsonne demeure très bas si la concentration plasmatique est maintenue en dessous de 5 mg/l (10,12).le tableau III offre une synthèse des effets secondaires associés à la dapsonne, en se penchant spécifiquement sur ceux qui se manifestent le plus fréquemment :

Tableau III: Effets indésirables de la dapsoné(10,12,21).

Effets	Conséquences
Effets hématologiques	Anémie hémolytique, méthémoglobinémie, leucopénie et agranulocytose.
Réactions cutanées d'hypersensibilité	Éruption métabolique, érythrodermie exfoliative, lupus érythémateux médicamenteux
Effets neurologiques	Neuropathie périphérique, avec une prédominance de la perte motrice.
Effets psychiatriques	Psychose et insomnie
Effets oculaires	Vision floue.
Effets sur les oreilles, le nez et la gorge	Acouphènes et vertiges.
Effets cardiaques	Tachycardie.
Effets pulmonaires	Éosinophilie pulmonaire.
Effets hépatiques	Hépatite, syndrome de la dapsoné, ictère cholestatique et hypoalbuminémie sans protéinurie.
Effets gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie et pancréatite.
Effets rénaux	Syndrome néphrotique, albuminurie et nécrose papillaire rénale.
Syndrome de la dapsoné	après 2 à 6 semaine, Il se caractérise par de la fièvre, une éruption cutanée et une hépatite.

VIII. Bilan et suivi du traitement :

VIII.1 Bilan pré-thérapeutique :

Avant d'initier le traitement, il est essentiel de réaliser une série d'examens sanguins de base pour évaluer la santé du patient. Ces examens comprennent une numération globulaire complète, qui analyse les différents types de cellules sanguines, y compris les réticulocytes. De plus, la détermination de l'activité de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est cruciale dans la protection des globules rouges contre les dommages oxydatifs. La méthémoglobinémie, qui mesure la quantité de méthémoglobine dans le sang, est également importante à évaluer car une accumulation excessive de méthémoglobine peut entraîner des complications potentiellement graves (10).

Les fonctions hépatiques et rénales doivent être évaluées à travers des tests spécifiques pour s'assurer que le foie et les reins fonctionnent normalement. Il est également crucial d'exclure toute carence en fer, en folate et en vitamine B12, car ces éléments nutritifs sont essentiels à la production de globules rouges sains. En cas de carence, il est nécessaire de la corriger avant de commencer le traitement, car cela peut favoriser une récupération plus rapide en cas d'hémolyse, où les globules rouges sont détruits plus rapidement que leur taux de production (1,10).

VIII.2 Surveillance de la tolérance :

Après avoir débuté le traitement par dapsons, une surveillance étroite est nécessaire pour garantir l'efficacité du traitement et prévenir les complications potentielles :

- Hémogramme, réticulocytes pendant 1 mois puis deux fois par mois pendant deux mois ensuite tous les mois
- Bilan hépatique et rénal chaque mois puis tous les 3 mois
- Méthémoglobinémie dosée une fois par semaine pendant 1 mois puis 1 fois par mois (22).
- Une surveillance périodique du système neurologique afin de dépister les manifestations de neuropathie périphérique (12,15).

VIII.3 Adaptation posologique :

Certains experts préconisent d'introduire initialement une faible dose de 25 mg par jour, avec une augmentation progressive par la suite. D'autres suggèrent qu'une dose initiale de 100 mg par jour peut être prescrite directement. Cependant, il est recommandé d'augmenter les posologies au-delà de 100 mg par jour de manière progressive, tout en surveillant attentivement les effets secondaires (10,12). La posologie de la DDS dépend de l'indication thérapeutique (Annexe 1). Les effets indésirables liés à la dose sont principalement observés à des doses supérieures à 200 mg par jour. Présentant une insuffisance rénale, Chez les patients subissant une hémodialyse, la dapsons doit être administrée après la séance, et une dose supplémentaire peut être envisagée si la prochaine dose d'entretien n'est pas prévue immédiatement après la dialyse. Pour la dialyse péritonéale, aucun ajustement de dose ou dose supplémentaire n'est généralement nécessaire, Bien qu'il n'existe pas de recommandations spécifiques chez les patients ayant des problèmes hépatiques, il est conseillé de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de la dapsons (12,21).

Il est recommandé de diminuer la dose si $7-10\% \leq \text{MetHb} \leq 20\%$ et d'arrêter immédiatement le traitement si le taux de MetHb dépasse les 20% (12).

I. Définition de la méthémoglobinémie :

La méthémoglobinémie se caractérise par des niveaux élevés de la méthémoglobine (MetHb) dans le sang. Elle survient lorsque la fraction ferreuse (Fe^{2+}) de l'hémoglobine est oxydée vers l'état ferrique (Fe^{3+})(23), formant ainsi de la MetHb, qui perd sa capacité à transporter l'oxygène(23,24). Le taux normale de la MetHb dans le sang ne dépasse pas 2% chez l'adulte(25,26), 1,5% chez le nouveau-né et 2% chez le prématuré(26).

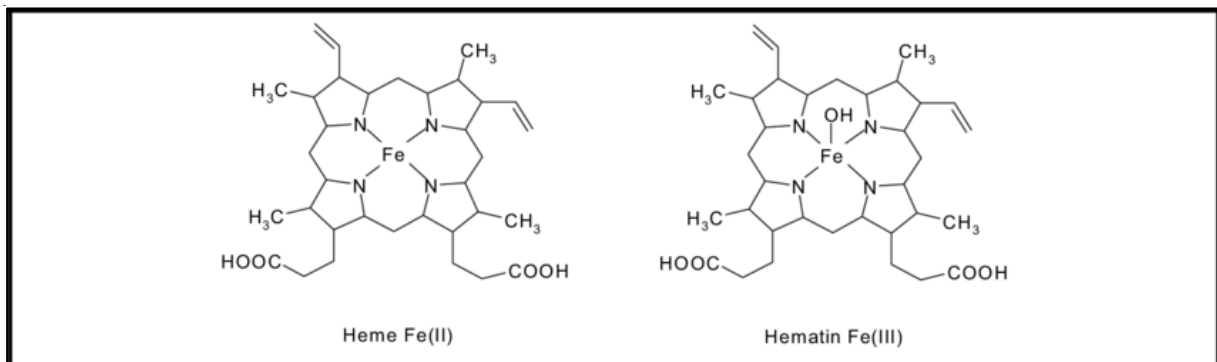


Figure3. Différence entre la structure de l'hémoglobine (a gauche) et la méthémoglobine (a droite)(27).

II. Etiologie de la méthémoglobinémie :

La méthémoglobinémie peut être congénitale ou acquise:

II.1 Méthémoglobinémie Congénitale :

II.1.1 Type I :

Cette forme est due à des défauts autosomiques récessifs dans l'enzyme cytochrome b5 réductase (CYB5R), mais le défaut est exprimé uniquement dans les érythrocytes(28).

II.1.2 Type II :

Dans ce type, le défaut CYB5R est exprimé dans toutes les cellules(28).

II.1.3 Maladie de l'Hémoglobine M :

Causée par des mutations autosomiques dominantes dans les gènes codant pour les protéines de globine, entraînant diverses variantes (par exemple : Boston, Fort Ripley, Hyde Park)(29). Les mutations se produisent généralement dans les chaînes alpha ou bêta de l'hémoglobine près du fer héminique(30), rendant ainsi la liaison et la libération d'oxygène difficiles(31).

II.2 La méthémoglobinémie acquise :

La méthémoglobinémie acquise résulte le plus souvent de l'ingestion ou l'exposition cutanée à une substance oxydante , Les agents les plus courants comprennent l'aniline, les nitrites, les nitrates et le naphthalène (32) , mais En raison de la variabilité individuelle du métabolisme, tous les patients ne développent pas une méthémoglobinémie après exposition(32).

De nombreux médicaments couramment utilisés peuvent provoquer une méthémoglobinémie acquise tel que la phénazopyridine, la lidocaine et la primaquine (23,33),La dapsone et la benzocaïne sont les médicaments les plus étudiés et cités.des rapports antérieurs ont estimé que 4 à 13 % des patients recevant de la dapsone développent un certain degré d'anémie hémolytique ou de méthémoglobinémie(34). Le DDS-NOH susmentionné, formé à la fois par le métabolisme hépatique et la myéloperoxydase, est un oxydant puissant et est responsable à la fois de l'agranulocytose et de la méthémoglobinémie(10).

Néanmoins la méthémoglobinémie peut également découler d'étiologies génétiques, alimentaires, voire idiopathiques (5).

III. Les mécanismes de production de la méthémoglobine:

Les agents oxydants peuvent être divisés en ceux qui oxydent directement l'hémoglobine et ceux qui l'oxydent indirectement.

III.1.Les oxydants directs :

réagissent directement avec l'hémoglobine pour former la MetHb(32).

III.2 Les oxydants indirects :

sont en réalité des agents réducteurs puissants qui réduisent l'oxygène en radical libre $O_2 \cdot^-$, ou l'eau en H_2O_2 , qui à son tour oxyde l'hémoglobine en MetHb(32,35).

Il existe aussi des produits chimiques qui nécessitent une biotransformation avant de pouvoir induire la formation de méthémoglobine. Ce dernier mécanisme est le plus important sur le plan professionnel, car la plupart des cas de méthémoglobinémie professionnelle résultent de l'exposition à des composés aromatiques nécessitant une biotransformation avant de pouvoir déclencher la méthémoglobinémie(2).

IV. Symptomatologie de la méthémoglobinémie:

Chez les patients normaux, les symptômes sont généralement corrélés au niveau de MetHb (5), les principaux symptômes sont mentionnés dans le tableau suivant:

Tableau IV: Les symptômes apparaissant sur le patient par rapport au taux de la MetHb(33,35).

Taux de MetHb	Symptômes
<2%	Aucun
2-15%	Aucuns symptômes chez les patients en bonne santé sans ATCD de maladies cardiaques ou pulmonaires
15-20 %	Cyanose
20-45 %	Etourdissements, dyspnée a l'effort, vertige, céphalée
50-70 %	Arythmies, convulsions, coma
>70 %	La mort

V. Réduction physiologique de la méthémoglobine:

La méthémoglobine se forme normalement dans le corps en réponse au stress oxydatif à un taux de 3 % par jour(23). Cette action est généralement rapidement contrecarrée par de multiples mécanismes de protection qui maintiennent les niveaux de méthémoglobine en dessous de 1 %(23). Le principal système enzymatique de contre-régulation est la voie de réduction cytochrome b5-MetHb(32,36). Dans cette voie, la cytochrome b5 réductase réduit la MetHb en hémoglobine en utilisant le nicotinamide adénine dinucléotide comme cofacteur(30). Ce système enzymatique est responsable de l'élimination de 95 % à 99 % de la MetHb produite et la réduit à un taux de 15 % par heure(23).

Un deuxième chemin, impliquant la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH)-réductase MetHb, utilise le NADPH comme cofacteur(32). La production de NADPH, à son tour, nécessite la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)(32). Ce chemin représente normalement quantitativement une petite quantité, environ 5 %, de la réduction de la MetHb(32). cependant, il peut être activé pharmacologiquement par des cofacteurs exogènes, tels que le bleu de méthylène, pour augmenter considérablement son activité réductrice(32,36).

D'autres mécanismes, tels que le glutathion intracellulaire et l'acide ascorbique, réduisent les composés oxydants, diminuant ainsi la production de MetHb(32).

Les déficiences de la NADPH-MetHb réductase ne conduisent généralement pas à la méthémoglobinémie en raison du rôle relativement mineur qu'elle joue dans la réduction normale de la MetHb(23). Les patients atteints de déficience en G6PD ne peuvent pas utiliser la voie de la NADPH-MetHb réductase. La méthémoglobinémie n'est pas un problème fréquent chez ces patients, là encore en raison de la contribution relativement faible de la voie de la NADPH-MetHb réductase dans la réduction normale de la MetHb(23).

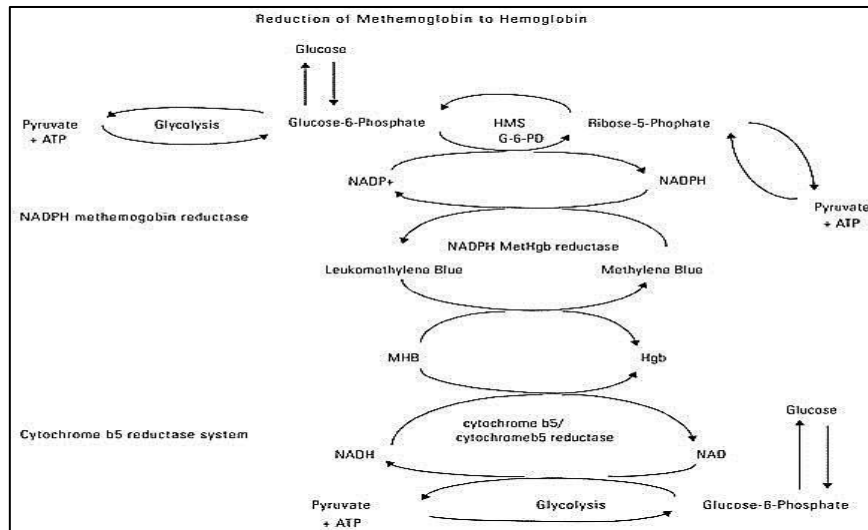


Figure 4. Schéma de la réduction physiologique de la MetHb(37).

VI. Le diagnostic de la méthémoglobinémie :

Le diagnostic de la méthémoglobinémie est difficile en raison de ses symptômes non spécifiques(23). Un indice distinctif est la couleur brun chocolat du sang qui ne change pas avec l'exposition à l'oxygène. Un test simple consiste à appliquer une goutte de sang sur du papier filtre pour évaluer le changement de couleur après exposition à l'air. En cas de méthémoglobinémie, le sang reste brun chocolat. Les patients présentent souvent une cyanose disproportionnée par rapport à la saturation en oxygène, due aux effets uniques de la méthémoglobine sur les évaluations standard de l'oxygénation(23).

L'hypoxémie réfractaire est un indice diagnostique significatif, visible sur les mesures de saturation en oxygène (SpO₂) par oxymétrie de pouls qui mesure l'absorbance de la lumière à 660 et 640 nm, mais pas par analyse des gaz sanguins (SaO₂). L'oxymétrie de pouls traditionnelle est inexacte pour détecter la méthémoglobinémie, car la méthémoglobine a une absorbance élevée à 660 et 940 nm, entraînant une lecture incorrecte de la SpO₂. Lorsque le niveau de méthémoglobine approche 30-35 %, le rapport d'absorbance devient 1,0, se lisant comme une SpO₂ de 85 %(29).

Il existe une relation inverse et disproportionnée entre la concentration de méthémoglobine et la SpO₂(29). Malgré une SpO₂ constamment basse, cela indique souvent faussement une saturation en oxygène élevée. Les mesures de SpO₂ sont inexactes et déprimées (75-90 %) en

raison de l'interférence des longueurs d'onde, tandis que les calculs de SaO₂ sont faussement normaux, car ils supposent que toute l'hémoglobine est soit de l'oxyhémoglobine, soit de la désoxyhémoglobine(29). La différence entre la SpO₂ déprimée et la SaO₂ faussement normale, appelée "écart de saturation", suggère une hémoglobinopathie, mais n'est pas spécifique à la méthémoglobinémie(29).

Un écart de saturation supérieur à 5 % apparaît dans les cas de formes anormales élevées d'hémoglobine comme la méthémoglobine, la carboxyhémoglobine et la sulfhémoglobine (29), atteignant jusqu'à 15 % à des niveaux élevés de MetHb(23).

VII. Dosage de la méthémoglobine :

VII.1 Méthode d'Evelyn-Malloy :

Le dosage de la MetHb peut être effectué par la méthode d'Evelyn-Malloy qui implique l'ajout de cyanure pour se lier à la méthémoglobine chargée positivement. Ce processus de liaison élimine l'absorption à 630 à 635 nm, qui est directement liée à la concentration de MetHb(23).

L'élimination de l'absorption à cette longueur d'onde spécifique permet la quantification de la méthémoglobine, exprimée en pourcentage de la concentration totale d'hémoglobine. Ce test aide à confirmer la présence et à déterminer l'étendue de la méthémoglobinémie chez un patient(23).

