

Méthémoglobine

La méthémoglobine est de l'hémoglobine dans laquelle le fer oxydé passe de l'état ferreux (Fe^{2+}) à l'état ferrique (Fe^{3+}), ce qui le rend inapte au transport de l'oxygène. Au cours du métabolisme normal, il existe dans le sang une faible quantité de méthémoglobine (0,5 à 1 %) qui est réduite au fur et à mesure de sa formation.

Deux principaux systèmes enzymatiques érythrocytaires interviennent dans la réduction de la méthémoglobine physiologiquement produite :

- une méthémoglobine-réductase I ou diaphorase, NADH-dépendante, qui constitue le principal mécanisme de limitation du taux sanguin de méthémoglobine ;
- une méthémoglobine-réductase II, NADPH-dépendante, qui ne joue pas de rôle physiologique mais devient fonctionnelle en présence de composés oxydables tels que le bleu de méthylène, antidote utilisé dans le traitement des méthémoglobinémies acquises.

La méthémoglobine peut également être réduite par l'acide ascorbique et le glutathion réduit.

Le dosage de la méthémoglobine doit être effectué rapidement après le prélèvement (le taux de méthémoglobine diminuant de 10 à 20 % toutes les 8 heures). La technique spectrophotométrique, à l'aide d'un cooxymètre avec mesure simultanée des absorbances à 6 longueurs d'ondes différentes, permet le calcul de la concentration de méthémoglobine après correction des interférences spectrales.

Les valeurs usuelles sont inférieures à 1 % (de l'hémoglobine totale), des taux légèrement supérieurs pouvant être observés chez les fumeurs. Au-delà, les symptômes observés sont d'intensité proportionnelle au taux de méthémoglobine dans le sang :

- la cyanose s'observe à partir de 10 % de méthémoglobine et les signes fonctionnels d'anoxie à partir de 30 % ;
- entre 30 et 50 % de méthémoglobinémie apparaissent léthargie, tachycardie et dyspnée ;
- pour un taux de méthémoglobine supérieur à 50 % de l'hémoglobine totale, on observe une atteinte du système nerveux central et des lésions neurologiques ;
- la mort survient pour des taux de méthémoglobine atteignant 70 à 85 % de l'hémoglobine totale.

La présence dans le sang de méthémoglobine en quantité supérieure à la normale relève de plusieurs étiologies acquises ou héréditaires :

- intoxications, caractérisées par une cyanose aiguë. Les principaux agents responsables sont :
 - certains médicaments oxydants : antipyrine, sulfamides et sulfones, phénacétine, acétanilide, quinine ;
 - des vasodilatateurs à usage détourné, comme les différents « poppers » ;
 - des substances diverses utilisées dans l'industrie tels les polyphénols, les hydrazines, l'aniline, le nitrobenzène ;
 - des agents oxydants (chlorates, nitrites, nitrates) susceptibles d'être apportés par l'alimentation (eau de puits, épinards, engrais, conservateurs). Certains des agents responsables ne sont pas toxiques *in vitro*, mais le deviennent *in vivo* par formation d'un métabolite oxydant : c'est le cas des nitrates réduits en nitrites par la flore microbienne intestinale. Chez le nourrisson, les troubles sont plus graves en raison d'une activité NADH-diaphorase limitée à 50 % de celle de l'adulte.
 - déficit enzymatique congénital, principalement en NADH-diaphorase, qui est transmis génétiquement selon un mode autosomique récessif. Il se caractérise par une cyanose plus ou moins marquée, associée à une polycythémie compensatrice. Il n'y a pas de répartition ethnique particulière. Le taux de méthémoglobine varie de 20 à 45 % chez ces sujets. Les sujets hétérozygotes peuvent être plus sensibles aux agents méthémoglobinisants, surtout dans les premières semaines de la vie. D'autres enzymopathies peuvent être aggravantes en diminuant la formation des composés réducteurs.
- Dans ces deux étiologies, le traitement fait appel au bleu de méthylène (qui rend fonctionnelle la méthémoglobine-réductase II) ou à l'acide ascorbique ;
- hémoglobinoses M, hémoglobinopathies dues à la substitution d'un acide aminé au niveau de la poche de l'hème ou dans son voisinage. Cette mutation entraîne une oxydation permanente du fer de l'hème de la chaîne α ou β mutée, empêchant ainsi l'hémoglobine de jouer son rôle de transporteur d'oxygène. Le mode de transmission est dominant, toutes les races sont touchées. Le taux de méthémoglobine, chez ces sujets, varie de 20 à 40 %. En iso-électrofocalisation, ces hémoglobines M s'individualisent par une bande brun chocolat caractéristique.

Enfin, l'obtention thérapeutique, par administration contrôlée de nitrites, d'un taux significatif de méthémoglobine peut constituer une méthode de lutte contre l'intoxication cyanhydrique. Les cyanures bloquent en effet la chaîne respiratoire en se liant à l'atome de fer

Fe⁺⁺⁺ des cytochromes impliqués dans le transfert des électrons. La transformation d'une fraction de l'hémoglobine du patient en méthémoglobine permet de fixer ces cyanures sur le fer Fe⁺⁺⁺ de celle-ci, détournant les cyanures de la chaîne respiratoire. Leur élimination est possible secondairement, sous forme de thiocyanates, après apport exogène de thiosulfate.

Hémoglobinopathies



Cannon DJ.
Methemoglobin.
Therapeutic Drug Monitoring (AACC) 1991 ; 13 : 3-4.

Faivre-Fiorina B, Caron A, Labrude P, Vigneron C.
Les hémoglobines érythrocytaires, plasmiques et substitutives face aux agents oxydants et réducteurs physiologiques.
Ann Biol Clin 1998 ; 56 : 545-556.