



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 239

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DES SULFHEMOGLOBINEMIES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /

PAR

Madame Ilham BENAÏSSA
Née le 01 Août 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Sulfhémoglobinémie acquise; Cyanose ; Cyanure de potassium;
Spectrophotométrie de masse

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Monsieur Anas JEAÏDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

**Enseignant militaire*

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

**Enseignant militaire*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie

****Enseignant militaire***

Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

****Enseignant militaire***

Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

****Enseignant militaire***

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

****Enseignant militaire***

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

***Enseignant militaire**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

****Enseignant militaire***



Dédicaces



A mes chers parents Monsieur Benaissa Zouhair et Madame Jnioui Asmae

Autant d'expressions aussi éloquentes soient -elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Votre patience sans fin, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Que Dieu le tout puissant, vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.





A ma chère sœur Imane et mon fiancé

*Merci d'être à mes côtés, par votre soutien, votre amour dévoué et votre tendresse
Qu'Allah soit à vos côtés et vous procure la réussite et le bonheur.*

A la mémoire de mon grand-père

*Ton sourire, tes histoires amusantes, tes conseils et tes encouragements resteront
pour toujours gravés dans mon cœur.*

*J'aurais bien aimé que tu soies parmi nous pour qu'ensemble nous partageons ce
bonheur.*

*Puisse Allah te réserver Sa clémence à Sa bien large miséricorde et t'accueillir en
son vaste paradis auprès des prophètes et des saints !*





Dédicasse grand-mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être .

Puisse dieu , le très haut , vous accorde santé , bonheur et longue vie .

A la mémoire de mes grands-parents paternels

J'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie , vous m'avez toujours fait preuve d'amour et d'affection . Que vos âmes reposent en paix





A chaque membre de ma grande famille et de ma belle-famille

Qu'ils trouvent ici l'expression d'un grand amour et d'une gratitude qui si grande qu'elle puisse être, ne sera jamais à la hauteur de leur patience

A mes chers amis tout particulièrement Sarah

Merci pour leurs amours et leurs encouragements, je vous souhaite que du bonheur et de réussite.





Remerciements



A Notre maitre, Présidente de thèse

Madame Le Professeur BENKIRANE Souad

Professeur d'Hématologie Biologique Hôpital Ibn Sina-Rabat

C'est pour moi un grand honneur de vous voir présider cette thèse. Ce travail est une occasion pour moi d'apprécier vos qualités humaines et professionnelles. Je vous remercie infiniment pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.





***A Mon directeur de thèse,
Monsieur Le Professeur MASRAR Azlarab,
Professeur d'Hématologie Biologique Hôpital Ibn Sina-Rabat***

J'ai été touché par la bienveillance et la sympathie avec laquelle vous m'avez accueilli. Veuillez accepter ma profonde gratitude pour l'aide considérable que vous m'avez apporté.





A notre maitre et Juge de thèse

Monsieur Le Professeur DAMI Abdallah

Professeur d'Hématologie Biologique C.T.S- H.M.I.M.V-RABAT

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez accepter ce travail maitre, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.





A notre maitre et Juge de thèse

Monsieur Le Professeur JEALDI Anass

Professeur d'Hématologie Biologique C.T.S- H.M.I.M.V-RABAT

Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez accepter l'expression de mon profond respect et ma reconnaissance.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur





*Liste
des abréviations*

Abréviations

Aa	: Acides aminés
AC	: Anhydrase carbonique
ALA	: Acide amino-levulinique
CHCA	: Acide alpha-cyano-4 hydroxy cinnamique
CO	: Monoxyde de carbone
CO₂	: Dioxyde de carbone
Cy P450	: Cytochrome P450
DDH₂O	: L'eau déminéralisée distillée
DDS	: 4-4'-diaminodiphénylsulfone
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
E. Coli	: Escherichia coli
FK	: fibrose kystique
GABA	: Gamma-amino-butérique
H₂S	: Hydrogène sulfuré
Hb	: Hémoglobine
HbA	: Hémoglobine adulte
HbCO	: Carboxyhémoglobine
HbF	: Hémoglobine fœtale
HbM	: Hémoglobine M
HbO₂	: oxyhémoglobine
HHb	: Désoxyhémoglobine
His	: Histidine
H₂O₂	: Peroxyde d'hydrogène
IR	: Infrarouge
KCN	: Cyanure de potassium

MALDI-TOF -MS	: Spectrométrie de masse à désorption Laser assistée par matrice et à temps de vol
MCR	: Méthémoglobinémie congénitale récessive
Méthb	: Méthémoglobine
NAC	: N-acétyl cystéine
O2	: Oxygène
P50	: Pression partielle d'oxygène pour laquelle la saturation de l'hémoglobine en oxygène est de 50%
PBG	: Porphobilinogène
PBGS	: Porphobilinogène synthase
PCO2	: Pression partielle de gaz carbonique
PO2	: Pression partielle d'oxygène
RHb	: Hémoglobine réduite
SA	: Acide sinapique
Sao2	: Saturation artérielle en oxygène
SH	: Hème-soufre
SO2H	: Dioxyde de soufre
SOH	: Hème- monoxyde de soufre
Spo2	: Saturation pulsée de l'hémoglobine en O2
SulfHb	: Sulfhémoglobine
TFA	: Acide trifluoroacétique
tHb	: Concentration totale en hémoglobine
2-3 DPG	: 2-3 di phosphoglycérate
5-ALA	: Acide 5-aminolevulinique



*Liste
des illustrations*

Liste des figures

Figure 1: Courbe de dissociation de l'Oxyhémoglobine	6
Figure 2: Représentation d'un tétramère d'hémoglobine	11
Figure 3: Schéma de la molécule d'hémoglobine adulte A.	12
Figure 4: structure de l'hème de l'hémoglobine (protoporphyrine (X)) avec à droite, la liaison de l'O ₂ dans l'hème par l'ion Fe ²⁺ chélaté par liaison de coordination entre les cycles pyrroliques de porphyrine et les histidines proximale et distale des chaînes de globine.....	13
Figure 5: Séquence primaire en acides aminés des chaînes α et β de globine.	14
Figure 6: Les différents acides aminés et leurs codes	15
Figure 7: La structure tertiaire d'une sous unité de l'hémoglobine	17
Figure 8: Contacts entre les chaînes d'hémoglobine	18
Figure 9: Représentation de la structure quaternaire de tétramère de l'hémoglobine humaine adulte.....	19
Figure 10: Etapes de la biosynthèse de l'hème	21
Figure 11: Assemblage de l'hémoglobine	22
Figure 12: L'organisation des gènes de globines de la famille α	23
Figure 13: l'organisation des gènes de globines de la famille non α	24
Figure 14: Production des différentes globines chez l'homme dans les semaines précédant et suivant la naissance (Rivière et Sadelain,1997)	26
Figure 15: Réactions biochimiques aboutissant à la formation de sulfhémoglobine...29	
Figure 16: Résultats de l'oxydation de l'hémoglobine.	31
Figure 17: Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine avec déchargement normal démontré par la ligne noire pleine et exemples de décalage vers la gauche qui augmente l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine et réduit le déchargement de l'oxygène vers les tissus (dans le cas de méthémoglobinémie) et de décalage vers la droite qui diminue l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine et augmente le déchargement de l'oxygène vers les tissus (dans la sulfhémoglobinémie)	36

Figure 18: Spectre d'absorption de la sulfhémoglobine	37
Figure 19: Spectres d'absorption optique calculés pour l'oxysulfhémoglobine et la déoxysulfhémoglobine.	38
Figure 20: Photographie illustrant la différence de couleur entre le sang veineux du patient contenant la sulfhémoglobine (à gauche) et une unité de donneur normale (à droite).	42
Figure 21: Modification de la courbe de dissociation de l'oxygène en fonction de la présence de sulfhémoglobinémie ou méthémoglobinémie.	45
Figure 22: structure chimique comparative du flutamide et de l'acétanilide	49
Figure 23: Arbre généalogique d'une famille américaine dont quelques membres ont présenté une cyanose. Seuls deux membres de la famille ci-dessus ont subi un examen spectrophotométrique de leur sang confirmant la présence d'une sulfhémoglobinémie.....	60
Figure 24 : Les pics d'absorption de la méthémoglobine.	65
Figure 25: schéma du système optique des Co-oxymètre	82
Figure 26: le spectromètre de masse MALDI ToF linéaire clinique Shimadzu 8020..	90
Figure 27: Spectres d'absorption d'échantillons d'hémoglobine. Panneau (A) : le patient et un échantillon témoin féminin (F) et masculin (M).	92
Figure 28: Spectres de masse MALDI-ToF du sang lysé du patient montrant l'hème et les adduits de l'hème avant (panneau A) et après la transfusion (panneau B).	93

Liste des tableaux

Tableau I: Profil des hémoglobines normales exprimées au cours de la vie.....	27
Tableau II: Les substances cliniques le plus souvent associées à la sulfhémoglobinémie.....	47
Tableau III: Médicaments et agents susceptibles de provoquer une méthémoglobinémie.....	63
Tableau IV: Comparaison des différents pigments d'hémoglobine.....	67
Tableau V: procédure pour différencier la sulfhémoglobine de la méthémoglobine et de l'hémoglobine M	84
Tableau VI : montrant le pourcentage de l'hème et les adduits sulfatés contenus dans les prélèvements de sang du patient.....	94



Sommaire

Introduction	1
Première partie : Les aspects structuraux et physiopathologiques	3
I. Rappels sur les hémoglobines humaines normales	4
A. Définition	4
B. Fonctions des hémoglobines humaines.....	4
1. Le transport de l’oxygène par l’hémoglobine	4
a. Courbe de dissociation de l’oxyhémoglobine	5
b. Phénomène de coopérativité	7
c. l’affinité de l’hémoglobine pour l’oxygène.....	7
i. La température.....	8
ii. L’effet Haldane	8
iii. L’effet Bohr.....	8
iv. Le rôle du 2-3 di phosphoglycérate (2-3 DPG).....	9
2. Transport du gaz carbonique (CO ₂).....	9
C. Structure des hémoglobines humaine	11
1. Composition de la molécule d’hémoglobine.....	11
2. Structure de l’hème	12
3. Structure de la globine.....	14
a. Structure primaire	14
b. structure secondaire	16
c. Structure tertiaire.....	16
d. Structure quaternaire	18
D. Biosynthèse de l’hémoglobine humaine	19

1. Biosynthèse de la globine	20
2. Biosynthèse de l'hème	20
E. Gènes de l'hémoglobine et types d'hémoglobines normales	23
1. Les gènes de l'hémoglobine	23
a. Les gènes du locus α	23
b. Les gènes du locus β	24
2. Les types d'hémoglobines normales.....	24
II. Les sulfhémoglobinémies	28
A. Définition	28
B. Physiopathologie des sulfhémoglobinémies	28
1. la formation de la sulfhémoglobine	28
2. Le stress oxydant	30
3. sulfhémoglobinémie et transport d'oxygène	32
4. les propriétés physico-chimiques.....	32
5. les propriétés spectrales.....	36
Deuxième partie : Du diagnostic à l'attitude thérapeutique	39
I. Diagnostic des Sulfhémoglobinémies	40
A. Présentation Clinique.....	40
1. La cyanose	43
2. Les signes cardiovasculaires et respiratoires.....	44
3. Les symptômes hématologiques	46
B. Diagnostique étiologique	46
1. Etiologies médicamenteuses.....	47
a. La phénazopyridine	48

b. Flutamide	49
c. Dapsone	50
d. Métopropramide	51
e. Sulfate ferreux	51
f. Thiocolchicoside	52
g. Sulfaméthoxazole	53
2. sulfhémoglobinémie d'origine endogène et facteurs prédisposants	54
a. La constipation chronique et le microbiote intestinal	54
b. Sulfhémoglobinémie secondaire à une infection urinaire à E.Coli	55
c. Sulfhémoglobinémie associée à une <i>Morganella morganii</i> intestinale	56
d. Sulfhémoglobinémie associée à un iléus paralytique sur mucoviscidose ...	58
e. Sulfure d'hydrogène	59
3. Sulfhémoglobinémie congénitale	60
C. La gravité des sulfhémoglobinémies	61
D. Diagnostic différentiel	61
E. Confirmation du diagnostic	68
1. Mesure de l'état d'oxygénation	68
2. Les méthodes spectrophotométriques d'analyse	71
a. l'oxymétrie de pouls	72
b. La Co-oxymétrie	73
F. Diagnostic positif	74
1. la couleur de la sulfhémoglobine	76
2. la gazométrie artérielle	76
3. Les méthodes de spectrophotométrie	77

a. L'oxymétrie de pouls	77
b. La Co-oxymétrie	79
i. Le principe de mesure.....	80
ii. Les différents paramètres mesurés et dérivés	81
iii. Les différents appareils de Co-oxymétrie.....	82
4. Le test au cyanure de potassium KCN	83
5. Spectrométrie de masse à désorption laser assistée par matrice et à temps de vol (MALDI-ToF)	85
a. Application de la spectrométrie de masse à désorption laser assistée par matrice et à ton de vol	85
i. Matériel et méthode	86
i.1. Analyse des globines pour les formes aberrantes et les adduits	87
i.2. Analyse spectrale d'absorption de la lumière visible du sang total du patient	88
i.3. Analyse du sang par spectrométrie de masse MALDI ToF pour détecter les adduits de l'hème	88
ii. Résultat	91
b. Discussion.....	95
6. La focalisation isoélectrique	96
II. L'attitude thérapeutique	97
Conclusion	98
Résumés	101
Références bibliographiques	105



Introduction

La sulfhémoglobinémie est une rare dyshémoglobinémie toujours d'origine toxique ; elle a été signalée *en conjonction* avec l'utilisation de certains médicaments "oxydants", avec l'abus de drogues, avec l'exposition professionnelle à des composés soufrés et avec une exposition environnementale à l'air pollué, ajoutant que La flore intestinale productrice de sulfure a été également impliquée dans son développement. (1) Sa prévalence est rare, en particulier dans la population néonatale. (2)

La sulfhémoglobine est l'un des dérivés de l'hémoglobine les plus anciennement connus. Elle a été décrite pour la première fois par HOPPE-SEYLER en 1863, qui a remarqué que, sous l'effet de l'hydrogène sulfuré (H₂S), l'hémoglobine prenait une couleur verdâtre. Sa structure est le résultat de la fixation directe d'un groupe thiol à l'un des cycles du noyau tétra pyrrolique, formant ainsi une molécule résultant d'une réaction d'addition Irréversible. (3)

Les objectifs recherchés à travers ce travail sont notamment de :

- i. Réaliser une revue des connaissances concernant les hémoglobines humaines normales.
- ii. Rapporter les aspects physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques des sulfhémoglobinémies décrites dans la littérature scientifique.

Première partie :
Les aspects structuraux
et physiopathologiques

I. Rappels sur les hémoglobines humaines normales

A. Définition

L'hémoglobine est le constituant majeur des érythrocytes, c'est une chromoprotéine assurant l'oxygénation tissulaire. Il est maintenu à l'état fonctionnel grâce aux enzymes érythrocytaires. Chaque globule rouge contient de nombreuses molécules d'hémoglobine qui caractérise son aspect moléculaire, et il est responsable de la fonction principale des globules rouges de l'organisme. C'est un hétérotétramère chez tous les vertébrés du monde vivant.

A chaque stade d'évolution de la vie, cette protéine voit son contenu modifié au niveau de la nature des différentes chaînes qu'elle porte. (4)

B. Fonctions des hémoglobines humaines

Les hémoglobines sont les pigments respiratoires, retrouvées dans les hématies des vertébrés, dont la fonction principale est de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus et de faciliter l'élimination du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons.

1. Le transport de l'oxygène par l'hémoglobine

Les globules rouges, constitués pour 33 % de leur poids par l'hémoglobine, sont à l'origine du pouvoir oxyphorique du sang. Ainsi chez l'homme, avec un taux normal de 14 à 15 g/dl d'hémoglobine, la capacité de transport d'un décilitre de sang est d'environ 20 ml d'oxygène. Ce même volume de plasma ne peut transporter sous forme dissoute que 0,5 ml d'oxygène. (5)

L'oxygénation tissulaire ne peut être assurée que si le transporteur peut se saturer en oxygène au niveau des poumons et le libérer efficacement dans le lit capillaire où sa pression partielle reste encore élevée.

Cependant, Il est impératif de pouvoir libérer facilement une fraction importante de cet oxygène au niveau des tissus pour créer un gradient de pression partielle d'oxygène suffisant entre le sang artériel et la mitochondrie, lieu où il sera finalement utilisé par le métabolisme cellulaire.

Ces exigences de la fonction oxyphorique ont pu être satisfaites par le fonctionnement allostérique de la molécule d'hémoglobine et l'effet régulateur des facteurs physicochimiques environnementaux. (6)

a. Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

Chaque atome de fer porte une molécule d'oxygène et comme il y a 4 atomes de fer par molécule d'hémoglobine, il y a 4 molécules d'O₂ ou 8 atomes d'oxygène. (6)

La structure de l'hémoglobine se modifie au cours de la fixation et de la libération de l'oxygène. Selon le modèle allostérique de Monod, Wyman et Changeux, l'hémoglobine existe sous deux formes en équilibre : l'une relâchée ou forme R à forte affinité pour l'oxygène, l'autre contrainte ou forme T, à affinité plus faible. La fixation d'oxygène sur une des sous-unités de la molécule entraîne la transition concertée des autres sous-unités du tétramère vers la forme R.

L'efficacité du transport de l'oxygène peut être mesurée par la courbe d'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (Figure 1).