VII.2 Technique automatisée :

Par La co-oximétrie qui utilise plusieurs longueurs d'onde de lumière et est ainsi capable de distinguer correctement la fraction de MetHb, la carboxyhémoglobine, l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine(23) . Par contre on peut confronter une interférence des résultats de la MetHb a cause de l'absorption de la sulfhémoglobine a 622 nm car les 2 formes sont produites par exposition à presque les mêmes agents oxydants(29).

Cependant, la co-oximétrie n'est pas encore largement utilisée dans de nombreux hôpitaux en raison de son coût et de sa disponibilité(23).

ETUDE PRATIQUE

I. Objectifs :

I.1 Objectif principal :

Evaluer le taux de la méthémoglobinémie chez les patients sous la dapsonsone.

I.2 Objectif secondaire :

- Vérifier le statut de déficit en G6PD chez les patients traités par la dapsonsone.
- Aider les médecins à ajuster la posologie de la dapsonsone.

II. Matériel et méthodes:

II.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle à visé analytique.

II.2 Durée d'étude :

Cette étude a été réalisée durant la période de décembre 2023 à mai 2024.

II.3 Population d'étude :

Patients suivi au niveau du service de Dermatologie et d'Hématologie CHU Tlemcen et EHU Oran.

II.3.1 Critères d'inclusion :

L'étude inclus :

- Tous les patients sous la dapsonsone traité en service de Dermatologie et d'Hématologie.
- Tout âge confondu.

II.3.2 Critères de non inclusion :

L'étude n'a pas inclus :

- Les patients ayant une méthémoglobinémie ≥ 2 avant la prise du dapsoné.
- Les patients déficitaires en G6PD.

II.4 Recueil des données :

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de renseignement pré établie à notre niveau (Annexe 2) et remplie par les médecins comportant 4 volets:

- ✓ Identification du patient.
- ✓ Données cliniques.
- ✓ Données biologiques.
- ✓ Enquête alimentaire.

II.5 Equipement :

Le matériel utilisé était :

- ✓ Centrifugeuse (SCIOLOGEX-DM0412).
- ✓ Micropipettes.
- ✓ pH mètre (ADWA-AD1030).
- ✓ Spectrophotomètre (VWR V-1200).
- ✓ Bain marie (WISD-WB-6).
- ✓ vortex (VELP SCIENTIFICA).
- ✓ Balance analytique (OHAUS).

II.6 Recueil des échantillons :

II.6.1 Prélèvement :

Deux prélèvements étaient effectués pour chaque patient :

- Un prélèvement sur tube hépariné pour le dosage de la méthémoglobininémie.
- Un prélèvement sur tube EDTA pour l'analyse qualitative de déficit en G6PD.

II.6.2 Protocole d'étude :

➤ Pour le dosage de la méthémoglobininémie :

-Pour les patients avant début du traitement:

- Un dosage a été effectué avant le début de traitement.
- Trois dosages ont été effectués : 8^{ème}j, 15^{ème}j et 1 mois après la première prise du traitement.

-Pour les patients déjà sous dapsone :

- Un dosage de la MetHb a été effectué mensuellement.

➤ Pour le dosage de la G6PD :

Un dosage a été réalisé simultanément avec le premier dosage de méthémoglobininémie chez tous les patients prenant de la dapsone.

II.6.3 Dosage de la méthémoglobininémie :

II.6.3.1 Principe du dosage de la méthémoglobininémie par la méthode d'Evelyn-Malloy:

Le dosage de la méthémoglobine dans le sang se fait en mesurant son absorption spectrophotométrique à 630 nm, tandis que l'oxyhémoglobine et la cyanométhémoglobine montrent une faible absorption à cette longueur d'onde. Ce processus comprend deux étapes : la quantification de la méthémoglobine d'une part et celle de l'hémoglobine totale d'autre part. Dans une première étape, en ajoutant du ferricyanure de potassium à une partie de l'hémolysât

d'un échantillon sanguin, toute l'hémoglobine présente est convertie en méthémoglobine. Ensuite, dans une autre partie de l'hémolysât, l'ajout de cyanure de potassium (KCN) transforme toute la méthémoglobine en cyanométhémoglobine. L'absorbance de l'hémolysât est mesurée à 630 nm avant et après l'ajout de KCN. La différence entre ces deux mesures d'absorbance est proportionnelle à la concentration de méthémoglobine dans l'échantillon.

Le résultat final est exprimé en pourcentage de méthémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale de l'échantillon.

II.6.3.2 Préparation du contrôle :

- Solution mère : mélanger 0.124g de NaNO_2 fourni par BIOCHEM Chemopharma, USA avec 10ml d'eau distillée conservation pendant 15jours à l'abri de la lumière.
- Solution fille : diluer 50 μL de la solution mère dans 2ml d'eau distillée.
- Sang nitré : ajouter 50 μL de la solution fille dans 1ml de sang et incuber le mélange pendant 1h a température ambiante.

II.6.3.3 Préparation des solutions tampons :

- Solution phosphate diacide de potassium KH_2PO_4 (T1) : mélanger 1.361g de KH_2PO_4 dans 100ml d'eau distillée. ce mélange peut se conserver 1 mois a température ambiante.
- Solution phosphate disodique $\text{Na}_2\text{HPO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$ (T2) fourni par EMSURE, Allemagne : mélanger 3.581g de Na_2HPO_4 dans 100ml d'eau distillée. ce mélange peut se conserver 1 mois a température ambiante.

II.6.3.4 Préparation des réactifs :

R1 : Prendre un volume de T1 et le mélanger avec un volume de T2. Le pH de la solution doit être égal à 6.8.

R2 : Prendre 2 volumes de R1 et le dilué avec trois volumes d'eau distillée. Le pH de la solution doit être égal à 6.9.

R3 : Mélanger 0.4g de H3 [Fe(CN) 6] fourni par VWR BDH Chemicals, Chine avec 10ml d'eau distillée.

R4 : Mélanger 0.5g de KCN fourni par Riedel-deHaëne avec 10ml de R2.

➤ La préparation des réactifs doit être effectuée de manière extemporanée.

II.6.3.5 Mode opératoire :

Etape 1 : Introduire 300 µL de sang total homogénéisé puis compléter à 6 ml avec de l'eau distillée dans un tube à centrifuger conique. Mélanger et incuber 5 minutes. Ajouter 4 ml de R1 puis mélanger et centrifuger (3000 tours/min, 10 min).

Etape 2 : Réactions (tableau V)

Tableau V:Etape 2 de dosage de la MetHb par la méthode d'Evelyn-Malloy

	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4
Eau distillée	0.5ml	0.5ml	/	/
Surnageant	/	3ml	/	3ml
R2	3ml	/	3ml	
R3	/	/	0.5ml	0.5ml
Incubation	Laisser agir pendant 10 min			
Lire la DO 630	Blanc A1	A1	Blanc A3	A3
R4	Ajouter 30µL de R4			
Lire la DO 630	Blanc A2	A2	Blanc A4	A4

II.6.3.6 Calcul :

Taux de méthémoglobine dans le sang = $(A1-A2/A3-A4) \times 100$.

II.6.3.7 Les normes :

- Le control doit être entre 2.12% et 4.28%.
- Le taux de méthémoglobine normal est $\leq 2\%$.

II.6.4 Dosage de G6PD :

II.6.4.1 Principe du dosage de la G6PD:

La méthode qualitative de Brewer repose sur l'utilisation d'un changement de couleur pour évaluer l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) dans les globules rouges. Cette méthode implique l'introduction d'un agent méthémoglobinisant, tel que le nitrite de sodium et un précurseur de la voie de G6PD (bleu de méthylène). En cas de déficit en G6PD, la formation de méthémoglobine entraîne un changement de couleur observable, souvent brunâtre. En revanche, si l'enzyme G6PD est fonctionnelle, la couleur rouge normale du sang persiste. Ainsi, l'observation de la présence ou de l'absence de changement de couleur permet de déterminer si l'enzyme est déficiente ou fonctionnelle.

II.6.4.2 Préparation de réactifs :

Solution de nitrite de sodium : mélanger 0.124g de NaNO_2 avec 10ml d'eau distillée.

Solution de bleu de méthylène : mélanger 0.0015g de bleu de méthylène avec 10ml d'eau distillée.

II.6.4.3 Mode opératoire :

Les étapes opératoires de la G6PD par la méthode qualitative de Brewer sont illustrées dans le (Tableau VI).

Tableau VI: Dosage qualitative de la G6PD par la méthode de Brewer.

	sang	Nitrite de sodium	Bleu de méthylène
Contrôle négatif	1ml	/	/
Contrôle positif	1ml	50µL	/
Test	1ml	50µL	50µl
Mélanger les trois tubes par inversion et incuber a 37°C pendant 1h30min			
Diluer au 1/100 avec de l'eau distillée			
Mélanger les trois tubes dilués par inversion 15 fois			

II.6.4.4 Interprétation des résultats :

Control positif : coloration brune

Control négatif : coloration rougeâtre

Test :

- Couleur brune : sujet est déficitaire en G6PD
- Couleur rouge : sujet non déficitaire en G6PD

II.6.4.5 Normes des examens biologiques :

Tableau VII: Les normes des examens biologiques.

Examens biologiques	Les normes		
	Chez l'homme	Chez la femme	Chez l'enfant
FNS	13 -16,5 g/dl	12-16 g/dl	11-14 g/dl
Férritinémie	20 -200 µg/l	10 -125 µg/l	40-200 µg/L
Plaquettes	150 000 -400 000 par mm ³	150 000-400 000 par mm ³	150 000-400 000 par mm ³
Urée	19 - 44 mg/dl	15 - 40 mg/dl	19 - 47 mg/dl
Créatinine	0,7-1,3 /dl	0,6-1,1 mg/dl	0,40-0,90 mg/dl
ASAT	6-30 UI/L	6-30 UI/L	10 -35 UI/L
ALAT	6-35 UI/L	6-35 UI/L	10 -35 UI/L

III. Résultats :

III.1 Suivi thérapeutique biologique des patients sous dapsone : (Annexe 3).

III.1.1 Caractéristique descriptive de la population d'étude :

III.1.1.1 Répartition selon la région :

Vingt pour cent des patients provenaient de la wilaya de Tlemcen et 80% des patients provenaient de la wilaya d'Oran (Figure 05).

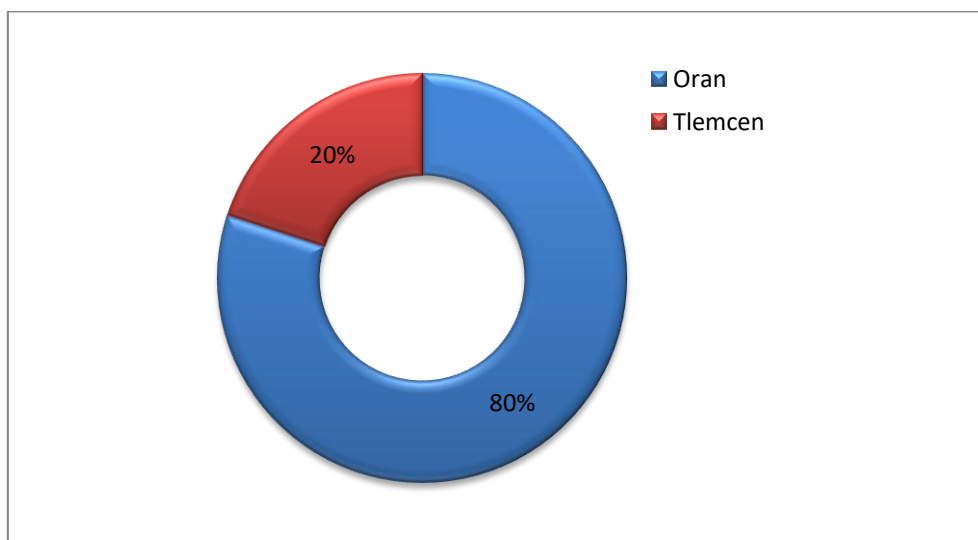


Figure 5. Répartition des patients selon la région.

III.1.1.2 Répartition selon le sexe :

Soixante-six pour cent des patients étaient du sexe féminin (23 patients) et 34% étaient du sexe masculin (12 patients) avec un sexe ratio de 0,52 (Figure 06).

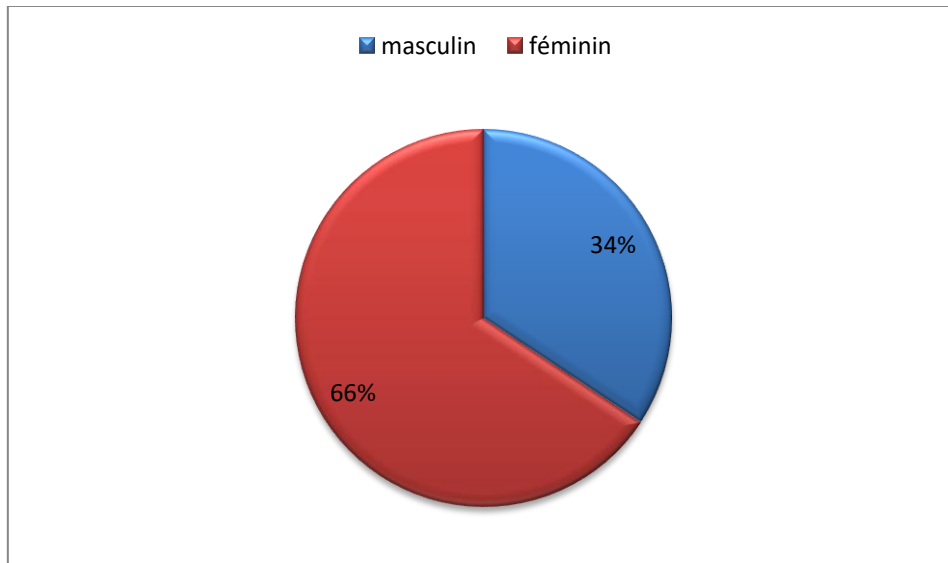


Figure 6.Répartition des patients selon le sexe.

III.1.1.3 Répartition selon l'âge :

La catégorie d'âge la plus fréquente se situe entre 40 et 60 ans. L'âge moyen est de 45,71ans±21,30ans, avec une fourchette allant de 4 à 81 ans (Figure 07).

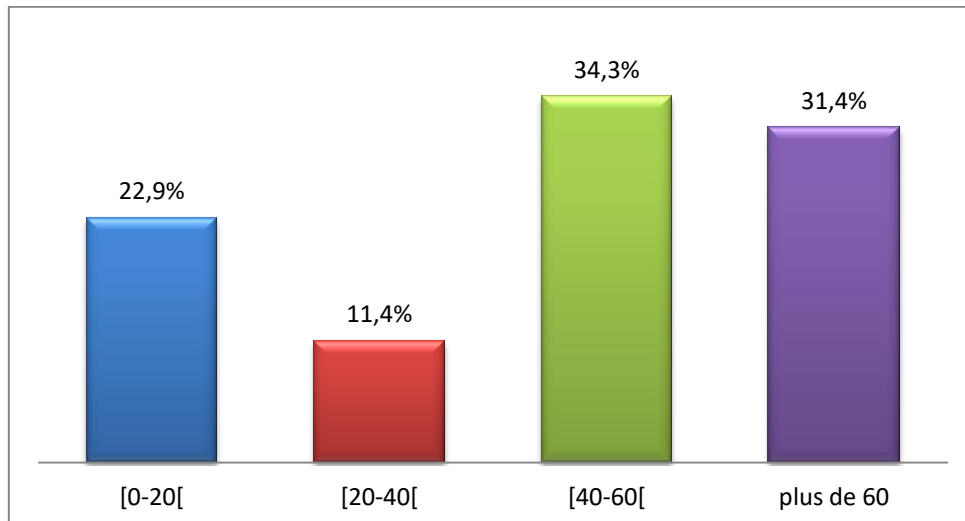


Figure 7.Répartition des patients selon leurs âges.

III.1.1.4 Répartition selon le service demandeur :

La plupart des demandes de dosages de Méthémoglobinémie proviennent du service de Dermatologie du CHU de Tlemcen et d'EHU d' Oran (n=34) (Figure 08).