Cette courbe a une allure sigmoïde en raison du caractère allostérique de l'hémoglobine et de la coopérativité des globines dans la cinétique de fixation de l'oxygène, indiquant que l'oxygène se fixe mieux sur un globule rouge déjà bien oxygéné que sur un globule largement désoxygéné. Inversement, il s'en libère d'autant plus facilement que le globule est peu oxygéné.

Ce phénomène témoigne d'une fixation coopérative :

L'oxygénation d'une sous-unité du tétramère a pour conséquence d'augmenter l'affinité pour l'oxygène des autres sous-unités encore désoxygénées, indiquant une interaction entre les quatre molécules d'hème. (5)
(7)

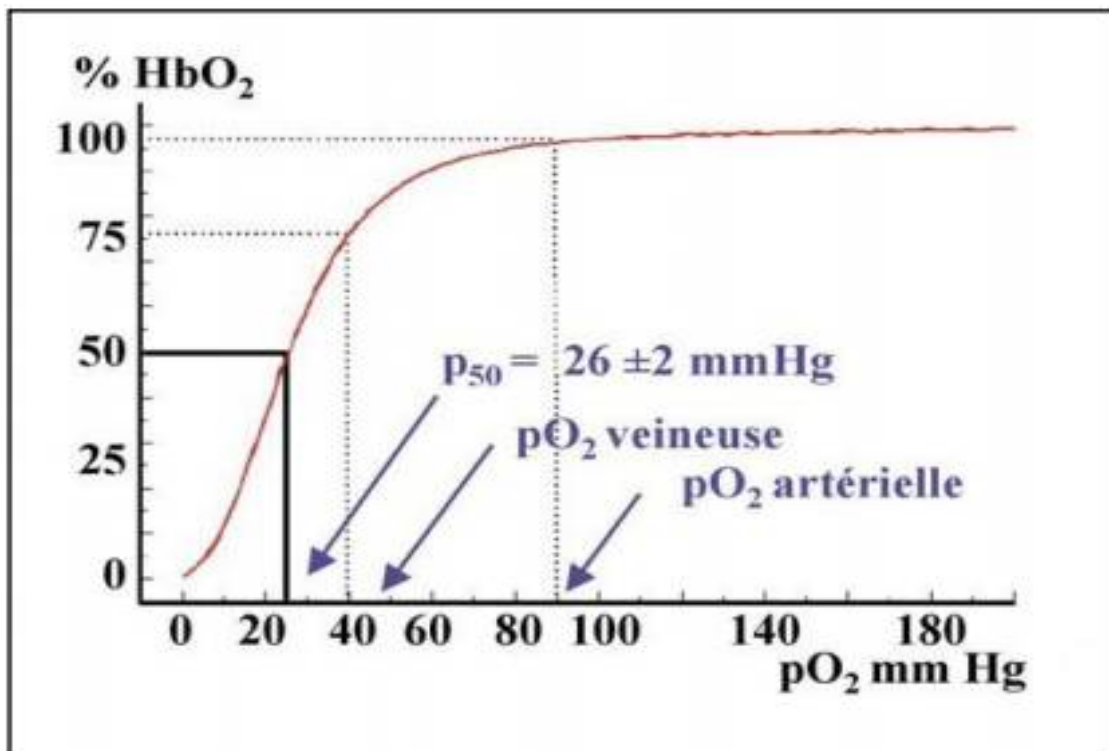


Figure 1: Courbe de dissociation de l'Oxyhémoglobine

Sur cette courbe on définit l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ par la pression de demi-saturation ou P₅₀ (pression partielle d'oxygène d'un mélange contenant 50 % de formes oxygénées et 50 % de formes désoxygénées).

b. Phénomène de coopérativité (8)

Afin de caractériser le phénomène de coopérativité, Hill a émis l'hypothèse d'une association réversible des sous-unités d'hémoglobine et a proposé une équation pour décrire la courbe de dissociation de l'oxygène à partir de la réaction de liaison de l'oxygène à l'hémoglobine : $Hb + nO_2 \rightarrow Hb(O_2)_n$

Equation de Hill :

$$\log \frac{HbO_2}{1 - HbO_2} = n \log pO_2 + Cte$$

Avec :

HbO₂ : fraction de l'hémoglobine saturée en O₂.

n : coefficient d'interaction ou coefficient de Hill ; sa valeur est de 2,3 à 3 dans l'hémoglobine humaine. (8)

-A très basse pO₂ et à pO₂ élevée, toutes les molécules tendent vers une seule même forme moléculaire, soit totalement désoxygénée (T), soit totalement oxygénée (R). (8)

-Aux deux extrémités de la courbe de dissociation il n'y a pas de coopération. L'hypoxie crée des conditions métaboliques qui impliquent une livraison active de l'O₂ aux tissus. (8)

c. l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène

-Un facteur important qui détermine l'efficacité du transport de l'oxygène par le sang est l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

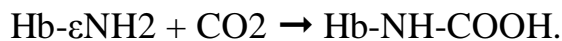
-Cette affinité varie en fonction des conditions environnementales ; certains facteurs influencent la fixation et la dissociation de l'oxygène (O₂), ce sont :

i. La température

L'élévation de la température entraîne la déviation de la courbe vers la droite, d'où en cas de fièvre une meilleure libération de l'oxygène aux tissus. (9)

ii. L'effet Haldane

L'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ est diminuée par le CO₂ qui se lie aux chaînes de globine par carboxylation de résidus lysine (en position ε) :



Cette liaison du dioxyde de carbone (CO₂) diminuant l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂, donc en stabilisant l'état T. (10)

iii. L'effet Bohr

-Les variations de pH sanguin ou de pression partielle en CO₂ provoquent des déplacements des courbes de dissociation de l'O₂ dans le sang. Cet effet a été mis en évidence pour la première fois en 1904 par Bohr, Hasselbach et Krogh, qui ont montré que le CO₂ diminuait l'affinité pour l'oxygène, action essentiellement due à l'abaissement du pH.

-Dans les tissus, le CO₂ libéré diffuse dans le plasma puis dans les globules rouges. Sous l'action de l'anhydrase carbonique, l'acide carbonique se forme selon la réaction : $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_3\text{H}^- + \text{H}^+$, et entraîne une baisse du pH intra érythrocytaire. L'énorme quantité de bicarbonates formée retourne au plasma sous l'action d'une protéine de la membrane érythrocytaire, l'échangeur d'anion érythrocytaire. Dans les poumons, c'est la réaction inverse qui s'effectue.

-L'effet Bohr se résume donc à un effet régulateur de la fonction oxyphorique par le pH. La pression partielle de 40 mmHg dans les tissus est suivie de l'acidose du microenvironnement. A l'inverse, une pression partielle de 100 mmHg au niveau pulmonaire sature l'hémoglobine en O₂. (11)

iv. Le rôle du 2-3 di phosphoglycérate (2-3 DPG)

-Le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG), produit de la glycolyse érythrocytaire (10) dont la concentration intraérythrocytaire est similaire à celle de l'hémoglobine. Il se fixe à l'intérieur d'une poche ménagée entre les deux chaînes bêta de la cavité centrale de l'hémoglobine. Il diminue lui aussi l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ en stabilisant la forme désoxygénée T, donc l'augmentation de la quantité délivrée aux tissus. Il est expulsé lors du processus d'oxygénation et lors de la transition vers la forme R. (9)

-L'hémoglobine Fœtale incapable de fixer le 2,3 DPG a une affinité pour l'oxygène plus élevée que celle de l'hémoglobine Adulte. (5)

-L'augmentation du taux de 2,3 DPG est un mécanisme semi-rapide d'adaptation à des situations anoxiques quelle qu'en soit la cause (séjour en altitude, insuffisance respiratoire, anémie), ainsi que dans les déficits en pyruvate kinase (il y a blocage de la glycolyse et accumulation des métabolites en amont dont le 2-3 DPG). La diminution du 2-3 DPG entraîne une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂, donc la diminution de la quantité libérée aux tissus. (12)

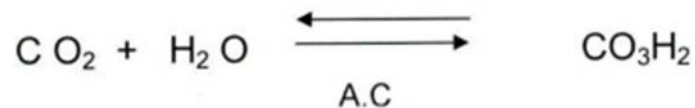
2. Transport du gaz carbonique (CO₂)

L'hémoglobine transporte également le CO₂, qui se lie plus étroitement à la désoxyhémoglobine qu'à l'oxyhémoglobine, de sorte qu'il est absorbé dans les tissus et libéré dans les poumons. (6)

Aux tissus, le CO₂ passe dans le sang par diffusion, 25% reste dans le plasma, dissout et surtout combiné et 75% passe dans le globule rouge.

Une petite partie du CO₂ se combine avec la globine de l'hémoglobine, en formant des groupements carbamylés avec les fonctions amines N-terminales des chaînes α et β de l'Hb formant la carbohémoglobine.

La plus grande partie se transforme en acide carbonique sous l'influence de l'anhydrase carbonique (AC) présente dans le globule rouge selon la réaction suivante :

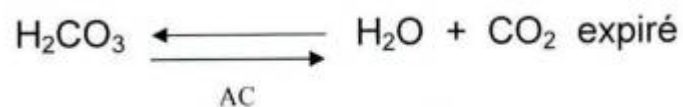


Cet acide carbonique se transforme en bicarbonate qui passe dans le plasma:



Les ions Cl⁻ et H⁺ restent dans le globule rouge, Cl⁻ se fixe à K⁺ et H⁺ sur la globine.

Aux poumons, se produisent les phénomènes inverses : les bicarbonates pénètrent dans les globules rouges pour donner de l'acide carbonique, qui se décompose en dioxyde de carbone et en eau sous l'effet de l'anhydrase carbonique. (13)



C. Structure des hémoglobines humaine

1. Composition de la molécule d'hémoglobine

Les hémoglobines humaines sont des protéines tétramériques d'environ 65 KDa,

Constituées de quatre sous-unités : deux globines alpha et deux globines non-alpha (bêta pour l'hémoglobine adulte A, gamma pour l'hémoglobine fœtale et delta pour l'hémoglobine A2) unies par des liaisons non covalentes. Dans chacune de ces chaînes de globine se trouve un groupement prosthétique appelé hème, constitué d'une protoporphyrine IX et d'un atome de fer divalent qui fixe l'oxygène. Grâce à ses 4 sous unités, une molécule d'hémoglobine peut fixer 4 molécules d'oxygène. (Figure2) (14)

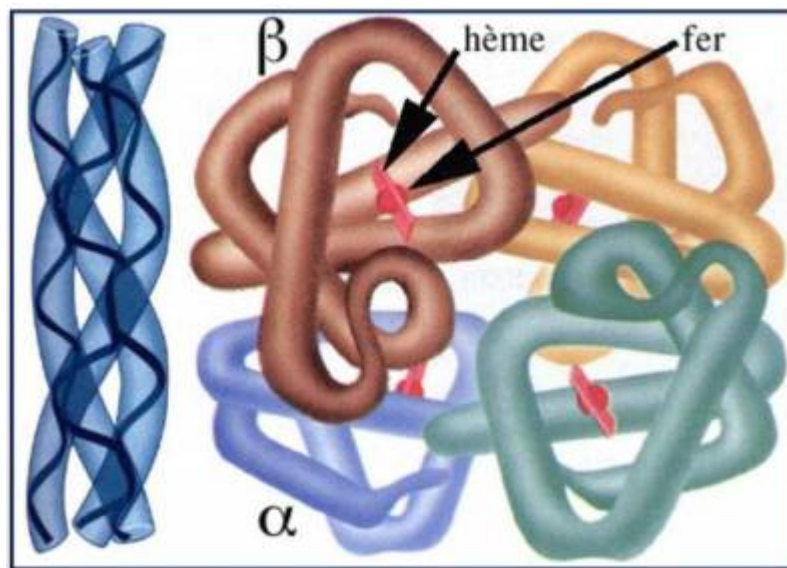


Figure 2: Représentation d'un tétramère d'hémoglobine

Les chaînes de globine sont en contact, au niveau de la cavité centrale, par l'intermédiaire d'une molécule de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) qui stabilise la configuration désoxygénée. (9) (Figure 3)

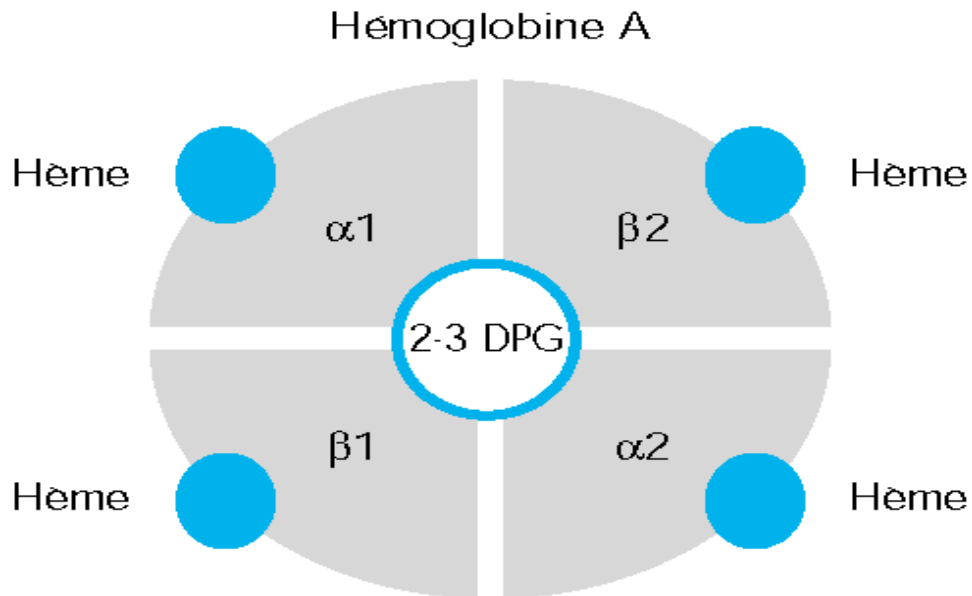


Figure 3: Schéma de la molécule d'hémoglobine adulte A.

2. Structure de l'hème

L'hème, groupement prosthétique de l'hémoglobine, est une molécule plane constituée d'un atome de fer situé au centre d'un noyau tétrapyrrolique qui, par la nature et la disposition de ses groupes latéraux, est une protoporphyrine de type IX. Dans la molécule d'hémoglobine, l'hème est enfoui dans une poche polypeptidique en forme de V, constituée d'un repliement de plusieurs hélices alpha, qui le maintient dans une ambiance réductrice. L'atome de fer situé en son centre est sous forme réduite (Fe^{++}) aussi bien dans l'hémoglobine oxygénée (HbO_2) et la carboxyhémoglobine ($HbCO$) que dans l'hémoglobine désoxygénée (HHb). La forme oxydée (Fe^{+++}) est impropre au transport de l'oxygène.

Dans l'HbO₂, l'atome de fer présente six liaisons de coordination, dont quatre interviennent dans la structure de l'hème liées aux quatre cycles pyrroles de la protoporphyrine IX. La 5^{ème} amarre l'hème à la globine au niveau de l'histidine (His) proximale F8 et la 6^{ème} fixe le ligand oxygène qui se positionne entre l'histidine distale E7 et la valine E 11, Cette liaison est faible et labile.

Dans la désoxyhémoglobine, où aucun ligand n'occupe la face distale de l'hème, le fer est pentacoordonné. Par suite d'une distribution différente des électrons dans les couches périphériques, le volume de cet atome augmente.

Ces changements de taille sont à la base même des mécanismes de modification de configuration de la structure protéique accompagnant la fixation d'oxygène. (5) (Figure 4)

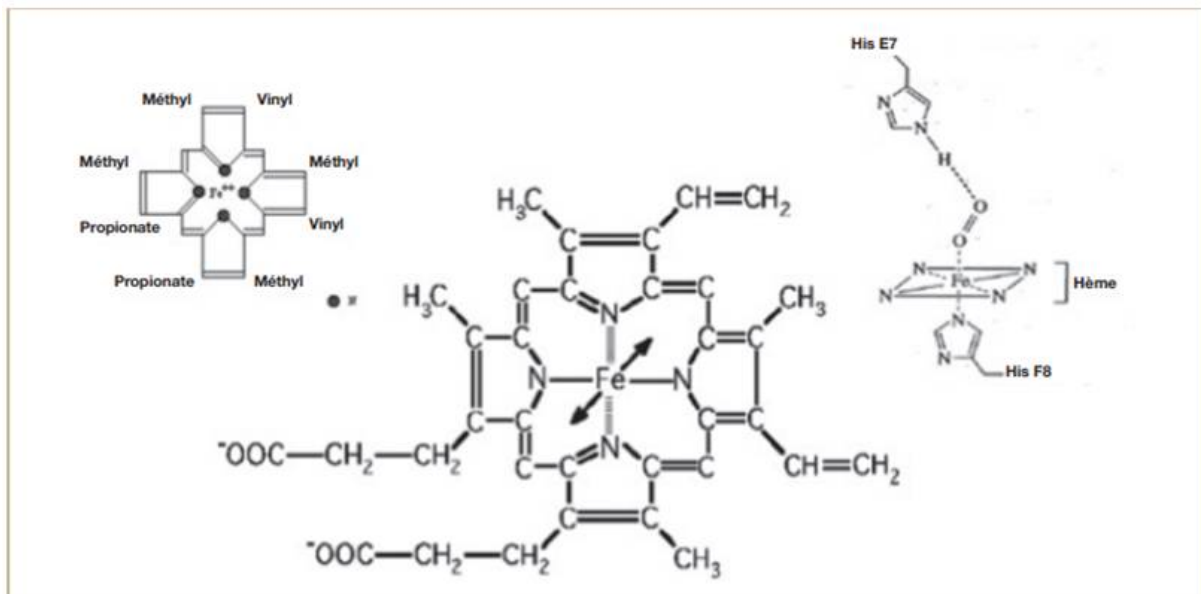


Figure 4: structure de l'hème de l'hémoglobine (protoporphyrine (X)) avec à droite , la liaison de l'O₂ dans l'hème par l'ion Fe 2+ chélaté par liaison de coordination entre les cycles pyrroliques de porphyrine et les histidines proximale et distale des chaînes de globine.

3. Structure de la globine

a. Structure primaire

Il s'agit d'une chaîne polypeptidique dont la nature détermine le type d'Hb. Il existe deux familles de chaînes de globines :

- La famille des chaînes Alpha (α) composée de la chaîne Zeta (ζ) et de la chaîne α , qui possèdent chacune 141 acides aminés (Aa) ;
- et la famille des chaînes non α composée des chaînes Epsilon (ϵ) ; Gamma (γ) ; Béta (β) et Delta (δ). Elles sont constituées de 146 acides aminés. (5)

Chaîne α : V-L-S-P-A-D-K-T-N-V-K-A-A-W-G-K-V-G-A-H-A-G-E-Y-G-A-E-A-L-E-R-M-F-L-S-F-P-T-T-K-T-Y-F-P-H-F-D-L-S-H-G-S-A-Q-V-K-G-H-G-K-K-V-A-D-A-L-T-N-A-V-A-H-F-D-O-M-P-N-A-L-S-A-L-S-D-L-H-A-H-K-L-R-V-D-P-V-N-F-K-L-L-S-H-C-L-L-V-T-L-A-A-H-L-P-A-E-F-T-P-A-V-H-A-S-L-D-K-F-L-A-S-V-S-T-V-L-T-S-K-Y-R

Chaîne β : V-H-L-T-P-E-E-K-S-A-V-T-A-L-W-G-K-V-N-V-D-E-V-G-G-E-A-L-G-R-L-L-V-V-Y-P-W-T-Q-R-F-F-E-S-F-G-D-L-S-T-P-D-A-V-M-G-N-P-K-V-K-A-H-G-K-K-V-L-G-A-F-S-D-G-L-A-H-L-D-N-L-K-G-T-F-A-T-L-S-E-L-H-C-D-K-L-H-V-D-P-E-N-F-R-L-L-G-N-V-L-V-C-V-L-A-H-H-F-G-K-E-F-T-P-P-V-Q-A-A-Y-Q-K-V-V-A-G-V-A-N-A-L-A-H-K-Y-H

Figure 5: Séquence primaire en acides aminés des chaînes α et β de globine.

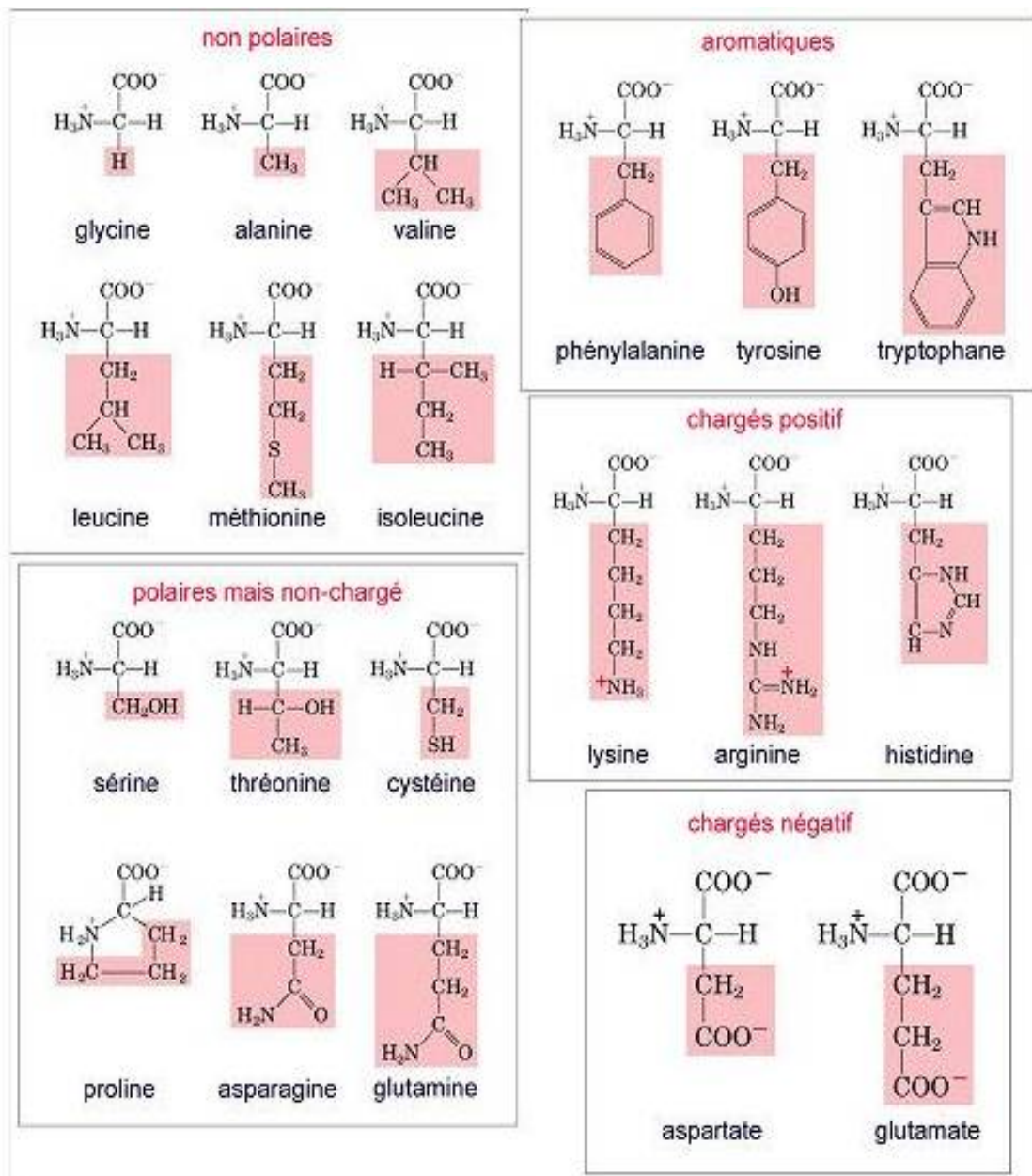


Figure 6: Les différents acides aminés et leurs codes

b. structure secondaire

La structure secondaire résulte de l'enroulement en spirale sur elle-même de la structure primaire pour réaliser une structure hélicoïdale (alternance d'hélices alpha et non-alpha). Dans chaque sous-unité d'Hb, on distingue, en allant de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale, huit segments hélicoïdaux, désignés par une lettre de A à H, et des zones interhélicoïdales portant le nom des deux hélices qui leur sont adjacentes. À l'intérieur de chacun de ces segments, Chaque résidu est désigné par la place qu'il occupe dans une hélice ou par le segment inter hélicoïdal. Les 8 segments hélicoïdaux sont repliés sur eux-mêmes grâce aux segments inter hélicoïdaux.

Cette nomenclature est commune à toutes les hémoglobines, elle permet de comparer point par point la structure des hémoglobines de différentes origines. (5)

c. Structure tertiaire

Dans sa structure tertiaire, la molécule se replie sur elle-même, au niveau des segments non hélicoïdaux, réalisant une structure globulaire compacte ménageant près de sa surface une poche hydrophobe dans laquelle vient se nicher l'hème. (9)

La cavité où est enfouie la molécule d'hème a la forme d'un V dont l'ouverture est partiellement occupée par l'hélice C et le segment CD, le plancher est formé par les hélices B, G et H, et les parois par les hélices E et F. (15)

L'hémoglobine peut être considérée comme une micelle (9), les groupements hydrophiles étant situés à l'extérieur de la sous unité, facilitant les interactions avec le milieu aqueux ambiant, alors que les groupements hydrophobes sont situés à l'intérieur de la molécule, échangeant les uns avec les autres de multiples liaisons responsables ainsi du repliement et de la cohésion de la structure. L'intégrité de la structure des zones internes est fondamentale pour la stabilité de la molécule. (6)

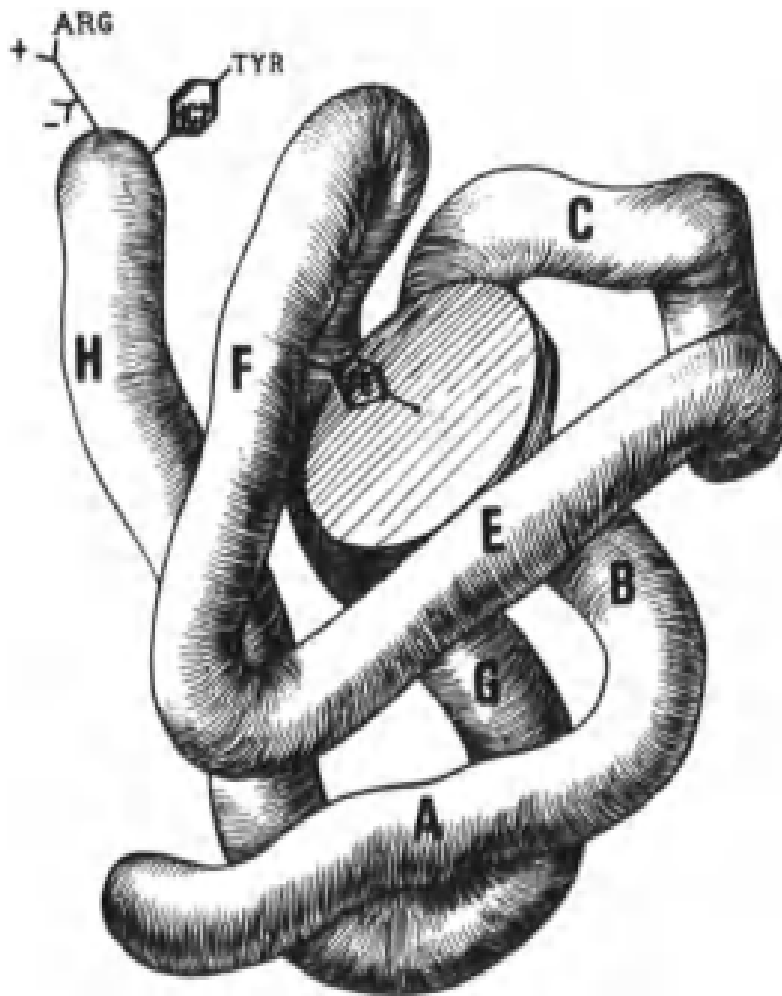


Figure 7: La structure tertiaire d'une sous unité de l'hémoglobine .

L'hème est suspendu entre les hélices E et F de chaque chaîne polypeptidique.

d. Structure quaternaire

La molécule d'hémoglobine montre également une structure quaternaire : Les quatre sous unités s'associent pour former un ensemble ovoïde : la molécule d'hémoglobine. Les contacts entre les chaînes prennent essentiellement place entre les chaînes hétérologues alpha et bêta ; les dimères sont disposés de façon à ce que la sous-unité $\alpha 1$ soit au contact de la sous-unité $\beta 2$ et $\alpha 2$ au contact de $\beta 1$. (5)

La disposition des chaînes est telle que des rapports très intriqués existent entre les chaînes latérales de résidus appartenant aux sous-unités non homologues. (5)

À l'inverse, il n'existe qu'un très petit nombre de contacts entre sous-unités identiques qui sont disposées symétriquement (5), l'extrémité NH₂ de l'une proche de l'extrémité COOH de l'autre et inversement. (6) (15)

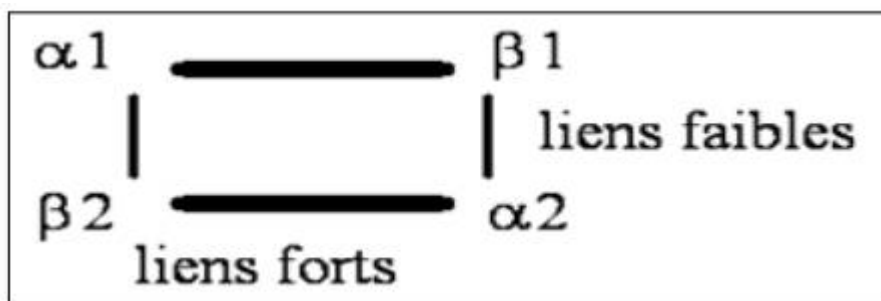


Figure 8: Contacts entre les chaînes d'hémoglobine

Les chaînes α et β sont assemblées entre elles par des liaisons fortes (liaisons $\alpha 1\beta 1$ et $\alpha 2\beta 2$) et par des liaisons faibles (liaisons $\alpha 1\beta 2$ et $\alpha 2\beta 1$), quant aux contacts homologues $\alpha 1\alpha 2$ et $\beta 1\beta 2$, ils sont très faibles, les premières jouant un rôle essentiel dans la stabilité de la molécule et les secondes dans le processus de transition allostérique. (16)

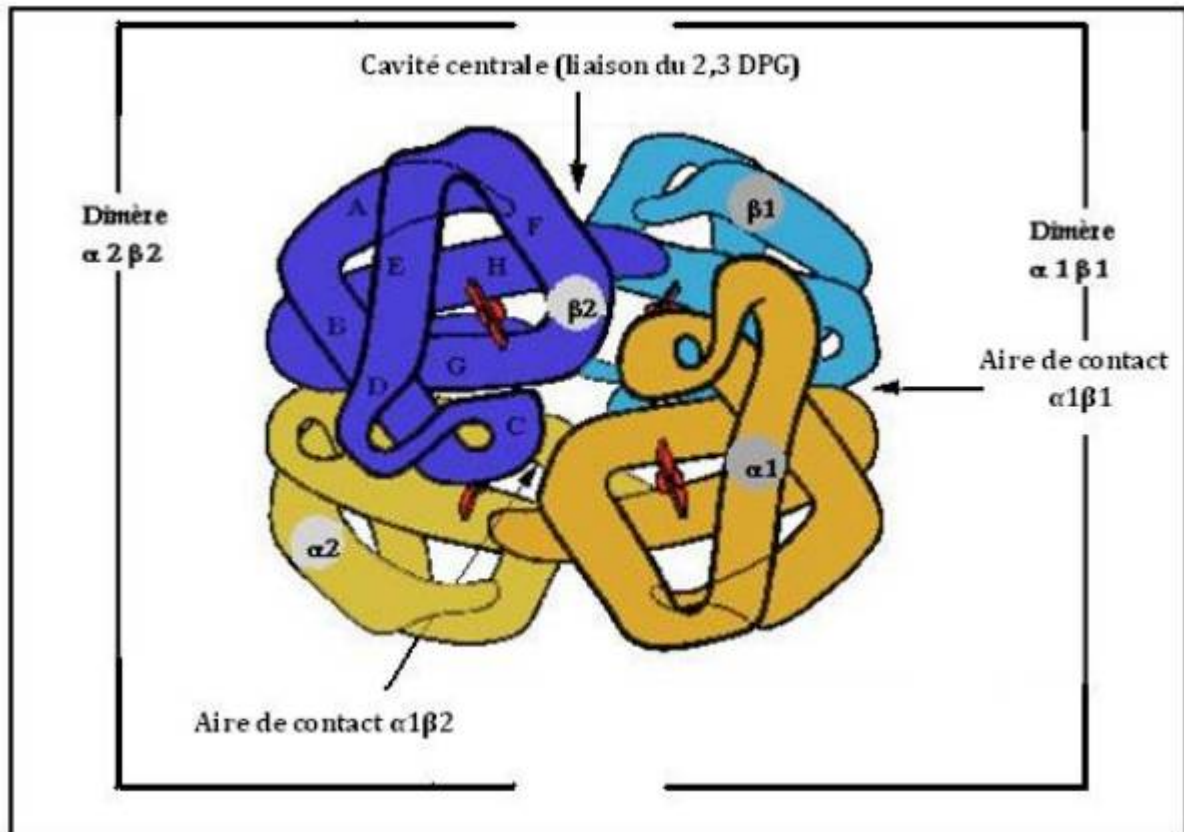


Figure 9: Représentation de la structure quaternaire de tétramère de l'hémoglobine humaine adulte

D. Biosynthèse de l'hémoglobine humaine

La biosynthèse de l'hémoglobine nécessite un équipement nucléaire complet qui n'existe que dans les cellules précurseur des hématies. L'hémoglobine contenue dans les globules rouges a donc été synthétisée au cours des étapes de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse hématopoïétique. La biosynthèse de l'Hb commence au stade de proérythroblaste et s'achève à celui de réticulocyte. (6)

1. Biosynthèse de la globine

Comme toute protéine, la synthèse de la globine se fait selon le schéma général de la synthèse des protéines : après la transcription de l'ADN en ARNm et maturation de ce dernier, on observe une migration de l'ARNm dans le cytoplasme où il sera traduit en protéine par les ribosomes. On y retrouve les trois étapes classiques (initiation - élongation - terminaison) dans lesquelles interviennent de nombreux facteurs. Dans le cas de l'hémoglobine, l'hème joue un rôle régulateur de l'initiation, donc le déficit en fer (donc en hème) entraîne l'arrêt de sa synthèse. (17)

2. Biosynthèse de l'hème (10) (16)

La biosynthèse de l'hème s'effectue indépendamment de celle de la globine en plusieurs étapes.

Certaines sont localisées dans les mitochondries où toutes les enzymes nécessaires sont réunies, d'autres dans le cytosol des érythroblastes à partir d'acides aminés (porphyrinosynthèse). (10)

La première étape de la synthèse de l'hème est la condensation de succinyl-CoA (issu essentiellement du cycle de Krebs et accessoirement du propionyl CoA) et de la glycine, pour former l'acide 5-aminolevulinique (5-ALA) sous l'action de l'ALA synthétase dans la mitochondrie. L'ALA synthétisé dans la mitochondrie est ensuite transporté à travers les deux membranes mitochondriales (interne et externe) vers le cytoplasme.