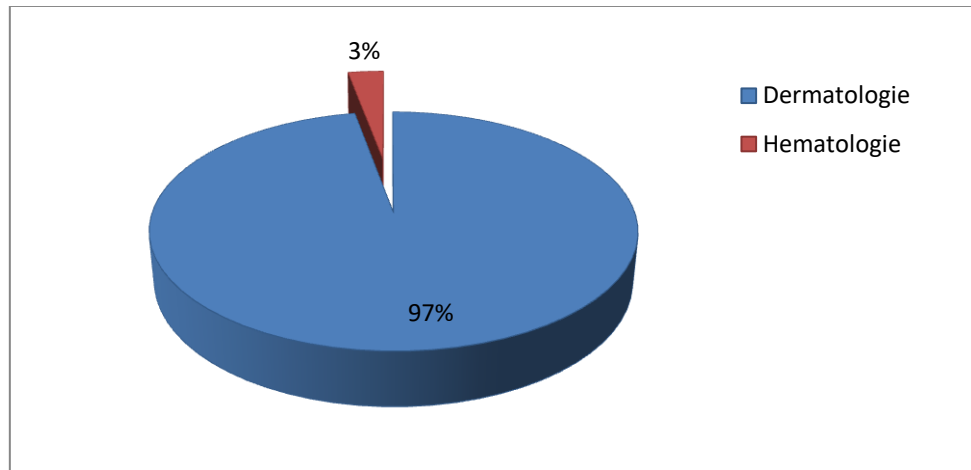


Figure 8.Répartition des patients selon le service demandeur.

III.1.1.5 Répartition selon la pathologie :

Les patients étaient sous dapsons pour 11 pathologies différentes, parmi lesquelles la dermatose IgA Linéaire et la dermatite herpétiforme étaient les plus courantes (Figure 09).

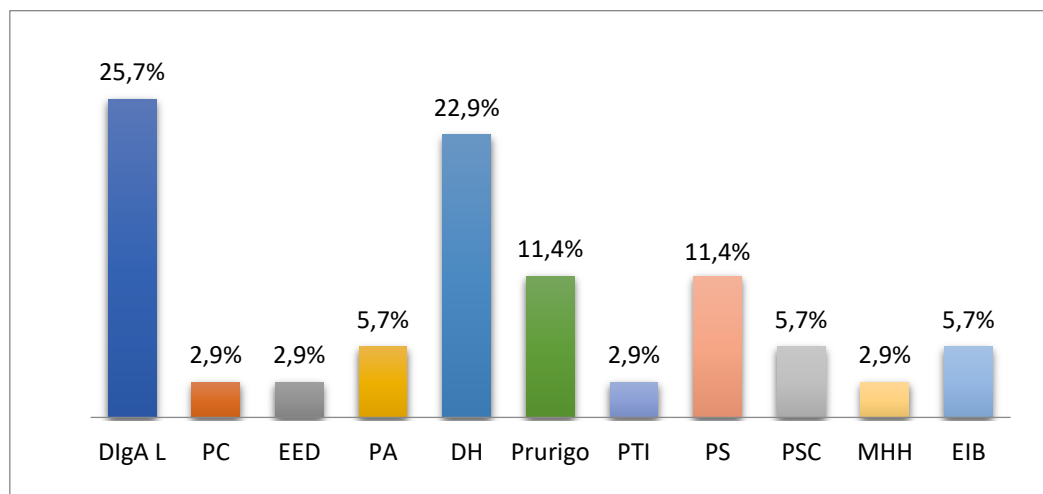


Figure 9.Répartition des patients selon leurs pathologies.

DIgA L : Dermatose IgA Linéaire ; **PC :** pemphigoïde cicatricielle ; **EED :** Erythème Elevatum Diutinum ; **PA :** maladie de Sneddon-Wilkinson ; **DH :** Dermatite herpétiforme ; **PTI :** Purpura Thrombopénique Immunologique ; **PS :** Pemphigus Superficiel ; **PSC :** Pustulose Sous-Cornée ; **MHH :** Maladie de Hailey-Hailey ; **EIB :** Erythème Induré de Bazin.

III.1.1.6 Répartition selon la posologie du dapstone:

La dose de dapstone de 50 mg/jour, avait un taux de prescription de 63% (n=22), la dose de 100 mg / jour, était prescrite chez 28% (n=10) des patients. En revanche, la dose de 25 mg/jour était prescrite chez 3 personnes, représentant 9% des prescriptions (Figure10).

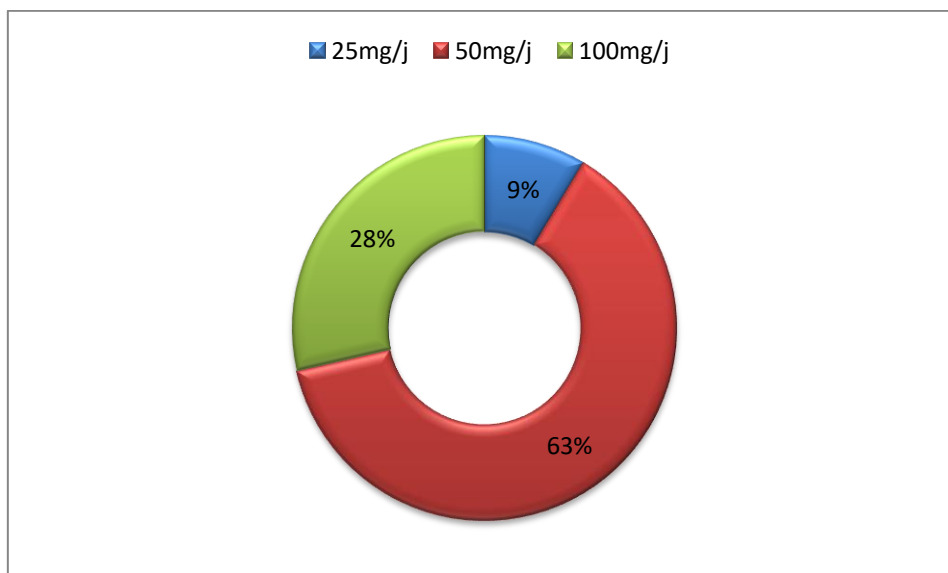


Figure 10. Répartition des patients selon la dose de la dapstone prescrite.

III.1.1.7 Répartition selon les bilans initiaux rénaux et hépatiques :

➤ Avant le début du traitement :

Tous les patients avaient un bilan hépatique et rénal normal (Tableau VIII).

Tableau VIII : Bilan hépatique et rénal des patients avant la prise de la dapstone.

Patients	Bilan hépatique	Bilan rénal
Normal	35(100%)	35(100%)
Anormal	0 (0%)	0 (0%)

➤ **Après le début de traitement :**

Le bilan hépatique des patients étaient normal chez 32 patients, tandis que 34 patients avaient un bilan rénal normal (Tableau IX).

Tableau IX : Bilan hépatique et rénal des patients après la prise de la dapsons.

Patients	Bilan hépatique	Bilan rénal
Normal	32 (91,4%)	34 (97,14%)
Anormal	03 (8,6%)	01(2,86%)

III.1.1.8 Répartition selon le statut de la G6PD:

Cent pour cent des patients étaient non déficitaire à la G6PD (Figure11).

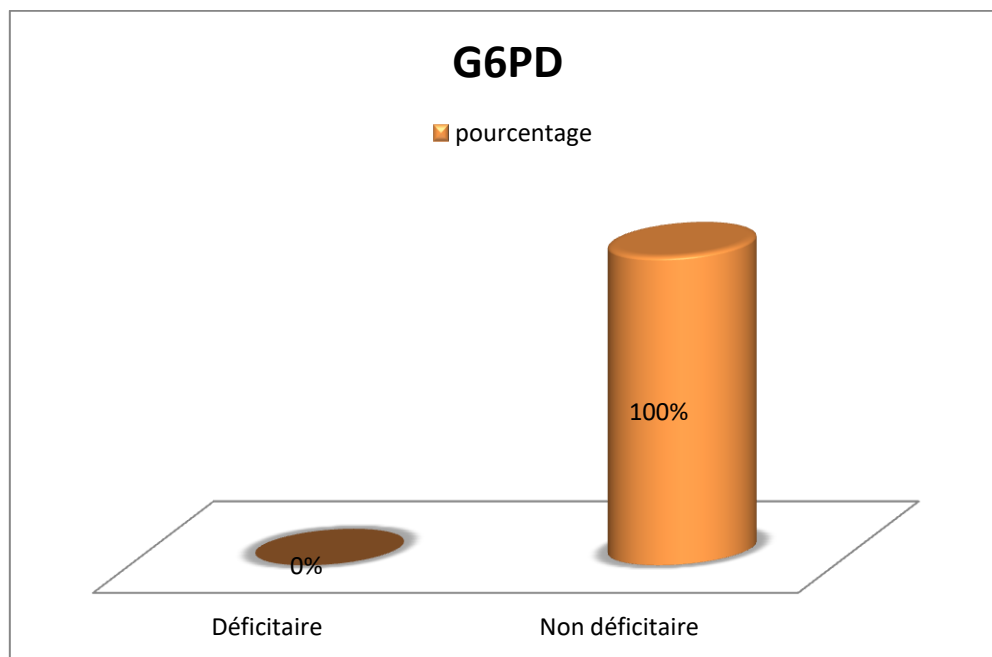


Figure 11.Répartition des patients selon le statut de la G6PD.

III.1.2 Variation du taux de méthémoglobémie selon la période de dosage :

III.1.2.1 Avant prise du traitement:

Le taux moyen de la MetHb avant la prise de la DDS chez 31 patients était $0,76\% \pm 0,52\%$ avec un minimum de 0,14% et un maximum 1,99% (Tableau X).

Tableau X: Variation du taux de la MetHb avant prise du traitement.

Période	N	Min(%)	Max(%)	Moy	Et
J0	31	0,14	1,99	0,76	0,52

N : Taille d'échantillon ; Min : Minimum ; Max : Maximum ; Moy : Moyenne ; Et : Ecart type.

III.1.2.2 Au huitième jour du traitement :

Le taux moyen de la MetHb au huitième jour de traitement par la DDS (J8) chez 27 patients était de $1,60\% \pm 1,04\%$, avec un minimum de 0,25 % et un maximum de 3,30 % (Tableau XI).

Tableau XI: Variation du taux de la MetHb au 8^{ème} jour du traitement.

Période	N	Min(%)	Max(%)	Moy	Et
J8	27	0,25	3,30	1,60	1,04

N : Taille d'échantillon ; Min : Minimum ; Max : Maximum ; Moy : Moyenne ; Et : Ecart type

III.1.2.3 Après quinze jours du traitement :

Le taux moyen de la MetHb au quinzième jour de traitement par la DDS (J15) chez 21 patients était de $2,00\% \pm 1,53\%$ avec un minimum de 0,33 % et un maximum de 5,23 % (Tableau XII).

Tableau XII: Variation du taux de la MetHb après 15^{ème} jours du traitement.

Période	N	Min(%)	Max(%)	Moy	Et
J15	21	0,33	5,23	2,00	1,53

N : Taille d'échantillon ; Min : Minimum ; Max : Maximum ; Moy : Moyenne ; Et : Ecart type

III.1.2.4 Taux de la méthémoglobinémie J0, J8, J15 :

Lors du suivi de patients sous la dapsoné, le taux moyen de la MetHb à J0 était $0,76\% \pm 0,52\%$ ce dernier était de $1,60\% \pm 1,04\%$ à J8 tandis qu'au quizième jour de traitement était de $2,00\% \pm 1,53\%$ avec un $p < 10^{-3}$ (Figure12).

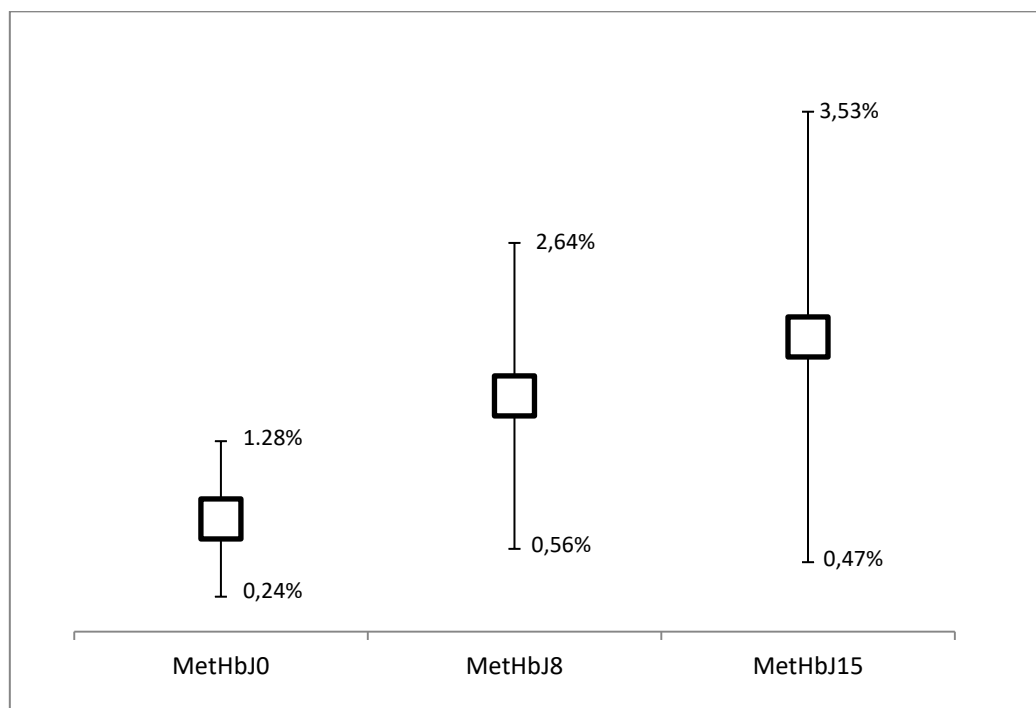


Figure 12. Taux de la méthémoglobinémie J0, J8, J15.

III.1.3 Variation du taux de méthémoglobine selon la dose de la dapsoné :

III.1.3.1 Patients sous 50mg/j de dapsoné :

Chez 16 patients, la MetHb était à une moyenne de 1,60% \pm 1,01% au 8^{ème} jours de traitement par la dose de 50mg/j, tandis qu'au 15^{ème} jour la moyenne de la MetHb était de 1,43% \pm 1,25% chez 14 patients (Tableau XIII).

Tableau XIII : Variation du taux de la MetHb le 8^{ème} et 15^{ème} jours de traitement chez les patients sous 50 mg/j de la DDS.

Période	N	Min(%)	Max(%)	Moy \pm Et (%)	<i>p</i>
J8	16	0,29	3,30	1,60 \pm 1,01	0,671
J15	14	0,29	3,30	1,43 \pm 1,25	0,035

N : Taille d'échantillon ; Min : Minimum ; Max : Maximum ; Moy : Moyenne ; Et : Ecart type
p : niveau de signification

III.1.3.2 Patients sous 100mg/j de dapsoné :

Le dosage de la MetHb était réalisé chez 09 patients au 8^{ème} jours par la dose de 100mg/j avec un taux moyen était de 1,83% \pm 1,10% et de 2,95% \pm 1,32% chez 05 patients lors du dosage au 15^{ème} jour de traitement (Tableau XIV).

Tableau XIV: Variation du taux de la MetHb après 8 jours de traitement chez les patients sous 100 mg/j de la DDS.

Période	N	Min(%)	Max(%)	Moy \pm Et	<i>p</i>
J8	09	0,25	3,17	1,83 \pm 1,10	0,671
J15	05	1,77	5,18	2,95 \pm 1,32	0,062

N : Taille d'échantillon ; Min : Minimum ; Max : Maximum ; Moy : Moyenne ; Et : Ecart type
p : niveau de signification

III.1.3.3 Taux de la méthémoglobinémie selon la dose 50mg/j et 100mg/j :

➤ Lors du 8^{ème} jour de traitement :

Lors du 8^{ème} jour de traitement des patients sous la dapsons, le taux moyen de la MetHb chez les patients sous la dose de 50mg/j était $1,60\% \pm 1,01\%$ et les patients sous 100mg/j le taux moyen de la MetHb étaient de $1,83\% \pm 1,10\%$ avec un $p=0,062$ (Figure13).

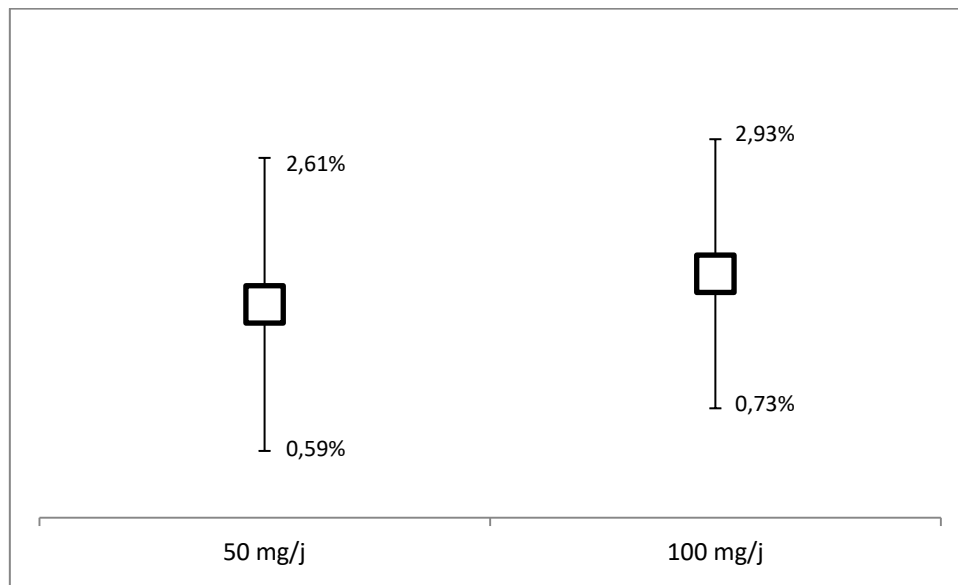


Figure 13. Taux de la MetHb chez les patients selon la dose de 50 mg/j et 100 mg/j de la dapsons au 8^{ème} jour de traitement.

➤ Lors du 15^{ème} jour de traitement :

Lors du 15^{ème} jour de traitement des patients sous la dapsons, le taux moyen de la MetHb chez les patients sous la dose de 50mg/j était $1,43\% \pm 1,25\%$ et les patients sous 100mg/j le taux moyen de la MetHb étaient de $2,95\% \pm 1,32\%$ avec un $p = 0,035$ (Figure14).

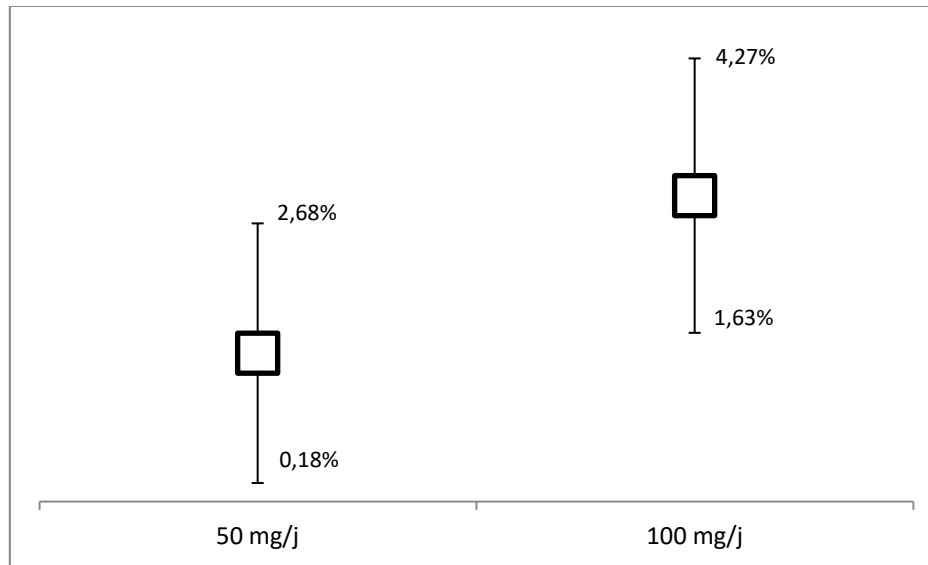


Figure 14. Taux de la MetHb chez les patients selon la dose de 50 mg/j et 100 mg/j de la dapsonne au 15^{ème} jour de traitement.

- Modification de la posologie :

Sept de nos patients ont subi une modification dans la posologie, 06 parmi eux la dose a été augmenté de 50 mg/j jusqu'a 100mg/j et un seul patient a eu une réduction de la posologie de 100mg/j a 50mg/j (Tableau XV) (Figure15).

Tableau XV : Taux de MetHb avant et après modification de la posologie de DDS.

Patients	MetHb avant modification	MetHb après modification	Posologie modifiée
01	1,76%	2,99%	De 50mg/j à 100mg/j
02	2,08%	5,68%	De 50mg/j à 100mg/j
03	3,15%	3,30%	De 50mg/j à 100mg/j
04	3,61%	2,24%	De 50mg/j à 100mg/j
05	2,40%	1,06%	De 50mg/j à 100mg/j
06	1,06%	1,36%	De 50mg/j à 100mg/j
07	2,74%	1,45%	De 100mg/j à 50mg/j

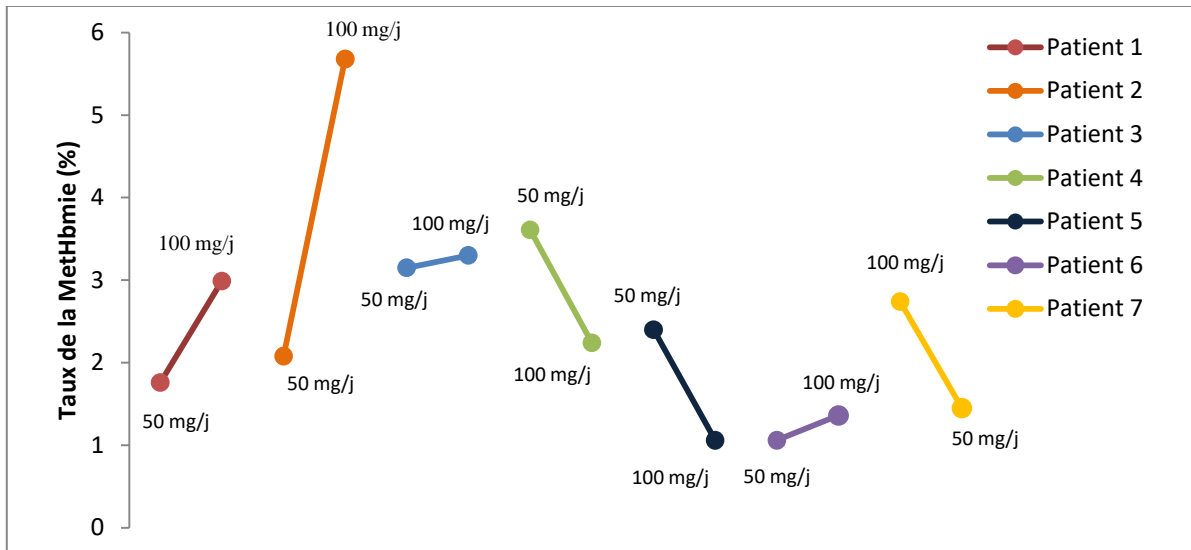


Figure 15.Taux de la MetHb avant et après modification de la dose prise de dapsone chez les patients.

III.1.3.4 Répartition des patients selon le développement d'une méthémoglobinémie supérieure à 2% :

Soixante-quinze pour cent des patients traités par la dapsone avaient un taux de méthémoglobinémie inférieur à 2% tandis que 25% avaient un taux supérieur à 2% (Figure 16).

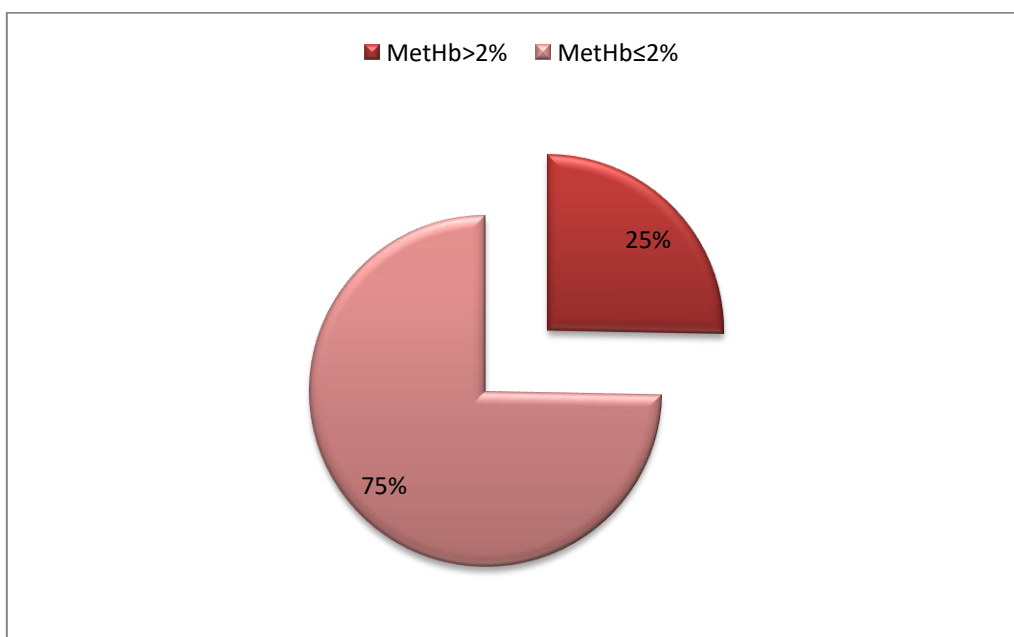


Figure 16.Répartition des patients selon le taux de MetHb ≤ et >a 2%.

➤ **Selon la période de dosage :**

-Au 8^{ème} jours de traitement par la dapsons, 66%(19patients) des patients ont présenté un taux de MetHb \leq 2% et 34%(10patients) ont présenté un taux de MetHb $>$ 2% (Figure 17).

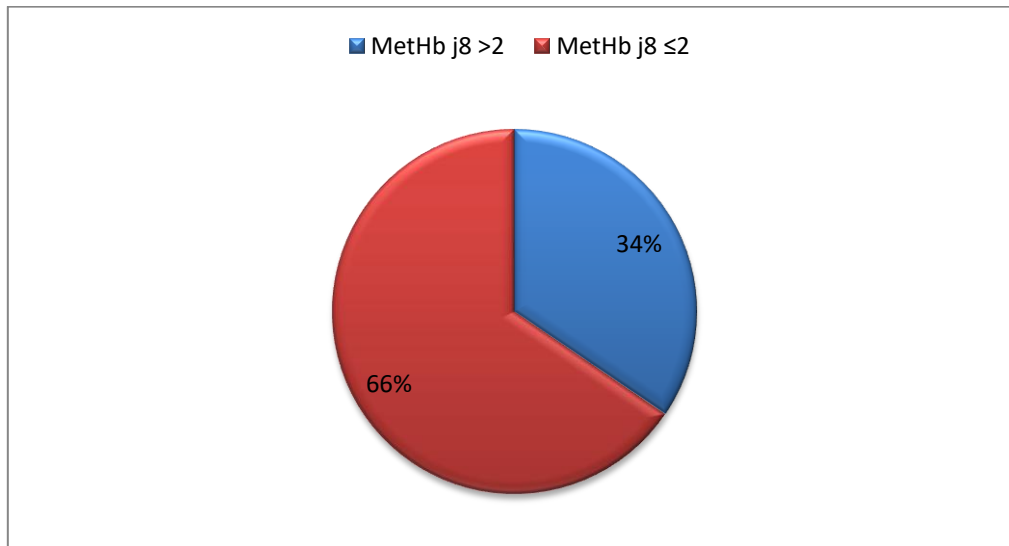


Figure 17.Répartition des patients selon le taux de la MetHb j8.

-Après 15 jours de traitement par la dapsons, 52%(12patients) des patients ont présenté un taux de MetHb \leq 2% et 48%(11patients) ont présenté un taux de MetHb $>$ 2% (Figure 18).

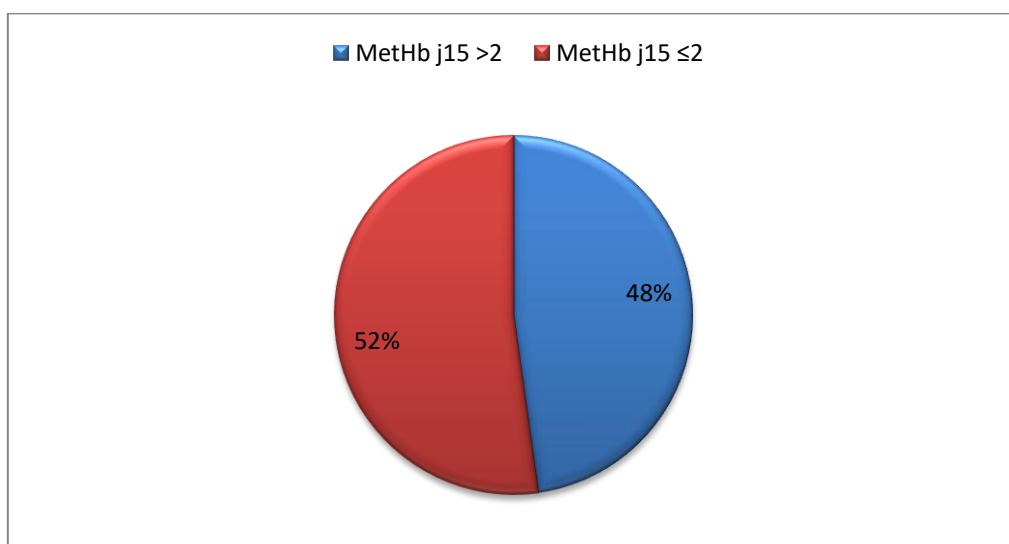


Figure 18.Répartition des patients selon le taux de la MetHb j15.

➤ **Selon le sexe des patients :**

Lors du 8^{ème} jour de traitement, la MetHb était supérieur à 2% chez 03 des hommes et 07 des femmes, et lors du 15^{ème} jour, elle était >2% chez 04 hommes et 07 femmes (Tableau XVI).

Tableau XVI: Répartition des patients selon le développement d'une MetHb supérieure à 2% et leur sexe.

Période	Nombre	Sexe masculin	Sexe féminin	<i>p</i>
J08	10	30%(03patients)	70%(07patients)	0,713
J15	11	36%(04patients)	64%(07patients)	0,554

p: niveau de signification.

➤ **Selon l'âge des patients :**

Lors du 8^{ème} jour de traitement, la MetHb dépassait les 2 % chez 03 patients âgés de 0 à 20 ans, un patient âgé de 20 à 40 ans, 03 patients âgés de 40 à 60 ans et 03 patients de plus de 60 ans. Tandis qu'au 15^{ème} jour de dosage, elle était supérieure à 2 % chez 04 patients de 0 à 20 ans, 05 patients de 40 à 60 ans et 02 patients de plus de 60 ans. (Tableau XVII).

Tableau XVII: Répartition des patients selon le développement d'une MetHb supérieure à 2% et leurs âges.

Période	Nombre	[0-20[[20-40[[40-60[Plus de 60ans	<i>p</i>
J08	10	30%(03patients)	10%(01patient)	30%(03patients)	30%(03patients)	0,895
J15	11	36%(04patients)	0%	46%(05patients)	18%(02patients)	0,187

p: niveau de signification.

➤ **Selon la dose :**

Lors du 8^{ème} jour de traitement, la MetHb était supérieur a 2% chez 06 patients pour la dose de 50mg/j et 04 patients pour la dose de 100mg/j et chez 05 patients pour la dose de 50mg/j et 04 patients pour la dose de 100mg/j lors du 15ème jour de dosage (Tableau XVIII).

Tableau XVIII: Répartition des patients selon le développement d'une MetHb supérieure à 2% et la dose prise.

Période	Nombre	50mg/j	100mg/j	<i>p</i>
J08	10	60%(06patients)	40%(04patients)	0,648
J15	09	55,55%(05patients)	44,44%(04patients)	0,055

p: niveau de signification.