Dans le cytoplasme deux molécules d'ALA sont condensées pour former le mono-pyrrole porphobilinogène (PBG), sous l'action de la porphobilinogène synthase (PBGS).

Puis, quatre molécules de porphobilinogène (PBG) sont reliées pour former l'uroporphyrinogène I et III. Celui-ci est décarboxylé en coproporphyrinogène III, qui rentre dans la mitochondrie. Le coproporphyrinogène III est décarboxylé et oxydé par la coproporphyrinogène-oxydase aboutissant à la protoporphyrinogène IX qui est déshydrogénée en protoporphyrine IX.

Finalement la protoporphyrine incorpore un atome de fer (Fe^{2+}) en présence de l'hème synthétase (ferrochélatase) et formation de l'hème. (16)

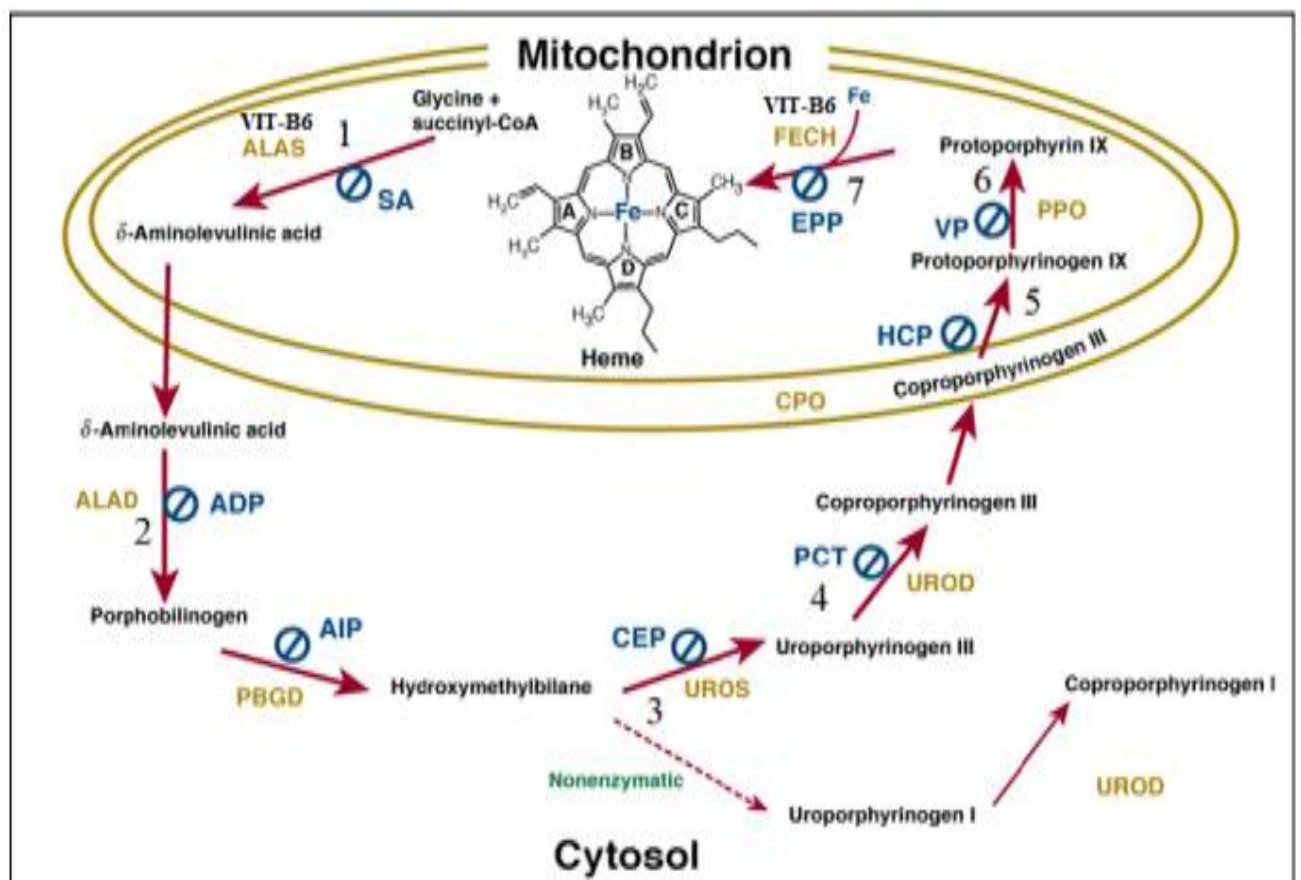


Figure 10: Etapes de la biosynthèse de l'hème

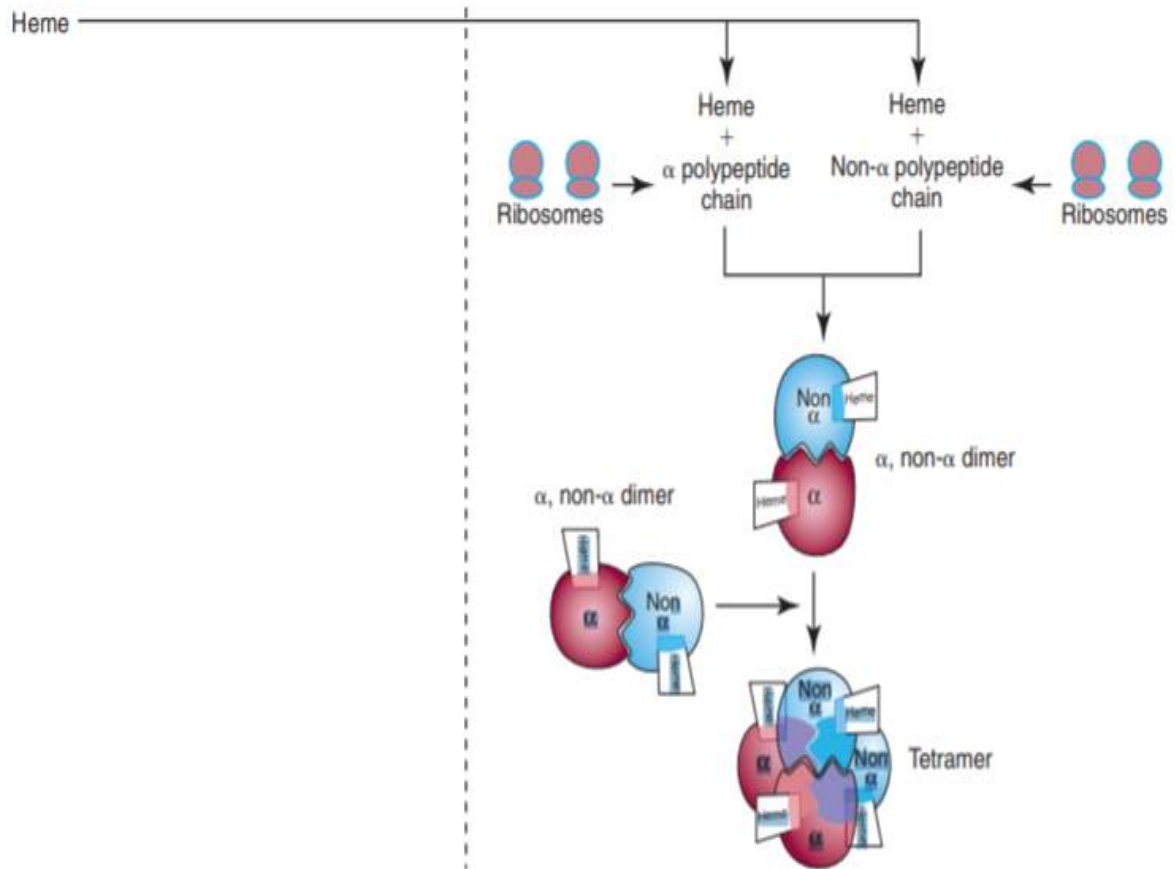


Figure 11: Assemblage de l'hémoglobine

Dans le cytoplasme, l'hème s'assemble avec une chaîne alpha et une chaîne non alpha , formant un dimère, et finalement deux dimères s'unissent pour former le tétramère de l'hémoglobine.

E. Gènes de l'hémoglobine et types d'hémoglobines normales

1. Les gènes de l'hémoglobine

Les chaînes de globine sont synthétisées dans les érythroblastes, issus de cellules souches hématopoïétiques. Les gènes structuraux sont au nombre de deux pour la chaîne α , situés côte à côte, issus d'une duplication génique, et situés à une extrémité télomérique du chromosome 16, mais un seul pour la chaîne β situé à une extrémité télomérique du chromosome 11 (10)

a. Les gènes du locus α :

La famille α comporte 3 gènes fonctionnels : le gène portland (ζ) code pour la chaîne embryonnaire et précède les deux gènes des chaînes α : $\alpha 1$ et $\alpha 2$ (18).

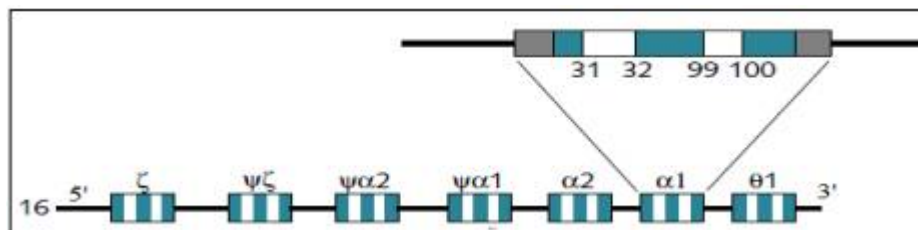


Figure 12: L'organisation des gènes de globines de la famille α

b. Les gènes du locus β :

La famille β compte 5 gènes fonctionnels : le gène de la chaîne embryonnaire epsilon(ϵ), qui est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales gamma (γ) ($G \gamma$ et $A \gamma$), puis par les deux gènes des chaînes adultes delta (δ) et bêta (β) . (18)

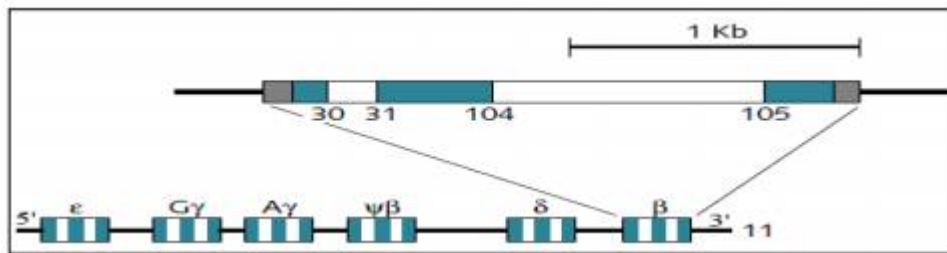


Figure 13: l'organisation des gènes de globines de la famille non α

2. Les types d'hémoglobines normales

Plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie, et, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément. Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent. (19)

À l'âge embryonnaire les gènes tau (τ) et epsilon (ϵ) sont seuls à s'exprimer ; les hémoglobines τ et ϵ disparaissent avant 20 semaines de grossesse pour être remplacées par de l'hémoglobine fœtale (HbF) qui perdurera après la naissance. Les différentes Hb formées au cours de la vie embryonnaire sont : l'Hb Gower 1 = $(\zeta_2\epsilon_2)$; l'Hb Gower 2 = $(\alpha_2\epsilon_2)$; et l'Hb Portland = $(\zeta_2\gamma_2)$.

Au cours de la vie fœtale (dans les six derniers mois de la grossesse), ces Hb sont progressivement remplacées par l'Hb fœtale (HbF) ($\alpha_2\gamma_2$). Parallèlement à cette modification de la nature des sous-unités de globine, il y a un changement du lieu où s'effectue l'érythropoïèse : au niveau du sac vitellin dans la vie embryonnaire, puis hépatosplénique pour la vie fœtale et enfin moelle osseuse chez l'adulte. L'Hb F est donc le constituant principal de la période fœtale, et il est plus affine pour l'oxygène que l'hémoglobine Adulte, permettant une bonne oxygénation du fœtus à partir d'un sang maternel peu riche en oxygène. L'Hb normale de l'homme adulte est l'HbA adulte majeure composée de deux chaînes α et deux chaînes β : HbA = ($\alpha_2\beta_2$). La synthèse de la chaîne β commence dès la vie embryonnaire mais ne devient importante que quelques semaines avant l'accouchement ; au même moment la synthèse de la chaîne γ chute brutalement. À la naissance, l'enfant ne porte pas encore autant d'HbA ($\alpha_2\beta_2$) que d'HbF (20-40 % pour la première contre 60-80 % pour la seconde). Une autre chaîne est synthétisée dans la période embryonnaire, la chaîne delta (δ) qui va s'associer à la chaîne α ($\alpha_2\delta_2$), donnant l'HbA2 adulte mineure qui est aussi oxyphorique. (10)

L'hémoglobine adulte majeure (HbA) remplace progressivement l'hémoglobine fœtale (HbF) dans les premiers mois de la vie ; mais l'HbF peut parfois persister chez un adulte , et il est dans ce cas souvent associée à une hémoglobinopathie . (20) (21) (22)

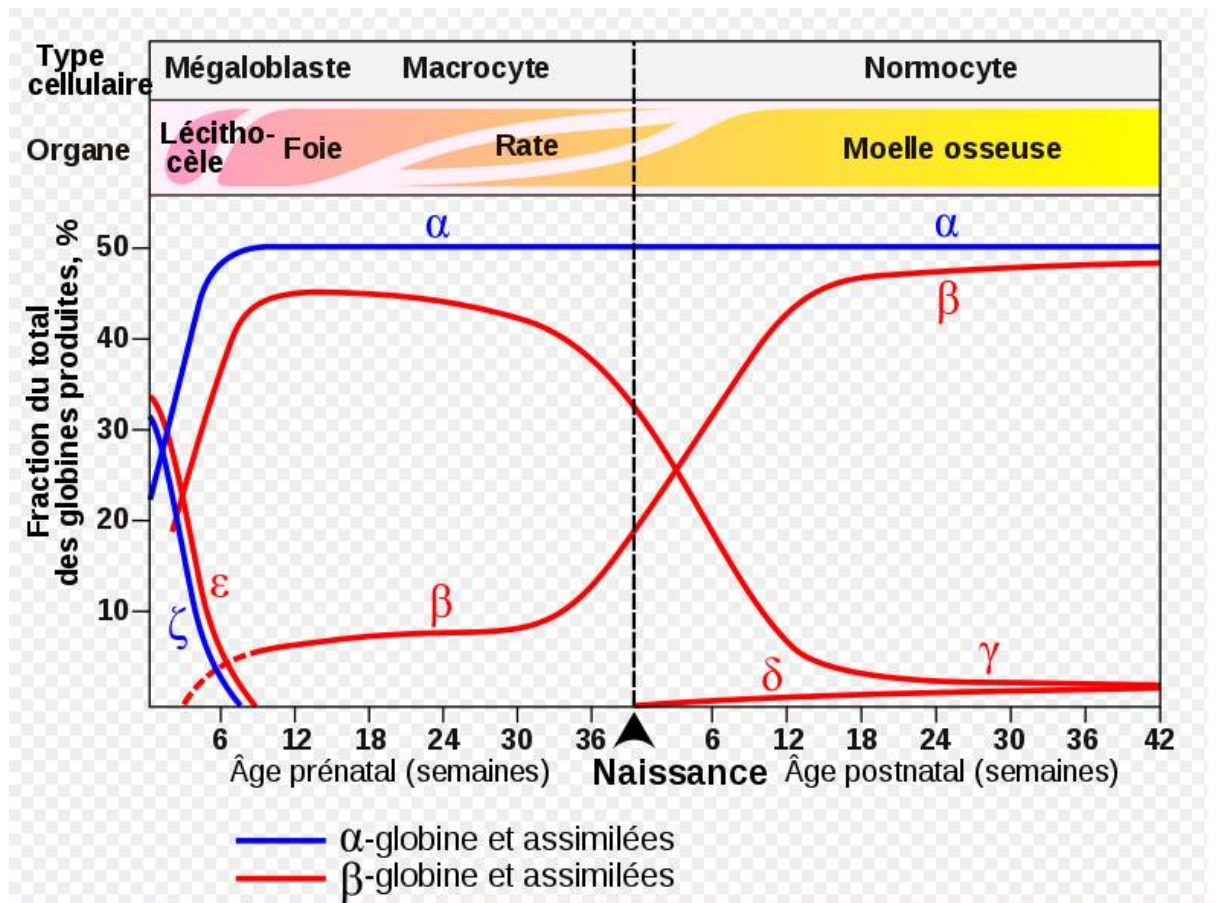


Figure 14: Production des différentes globines chez l'homme dans les semaines précédant et suivant la naissance (Rivière et Sadelain, 1997)

Age	Types d'hémoglobines rencontrées	Proportion des différentes hémoglobines	Chaînes de globine	Lieu de synthèse
Adulte	Hb A Hb A2 Hb F	97 % 2,2 – 3,2 % < 1 %	$\alpha_2\beta_2$ $\alpha_2\delta_2$ $\alpha_2\gamma_2$	La moelle osseuse.
Fœtus	Hb F Hb A	80 – 95 % 5 – 20 %	$\alpha_2\gamma_2$ $\alpha_2\beta_2$	Le foie et de la rate
Embryon	Hb Gower 1 Hb Gower 2 Hb Portland		$\xi_2\varepsilon_2$ $\alpha_2\varepsilon_2$ $\xi_2\gamma_2$	Le sac vitellin

Tableau I: Profil des hémoglobines normales exprimées au cours de la vie.