III.1.3.5 Répartition des patients selon le développement d'une anémie :

Cinquante-trois pour cent des patients avaient développé une anémie après prise de la dapsone (Figure 19)

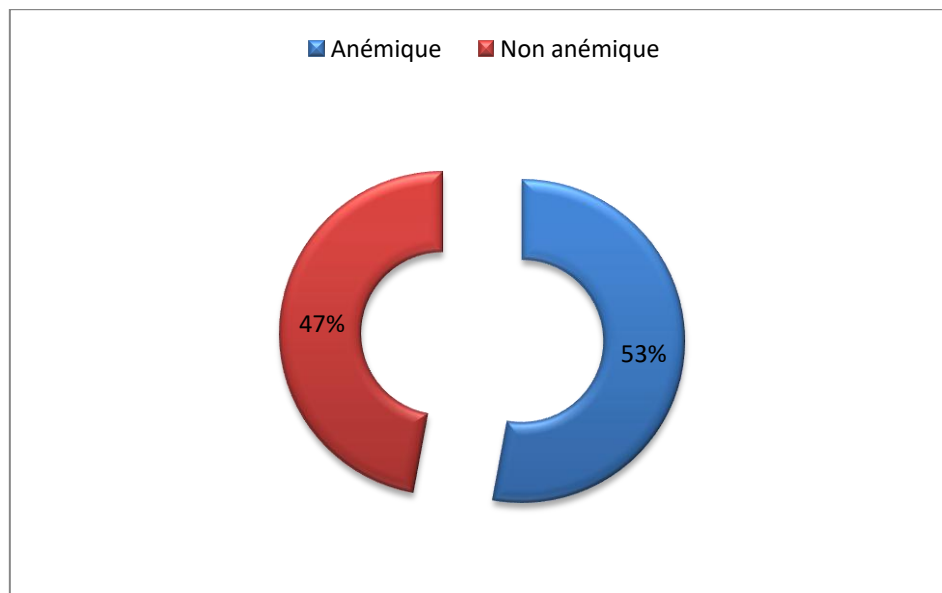


Figure 19. Répartition des patients selon le développement d'une anémie.

➤ **Par rapport à la dose :**

Huit patients étaient anémique parmi eux 05 patients prenaient la dose 50mg/j et 03 patients consommait 100mg/j (Tableau XIX).

Tableau XIX: Relation entre le développement d'une anémie et la dose prise.

Statut	Nombre	50mg/j	100mg/j	<i>p</i>
Anémique	08	62,5%(05patients)	37,5%(03patients)	0,714

p: niveau de signification.

➤ **Par rapport à la MetHb supérieure à 2 :**

Quatre patients présentaient une anémie lors du 8^{ème} jour de traitement et 04/07 présentait une anémie lors du 15^{ème} jour de traitement (Tableau XX).

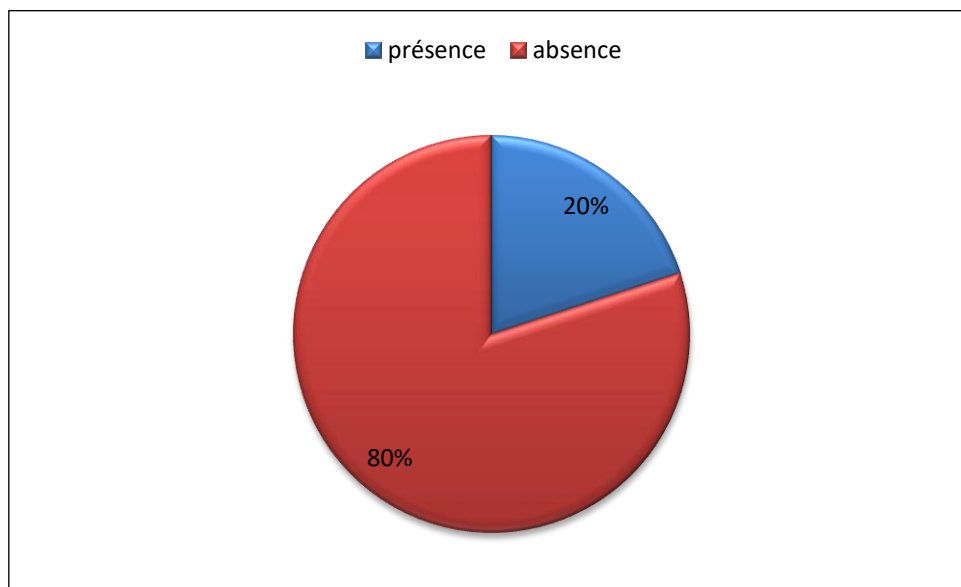
Tableau XX: Relation entre le développement d'une anémie et la MetHb supérieure à 2%.

Période	Nombre	Anémique	<i>p</i>
J08	06	67%(04patients)	0,398
J15	07	57%(04patients)	0,303

p: niveau de signification.

III.1.3.6 Répartition selon le développement de signes cliniques de toxicité :

Sept patients (20%) parmi 35, ont développé des signes cliniques de toxicité (Figure20).

**Figure 20.**Répartition des patients selon le développement des signes cliniques de toxicité.

➤ **Selon le sexe :**

Deux patients parmi les personnes qui ont développé des signes cliniques de toxicité été des hommes et 05 patients étaient des femmes (Tableau XXI).

Tableau XXI : Répartition des patients selon le développement des signes de toxicité par rapport au sexe.

Patients	Sexe masculin	Sexe féminin	<i>p</i>
07	02 (28,57%)	05 (71,43%)	0,722

p: niveau de signification.

➤ **Selon l'âge :**

Deux patients âgés de 0 à 20 ans ont présenté des signes de toxicité, tandis que quatre patients âgés de 40 à 60 ans et un patient de plus de 60 ans ont également manifesté ces signes (Tableau XXII).

Tableau XXII : Répartition des patients selon le développement des signes de toxicité par rapport à leur âge.

Patients	[0-20[[20-40[[40-60[Plus de 60ans	<i>p</i>
07	02 (28,57%)	0	04 (57,14%)	01 (14,29%)	0,351

p: niveau de signification.

➤ **Selon la dose :**

Un patient a présenté des signes cliniques de toxicité à une dose de 25mg/j ,04 patients à la dose de 50mg/j et 02 patients à la dose de 100mg/j (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Répartition des patients selon le développement des signes de toxicité par rapport à la dose.

patients	25mg/j	50mg/j	100mg/j	<i>p</i>
07	01 (14,29%)	04 (57,14%)	02 (28,57%)	0,827

p: niveau de signification.

IV. Discussion :

L'objectif principal de notre étude était le suivi thérapeutique biologique des patients sous la dapsonsone.

Pour ce faire, nous avons fait une étude transversale observationnelle a visé analytique sur une population de 35 patients (7patients de la wilaya de Tlemcen, 28patients de la wilaya d'Oran).

Le rassemblement de la population au niveau de la wilaya de Tlemcen était insuffisant ce qui nous a poussé à faire recoure a des patients au niveau de la wilaya d'Oran.

Plus de la moitié de notre échantillon était des femmes (66%), tandis que les hommes représentaient (34%). L'âge moyen était de 45,71 ans, avec une prédominance dans la tranche d'âge de 40 à 60 ans (34,3%), suivie par la tranche d'âge de plus de 60 ans, avec un pourcentage de (31,4%). Les enfants de 0 à 20 ans représentaient (22,9%) de l'échantillon. De nombreuses études ont examiné la prévalence des diverses conditions dermatologiques dans différentes tranches d'âge et ont souvent constaté une augmentation de l'incidence de ces affections avec l'âge adulte (38,39).

La plus part des demandes de dosage de la méthémoglobulinémie sont parvenues du service de dermatologie (97%) vu que la dapsonsone est plus fréquemment utilisée dans ce service (40) et le restes était du service d'hématologie (3%).

En effet, La dapsonsone connue également sous le nom de 4,4'-diamino-diphényl sulfone, est un dérivé synthétique des sulfones, dont les propriétés antimicrobiennes sont décrites depuis 1937 et également utilisée en raison de son effet anti-inflammatoire (41,42).C'est un antibiotique utilisé dans des schémas thérapeutiques multi drogues et également prescrit pour une gamme de conditions, y compris des affections dermatologiques et non dermatologiques et approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement de la lèpre et de la dermatite herpétiforme (43). la DDS est aussi prescrite pour un large éventail

de dermatoses ainsi que pour la prévention contre malaria and *Pneumocystis jiroveci* malgré que ces indication n'ont pas été approuvée par la FDA (44,45).

Les pathologies les plus fréquentes dans notre échantillon sont la Dermatites IgA Linéaire (25,7%) suivi par la dermatite herpétiforme (22,9%) puis le prurigo et pemphigus superficiel avec des taux respectifs de (11,4%). Il convient aussi de souligner que la dapsonne peut entraîner des effets secondaires, et que son utilisation thérapeutique est liée à un risque de méthémoglobinémie (46,47).

Plus que la moitié de notre échantillon recevait une dose de 50mg/j (63%) et (28%) pour la dose de 100mg/j en revanche la dose de 25mg/j était prescrite seulement à 03 personnes et qui représentait (9%) de l'échantillon. La posologie de prescription de la DDS est en fonction de l'indication thérapeutique (annexe1). Certains spécialistes recommandent de débiter le traitement par une dose initiale faible de 25 mg par jour, puis d'augmenter progressivement la posologie. D'autres experts suggèrent qu'une dose de départ de 100 mg par jour peut être administrée directement. Cependant, il est conseillé d'accroître les doses au-delà de 100 mg par jour de manière progressive, tout en surveillant attentivement les éventuels effets secondaires (10,12,15).

Le suivi biologique des patients mis sous la dapsonne était basé sur le dosage de la méthémoglobinémie. Ce dosage a été effectué par une méthode de référence qui est la méthode d'Evelyn-Malloy (26,35,48), cette dernière a été modifiée par Dr.SAADI dans son étude (49).étant donné que tous le matériel, l'équipement et les réactifs nécessaires étaient disponibles dans notre laboratoire ,contrairement à la méthode automatisée qui n'est pas encore disponible dans nos hôpitaux a cause de son cout très élevé et ne permet pas la distinction de la MetHb, du bleu de méthylène administré comme antidote (35).

Selon la littérature, il est recommandé que les patients doivent subir des examens cliniques avant et au cours du traitement incluant la dose prise, le rythme d'administration, les symptômes observés ,le régime alimentaire et des examens biologiques incluant une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme (FNS avec réticulocytes) (22) , la surveillance

de la fonction hépatique (ASAT ;ALAT) et la fonction rénale (urée, créatinine) (1,10). Dans notre étude La quasi-totalité des bilans initiaux de nos patients ont été sans particularités, tandis qu'après le début de traitement nous avons trouvé 3 Patients avec un bilan hépatique anormal et un patient avec un bilan rénal anormal.

Les résultats de la partie sur l'alimentation associée à la prise de la dapsonne n'ont pas été pris en compte, car ils étaient subjectifs. Néanmoins, une étude a montré que la prise en charge des patients traités par la DDS peut être améliorée par l'association d'une substance inhibitrice de la méthémoglobine. En effet, la méthémoglobine est réduite par l'ajout de curcumine avant la prise de la dapsonne par une action antioxydante significative(49).

On a dosé la metHb avant le début de traitement chez 31 Patients, le taux moyen était de $0,76\% \pm 0,52\%$ avec un minimum de 0,14% et un maximum de 1,99%, une valeur qui se situe dans les normes de la MetHb(< 2%) (25) , produite en réponse au stress oxydatif et réduite physiologiquement par l'activation des systèmes de réduction (50,51).

A coté de dosage la MetHb j0, nous avons vérifié le statut de la G6PD chez nos patients, la totalité étaient non déficitaires, en utilisant la méthode de Brewer (une approche qualitative) également connue sous le nom de test de réduction de la MetHb (MRT) qui offre une option pratique et économique. Bien qu'elle nécessite un certain temps, elle peut être particulièrement adapté au dépistage de masse car plusieurs échantillons peuvent être testés simultanément (52) .

On a adopté la méthode modifiée par Dr.SAADI dont le temps d'incubation a été réduit de trois heures à une heure et demi, mais elle a déduit ultérieurement que certains cas déficitaires nécessitent un temps plus long qu'une heure et demi pour que la couleur brune apparaisse correctement (49).

La mesure peut être effectuée par autres manières. Les approches quantitatives, telles que la spectrophotométrie en UV et le dosage cytochimique, fournissent des évaluations précises de cette activité et permettent de classifier le déficit en sévère ou intermédiaire. Bien que ces tests soient praticables dans les environnements hospitaliers et en laboratoire, leur utilisation

systematique sur le terrain est limitée en raison des besoins en chaîne du froid, des équipements spécialisés et du personnels qualifiés, ou de leur coût prohibitif (53,54).

Le déficit en G6PD est l'un des troubles génétiques les plus courants dans le monde, avec environ 400 millions de personnes dans le monde portant une mutation du gène G6PD qui provoque un déficit de l'enzyme (55).

Bien que l'hémolyse d'origine médicamenteuse soit considérée comme la conséquence clinique indésirable la plus courante du déficit en G6PD(55). Une étude récente comparant l'innocuité de deux schémas thérapeutiques différents pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* a montré que les patients présentant un déficit en G6PD et recevant de la dapsonne avaient des valeurs d'hématocrite significativement plus faibles en raison d'une réaction hémolytique à la dapsonne(56).

L'administration de la DDS aux patients déficitaires en G6PD a créé un débat entre des auteurs qui n'ont pas trouvé aucune objection à l'utilisation de ce médicament (57,58), et d'autres qui mentionnent la DDS comme contre indication en cas de déficit en G6PD (22,59), c'est pour ça qu'on a préféré de considérer la DDS comme contre indication en cas de déficit en G6PD et de vérifier le statut déficitaire chez nos patients pour faire pousser les médecins à demander ce dosage avant la prescription de ce médicament.

Plusieurs protocoles sont recommandés pour l'évaluation du taux de la MetHb chez les patients sous la dapsonne, certains d'entre eux se concentrent sur le dosage à j0 et j8 de traitement, puis un autre dosage en cas d'apparition de signes cliniques, cela est justifié par la possibilité de détecter la metHb à 48 h après le début de traitement par la DDS, et elle arrive à son maximum entre le 5^{ème} et 8^{ème} j de la 1^{ère} prise de la DDS(12,15), une autre source préconise la surveillance de la MetHb une fois par semaine pendant le 1^{er} mois puis 1 fois par mois(22), en revanche d'autres chercheurs préfèrent de patienter jusqu'à la stabilité de la MetHb à l'état d'équilibre qui est normalement après 15 jours de début de traitement pour effectuer le dosage. ce dernier doit être refait en cas de changement de posologie, l'association d'autres médicaments ou l'apparition des signes de toxicité(1). Dans notre étude nous avons choisi le 2^{ème} protocole étant donné c'est une surveillance stricte et régulière qui nous permet de bien suivre la progression du taux de cet effet indésirable.

Au 8^{ème} jour du traitement, seulement 27 patients ont fait le suivi du traitement, le taux moyen de la MetHb était de 1,60 % \pm 1,04 %, avec un minimum de 0,25 % et un maximum de 3,30 %, se qui présente une augmentation significative entre le j0 et le j8 ($p=0,002$). Néanmoins, on a observé une augmentation non significative au 15^{ème} jour du traitement avec une moyenne de 2,00 % \pm 1,53% avec un minimum de 0,33 % et un maximum de 5,23 % ($p=0,117$) , ces résultats sont cohérents avec la littérature qui montre que la metHb arrive a son taux maximum au bout du 5^{ème} et le 8^{ème} jour depuis le début de traitement(12,15) , et ils renforcent l'idée que la consommation de la dapsone a long terme conduit a une réponse de système de réduction par l'augmentation de l'activité de NADPH-réductase(10) .

Dans une étude faite en Algérie ,un suivi a été mené sur 82 patients traités par la DDS a trouvé une augmentation significative de la MetHb entre J0 et le J8 du traitement ($p<0,05$)et une stabilité de taux de la MetHb au 15^{ème} j du traitement ($p >0,05$)(49) ,ce qui concorde avec nos résultats .

Une autre étude rétrospective sur 174 patients faite en brésil a révélé une corrélation négative significative entre la MetHb et la durée de traitement($r= -0,34$ $p<0,001$) (60), cette corrélation n'est pas forte car le coefficient de corrélation ne se rapproche pas de l'unité .

Selon à la littérature ,de nombreux xénobiotiques peuvent causer l'élévation du taux de MetHb dans le sang soit ceux qui peuvent directement oxyder l'hémoglobine, soit ceux qui nécessitent une activation métabolique en une espèce oxydante(51) parmi eux La dapsone qui a représenté le plus grand nombre de cas ($n = 58$) parmi 138 patients qui avaient un taux de MetHb $>2\%$, avec un pic moyen de 7,6 % (extrêmes : 2,1 % – 34,1 %) dans une étude réalisée après la collecte Les données de co-oxymétrie recueillies dans deux hôpitaux universitaires en USA Sur un total de 5 248 tests de co-oxymétrie effectués sur 28 mois sur 1 267 patients(61) .

la même chose pour une autre étude faite en Corée du sud sur 34 patients en comparant la MetHb induite par la dapsone par rapport a d'autres agents toxiques, ou la DDS a été incriminée dans 44% des cas (62).