II. Les sulfhémoglobinémies

A. Définition

La sulfhémoglobinémie est une rare entité clinique mais probablement sous-reconnue. (23)

Elle est causée par la sulfatation irréversible de la partie hémique de l'hémoglobine formant l'hémoglobine sulfatée (SulfHb). (24)

Ainsi, Le soufre semble s'attacher de manière covalente à l'anneau de porphyrine plutôt qu'à l'atome de fer. (25)

La sulfhémoglobine est une molécule pigmentée verte ayant une affinité réduite pour l'oxygène. Cette cause particulière de cyanose a été associée à de nombreux médicaments, à l'exposition à des composés soufrés et à la constipation. De plus, il peut s'agir d'un diagnostic facilement manqué en raison de la similitude clinique et spectrophotométrique de la sulfhémoglobine et de la méthémoglobine. (26)

Pour être cliniquement détectable, Seulement 0,5 g/dl de sulfhémoglobine produit une cyanose gris ardoise (par exemple, approximativement 3 % de sulfhémoglobine chez un patient avec une concentration d'hémoglobine totale de 16 g/L. (27)

B. Physiopathologie des sulfhémoglobinémies

1. la formation de la sulfhémoglobine

La sulfhémoglobine est une molécule verte dans laquelle un atome de soufre a été incorporé dans le cycle porphyrine de l'hémoglobine. La sulfhémoglobine tire son nom du fait qu'elle peut être produite in vitro à partir de l'action du sulfure d'hydrogène sur l'hémoglobine.

Berzofsky et al. (28) expliquent que la formation de la sulfhémoglobine se déroule par une réaction en deux temps :

- Transformation en un dérivé plus oxydé, la ferrylhémoglobine (HbFe^{4+}O) en présence du peroxyde d'hydrogène.
- Sous l'action d'un groupe thiol, ce produit libèrerait un ion hydroxyle (OH^-) et donnerait alors de la sulfhémoglobine (HbSFe^{2+}). La sulfhémoglobine serait une molécule où l'un des cycles pyrroliques de l'hème est modifié par l'introduction d'une liaison thioester. Le noyau tétra pyrrolique n'est alors plus celui d'un protoporphyrine, mais celui d'une chlorine (Fig. 15).

Plusieurs dérivés sont possibles selon le cycle pyrrol attaqué par le soufre.

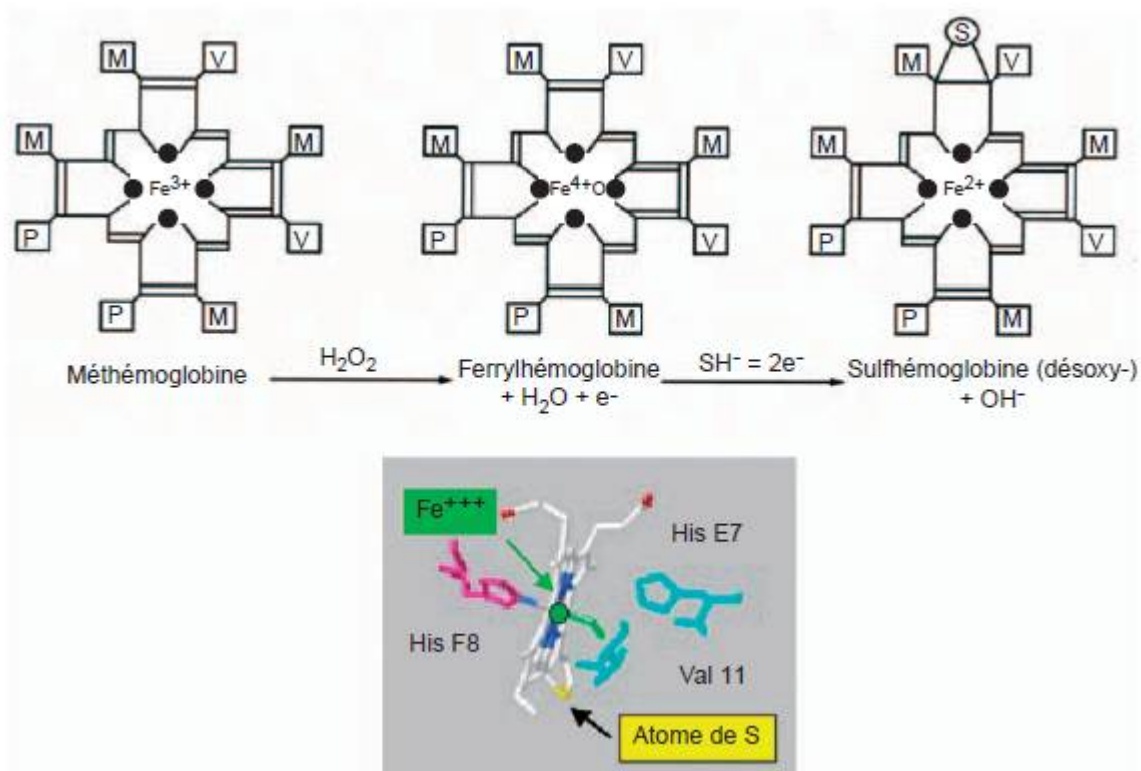


Figure 15: Réactions biochimiques aboutissant à la formation de sulfhémoglobine. (3) :

Le groupe histidine imidazole du cycle porphyrine est protoné en sixième position avec l'atome de soufre attaché au carbone 1 du cycle porphyrine. (29)

-L'incorporation du soufre dans l'hémoglobine entraîne une dénaturation oxydative de la molécule. Cette grave perturbation des structures tertiaires des protéines explique l'écart considérable du spectre d'absorption de la sulfhémoglobine par rapport à celui de l'hémoglobine.

Le produit final de cette réaction est un hémochrome irréversible qui ne peut être reconverti en hémoglobine normale. (29)

La sulfhémoglobine résulte d'une interaction d'addition irréversible. Elle ne saurait donc, tant *in vivo* qu'*in vitro*, retourner à l'état d'oxyhémoglobine ou de désoxyhémoglobine. (30)

2. Le stress oxydant :

Normalement, Il n'existe pas de sulfhémoglobine circulante significative, mais les fractions de sulfhémoglobine augmentent chez certaines personnes en réponse au stress oxydant. (27)

Le stress oxydant, ou la suppression des électrons des molécules, entraîne trois troubles majeurs d'intérêt toxicologique. L'élimination des électrons de la partie protéique de l'hémoglobine produit l'anémie hémolytique avec des corps de Heinz. L'élimination des électrons du fer présent dans l'hémoglobine produit la méthémoglobinémie. L'oxydation de l'anneau porphyrine de l'hémoglobine par le soufre produit la sulfhémoglobinémie (Figure 15).

Ces trois troubles sont étroitement liés en ce qui concerne la physiopathologie, l'occurrence, le diagnostic et le traitement des intoxications par des agents oxydants. Dans de nombreux cas, la drogue ou la toxine mère

produisant l'hémolyse, la méthémoglobinémie ou la sulfhémoglobinémie ne possède pas de potentiel oxydant significatif *in vivo*. Dans ce contexte, le stress oxydant est causé par des métabolites électrophiles, qui sont fréquemment générés par le métabolisme des enzymes du cytochrome P-450. Par exemple, la dapsone et les sulfamides sont métabolisés en hydroxylamines qui sont responsables des conséquences du stress oxydant. (31)

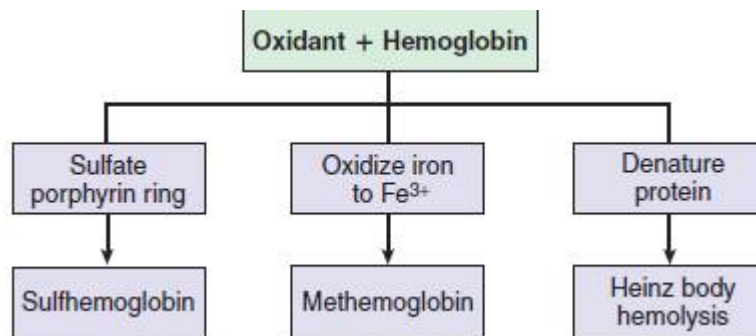


Figure 16: Résultats de l'oxydation de l'hémoglobine.

- Le cytochrome P450 :

Les monooxygénases du cytochrome P450 catalysent l'oxydation et le métabolisme d'un grand nombre de xénobiotiques et de composés endogènes.

Les enzymes CYP450 ont évolué en tant que défense primaire contre les xénobiotiques et, dans ce processus, sont également responsables de la

Bio-activation des médicaments et des substances toxiques en intermédiaires plus réactifs. Les enzymes du cytochrome P450 se trouvent principalement dans les cellules du foie, mais aussi dans les cellules de tout l'organisme. (32)

3. sulfhémoglobinémie et transport d'oxygène

L'hémoglobine est une hémoprotéine globulaire tétramérique dont les fonctions impliquent la liaison de l'O₂ au fer ferreux (Fe II) du groupe hème (protoporphyrine IX), elle transporte l'O₂ avec des fluctuations de structure coopératives des poumons aux muscles. (33)

Dans la sulfhémoglobine, le fer de l'hème est divalent et capable de transporter l'oxygène, mais avec une affinité environ cent fois moindre que celle de l'hémoglobine Il n'intervient donc que de manière insignifiante aux échanges gazeux.

La modification de l'hémoglobine par l'ajout de soufre est associée à un déplacement radical vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine-O₂ dans la plage de PO₂ physiologiquement pertinente, rendant la molécule totalement inefficace pour le transport de l'O₂.

Donc les dérivés du sulfhème présentent une affinité moindre pour l'O₂ par rapport aux protéines natives et ne peuvent pas être ramenés aux protéines fonctionnelles normales par un mécanisme naturel dans les globules rouges. Des taux élevés de sulfhémoglobine peuvent être toxiques car ils altèrent les fonctionnalités de transport ou de stockage de l'O₂ des protéines, provoquant une cyanose. (33)

4. les propriétés physico-chimiques

La molécule d'hémoglobine est un tétramère avec quatre sous-unités qui sont disposées en deux dimères identiques.

Selon la position relative des dimères et l'affinité envers le ligand, la molécule d'hémoglobine présente les deux formes thermodynamiques suivantes:

La forme "T" de l'hémoglobine : dans cette forme l'hémoglobine a moins d'affinité avec la molécule d'oxygène. Cette forme est la forme désoxydé de l'hémoglobine. Le site coordonné de liaison à l'oxygène du fer ferreux est vacant. Il est occupé par une molécule d'eau. Une faible pO_2 , une pCO_2 élevée et un faible pH favorisent toujours la forme T de l'hémoglobine.

- R représente la forme détendue de l'hémoglobine. Dans un résidu d'hème, la liaison de l'oxygène au fer Fe^{++} entraîne un réarrangement de ses électrons. Le fer ferreux subit un changement de position et vient se placer dans le plan de l'anneau de protoporphyrine. (34)

L'oxygène ne se lie pas à une sous-unité ayant un cycle porphyrine sulfuré. (25)

Dans la plupart des cas, seule une fraction des hèmes est modifiée et on peut s'attendre à une saturation complète des hèmes intacts dans les poumons et à un déchargement accru de l' O_2 dans les tissus. (35)

La présence d'une ou deux de sous-unités sulfurées, avec des sous-unités normales dans un tétramère d'hémoglobine, modifie la coopérativité, favorise la structure désoxydé et diminue ainsi l'affinité pour l'oxygène des sous-unités normales. Entraînant alors un déplacement radical vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine-oxygène. (25)

Comme ce déplacement vers la droite améliorerait toute diminution de la masse d'hémoglobine fonctionnelle, la sulfuration des hèmes pourrait avoir peu d'importance physiologique tant qu'il reste une proportion suffisante d'hémoglobine avec certaines sous-unités d'hémoglobine non modifiées. (35)

Les données de focalisation isoélectrique permettent de comprendre les bases moléculaires de la courbe d'oxygénation décalée en droit. Dans un échantillon clinique qui ne contenait que 12 % d'hème modifié, la distribution de ces hèmes parmi les tétramères partiellement sulfurés a entraîné un pourcentage plus important de tétramères anormaux. Entre 24 % et 48 % des tétramères de l'hémoglobine dans un échantillon clinique étaient anormaux et contribuaient au décalage de la courbe de dissociation de l'hémoglobine-O₂. (35)

Ainsi, à de faibles niveaux de sulfuration, le pourcentage de tétramères d'hémoglobine affectés est supérieur au pourcentage de monomères sulfurés. Chez une personne dont l'hémoglobine prédominante est l'HbA, la présence de sulfhémoglobine est probablement inoffensive.

L'oxygénation des tissus est relativement normale car la diminution du nombre de sites de liaison pour l'oxygène est compensée par la baisse de l'affinité de liaison. Cependant, étant donné que la sulfuration stabilise la forme désoxydée, la sulfhémoglobine, chez les personnes atteintes d'anémie falciforme, devrait augmenter la probabilité de falsification et donc exacerber la maladie. (25)

Comme les tétramères mi-sulfurés, mi-ligandés ont un point isoélectrique entre la désoxyhémoglobine et l'oxyhémoglobine et qu'ils se lient au 2,3-DPG dans des conditions où l'oxyhémoglobine ne le fait pas, leur conformation doit être plus proche de l'état T (état désoxydé) que celle de l'oxyhémoglobine. (35)

Alors que dans la méthémoglobinémie, certains tétramères ont des sous-unités fixées dans un état oxydé de type R (effet Darling-Roughton), dans la sulfhémoglobinémie, certains tétramères ont des sous-unités fixées dans un état désoxydé de type T car ils restent non-ligotés à la pO₂ physiologique. (35)

Dans le premier cas, il en résulte une courbe d'oxygénation décalée vers la gauche et un apport d'O₂ altéré, tandis que dans le second cas, il en résulte une courbe décalée vers la droite et un apport d'O₂ accru. (35)

Le taux légèrement plus élevé de 2,3-DPG dans le sang des patients atteints de sulfhémoglobinémie reflète probablement une liaison accrue aux tétramères sulfurés T-like plutôt qu'une augmentation réelle du 2,3-DPG libre. (35)

Des études de focalisation isoélectrique indiquent que les tétramères partiellement et totalement sulfurés présentent un effet Bohr alcalin normal et que le 2,3-DPG se lie préférentiellement aux formes désoxygénées (36)

L'effet réel que ces molécules partiellement modifiées ont sur cette courbe dépend donc de leur conformation. (35)

La persistance de ces effets hétérotropes est également observée dans des études de liaison au CO qui illustrent clairement une diminution de l'affinité avec la diminution du pH ou avec l'ajout de 2,3-DPG. Ces résultats sont cohérents avec les rapports précédents selon lesquels la sulfHb se lie au 2,3-DPG et présente une affinité pour l'oxygène qui dépend du pH. Ces résultats de focalisation isoélectrique et de liaison au CO suggèrent également que les tétramères de sulfHb, qu'ils soient partiellement ou totalement sulfurés, subissent des changements de conformation dépendants du ligand, similaires à ceux présentés par l'hémoglobine A. (36)

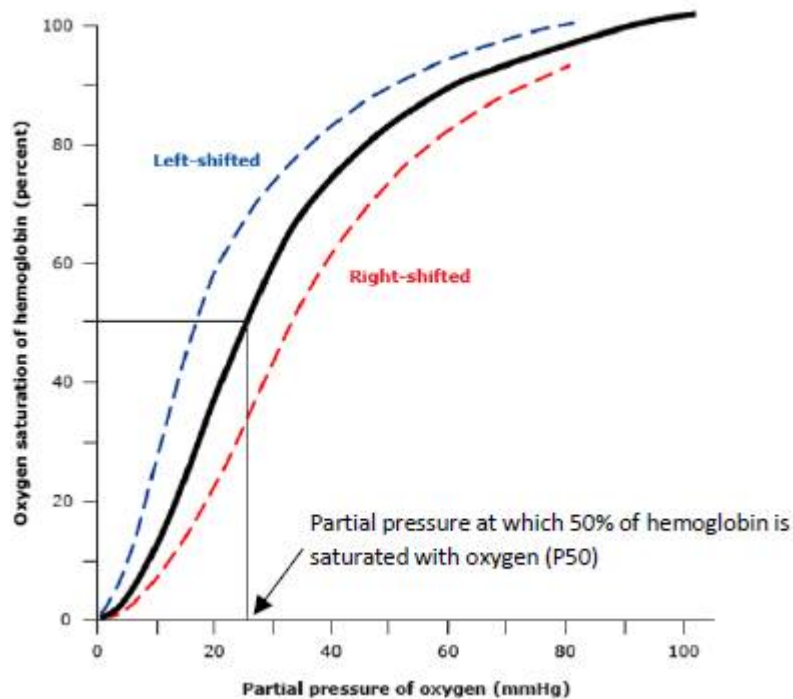


Figure 17: Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine avec déchargement normal démontré par la ligne noire pleine et exemples de décalage vers la gauche qui augmente l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine et réduit le déchargement de l'oxygène vers les tissus (dans le cas de méthémoglobinémie) et de décalage vers la droite qui diminue l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine et augmente le déchargement de l'oxygène vers les tissus (dans la sulfhémoglobinémie) .(37)

5. les propriétés spectrales

En cas de sulfhémoglobinémie, la couleur du sang reste inchangeable à l'exposition à l'air prenant une couleur brun chocolat semblable à la méthémoglobinémie.