En outre, nous avons observé qu'il n'y a pas de différence significative dans les taux de méthémoglobinémie entre les patients sous une dose de 50 mg/j et ceux sous une dose de 100 mg/j au 8^{ème} jour ($p=0,062$). Cependant, cette différence devient significative au 15^{ème} jour ($p=0,035$). De plus, la relation entre une méthémoglobinémie $>2\%$ et la dose de dapone (50 mg/j et 100 mg/j) n'est pas significative, que ce soit au 8^{ème} jour ($p=0,648$) ou au 15^{ème} jour ($p=0,055$). Ces résultats ne confirment donc pas l'hypothèse que la méthémoglobinémie est un effet indésirable qui augmente avec la dose de dapone et qui peut devenir vite un problème à une dose $>200\text{mg/j}$ (16,17,63,64).

Cependant, il existe un débat scientifique concernant la posologie de la dapone et la méthémoglobinémie (65). Une étude faite en USA sur 167 patients a montré qu'une plus grande proportion de patients initialement traités avec une dose de dapone inférieure de 20 % à la dose cible de 2 mg/kg/j (46,6 % contre 12,5 % ; $P = 0,001$) n'a pas développé de méthémoglobinémie. À l'inverse, une proportion plus élevée de patients traités avec une dose de dapone dépassant de 20 % la dose cible de 2 mg/kg/j (12,5 % contre 3,1 % ; $P = 0,043$) ont développé une méthémoglobinémie(66).

Cependant une autre étude qui était faite en Algérie sur des patients traité par la dapone sur un échantillon de 82 patients ont conclu qu'il n'y'avait aucune relation entre la dose et la méthémoglobinémie (j8 $p=0,066$ et j15 $p=0,339$)(49).

Sept patients pour lesquels la posologie a été modifiée. Pour les 6 premiers patients la dose de la DDS a été augmentée de 50mg/j à 100mg/j et on a remarqué que chez 4 patients la méthémoglobinémie a augmenté en augmentant la dose par contre chez les deux autres patients la méthémoglobinémie a diminué. Pour le 7^{ème} patient pour lequel la dose de DDS a été diminuée de 100 mg/j à 50 mg/j la méthémoglobinémie est passée de 2,74% à un taux de 1,45%. Et cela ne confirme pas le fait que la MetHb soit dose-dépendante ou pas.

Selon nos résultat, la majorité des patients (75%) n'avaient pas développé une MetHb $>2\%$. A la fois au 8^{ème} jour de traitement 34% et 48% lors du 15^{ème} jour de traitement. En fait, peu d'étude ont été faite sur une série de patients sur le survenue de la méthémoglobinémie

induite par la DDS(67).dans une étude sur une série de 15 greffés recevant de la DDS a 100mg/j pour la prophylaxie de P.CARINII, une MetHb>2% a été remarque chez 5 patients avec un taux moyen de 7,2%(68) .dans une autre étude chez des adultes souffrant de crises partielles résistantes aux antiepileptique sur l'efficacité de la DDS a 100mg/j réalisée sur une période de 12 semaine , 50% des participants avaient développé une MetHb>2%(69).

Nous avons remarqué a travers nos résultats qu'il n'y'a aucune relation significative entre le taux de la MetHb>2% et le sexe que se soit lors du 8^{ème} jour ($p=0,713$) avec 03 patients du sexe masculin et 07 patients du sexe féminin ou le 15^{ème} jour ($p=0,554$) avec 04 patients du sexe masculin et 07 patients du sexe féminin , et cela rejoint une étude faite en brésil qui a conclu qu'il n'y avait aucune corrélation significative entre les concentrations de la dapsonne et les niveaux de MetHb, que ce soit chez les hommes ou les femmes, avec des coefficients de corrélation de 0,3419 pour les hommes et de 0,355 pour les femmes (70),dans l'ensemble Il n'y a pas de preuve concluante dans la littérature médicale que le sexe (masculin ou féminin) joue un rôle significatif dans la susceptibilité à la méthémoglobinémie induite par la dapsonne. Cependant, les réponses individuelles aux médicaments peuvent varier, et il est possible que d'autres facteurs liés au sexe (comme des différences hormonales ou métaboliques) puissent jouer un rôle.

On ce qui concerne la MetHb>2% et l'âge des patients , on pas trouvé une relation significative (j8 ; $p=0,895$ et j15 ; $p=0,187$). Des études ont examiné la relation entre les deux , indiquent bien que l'âge ne soit pas un facteur de risque direct, mais les enfants et les personnes âgées nécessitent une attention particulière en raison de leur sensibilité accrue aux effets secondaires des médicaments comme la dapsonne(66,71).

Selon notre résultats , Lors du 8^{ème} jour de traitement, la MetHb était supérieur a 2% chez 06 patients pour la dose de 50mg/j et 04 patients pour la dose de 100mg/j avec un $p=0,648$ et chez 05 patients pour la dose de 50mg/j et 04 patients pour la dose de 100mg/j lors du 15^{ème} jour de dosage avec $p=0.055$ ce qui montre qu'il n'y a aucune relation entre le développement d'une MetHb>2% et la dose de la DDS. Et cela concorde avec une étude faite en Algérie sur

82 patients ou le survenue de la MetHb>2% n'était pas forcément lié a la dose de la DDS (J8 ; p=0,626 et J15 ;p=0,089)(49).

Il est à noter que La méthémoglobinémie acquise n'est pas rare chez les enfants. Il a été décrit plus souvent dans les pays où l'eau et les aliments contiennent une teneur élevée en nitrates et nitrites(72,73) aussi chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons pendant des épisodes de diarrhée aiguë généralement causés par Escherichia coli entéropathogène classique, associés à une acidose métabolique(74,75) et dans des endroits où la lèpre est très répandue, en raison de l'utilisation élevée de dapson(76,77).

Dans notre échantillon, on avait 3 enfants âgés de 04-09 et 11 ans qui prenaient la dapson a une dose de 25mg/j et que 2/3 ont développé une MetHb>2% et 2 patients âgés de 12 et 10ans qui prenaient la dose de 50mg/j dont l'un d'entre eux a développé une MetHb>2%.

Dans une étude rétrospective observationnelle faite en Colombo chez un groupe d'enfant la DDS a été commencée à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour, arrondi à la concentration de comprimés la plus proche. L'essai de la dapson a été administré pendant au moins 6 mois. La dapson a été poursuivie pendant un certain temps. Parmi Les principaux effets secondaires observés étaient la méthémoglobinémie (78).ce qui confirme que la dapson peut causer les même effets secondaires chez les enfants tous comme les adultes(79).

Dans une autre étude faite en Rio De Janeiro sur 17 enfants âgés entre 1 et 13ans ont été admit à l'urgence après 1 a 72h d'ingestion de la DDS. Dans cette étude, ils n'ont observé aucune corrélation apparente avec la quantité de dapson ingérée et le taux de la MetHb>2%(80).

Aucun enfant étudié n'avait moins de 6 mois que se soit dans notre étude ou les autres études cités vu que ce groupe d'âge a plus le risque de développer une méthémoglobinémie en raison de la faible activité de la méthémoglobine réductase NADH-érythrocytes.(52, 55,56).

La dapson peut entraîner divers effets secondaires, dont l'un des plus graves est l'anémie hémolytique(43). Cette dernière se caractérise par la destruction prématurée des globules

rouges, ce qui réduit leur nombre dans le sang. L'anémie hémolytique peut provoquer des symptômes tels que la fatigue, la pâleur, l'essoufflement et une accélération du rythme cardiaque(81,82).

Dans notre étude le FNS n'a pas été réalisé chez tous les patients, on avait 16/35 patients et parmi eux 08 patients (soit 50%) ont développé une anémie après prise du traitement alors qu'ils avaient un taux d'hémoglobine normal avant la consommation de la DDS.

En effet, Une anémie hémolytique (AH) associée à des lésions oxydatives est bien documentée chez les patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et traités par la dapsoné. Cependant, Il existe peu de données concernant l'AH avec une activité enzymatique G6PD normale(83,84) et Puisque tous les patients inclus dans notre étude n'avaient pas de déficience en G6PD (les patients déficients en G6PD ayant été exclus), l'apparition d'une anémie chez eux est attribuée à la prise de la dapsoné.

Dans une étude rétrospective sur des patients ayant subi une transplantation cardiaque (n=36) avaient reçu de la DDS le plus souvent à la dose de 100mg/j, cette étude consistait à voir le développement d'une anémie lors de la prise initial de la dapsoné, de l'arrêt et la reprise de la dapsoné qui est revenue positive avec un $p < 0,001$, chez ces patients sachant que tous les patients avaient un taux d'hémoglobine normal et étaient non déficitaire à la G6PD(85). Des résultats similaires ont été rapportés par une étude rétrospective sur 147 patients traités contre la PTI de l'année 2011 jusqu'à l'année 2017 qui prenaient la dapsoné cette étude consistait aussi à voir l'apparition d'une anémie suite à la DDS ($p=0,04$)(86).

La dapsoné peut provoquer une anémie 3 à 4 semaines après la première prise, et cet effet est dose-dépendant(1,87). En général, de tels effets secondaires graves ne se produisent pas lorsque la dose est inférieure à 100 mg/j, mais surviennent lorsqu'elle dépasse les 200 mg/j. (88,89). Aucun de nos patients n'a consommé plus de 100 mg/j, mais pourtant, certains ont développé une anémie à cette dose (03patients), ainsi que chez ceux qui prenaient 50 mg/j (05 patients). Cependant, nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'apparition de l'anémie et la dose administrée ($p = 0,714$).

En parlant de la relation entre les personnes qui ont une MetHb > 2% et une anémie ; le niveau de signification est non significatif que se soit pour le 8^{ème} ou le 15^{ème} jour avec un $p=0,393$ et $p=0,303$ respectivement. En effet, les agents produisant la méthémoglobémie peuvent également produire une hémolyse induite par les oxydants et donc une combinaison de méthémoglobémie et d'anémie hémolytique peut survenir(90). La coexistence entre les deux était bien documentée chez les patients présentant un défaut de la G6PD, en revanche lorsque les niveaux sont normaux, l'agression doit être suffisamment élevée pour saturer la capacité de réduction de l'oxydation cellulaire et endommager les globules rouges. Cela est couramment observé après une surdose de médicaments très oxydatifs tels que la dapsone (91).

Dans notre étude 20% de notre population ont développé des signes cliniques de toxicité à savoir vertige , essoufflement , céphalée ,asthénie , paresthésie , nausée , vomissement , frisson , tachycardie , ictère et cyanose parmi eux trois avaient une méthémoglobémie supérieure à 2% (2,99% ; 5,23% ; 2,74%) pour les autres le taux de MetHb était dans les normes ($\leq 2\%$). Et il est à noter que certains patients avaient un taux >2% et n'ont développé aucun symptôme.

Dans la littérature, les patients atteints de méthémoglobémie peuvent présenter divers symptômes en fonction de la quantité de méthémoglobémie (92), et que les concentrations de méthémoglobine inférieures à 15 % ne causent généralement aucun symptôme (93).

Dans notre étude ce n'était pas le cas et cela ne concorde pas forcément avec la littérature vu qu'une patiente âgée de 45 ans souffrant d'EIB traitée par la DDS a commencé son traitement à 50mg/j puis le médecin lui a augmenté la dose et est arrivé à 100mg/j suite à son évolution par rapport à sa pathologie , après 8 jours par la dernière dose ; la patiente a développé des symptômes de toxicité (Vertige ; tachycardie ; cyanose) avec un taux de MetHb = 2,99% ce qui a amené le médecin à lui arrêter le traitement.

Une autre patiente âgée de 65 ans traitée contre Erythème Induré de Bazin, après 8 jours de traitement ; la MetHb a commencé d'augmenter au fil du temps arrivant jusqu'à 6,98% après un mois de traitement où la dose était de 100mg/j et n'a développée aucun symptôme.

Et une autre patiente âgée de 52 ans après un mois de consommation de DDS à une dose de 50 mg/j suite à une dermatite herpétiforme avait un taux de MetHb=0,33% et avait montré des signes de toxicité (vertige ; céphalée ; asthénie). A mentionner que toutes les patientes avaient un taux normale de méthémoglobininémie avant prise de la DDS (1,11% ; 1,72%; 0,52%) sans prise d'aucun autre élément pouvant provoquer la MetHb.

ce qui montre que l'apparition de ces symptômes n'est pas seulement influencée par le taux de la MetHb mais par la comorbidité (94) . De plus, en raison de la variabilité individuelle du métabolisme ; tous les patients ne développent pas de signe de toxicité de la méthémoglobininémie après exposition (32). Cependant dans notre cas les patients ne présentaient pas de comorbidité qui pouvait influencer sur le taux de la MetHb et l'apparition des symptômes peut être expliquer par les variations interindividuelles.

en comparant avec un autre cas âgé de 92ans qui a été hospitalisé pour une dyspnée juste après une semaine de la prise de la dapsonne avait une saturation de 88% et un taux de MetHb=4,7% (94). Alors que selon la littérature seuls les patients avec des niveaux de méthémoglobine dépassent les 20% qui présentent toujours des symptômes (95). Tout comme dans un cas ou une femme de 28 ans a été présentée aux urgences pour une détresse respiratoire aiguë hypoxique, une dyspnée progressive, plusieurs épisodes de syncope, une saturation en oxygène de 80-85% et une cyanose Suite à une MetHb était de 21,6% qui était due à la prise de la dapsonne prescrite pour traiter sa dermatite herpétiforme. La posologie de la dapsonne avait été augmentée de 50 à 100 mg/j(96).

D'après nos résultats, la majorité des patients manifestant des signes de toxicité étaient des femmes, représentant 71,43 % (5 sur 7 patients), tandis que les hommes représentaient 28,57 % (2 sur 7 patients). Cependant, aucune relation significative entre le sexe et l'apparition des symptômes n'a été observée ($p=0,722$). Cette absence de relation pourrait s'expliquer par la taille réduite de notre échantillon.

Par ailleurs , les patients âgés de 40 à 60 ans ont développé le plus des signes de toxicité suivi de deux patients âgés de 0 à 20 ans alors qu'un seul patient âgé de plus de 60 ans a également

manifesté ces signes mais on n'a pas trouvé aucune relation entre l'âge des patients et l'apparition de ses symptômes ($p=0,351$).

Aucune étude spécifique n'a examiné la relation entre le sexe et le développement de signes de toxicité, ni entre ces signes et l'âge des patients.

Parmi nos patients, un a présenté des signes cliniques de toxicité à une dose de 25 mg/jour, 4 patients à la dose de 50 mg/jour, et 2 patients à la dose de 100 mg/jour. Cependant, aucune relation significative entre la dose et les signes de toxicité n'a été observée, avec un p-valeur de 0,827.

Il n'existe pas d'étude qui démontre directement la corrélation entre la dose et l'apparition de ces symptômes. Cependant, la méthémoglobinémie est généralement observée à des doses élevées de dapsonne (97,98), mais peut également se manifester à des doses thérapeutiques(34).et que les symptômes de la méthémoglobinémie surviennent à des taux de méthémoglobine supérieurs à 15 %, mais peuvent également se produire à des taux inférieurs. Ces constatations suggèrent indirectement une possible association entre la dose administrée et l'apparition des symptômes. En outre, la variabilité interindividuelle peut également influencer cette relation.

CONCLUSION

Conclusion :

La dapsonsone est un médicament possédant des propriétés anti inflammatoires et anti bactériennes. Utilisé pour traiter de diverses pathologies, en revanche, son utilisation est limitée par des effets indésirables hématologiques notamment la méthémoglobinémie et l'anémie hémolytique.

Il est crucial de surveiller attentivement le dosage de la méthémoglobinémie par l'application d'un suivi biologique thérapeutique des patients sous la dapsonsone avec la vérification de statut déficitaire en G6PD chez ces patients pour éliminer la possibilité de la présence de l'effet hémolytique causé par ce déficit.

D'après notre étude nous concluons que l'augmentation de taux de la méthémoglobine dans le sang des patients mise sous la DDS est fréquente et qu'il y'a pas une relation directe avec la dose du DDS.

Concernant l'apparition des signes de toxicité ceci est lié soit à la dose soit à la variabilité interindividuelle, en plus, la prévisibilité des signes de toxicité sont compromise en raison de la variété des facteurs qui influent sur la formation de la méthémoglobine.

Finalement, les conclusions de notre étude sont encourageantes et pourraient ouvrir la voie à de nouvelles opportunités de recherche visant à améliorer la tolérance des patients à la dapsonsone.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques :

1. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res.* mars 2014;306(2):103-24.
2. McLeod-Kennedy L, Leach M. Dapsone poisoning. *Blood.* 6 juin 2019;133(23):2551.
3. esahti.dz. Recherche Alphabétique | PharmNet, Encyclopédie des médicaments en Algérie | Propriété Sarl ESAHTI [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmnet-dz.com/alphabet.aspx>
4. Keerty D, Eaton K, Haynes E. Dapsone-Induced Hypoxia. *Cureus.* 22 juill 2020;12(7):e9334.
5. Benyahia A, Tebbal S, Chiboub B. Méthémoglobinémie et surdosage à la Dapsone : Revue de la littérature. 9 déc 2020;69.
6. Wozel G. The Story of Sulfones in Tropical Medicine and Dermatology. *Int J Dermatology.* janv 1989;28(1):17-21.
7. News, Views & Reviews. Repurposing of Drugs for Dermatologic Applications: Five Key Medications [Internet]. JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://jddonline.com/articles/news-views-reviews-repurposing-of-drugs-for-dermatologic-applications-five-key-medications-S1545961614P1413X/>
8. Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone. *Dermatology online journal* [Internet]. 2002 [cité 8 déc 2023];8(1). Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/30m4b5kr>
9. Ruzicka T, Goerz G. Dapsone in the treatment of lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* janv 1981;104(1):53-7.
10. Molinelli E, Paolinelli M, Campanati A, Brisigotti V, Offidani A. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* mai 2019;15(5):367-79.
11. Dapsone. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dapsone&oldid=209152638>
12. Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. [Disulone]. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2004;131(12):1062-73.
13. Abramovits W. Dapsone in Dermatology. In: Yamauchi PS, éditeur. *Biologic and Systemic Agents in Dermatology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 9 mars 2024]. p. 517-24. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-66884-0_44
14. Venkatesan K. Clinical pharmacokinetic considerations in the treatment of patients with leprosy. *Clin Pharmacokinet.* juin 1989;16(6):365-86.
15. Farhi D, Bégon E, Wolkenstein P, Chosidow O. Dapsone (Disulone®) en dermatologie. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie.* 1 mai 2005;2(2):103-17.

16. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. sept 2001;45(3):420-34.
17. Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol*. nov 1993;129(5):507-13.
18. Uetrecht J. Dapsone and sulfapyridine. *Clin Dermatol*. 1989;7(3):111-20.
19. Kazmierowski JA, Ross JE, Peizner DS, Wuepper KD. Dermatitis herpetiformis: effects of sulfones and sulfonamides on neutrophil myeloperoxidase-mediated iodination and cytotoxicity. *J Clin Immunol*. janv 1984;4(1):55-64.
20. Bozeman PM, Learn DB, Thomas EL. Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem Pharmacol*. 4 août 1992;44(3):553-63.
21. Kurien G, Jamil RT, Preuss CV. Dapsone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470552/>
22. El Nemnom P, Baeck M, Dachelet C, Marot L. Maladies bulleuses auto-immunes. *Louvain médical*. 2018;137(11):737.
23. Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Southern Medical Journal*. nov 2011;104(11):757-61.
24. Kaewprayoon W, Suwannasom N, Kloypan C, Steffen A, Xiong Y, Schellenberger E, et al. Determination of Methemoglobin in Hemoglobin Submicron Particles Using NMR Relaxometry. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2020;21(23):8978.
25. Paccor A, Matsuda M, Capurso C, Rizzo E, Larroca MC. [Methemoglobinemia due to Dapsone: a pediatric case report]. *Arch Argent Pediatr*. 1 août 2018;116(4):e612-5.
26. Bellik B, Derghal K, Sancho J, Rhaoui A, Cailliez M, Denance AM, et al. A propos d'un cas de méthémoglobinémie grave suite à une intoxication volontaire par une teinture de chaussures. *Ann Toxicol Anal*. 2001;13(2):88-93.
27. ResearchGate [Internet]. [cité 4 févr 2024]. SCHEME 2. Difference between hemoglobin and methemoglobin: the iron... | Download Scientific Diagram. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/SCHEME-2-Difference-between-hemoglobin-and-methemoglobin-the-iron-atom-of-the_fig6_248945113
28. Kedar PS, Gupta V, Warang P, Chiddarwar A, Madkaikar M. Novel mutation (R192C) in CYB5R3 gene causing NADH-cytochrome b5 reductase deficiency in eight Indian patients associated with autosomal recessive congenital methemoglobinemia type-I. *Hematology*. sept 2018;23(8):567-73.
29. Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. Methemoglobinemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 3 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537317/>
30. Percy MJ, Lappin TR. Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome b(5) reductase deficiency. *Br J Haematol*. mai 2008;141(3):298-308.

31. Picca A, Ruthford M, Ghanim MT, Sims M, Kanter J. Diagnosis of Hemoglobin M Disease in a Toddler Presenting With Hypoxemia and Hemolysis. *Clin Pediatr (Phila)*. oct 2019;58(11-12):1345-8.
32. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med*. nov 1999;34(5):646-56.
33. Vu S, Iams A, Blomkalns A. Neutropenia, Hypoxia, and the Complexities of Emergency Medicine: A Case of Dapsone-Induced Methemoglobinemia. *J Emerg Med*. avr 2019;56(4):e47-9.
34. Barclay JA, Ziemba SE, Ibrahim RB. Dapsone-Induced Methemoglobinemia: a Primer for Clinicians. *Ann Pharmacother*. sept 2011;45(9):1103-15.
35. Zamoum R, Kaddour S. Méthémoglobinémie et surdosage à la Dapsone: Revue de la littérature. *Batna Journal Of Medical Sciences*. :167.
36. Canning J, Levine M. Case Files of the Medical Toxicology Fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: Methemoglobinemia Following Dapsone Exposure. *J Med Toxicol*. juin 2011;7(2):139-46.
37. Réduction de la méthémoglobine en hémoglobine. ATP : Adénosine... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Reduction-de-la-methemoglobine-en-hemoglobine-ATP-Adenosine-triphosphate-G-6-PD_fig2_340463717/actions?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6Ii9kaXJlY3QiLCJwYXVhcnQjoiX2RpcmVjdCJ9fQ#reference
38. Orenstein LAV, Nelson MM, Wolner Z, Laugesen MJ, Wang Z, Patzer RE, et al. Differences in Outpatient Dermatology Encounter Work Relative Value Units and Net Payments by Patient Race, Sex, and Age. *JAMA Dermatol*. 1 avr 2021;157(4):406-12.
39. Supapannachart KJ, Wolner Z, Miller AE, Comstock JR, Di M, Lawley LP, et al. Comparison of Work Relative Value Units for Outpatient Pediatric and Adult Dermatology Encounters. *JAMA Dermatol*. 1 nov 2022;158(11):1300-3.
40. Mahmood N, Khan MU, Haq IUL, Jelani FA, Tariq A. A case of DAPSONE INDUCED METHEMOGLOBINEMIA. *J of Pharm Policy and Pract*. déc 2019;12(1):22.
41. Diaz-Ruiz A, Nader-Kawachi J, Calderón-Estrella F, Mata-Bermudez A, Alvarez-Mejia L, Ríos C. Dapsone, More than an Effective Neuro and Cytoprotective Drug. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(1):194-210.
42. Sago J, Hall RP. Dapsone. *Dermatol Ther*. déc 2002;15(4):340-51.
43. Kurien G, Jamil RT, Preuss CV. Dapsone. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470552/>
44. Liang SE, Hoffmann R, Peterson E, Soter NA. Use of Dapsone in the Treatment of Chronic Idiopathic and Autoimmune Urticaria. *JAMA Dermatol*. 1 janv 2019;155(1):90-5.
45. Ramos FS, Ferreira FR, Rabay FM de O, Lira ML de A. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: response to dapsone monotherapy. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):730-2.

46. Kabir H, Lakshmanan R, Gopinath S, Bhonagiri D. Dapsone-induced methemoglobinemia—A case report. *Clinical Case Reports*. mai 2021;9(5):e04054.
47. Tingle MD, Coleman MD, Park BK. An investigation of the role of metabolism in dapsone-induced methaemoglobinaemia using a two compartment in vitro test system. *Br J Clin Pharmacol*. déc 1990;30(6):829-38.
48. Burgat-Sacaze V, Brun P, Godfrain JC. CONDITIONS DU DOSAGE DE LA MÉTHÉMOGLOBINE EN TOXICOLOGIE VÉTÉRINAIRE. *Annales de Recherches Vétérinaires*. 1981;12(1):93-7.
49. SAADI FZ. Evaluation de l'effet de la curcumine dans la prévention de l'hémato-toxicité par la dapsone chez le rat. 2023.
50. Coleman MD, Coleman NA. Drug-Induced Methaemoglobinaemia Treatment Issues: Drug Safety. juin 1996;14(6):394-405.
51. McNulty R, Kuchi N, Xu E, Gunja N. Food-induced methemoglobinemia: A systematic review. *Journal of Food Science*. 2022;87(4):1423-48.
52. Sharma U, Mishra S, Gautam N, Gupta BK. Qualitative and quantitative assay of glucose 6 phosphate dehydrogenase in patients attending tertiary care center. *BMC Res Notes*. 22 juin 2020;13:298.
53. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? - ScienceDirect [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1624069308000522>
54. Dépistage du déficit en G6PD pour une utilisation sans risque de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à P. vivax ou P. ovale : note d'orientation [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/258603>
55. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf*. 1 sept 2010;33(9):713-26.
56. Fanello CI, Karema C, Avellino P, Bancone G, Uwimana A, Lee SJ, et al. High Risk of Severe Anaemia after Chlorproguanil-Dapsone+Artesunate Antimalarial Treatment in Patients with G6PD (A-) Deficiency. *PLoS One*. 29 déc 2008;3(12):e4031.
57. Lichtman M, Beutler E, Kipps T, al. *Williams hematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
58. Kliegman R, Behrman R, Jenson H, al. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia (PA); 2007.
59. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, al. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGrawHill; 2008.
60. Carrazza MZ, Carrazza FR, Oga S. Clinical and laboratory parameters in dapsone acute intoxication. *Rev Saude Publica*. août 2000;34(4):396-401.

61. Acquired Methemoglobinemia: A Retrospective Series of 138 Ca... : Medicine [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2004/09000/Acquired_MethemoglobinemiaA_Retrospective_Series.1.aspx
62. Kim YJ, Sohn CH, Ryoo SM, Ahn S, Seo DW, Lee YS, et al. Difference of the clinical course and outcome between dapsone-induced methemoglobinemia and other toxic-agent-induced methemoglobinemia. *Clinical Toxicology*. 8 août 2016;54(7):581-4.
63. Khan Suheb M, Naaz F, Anderson TK, McClanahan A. A Case of Cyanosis With Saturation Gap: Dapsone-Induced Methemoglobinemia. *Cureus*. nov 2022;14(11):e31684.
64. Renoux E, Gras C, Aubry P. Les effets secondaires de la dapsone. A propos d'un cas d'hépatite à la disulone. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 août 1986;16(8):496-500.
65. Lewis JS, Jacobs ZG. Subtle case of dapsone-induced methaemoglobinaemia. *BMJ Case Rep*. 24 août 2020;13(8):e235403.
66. Esbenshade AJ, Ho RH, Shintani A, Zhao Z, Smith LA, Friedman DL. Dapsone-induced methemoglobinemia: a dose-related occurrence? *Cancer*. 1 août 2011;117(15):3485-92.
67. Zosel A, Rychter K, Leikin JB. Dapsone-induced methemoglobinemia: case report and literature review. *Am J Ther*. 2007;14(6):585-7.
68. Lee I, Barton TD, Goral S, Doyle AM, Bloom RD, Chojnowski D, et al. Complications related to dapsone use for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. nov 2005;5(11):2791-5.
69. López-Gómez M, Corona T, Diaz-Ruiz A, Ríos C. Safety and tolerability of dapsone for the treatment of patients with drug-resistant, partial-onset seizures: an open-label trial. *Neurol Sci*. déc 2011;32(6):1063-7.
70. Vieira JLF, Riveira JGB, Martins A de NS, Silva JP da, Salgado CG. Methemoglobinemia and dapsone levels in patients with leprosy. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(3):319-21.
71. Jacob G, Schorr M, Moist LM. Methemoglobinemia in a 28-year-old woman treated with dapsone. *CMAJ*. 8 août 2022;194(30):E1062-5.
72. Comly HH. Landmark article Sept 8, 1945: Cyanosis in infants caused by nitrates in well-water. By Hunter H. Comly. *JAMA*. 22 mai 1987;257(20):2788-92.
73. Fernicola NAGG de. Metahemoglobinemia infantil causada por nitratos. Nitrate-induced methemoglobinemia in children [Internet]. s.d. [cité 19 mai 2024]; Disponible sur: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/17754>
74. Pollack ES, Pollack CV. Incidence of subclinical methemoglobinemia in infants with diarrhea. *Ann Emerg Med*. oct 1994;24(4):652-6.
75. Yano SS, Danish EH, Hsia YE. Transient methemoglobinemia with acidosis in infants. *J Pediatr*. mars 1982;100(3):415-8.
76. Nair PM, Philip E. Accidental dapsone poisoning in children. *Ann Trop Paediatr*. déc 1984;4(4):241-2.

77. Kumar A, Antony TJ, Kurein KM, Taneja LN, Mohan M, Anand NK. Exchange transfusion for Dapsone poisoning. *Indian Pediatr.* août 1988;25(8):798-800.
78. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J Thromb Haemost.* nov 2013;11(11):1946-53.
79. Khera S, Pramanik SK, Yanamandra U, Mishra K, Kapoor R, Das S. Dapsone: An Old but Effective Therapy in Pediatric Refractory Immune Thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* oct 2020;36(4):690-4.
80. Bucarechi F, Miglioli L, Baracat EC, Madureira PR, De Capitani EM, Vieira RJ. Acute dapsone exposure and methemoglobinemia in children: treatment with multiple doses of activated charcoal with or without the administration of methylene blue. *J Pediatr (Rio J).* 2000;76(4):290-4.
81. Selwyn JG. Haemolytic anaemia. *Postgrad Med J.* févr 1954;30(340):81-4.
82. Scheckel CJ, Go RS. Autoimmune Hemolytic Anemia: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* avr 2022;36(2):315-24.
83. Belfield KD, Tichy EM. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Health Syst Pharm.* 1 févr 2018;75(3):97-104.
84. Rogers LR, Oppelt P, Nayak L. Hemolytic anemia associated with dapsone PCP prophylaxis in GBM patients with normal G6PD activity. *Neuro Oncol.* juin 2020;22(6):892-3.
85. Lor KW, Kransdorf EP, Patel JK, Chang DH, Kobashigawa JA, Kittleson MM. Dapsone-Associated Anemia in Heart Transplant Recipients with Normal Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Activity. *J Clin Med.* 28 oct 2022;11(21):6378.
86. Estève C, Samson M, Guilhem A, Nicolas B, Leguy-Seguin V, Berthier S, et al. Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients. *PLoS One.* 30 oct 2017;12(10):e0187296.
87. Hughes WT. Use of dapsone in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a review. *Clin Infect Dis.* juill 1998;27(1):191-204.
88. Zuidema J, Hilbers-Modderman ES, Merkus FW. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(4):299-315.
89. Kobe Y, Setoguchi D, Kitamura N. Dapsone-induced agranulocytosis leading to perianal abscess and death: a case report. *J Med Case Rep.* 16 mars 2011;5:107.
90. Malkarnekar SB, Anjanappa R, Naveen L, Kiran BG. Acute methemoglobinemia with hemolytic anemia following bio-organic plant nutrient compound exposure: Two case reports. *Indian J Crit Care Med.* févr 2014;18(2):115-7.
91. Lopes DV, Lazar Neto F, Marques LC, Lima RBO, Brandão AAGS. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after COVID-19 infection without identifiable eliciting drug: A case-report. *IDCases.* 19 nov 2020;23:e01013.
92. Alagha I, Doman G, Aouthmanyx S. Methemoglobinemia. *J Educ Teach Emerg Med.* oct 2022;7(4):S1-26.