La sulfhémoglobine, qu'elle soit oxygénée ou désoxygénée a une bande d'absorption très similaire à celle de la méthémoglobinémie, soit environ 620 nm, avec un coefficient d'extinction quatre à cinq fois plus élevé que celui de la méthémoglobine à 630 nm (**Fig. 17**). (23)

C'est le test de cyanure de potassium qui permet de distinguer la méthémoglobine de la sulfhémoglobine, ainsi Le cyanure se lie à la méthémoglobine et bloque l'interférence, permettant à la sulfhémoglobine seule d'être reconnue par le Co-oxymètre. (38)

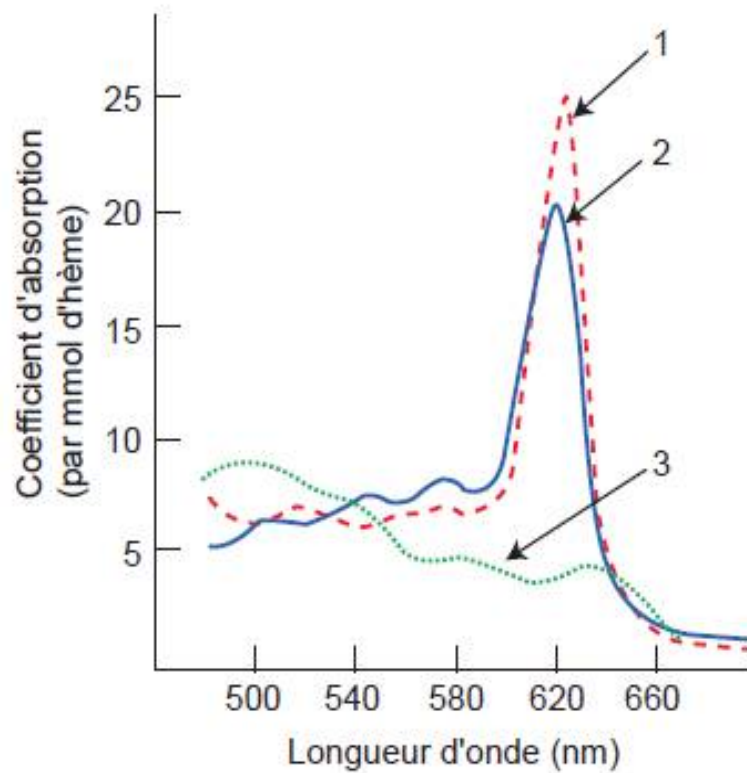


Figure 18: Spectre d'absorption de la sulfhémoglobine (3)

1. Sulfhémoglobine oxydée ; 2. sulfhémoglobine ; 3. hémolysat normal

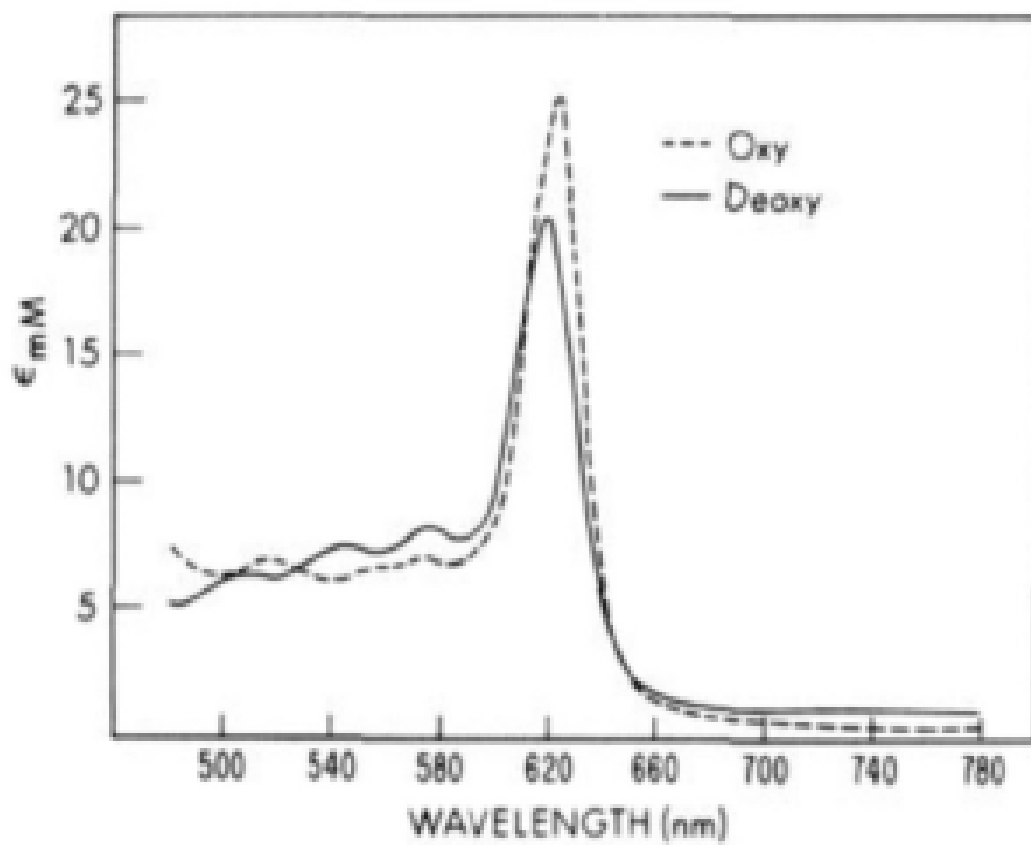


Figure 19: Spectres d'absorption optique calculés pour l'oxysulfhémoglobine et la déoxysulfhémoglobine. (39)



***Deuxième partie :
Du diagnostic à l'attitude
thérapeutique***

I. Diagnostic des Sulfhémoglobinémies

A. Présentation Clinique:

- la sulfhémoglobinémie est une entité clinique relativement bénigne (29), et sa présentation clinique n'est que le résultat de la présence d'une molécule anormale la sulfhémoglobine.

En principe, Il n'existe pas de sulfhémoglobine circulante significative, mais les fractions de sulfhémoglobine peuvent apparaître chez certains patients en réponse à un stress oxydatif.

Pour être cliniquement détectable, la concentration de sulfhémoglobine doit être supérieure à 5 g/L (environ 80 μM). Alors que les concentrations normales sont inférieures à 0,37 g/L (environ 5,8 μM). (33)

La sulfhémoglobinémie est cliniquement moins préoccupante que la méthémoglobinémie, car la courbe de dissociation de l'oxygène est déplacée vers la droite. Cela favorise la libération d'oxygène dans les tissus et diminue le degré d'hypoxie tissulaire. (40)

Ainsi, les manifestations cliniques d'une hypoxie tissulaire grave sont très peu probables, sauf si le niveau de SulfHb est extrêmement élevé. (37)

Le signe clinique dominant est la cyanose cutanéomuqueuse, qui persiste malgré l'apport adéquat d'oxygène. (23)

La décoloration de la peau apparaît le plus souvent gris ardoise et peut persister pendant des semaines, voire des mois, en raison du caractère irréversible de la sulfhémoglobine. (1)

La pigmentation du sang par la sulfhémoglobine est nettement plus intense que dans la méthémoglobinémie. La couleur du sang lors de la ponction veineuse a été décrite comme étant vert foncé-noir, ou brun chocolat. (40)

La sulfhémoglobinémie n'est que rarement assez grave pour provoquer une tachycardie, une tachypnée, une dyspnée, des céphalées et une altération du niveau de conscience due à une altération de la distribution d'oxygène. (31)

À l'exception de la cyanose, la plupart des patients atteints de sulfhémoglobinémie sont asymptomatiques, sauf si d'autres hémoglobines anormales sont présentes (par exemple, la méthémoglobine) ou si elle s'accompagne d'une anémie hémolytique. (27)

Chez les patients présentant des manifestations graves (dyspnée sévère, dysrythmie, changements de l'état mental, convulsions), il faut suspecter une méthémoglobinémie grave concomitante. (31)



Figure 20: Photographie illustrant la différence de couleur entre le sang veineux du patient contenant la sulfhémoglobine (à gauche) et une unité de donneur normale (à droite).

1. La cyanose

- La cyanose, une décoloration bleue de la peau et des muqueuses, est classée comme centrale ou périphérique selon l'endroit du corps qui est affecté.

La cyanose périphérique concerne les mains et les pieds tandis que la cyanose centrale concerne les lèvres, la langue et les tissus sublinguaux.

Les patients atteints de cyanose périphérique présentent généralement une saturation en oxygène de l'hémoglobine (SaO₂) normale, mais un débit sanguin périphérique réduit en raison de la vasoconstriction.

Au contraire, la cyanose centrale est causée par une augmentation des concentrations de désoxyhémoglobine due à une réduction du SaO₂ ou par la présence d'une variante dysfonctionnelle de l'hémoglobine (Hb). (41)

- Ainsi, alors que la cyanose périphérique est généralement transitoire et réversible, la cyanose centrale peut indiquer une insuffisance respiratoire ou cardiaque imminente ou en cours.

Lors de l'évaluation d'un patient atteint de cyanose centrale, les troubles cardiaques, pulmonaires et d'hémoglobine doivent être pris en considération. (37)

-En l'absence d'une pathologie cardio-pulmonaire une cyanose persistante malgré l'apport d'oxygène, doit faire rechercher une anomalie de structure et/ou de fonction de l'hémoglobine.

Une discordance entre la saturation en oxygène (Sao₂) et la pression partielle d'oxygène (PaO₂) est un argument supplémentaire pour rechercher une telle anomalie. Celle-ci peut être congénitale (thalassémie, drépanocytose) ou acquise (méthémoglobinémie ou, plus rarement, sulfhémoglobinémie). (30)

Ainsi, le praticien doit d'abord écarter les affections respiratoires ou cardiaques aiguës ou les affections chroniques décompensées susceptibles de provoquer une hypoxie ou une mauvaise perfusion tissulaire.

La radiographie du thorax, l'ECG, l'oxymétrie de pouls et l'analyse des gaz du sang artériel peuvent être utiles pour l'évaluation initiale. (37)

La cyanose devient cliniquement apparente à des concentrations extrêmement faibles, une concentration de SulfHb de seulement 0,5 g/dl est suffisante pour provoquer une cyanose sévère ; cette concentration est 10 fois inférieur à celle de la désoxyhémoglobine nécessaire pour provoquer une cyanose détectable cliniquement. Ajoutant que, avec des quantités équivalentes de pigment anormal, le patient atteint de sulfhémoglobinémie apparaît plus cyanotique que le patient atteint de méthémoglobinémie en tant que résultat des différences spectrales entre les pigments, mais elle est moins symptomatique en raison des différences de la pression partielle d'oxygène pour laquelle la saturation de l'hémoglobine en oxygène est de 50% (P50). (35)

2. Les signes cardiovasculaires et respiratoires

Physiologiquement, la sulfhémoglobine entraîne un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en raison d'un déplacement moléculaire de la conformation non ligaturée et d'une réduction de l'affinité de leurs sous-unités non modifiées pour l'oxygène. (1) (Figure 20).

Il en résulte une augmentation de l'apport en oxygène par les hèmes fonctionnels (contrairement à la méthémoglobinémie) et heureusement moins de complications respiratoires et cardiovasculaire (42), sauf si la concentration de sulfhémoglobine est extrêmement élevée. Ajoutant qu'une dyspnée exceptionnelle peut se produire en présence de sulfhémoglobinémie.

Dans l'ensemble, certes la capacité de transport de l'oxygène est réduite, mais la distribution de l'oxygène aux tissus reste en grande partie intacte.

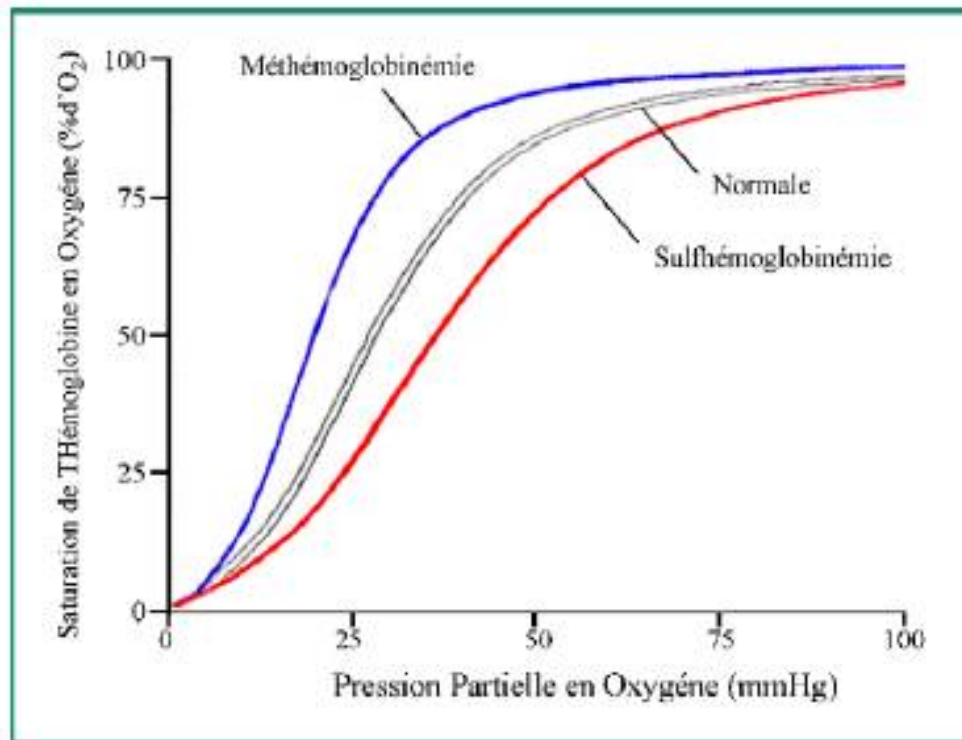


Figure 21: Modification de la courbe de dissociation de l'oxygène en fonction de la présence de sulfhémoglobulinémie ou méthémoglobulinémie. (30)

Par opposition avec la méthémoglobulinémie, la sulfhémoglobulinémie décale la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la droite. Cela traduit une augmentation de la capacité de délivrance de l'oxygène aux tissus, ce qui peut atténuer les effets de la diminution de la capacité de transport de l'oxygène, mais explique la cyanose.

3. Les symptômes hématologiques

Dans la littérature, de rares cas d'anémie associés à la sulfhémoglobinémie ont été signalés.

Etant donné que les hèmes altérés de la sulfhémoglobine ne transportent pas l'oxygène, la personne affectée peut subir les effets physiologiques de l'anémie dans les cas extrêmes de sulfhémoglobinémie ou lorsqu'il existe une cause supplémentaire de faible taux d'hémoglobine. (1)

B. Diagnostique étiologique :

- Dans la première moitié du vingtième siècle, la sulfhémoglobinémie était principalement associée à l'utilisation de dérivés de l'aniline, de sulfamides et de nitrates. (43)

-La sulfhémoglobinémie est toujours acquise, et les produits chimiques capables de la produire sont généralement mieux connus pour leur capacité à produire une méthémoglobinémie et une hémolyse. Ainsi, la méthémoglobinémie, la sulfhémoglobinémie et surtout l'hémolyse peuvent coexister chez le même patient. La raison pour laquelle l'exposition à une même substance produit une sulfhémoglobinémie chez une personne, une méthémoglobinémie chez une autre, et les deux chez une autre personne reste inconnue.

La sulfhémoglobine se forme lorsque le soufre élémentaire se lie à l'anneau β -pyrrole de la partie hème, où elle persiste pendant toute la durée de vie de l'érythrocyte.

Bien que les premiers auteurs aient suggéré que le soufre responsable de l'oxydation de l'hémoglobine se trouvait dans le produit chimique étiologique, de nombreux médicaments qui produisent une sulfhémoglobinémie ne contiennent pas de soufre.

Une autre croyance ancienne était que de vagues dysfonctionnements gastro-intestinaux pouvaient à eux seuls engendrer une anémie hémolytique, une sulfhémoglobinémie et une méthémoglobinémie, suite à l'absorption supposée de nitrites et de sulfures produits de manière endogène. Cependant, il semble que ces patients ingéraient sans le savoir des analgésiques connus pour provoquer de tels troubles. (31)

1. Etiologies médicamenteuses

Les agents les plus fréquemment à l'origine de la sulfhémoglobinémie sont la phénacétine, la dapson, le métoclopramide et les sulfamides, mais des cas associés à l'ingestion de peintures toxiques et à l'application cutanée de Diméthylsulfoxyde (DMSO) ont également été signalés. (44)

Au cours des dernières années, les rapports de sulfhémoglobinémie attribuables au flutamide, au métoclopramide, à la phénazopyridine et à la dapson sont apparus. (31)

Acetanilid	Bismuth subnitrite	Hydroxylamine	Nitroglycerin	Sulfathiazole
Aminophenol	Dapson	Metoclopramide	Phenacetin	Toluenediamine
p-Aminopropiophenone	Dimethylamine	Methylacetylanilide	Phenazopyridine	Tolylhydroxylamine
Ammonium nitrite	Dinitrobenzene	Naphthylamine	Phenylenediamine	Trinitrotoluene
Amyl nitrite	Ethyl nitrite	Nitrites	Phenylhydroxylamine	
Aniline	Flutamide	p-Nitroaniline	Sulfanilamide	
Anilinoethanol	Hydroxylacetylanilide	Nitrobenzene	Sulfapyridine	

Tableau II: Les substances cliniques le plus souvent associées à la sulfhémoglobinémie.

a. La phénazopyridine

La phénazopyridine est un agent colorant azoïque dont l'ingrédient actif est la phénazopyridine. Lorsqu'il est prescrit, il est fréquemment utilisé en complément d'un traitement antibactérien et contribue à soulager la douleur et l'inconfort associés aux infections des voies urinaires. Le mécanisme d'action exact est inconnu ; toutefois, la phénazopyridine exerce ses effets analgésiques principalement par voie topique sur la muqueuse des voies urinaires.

Cet effet topique permet de soulager les symptômes de brûlure, d'urgence, de fréquence et de douleur qui accompagnent généralement une infection des voies urinaires.

La dose adulte habituelle est de 200 mg 3 fois par jour par voie orale après les repas, pendant un maximum de 2 jours après l'apparition des symptômes.

Certains des effets indésirables peuvent être hématologiques tel que l'anémie, méthémoglobinémie, neutropénie, sulfhémoglobinémie, thrombocytopénie, liés au système nerveux central (par exemple céphalées), gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), rénaux (néphrotoxicité, décoloration de l'urine, néphrolithiase) et hépatiques (hépatite, anomalies des tests de la fonction hépatique).

La majorité des effets indésirables injustifiés sont rares, mais ils peuvent néanmoins se produire.

La phénazopyridine est plus souvent associée à la méthémoglobinémie ; cependant, les métabolites aniline de la phénazopyridine peuvent provoquer une sulfhémoglobinémie. (44)

b. Flutamide

La sulfhémoglobinémie n'a pas été signalée précédemment lors de l'utilisation du flutamide.

Le flutamide est un anti-androgène utilisé dans le traitement du cancer de la prostate, et en plus c'est un dérivé de l'aniline et de l'acétanilide (figure 21) qui appartient à un groupe de composés aromatiques bien connus historiquement pour être capables de dégrader par oxydation l'hémoglobine, généralement en méthémoglobine, un dérivé ferrique, mais parfois en sulfhémoglobine. (45)

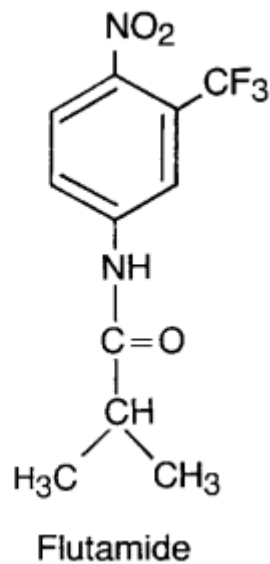
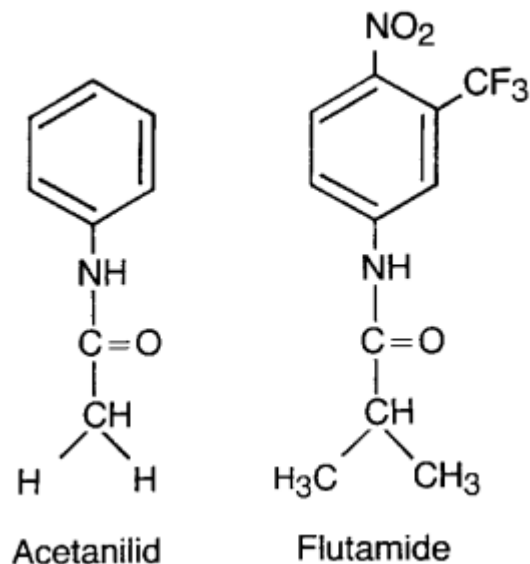


Figure 22: structure chimique comparative du flutamide et de l'acétanilide

c. Dapsone

La dapsone (4-4'-diaminodiphénylsulfone [DDS]) est une sulfone synthétique qui a été utilisée comme antimicrobien bactériostatique et comme agent anti-inflammatoire dans de nombreuses affections dermatologiques.

La première utilisation de la dapsone par voie orale a eu lieu dans le traitement de *Mycobacterium leprae* en 1949.

Les toxicités les plus connues de la dapsone sont l'anémie hémolytique et la méthémoglobinémie. D'autres effets moins fréquents de la dapsone sont la sulfhémoglobinémie, l'agranulocytose, l'hépatite, la maculopathie et l'insuffisance rénale aiguë. La dapsone provoque un stress oxydatif sur le système hématologique par des radicaux libres dérivés de la dapsone.

Ces radicaux lient les membranes érythrocytaires et les molécules d'hémoglobine et forment des précipités et des protéines dénaturées. La dose journalière recommandée de dapsone est de 50 à 100 mg et ne doit pas dépasser 300 mg par jour. (46)

Cette hématotoxicité est dose dépendante, avec quelques cas rapportés à 100 mg/jour administrées à long terme, et la quasi-totalité des patients impliqués dans une étude qui prenaient 250 mg/jour. (31)

Un cas d'intoxication aiguë à la Dapsone due à l'ingestion volontaire de 3 g de ce médicament dans le cadre d'une tentative de suicide est décrit. Une méthémoglobinémie sévère s'est développée, accompagnée d'une cyanose intense, de dyspnée, de céphalées et de nausées. Par la suite, une importante sulfhémoglobinémie responsable d'une cyanose prolongée a été observée, ainsi qu'une légère anémie hémolytique. Les rechutes de méthémoglobinémie après

traitement au bleu de méthylène ont nécessité l'administration répétée de l'agent réducteur. La nécessité d'un suivi attentif pendant plusieurs jours dans ce type d'intoxication est soulignée. (47)

d. Métopramide

Le métopramide est un chlorobenzamide, qui est utilisé comme agent prokinétique pour augmenter la motilité du tractus gastro-intestinal supérieur, et comme agent antiémétique. C'est un antagoniste de la dopamine largement utilisé dans les maladies gastro-œsophagiennes et les vomissements induits par la chimiothérapie. Il est également prescrit dans les nausées et les vomissements causés par les infections des voies respiratoires et les entérites en pratique. (48)

Le métopramide est structurellement apparenté aux colorants d'aniline et à la prilocaïne, qui causent tous les deux la méthémoglobinémie et rarement la sulfhémoglobinémie.

L'ingestion de métopramide à long terme a été signalée comme une cause de sulfhémoglobinémie. Une prescription de courte durée à forte dose de métopramide associé à de la N-acétylcystéine a également provoqué une sulfhémoglobinémie. (49)

e. Sulfate ferreux

Les médicaments à l'origine de l'hémoglobine sulfurée présentent deux caractéristiques : premièrement, ils fournissent la source de soufre et deuxièmement, ils provoquent l'oxydation du fer dans l'hémoglobine. Ainsi, les deux caractéristiques citées ci-dessus caractérisent le sulfate ferreux. (50)

Un cas de sulfhémoglobinémie imputable au sulfate ferreux a été rapporté , il s'agit d'une femme de 64 ans ayant récemment commencé à prendre du sulfate ferreux pour traiter une anémie, souffrant du syndrome de Lynch après une hystérectomie, une résection péritonéale abdominale et une irradiation pelvienne, de multiples occlusions intestinales après une colostomie terminale et un adénocarcinome colique récemment diagnostiqué avec une fistule colovésiculaire, s'est présentée avec des inquiétudes concernant une occlusion intestinale. L'oxymétrie de pouls à l'air ambiant était d'environ 80 % et ne répondait pas à l'oxygène. L'étude de l'angiographie pulmonaire a démontré des embolies pulmonaires segmentaires et sous-segmentaires.

Une anticoagulation a été mise en place et elle a été admise pour une laparotomie exploratoire. Les gaz du sang artériel ont tous démontré une oxygénation artérielle préservée discordant avec une oxymétrie de pouls observée faible. Un bilan complémentaire, des taux de méthémoglobine et une électrophorèse de l'hémoglobine étaient normaux et une consultation pulmonaire a été demandée pour une évaluation préopératoire. Des tests spécialisés ont révélé un taux élevé de sulfhémoglobine à 3,5 %, le sulfate ferreux a été arrêté.

Chez cette patiente, le sulfate ferreux était le précipitant le plus probable, mais de multiples conditions prédisposantes, notamment une malignité colique, une fistule et des chirurgies intra-abdominales antérieures, ont pu y contribuer.

(23)

f. Thiocolchicoside

Le thiocolchicoside est un dérivé synthétique soufré du colchicoside, un glucoside naturel. Il a une affinité sélective pour les récepteurs de l'acide

gamma-amino-butyrique (GABA) et agit sur la contracture musculaire en activant les voies inhibitrices GABA-nergiques, agissant ainsi comme un puissant relaxant musculaire.

Le thiocolchicoside (Muscoril, Myoril, Neoflax) est un relaxant musculaire avec des effets anti-inflammatoires et analgésiques. (51)

Le thiocolchicoside comporte dans sa formule chimique un radical thiol, et il pourrait être à l'origine de la sulfhémoglobinémie puisque la liaison carbone-souffre est facilement hydrolysable. Après photo-irradiation, le thiocolchicoside peut perdre son groupe méthyl thiol ou donner du sulfoxyde. Ainsi ce groupe thiol va se fixer de façon irréversible sur l'hème, et seul le turnover des globules rouges assure l'élimination de la sulfhémoglobine. (30)

g. Sulfaméthoxazole

Le sulfaméthoxazole [4-Amino-N-(5-méthyl-1,2-oxazol-3-yl) benzène sulfonamide] est un médicament couramment utilisé pour soigner les infections vénériennes (gonorrhée et chlamydia non compliquées), les infections gastro-intestinales, les infections du système nerveux central, les infections respiratoires et les infections des voies génito-urinaires. (52)

La molécule de sulfaméthoxazole contient un groupe sulfanilamide SO_2NH_2 , qui peut réagir avec l'hémoglobine ferrique (HbFe^{4+}) en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).

Les sulfamides, la classe d'antibiotiques à laquelle appartient le sulfaméthoxazole, ont été développés à partir de la teinture d'aniline comme les premiers agents antibactériens. Ainsi, Les anilines sont bien connues pour provoquer la sulfhémoglobinémie et la méthémoglobinémie.

D'autres facteurs physiologiques concomitants peuvent favoriser cette réaction. Certains rapports indiquent que la constipation chronique peut prédisposer à la formation de sulfhémoglobine. (29)

2. Sulfhémoglobinémie d'origine endogène et facteurs prédisposants

Dans une tentative d'identifier la source de l'atome de soufre lorsque le soufre exogène n'est pas fourni, Westphal et Azen (53) ont étudié des rats avec des poches jéjunales dans lesquelles une surcroissance bactérienne s'est produite.

Les rats dont la poche jéjunale a été exposée à la phénacétine étaient plus susceptibles de développer une sulfhémoglobinémie que les témoins.

En outre, les érythrocytes des animaux témoins et de ceux qui avaient des poches étaient plus susceptibles de devenir sulfurés lorsqu'ils étaient incubés dans l'urine des rats à poche que lorsqu'ils étaient incubés dans l'urine des témoins.

Enfin, les rats à poche étaient moins susceptibles de développer de l'hémoglobine sulfurée lorsqu'ils étaient traités à la néomycine.

Cela suggère que le métabolisme bactérien dans le tractus gastro-intestinal peut servir de source pour le soufre trouvé dans la sulfhémoglobine pendant les périodes de stress oxydant induit par divers produits chimiques.

a. La constipation chronique et le microbiote intestinal

La constipation chronique est une affection très fréquente qui peut être un facteur prédisposant à la formation de sulfhémoglobine.

La constipation chronique se définit par une diminution de la fréquence des selles, soit moins de trois selles par semaine pendant plus de 6 mois, dont les causes peuvent être diverses.

Plusieurs rapports ont impliqué le microbiome intestinal comme contribuant à l'augmentation du soufre physiologique par la production de sulfure d'hydrogène (H₂S) en tant que sous-produit métabolique. (54)

Chez les patients constipés, on observe une dysbiose de la flore intestinale avec une multiplication par 10 à 100 des bactéries sulfato-réductrices, ce qui entraîne une augmentation du sulfure d'hydrogène.

En outre, l'augmentation du transit colique chez les personnes constipées entraîne une dégradation bactérienne accrue des acides aminés, ce qui conduit à la libération de sulfure d'hydrogène. (55)

Ajoutant que la constipation chronique est un facteur prédictif d'infections récurrentes des voies urinaires, prédisposant ainsi dans certains cas à la formation de sulfhémoglobine à partir du sulfure d'hydrogène produit par les bactéries intestinales.

b. Sulfhémoglobinémie secondaire à une infection urinaire à E.Coli

Escherichia coli (E.Coli) est l'anaérobie facultatif prédominant de la flore colique humaine. Certaines souches d'E. coli ont toutefois développé la capacité de provoquer des maladies du système gastro-intestinal, urinaire ou nerveux central, même chez les hôtes humains les plus robustes. (56)

La source potentielle des atomes de soufre responsables de l'oxydation de l'hémoglobine est le gaz H₂S provenant d'une réaction enzymatique entre les acides aminés contenant du soufre dans les organes endommagés et les hémolysines de la bactérie E. Coli. Les hémolysines sont des agents cytotoxiques qui endommagent les bicouches lipidiques de nombreuses cellules.

L'hémolysine d'Escherichia Coli est connue pour sa faible spécificité de cible et il existe une relation connue entre elle et les infections urinaires hautes.

Il existe également des souches d'E. Coli qui produit naturellement du sulfure d'hydrogène comme sous-produit du métabolisme.

Des souches isolées d'E. Coli productrices de H₂S dans des échantillons d'urine humaine ont été rapportées pour étayer cette affirmation. (57)

c. Sulfhémoglobinémie associée à une *Morganella morganii* intestinale

Morganella morganii est un agent pathogène opportuniste qui a été impliqué dans la diarrhée et dans les infections des voies respiratoires, des voies urinaires et des plaies et les septicémies. Il peut provoquer une infection grave, en particulier chez les hôtes immunodéprimés tels que les nouveau-nés en raison de l'immaturation de leur système immunitaire. Les souches de *Morganella morganii* sont capables de produire du sulfure d'hydrogène, et les facteurs de virulence comprennent la production d'une alpha-hémolysine diffusible.

Le genre *Morganella* comprend actuellement une espèce, *Morganella morganii*, qui a été séparée en deux sous-espèces, *morganii* et *sibonii*, sur la base de la capacité à fermenter le tréhalose. *Sibonii* contient les biogroupes E, F et G et fermente le tréhalose. La capacité des biogroupes B, C et G à produire du H₂S

et la production d'une alpha-hémolysine diffusible sont particulièrement importantes, d'où son implication dans la survenue de la sulfhémoglobinémie d'origine endogène.

Comme de nombreux autres membres de la famille des Enterobacteriaceae, les *Morganella* sont capables de produire des beta-lactamases et présentent une résistance intrinsèque à un certain nombre d'antibiotiques. Par conséquent, les céphalosporines de troisième génération sont le traitement recommandé pour les infections à *M. morganii*. (58)

Voici un cas de sulfhémoglobinémie en rapport avec une *Morganella morganii* intestinale : c'est un cas de sulfhémoglobinémie non médicamenteuse chez un enfant prématuré de 7 jours, compliquée d'une anémie hémolytique. L'analyse de la composition du microbiote des échantillons fécaux pour rechercher l'origine du sulfure d'hydrogène a révélé la présence de *Morganella morganii* à une abondance relative de 38% du microbiote fécal total au moment du diagnostic.

M. morganii n'a pas été détecté dans les échantillons fécaux de 40 prématurés témoins appariés selon l'âge. Le nourrisson dans ce cas a survécu intact grâce à une antibiothérapie empirique orale et intraveineuse, à l'administration de probiotiques et à des transfusions de globules rouges.

Cela a coïncidé avec une réduction de l'abondance relative de *M. morganii* à 3%.

Les néonatalogistes doivent avoir un indice élevé de suspicion de pathogènes intestinaux dans les cas de sulfhémoglobinémie non médicamenteuse et envisager un traitement empirique du microbiote intestinal dans cette condition potentiellement mortelle. (58)

d. Sulfhémoglobininémie associée à un iléus paralytique sur mucoviscidose

L'iléus paralytique est parmi les complications les plus fréquentes de la fibrose kystique néonatale qui peut entraîner une sulfhémoglobininémie si des médicaments soufrés sont administrés et si une dysmotilité gastrique est présente. Les résultats comprennent une cyanose et une mauvaise oxygénation périphérique chez un patient dont la PaO₂ est normale et qui peut ou non présenter une dyspnée. En cas de mauvaise perfusion, une exsanguino-transfusion peut être le moyen le plus efficace d'obtenir une oxygénation normale des tissus. (54)

2 cas ont été rapportés illustrant l'implication de l'iléus paralytique secondaire à la fibrose kystique dans la survenue de la sulfhémoglobininémie :

Le premier cas décrit l'évolution d'un nouveau-né atteint de fibrose kystique (FK) qui a développé une sulfhémoglobininémie dans le contexte d'un iléus méconial et de l'utilisation de N-acétyl cystéine (NAC). Ces conditions entraînent toutes deux une exposition accrue au soufre et l'inactivation de la fraction hémique, soit par une dysmotilité gastrique et la prolifération de bactéries opportunistes, soit par le soufre exogène provenant de l'utilisation de la NAC, soit par les deux. La mucoviscidose constitue un point de convergence idéal pour ces complications. Le syndrome du bouchon méconial dans la mucoviscidose peut entraîner des altérations de la flore intestinale.

En outre, la N-acétyl cystéine, un composé contenant du soufre, est un traitement courant pour détacher les sécrétions épaisses des muqueuses chez les patients atteints de mucoviscidose.

Le deuxième cas a été signalé précédemment où l'autopsie a confirmé la présence d'une sulfhémoglobinémie secondaire à un iléus méconial et à une septicémie à Gram négatif chez un nouveau-né atteint de mucoviscidose. (59)

e. Sulfure d'hydrogène

Le sulfure d'hydrogène (H₂S), historiquement considéré comme un gaz toxique, est devenu une molécule biologiquement pertinente avec un potentiel thérapeutique important.

Le H₂S endogène chez l'homme est produit par la cystathionine β-synthase (CBS), la cystathionine γ-lyase (CSE) et la 3-mercaptopyruvate sulfure transférase (3MST).