93. McGraw Hill Medical [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Methemoglobin Inducers. Disponible sur: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/Content.aspx?bookId=1163§ionId=65102945>
94. Hayama Y, Imanishi H, Yoshimoto N, Sugawara K, Tsuruta D. A Case of Dapsone-induced Mild Methemoglobinemia with Dyspnea and Cyanosis. *Acta Dermatovenerol Croat.* déc 2020;28(4):249-50.
95. Ivek I, Knotek T, Ivičić T, Rubinić B, Bajlo P, Hamzić J. METHEMOGLOBINEMIA - A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. *Acta Clin Croat.* juin 2022;61(Suppl 1):93-8.
96. Jonkers BRP, Cobanoglu G, Blok EJ, Köbben JJ, van der Helm MW, van Hoof IJ a. M, et al. Symptomatic rebound methaemoglobinaemia after treatment with dapsone. *Neth J Med.* sept 2020;78(5):277-81.
97. Erstad BL. Dapsone-induced methemoglobinemia and hemolytic anemia. *Clin Pharm.* sept 1992;11(9):800-5.
98. Ward KE, McCarthy MW. Dapsone-induced methemoglobinemia. *Ann Pharmacother.* mai 1998;32(5):549-53.
99. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopar_files/HA645Part4v1.pdf
100. Prurigo Pigmentosa - PubMed [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970030/>
101. VIDAL [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Dapsone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dapsone-1177.html>

ANNEXES

Annexes :

Annexe 1. posologie de la dapsons chez l'adulte en fonction de la pathologie (99–101).

Pathologie	Posologie
Lèpre	10mg/j
Dermatite herpétiforme	50mg/j à 300mg/j
Dermatose IgA linéaire	100mg/j à 200mg/j
Erythema elevatum diutinum	100mg/j à 200mg/j
EBA	25mg/j à 300mg/j
PSC	100mg/j
Pemphigus superficiel	50mg/j à 300mg/j
Lupus érythémateux	100mg/j
Acné	50mg/j à 100mg/j
Prurigo pigmentosa	50mg/j à 100mg/j

Annexe 2. Fiche de renseignement des patients sous la dapsonsone

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
DE TLEMCCEN



SERVICE DE TOXICOLOGIE
Année 2023/2024

Fiche de renseignements pour le suivi thérapeutique biologique des patients traités par la DAPSONE

Etablissement de soin :

- Médecin traitant :
- Service demandeur :
- Centre hospitalo-universitaire :

1-Identification du patient :

-Nom :-Prénom :

-Date de naissance : /...../...../...../ ou âge : /...../

-Sexe : Masculin Féminin

-Profession:

-Maladie associée :

2-Traité pour :

Pemphigus Superficiel <input type="checkbox"/>	Prurigo <input type="checkbox"/>	Dermatite Herpétiforme <input type="checkbox"/>	Dermatose A lga Linéaire <input type="checkbox"/>
Purpura Thrombopénique Immunologique <input type="checkbox"/>	Acné <input type="checkbox"/>	Epidermolyse Bulleuse Acquise <input type="checkbox"/>	Autres :..... <input type="checkbox"/>

3-Prise du DAPSONE :

Date de début du traitement	Posologie	Date de la dernière modification	Posologie modifiée
.....

4-Traitements associés :

Médicament	Posologie	Rythme d'administration
.....
.....
.....
.....
.....

5-Examen clinique :

Anorexie	<input type="checkbox"/>	Tachycardie	<input type="checkbox"/>	Augmentation des infections	<input type="checkbox"/>
Nausée	<input type="checkbox"/>	Essoufflement	<input type="checkbox"/>	Saignement de la gencive	<input type="checkbox"/>
vomissement	<input type="checkbox"/>	Asthénie	<input type="checkbox"/>	Engourdissement	<input type="checkbox"/>
Douleur abdominal	<input type="checkbox"/>	Pâleur	<input type="checkbox"/>	Paresthésie	<input type="checkbox"/>
Céphalée	<input type="checkbox"/>	Urine foncée	<input type="checkbox"/>	Douleur ou brûlures des mains et des pieds	<input type="checkbox"/>
Vertige	<input type="checkbox"/>	Cyanose	<input type="checkbox"/>	Eruption cutanée	<input type="checkbox"/>
Nervosité	<input type="checkbox"/>	Fièvre persistante	<input type="checkbox"/>	Changement d'humeur	<input type="checkbox"/>
Difficulté a dormir	<input type="checkbox"/>	Frisson	<input type="checkbox"/>	Autres :.....	<input type="checkbox"/>

6-Examen biologique :

Bilan pré thérapeutique		surveillance
Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>	FNS	Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>
Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>	Plaquettes	Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>
Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>	Réticulocyte	Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>
Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>	Ferréтинemie	Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>
Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>	Créatinine	Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>
Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>	Urée	Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>
Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>	Transaminase	Normal <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/>
.....	G6PD

7-Alimentation associé :

- Curcumine
- Complément alimentaire Vitamine E
- Complément alimentaire Vitamine C

8-Prélèvement et résultat analytique :

Date de prélèvement	Heure de prélèvement	Taux de méthémoglobine
~.....	~.....	~.....

Annexe 3. Tableau recapitulatif des résultats de suivi thérapeutique biologique des patients sous la dapstone

Patient	Région	Sexe	Age (ans)	service	pathologie	Dose init (mg)	Meth j0 (%)	Meth j8 (%)	Meth apres 15 J (%)	Dose mdf (mg)	Dose mdf (%)	Signes cliniques	Hb J0 (g/dl)	Hb prst (g/dl)	Bilan H et R	G6PD
1	Tlemcen	F	62	Derma	PSC	50	0,70	1,80	1,29	NM	NF	RAS	N	N	N	ND
2	Tlemcen	M	04	Derma	DH	25	NF	NF	0,70	NM	NF	RAS	N	N	N	ND
3	Tlemcen	M	80	Derma	DigA L	50	NF	1,45	NF	NM	NF	Vertige éssoufflement paresthésie	N	A	AN	ND
4	Tlemcen	F	53	Derma	PA	100	NF	1,77	NF	NM	NF	Céphalée Vertige Asthénie Paresthésie	N	N	AN	ND
5	Tlemcen	F	54	Derma	EIB	50	1,72	1,76	NF	100	2,99	Vertige tachycardie cyanose	N	A	N	ND
6	Tlemcen	F	65	Derma	EIB	50	1,11	2,08	NF	100	NF	RAS	N	N	N	ND
7	Tlemcen	F	12	Derma	DigA L	50	NF	NF	1,12	NM	NF	Nausée asthénie Céphalée frisson	NF	N	N	ND
8	Oran	F	59	Derma	PS	50	0,50	3,15	NF	100	NF	RAS	N	NF	N	ND
9	Oran	F	45	Derma	PS	50	0,51	NF	0,73	NM	NF	RAS	N	NF	N	ND
10	Oran	M	62	Derma	PC	50	0,40	0,55	4,51	NM	NF	RAS	N	NF	N	ND
11	Oran	F	50	Derma	EED	100	0,83	1,01	NF	NM	NF	RAS	N	NF	N	ND
12	Oran	M	59	Derma	DigA L	100	0,50	NF	2,17	NM	2,24	RAS	NF	NF	N	ND
13	Oran	F	17	Derma	DigA L	50	1,48	NF	0,50	NM	NF	RAS	N	NF	N	ND

14	Oran	F	36	Derma	prurigo	50	1,99	NF	0,56	NM	NF	RAS	A	NF	N	ND
15	Oran	F	52	Derma	DH	50	0,52	1,39	0,33	NM	NF	Lésions crouteuses	NF	NF	N	ND
16	Oran	M	39	Derma	DH	100	0,21	,045	NF	NM	1,45	RAS	N	NF	N	ND
17	Oran	F	36	Derma	DH	50	1,25	2,90	1,58	NM	1,06	RAS	NF	NF	N	ND
18	Oran	M	45	Derma	DigA L	100	0,93	1,56	1,77	NM	NF	RAS	NF	NF	N	ND
19	Oran	F	63	Derma	PS	50	0,46	0,48	NF	NM	NF	RAS	NF	NF	N	ND
20	Oran	F	10	Derma	DigA L	50	0,37	2,32	NF	NM	NF	RAS	NF	NF	N	ND
21	Oran	F	62	Derma	DH	50	0,87	2,30	NF	NM	NF	RAS	N	A	N	ND
22	Oran	F	19	Derma	PA	50	1,69	3,30	3,61	100	NF	RAS	N	A	N	ND
23	Oran	F	61	Derma	PSC	50	0,29	1,06	0,49	NM	NF	RAS	NF	NF	N	ND
24	Oran	F	67	Derma	DH	50	0,14	,29	NF	NM	1,36	RAS	NF	NF	N	ND
25	Oran	M	11	Derma	DH	25	0,93	0,70	5,23	NM	NF	lésion papuleuse ictère	N	A	AN	ND
26	Oran	F	54	Derma	DigA L	100	0,99	0,25	2,74	50	NF	lésion visiculo- crouteuse	N	A	N	ND
27	Oran	F	54	Derma	prurigo	50	0,82	0,48	2,40	100	NF	RAS	N	N	N	ND
28	Oran	M	30	Derma	DH	50	NF	NF	0,57	NM	NF	RAS	N	N	N	ND
29	Oran	M	51	Derma	PS	100	1,90	2,44	NF	NM	NF	RAS	N	A	N	ND
30	Oran	F	09	Derma	DigA L	25	0,62	0,33	2,08	NM	NF	RAS	NF	NF	NF	ND
31	Oran	M	20	Hema	PTI	100	0,35	2,90	2,90	NM	NF	RAS	N	N	N	ND
32	Oran	F	63	Derma	MHH	50	0,25	NF	1,28	NM	NF	RAS	N	A	N	ND
33	Oran	F	59	Derma	DigA L	100	0,24	3,17	5,18	NM	NF	RAS	NF	NF	N	ND
34	Oran	M	65	Derma	prurigo	50	0,31	,41	1,06	100	NF	RAS	NF	NF	N	ND
35	Oran	M	81	Derma	prurigo	100	0,19	3,00	NF	NM	NF	RAS	N	A	N	ND

Dose init: dose initiale ; **Dose mdf:** dose modifiée ; **Meth j8 Dose mdff(%)**:taux de la metHb de j8 après modification de la dose ; **Hb j0 (g/dl)**:Hemoglobine de j0 ; **bilan H et R:** bilan hepatic et renale ; **Hb prst(g/dl)**:taux Hemoglobine present; **derma:** dermatologie;**hema:**hematologie;**NF:** non fait; **NM:**non modifié;**RAS:**rien a signaler;**N:**normal;**A:**anémique;**AN:**anormale;**ND:** non déficitaire;**DigA L:** Dermatose IgA Linéaire ; **PC:** pemphigoïde cicatricielle ; **EED:** Erythème Elevatum Diutinum ; **PA:** maladie de Sneddon-Wilkinson ; **DH:** Dermatite herpétiforme ; **PTI:** Purpura Thrombopénique Immunologique ; **PS:** Pemphigus Superficiel ; **PSC:** Pustulose Sous-Cornée ; **MHH:** Maladie de Hailey-Hailey ; **EIB:** Erythème Induré de Bazin.

Résumé

La dapsonsone (DDS), reconnue pour ses propriétés antibiotiques et anti-inflammatoires, est utilisée pour traiter diverses affections, notamment dermatologiques et hématologiques. Cependant, son utilisation est limitée en raison de ses effets secondaires, tels que la méthémoglobinémie et l'anémie hémolytique. L'objectif principal de notre étude était le suivi thérapeutique biologique des patients sous la dapsonsone. Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale à visée analytique portant sur 35 patients. Le suivi consistait à mesurer la méthémoglobinémie selon la méthode d'Evelyn-Malloy selon le protocole de dosage J0, J8 et J15, tout en vérifiant le statut de la G6PD des patients par la méthode de Brewer. Les résultats ont montré qu'à J0, le taux moyen de méthémoglobinémie était de $0,76\% \pm 0,52\%$, ce taux est passé à $1,60\% \pm 1,04\%$ ($p=0,002$) et de $2,00\% \pm 1,53\%$ ($p=0,117$) à J8 et J15 respectivement. Notre étude a révélé une relation non significative entre la dose administrée et le taux de méthémoglobinémie, 25% des patients présentant un taux de méthémoglobinémie supérieur à 2% avec 20% ayant développé des signes cliniques de toxicité. Cette augmentation du taux de méthémoglobine chez les patients sous dapsonsone souligne l'importance de surveiller attentivement la méthémoglobinémie et de rassurer une bonne collaboration entre médecins et analystes.

Mots-clés : Dapsonsone, méthémoglobinémie, G6PD, dosage, suivi, protocole.

ملخص

الدابسون هو دواء يصنف كمضاد حيوي و مضاد للالتهاب فعال لعلاج عدة أمراض جلدية و كذا أمراض الدم, لكن استخداماته مقيدة لما يسبب من أضرار جانبية مثل ميتهيموغلوبينية الدم وفقر الدم الانحلالي. ومنه فإن الهدف الرئيسي من دراستنا هو المتابعة العلاجية الحيوية للمرضى المعالجين بالدابسون. و هي دراسة ترصدية مقطعية ذات هدف تحليلي أقيمت على خمس و ثلاثين مريضا . تتضمن المتابعة قياس نسبة الميتهيموغلوبيين في الدم بتطبيق تقنية إيفلين-مالوي وفقا للبروتوكول (قبل تناول الدابسون- بعد ثمانية أيام ثم بعد خمسة عشر يوم), مع التحقق من عدم وجود مرض انحلال الدم الفولي لدى هؤلاء المرضى عن طريق تقنية بريور

أظهرت النتائج أن قبل تناول الدواء من طرف مرضانا كانت نسبة الميتهيموغلوبيين في الدم لديهم بمتوسط $0,76\%$ $\pm 0,52\%$ ثم ارتفعت هذه النسبة إلى $1,60\% \pm 1,04\%$ ($p=0,002$) و في اليوم الخامس عشر وصلت إلى $2,00\% \pm 1,53\%$ ($p=0,117$). الدراسة كشفت أيضا عن عدم وجود علاقة بارزة بين الجرعة المأخوذة و نسبة الميتهيموغلوبيين في الدم , وجدنا أيضا أن 25% من عدد المرضى لديهم نسبة ميتهيموغلوبيين أكبر من 2 و 20% منهم ظهرت عليهم أعراض تسمم الدم , هذا الارتفاع في معدل الميتهيموغلوبيين لدى المرضى الذين يتناولون الدابسون يُسلط الضوء على أهمية مراقبة مستوى الأثيموجلوبيين بعناية وتعزيز التعاون الجيد بين الأطباء والمحليلين.

الكلمات المفتاحية: دابسون, الميتهيموغلوبيين في الدم, إنحلال الدم الفولي, متابعة, قياس, بروتوكول

Abstract

Dapsone (DDS) is used to treat a variety of illnesses, including hematological and dermatological ones. It is well-known for its antibacterial and anti-inflammatory qualities. However, because of its adverse consequences, which include hemolytic anemia and methemoglobinemia, its usage is restricted. Our study's primary goal was to monitor dapsone-using patients' biological therapy. 35 patients participated in this cross-sectional observational study, which had analytical objectives. Monitoring included monitoring methemoglobinemia using the Evelyn Malloy technique in accordance with the dosage schedule on D0, D8, and D15 and using the Brewer method to determine each patient's G6PD status. The average methemoglobinemia rate on D0 was $0.76\% \pm 0.52\%$, according to the data. This rate went up to $1.60\% \pm 1.04\%$ ($p=0.002$) on D8 and $2.00\% \pm 1.53\%$ ($p=0.117$) on D15. Additionally, the research found no significant correlation between the dose given and the amount of methemoglobinemia, 25% of the patients having a level of methemoglobinemia greater than 2%. with 20% of them exhibiting clinical indications of toxicity .The rise in methemoglobin levels in dapsone-using patients emphasizes how crucial it is to closely monitor methemoglobinemia and reassure a good collaboration between doctor and analyst.

Keywords: Dapsone, methemoglobinemia, G6PD, dose, monitoring, protocol.