Une fois généré, le H₂S pénètre les membranes cellulaires par simple diffusion et agit sur des biomolécules cibles pour moduler de nombreuses réponses biologiques. Plusieurs cibles moléculaires ont été identifiées, notamment des protéines, des enzymes, des facteurs de transcription et des canaux ioniques membranaires.

Comme l'oxyde nitrique et le monoxyde de carbone, les deux autres gaz bioactifs, le H₂S peut également interagir avec les protéines contenant de l'hème pour réguler les activités biologiques.

Il est remarquable que la réactivité des hémoprotéines vis-à-vis de l'H₂S ait été associée à des processus physiologiques pertinents dans de nombreux systèmes invertébrés vivant dans des environnements riches en sulfures. (33)

Le mécanisme de formation de la sulfhémoglobine n'est toujours pas clair, cependant, il peut être généré par la réaction du dérivé oxyhémoglobine avec sulfure d'hydrogène, ainsi qu'en présence de peroxyde d'hydrogène et d'autres composés thiols. (33)

3. Sulfhémoglobinémie congénitale

Quelques cas congénitaux ont également été signalés. La sulfhémoglobinémie et la méthémoglobinémie congénitales ont été décrites dans trois générations d'une famille américaine, selon un schéma compatible avec une transmission autosomique dominante (figure 22). Ces patients présentaient probablement une variante d'hémoglobine instable semblable à celle du patient atteint d'hémoglobine Olmstead (se caractérisant au niveau moléculaire par un remplacement de la leucine en position 141 (H19) par l'arginine) (20), dont il a montré qu'il était atteint de sulfhémoglobinémie sans avoir été exposé à des agents chimiques. Jusqu'à présent, le contexte génétique de la sulfhémoglobinémie congénitale n'a pas été élucidé. (60)

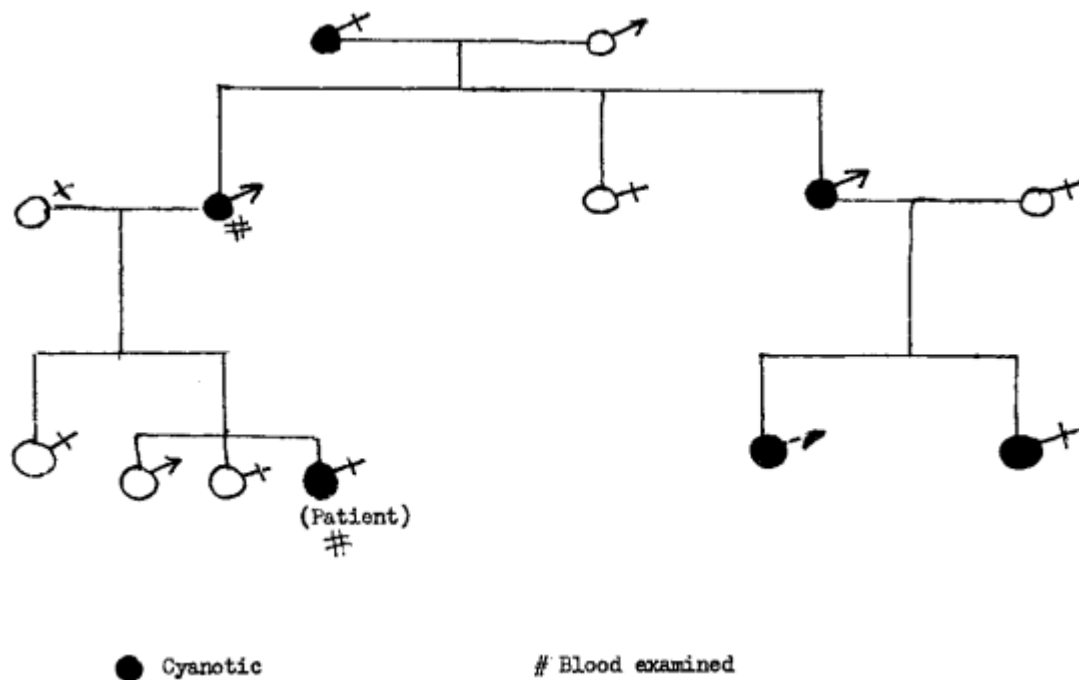


Figure 23: Arbre généalogique d'une famille américaine dont quelques membres ont présenté une cyanose. Seuls deux membres de la famille ci-dessus ont subi un examen spectrophotométrique de leur sang confirmant la présence d'une sulfhémoglobinémie.

C. La gravité des sulfhémoglobinémies

La sulfhémoglobinémie est une entité relativement bénigne, néanmoins à des niveaux plus élevés de sulfhémoglobine supérieur à 60% de la teneur totale en hémoglobine, l'anémie fonctionnelle due à la réduction de l'affinité pour l'oxygène peut l'emporter sur toute amélioration de la décharge d'oxygène au niveau des tissus (61), entraînant ainsi une hypoxie avec des lésions des organes nobles et la mort par manque d'oxygène . (62)

Bien que la sulfhémoglobinémie soit probablement un syndrome relativement non toxique sans conséquence autre que la cyanose chez les personnes ayant une hémoglobine A normale, elle peut s'avérer étonnamment toxique chez les patients porteurs d'hémoglobine S.

Par rapport à la méthémoglobinémie qui devrait améliorer la falciformation chez le sujet drépanocytaire, la sulfhémoglobinémie déplace fortement vers la droite la courbe d'oxygénation et donc déplacerait la conformation moléculaire vers la conformation désoxy polymérisante favorisant la falciformation. (1)

Ainsi, devant toute cyanose centrale il faut évoquer également une sulfhémoglobinémie afin de limiter l'ascension du taux de sulfhémoglobine évitant l'atteinte possible des organes nobles.

D. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la sulfhémoglobinémie se pose avec les autres causes de cyanose centrale.

La cyanose causée par la sulfhémoglobinémie est le plus souvent confondue avec celle due à l'hypoxie. Cependant, en cas de sulfhémoglobinémie isolée avec ou sans hémolyse, la tension artérielle en oxygène reste inchangée

par rapport aux valeurs de base et, en l'absence d'autres causes, elle est normale. En outre, la cyanose due à la sulfhémoglobinémie ne répond pas à l'oxygénothérapie.

Ces diagnostics différentiels incluent d'une part les pathologies cardiaques et pulmonaires, et d'autre part les autres dyshémoglobinémies (à savoir les méthémoglobinémies, hémoglobinoses M, l'empoisonnement au monoxyde de carbone)

La méthémoglobinémie est un diagnostic différentiel qui risque toujours d'être confondue avec la sulfhémoglobinémie, puisqu'elle partage avec cette dernière les mêmes circonstances de survenue (une intoxication médicamenteuse), une présentation clinique presque identique, un aspect du sang brunâtre, et un spectre d'absorption anormal et presque similaire entre les deux entités, ce qui rend leur différenciation un véritable challenge diagnostique.

La méthémoglobine se forme lorsque le fer du groupe hème est oxydé ou converti de l'état ferreux (Fe^{2+}) à l'état ferrique (Fe^{3+}). Les hèmes ferriques de la méthémoglobine sont incapables de fixer l'oxygène de manière réversible.

En outre, la présence de l'hème ferrique augmente l'affinité pour l' O_2 des hèmes ferreux qui l'accompagnent dans le tétramère de l'hémoglobine. Cela entraîne un décalage vers la gauche de la courbe de dissociation hémoglobine- O_2 , ce qui nuit à l'apport d' O_2 aux tissus.

Normalement, la méthémoglobine est générée puis réduite physiologiquement pour maintenir un très faible niveau de méthémoglobine dans le sang à l'état d'équilibre de 1 % ou moins de l'hémoglobine totale. La demi-vie de la méthémoglobine est d'environ 1 heure si le mécanisme de réductase est normal. (31)

Il existe 3 types de méthémoglobinémie :

- La méthémoglobinémie acquise accidentelle : résultant d'une exposition à des médicaments ou à des agents toxiques. (63) (**Tableau III**)

En effet, les surdoses orales de nitroglycérine et de nitrates organiques (qui sont des esters de nitrite), ainsi que les doses thérapeutiques de nitroglycérine intraveineuse sont bien connues pour produire une méthémoglobinémie.

L'utilisation topique de la benzocaïne en spray, des onguents de dentition et des crèmes hémorroïdaires, ainsi que les doses thérapeutiques de la plupart des autres anesthésiques locaux administrés par injection ou par application topique (par ex, lidocaïne en spray pour la bronchoscopie) ont produit ce trouble.

La méthémoglobinémie est la règle après des surdoses de phénazopyridine (Pyridium) ou de dapsoné, et elle résulte occasionnellement de l'administration de doses thérapeutiques de cette dernière.

Anesthetics (local): benzocaine, lidocaine, procaine, prilocaine
Antimalarials: chloroquine, primaquine, quinacrine
Aniline dyes
Chlorates
Dapsone
Diarylsulfonylureas
Doxorubicin
Metoclopramide
Nitric and nitrous oxide
Nitrates and nitrites (amynitrate, isobutyl nitrite, nitroglycerine, sodium and silver nitrate)
Nitrobenzenes (shoe and floor polish and in paint solvents)
Nitroethane (nail polish remover, propellant, fuel additive)
Nitrofurantoin (furadantin)
Pyridium (phenazopyridine)
Phenacetin (acetaminophen)
Phenylhydrazine
Rasburicase
Sulfonamides (sulfacetamide, sulfamethoxazole, sulfanilamide, sulfapyridine)

Tableau IV: Médicaments et agents susceptibles de provoquer une méthémoglobinémie

- **Méthémoglobinémie congénitale récessive dite héréditaire (MCR)**

Elle est due à un déficit génétique en cytochrome b5 ce qui entraîne une accumulation de la méthémoglobine formée au fur et à mesure. (31)

- **Méthémoglobinémie congénitale dominante ou l'hémoglobine M**

Il s'agit d'espèces d'hémoglobines mutantes collectivement appelées hémoglobine M (HbM) . Elle est en rapport avec une anomalie de la méthémoglobine qui stocke sous forme oxydée l'atome de fer tandis que les systèmes enzymatiques sont parfaitement fonctionnels, suite à des mutations au niveau de l'enchaînement des acides aminés de la globine. Par conséquent la méthémoglobine ne peut plus être réduite et cet état est irréversible. (31)

La méthémoglobinémie peut être suspectée cliniquement par la constatation d'une "cyanose" clinique, face à une paO2 normale.

Par rapport à l'absence générale de symptômes chez les patients atteints de méthémoglobinémie chronique, les patients atteints de méthémoglobinémie aiguë acquise sont symptomatiques en raison de l'altération aiguë de l'apport d'O2 aux tissus qui ne laisse pas suffisamment de temps pour que la compensation physiologique se produise.

Les premiers symptômes comprennent les maux de tête, la fatigue, la dyspnée et la léthargie. À des niveaux plus élevés, une dépression respiratoire, une altération de la conscience, un choc, des convulsions et la mort peuvent survenir. (63)

Contrairement à la désoxyhémoglobine, la couleur sombre du sang dans la méthémoglobinémie ne change pas avec l'ajout d'O2.

Le diagnostic de laboratoire de la méthémoglobinémie repose sur l'analyse de ses spectres d'absorption, qui présentent un pic d'absorption à 631 nm. La méthode standard de dosage de la méthémoglobine utilise un co-oximètre à longueur d'onde fixe, contrôlé par microprocesseur.

Cet instrument interprète toutes les lectures dans la plage de 630 nm comme de la méthémoglobine, de sorte que des faux positifs peuvent se produire en présence d'autres pigments, notamment la sulfhémoglobine et le bleu de méthylène.

Par conséquent, la méthémoglobine détectée par le co-oximètre doit être confirmée par la méthode spécifique Evelyn-Malloy. Ce test implique l'ajout de cyanure, qui se lie à la méthémoglobine chargée positivement, éliminant le pic à 630-635 nm en proportion directe de la concentration de méthémoglobine.

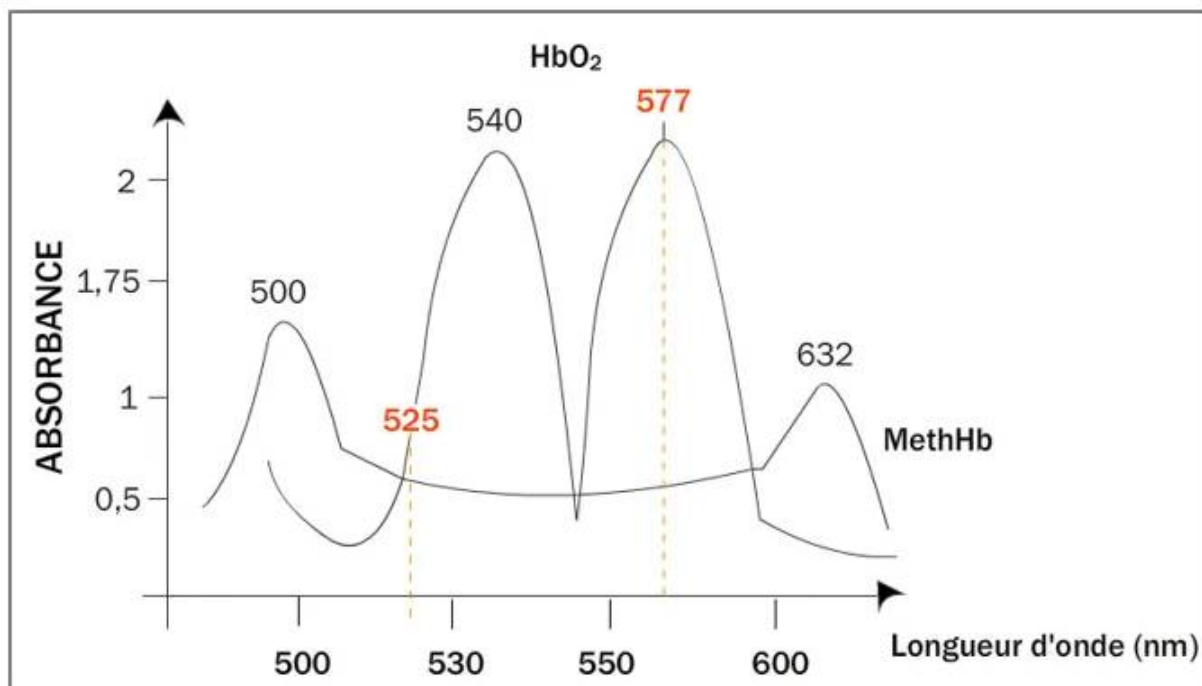


Figure 24 : Les pics d'absorption de la méthémoglobine.

Le traitement de la méthémoglobinémie dépend du contexte clinique ; l'apparition est-elle aiguë et due à des médicaments ou à d'autres agents toxiques ou existe-t-il une méthémoglobinémie congénitale à vie ?

Tous les patients atteints de méthémoglobinémie héréditaire doivent éviter l'exposition aux agents oxydants, aux dérivés de l'aniline, aux nitrates et à d'autres agents qui pourraient, même chez des individus normaux, induire une méthémoglobinémie. (63)

Les patients doivent recevoir de l'oxygène pour maximiser la capacité de transport d'oxygène de l'hémoglobine normale restante. (27)

Certains patients atteints de méthémoglobinémie présentent une cyanose mais ne présentent pas d'autres signes et symptômes et ne nécessitent pas de traitement spécifique.

Après la fin de l'exposition à l'agent incriminé, les taux de méthémoglobine reviennent généralement à la normale dans les 36 heures, à quelques exceptions près (La dapsonne, le nitroéthane).

La plupart de ces patients doivent cependant être hospitalisés pour être suivis cliniquement afin de détecter toute aggravation des signes et des symptômes, de surveiller l'apparition d'une hémolyse et de suivre les fractions de méthémoglobine en série. En supposant des concentrations normales d'hémoglobine, les patients asymptomatiques présentent généralement des fractions de méthémoglobine comprises entre 10 % et 15 %.

Le bleu de méthylène parentéral doit être administré par voie intraveineuse en 3 à 5 minutes à une dose initiale de 1 à 2 mg/kg (0,1 à 0,2 ml/kg d'une solution à 1 %).

La résolution de la cyanose se produit généralement dans les 5 à 25 minutes. Si le patient est gravement symptomatique et qu'aucune réponse ne survient dans les 15 min ou si le patient reste modérément symptomatique sans aucune amélioration pendant 30-60 min, des doses répétées de 1 mg/kg (0,1 ml/kg d'une solution à 1 %) doivent être administrées. Si les taux de méthémoglobine sont facilement disponibles, des déterminations répétées des fractions de méthémoglobine doivent être effectuées avant l'administration répétée de bleu de méthylène, car de fortes doses de bleu de méthylène produisent une décoloration de la peau. La quantité totale de bleu de méthylène administrée au cours des premières heures ne doit généralement pas dépasser 5-7 mg/kg. (27)

Pigment	Désoxyhémoglobine	Méthémoglobine	Sulfhémoglobine	Carboxy-hémoglobine
Couleur	Bleu	Marron	Vert	Rouge vif
Concentration lors de l'apparition de la cyanose	5 g/dl	1.5 g/dl	0,5 g/dl	-----
Transport d'oxygène ?	Oui	Non	Non	Non
Déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine	Vers la droite	Vers la gauche	Vers la droite	Vers la gauche
Réponse au traitement au bleu de méthylène	Aucun	Diminue	Aucun	Aucun

Tableau V: Comparaison des différents pigments d'hémoglobine

E. Confirmation du diagnostic

1. Mesure de l'état d'oxygénation

La principale fonction de l'hémoglobine est de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus de l'organisme et de ramener le dioxyde de carbone des tissus vers les poumons.

Bien qu'une partie de l'oxygène soit soluble, la grande majorité est liée à l'hémoglobine, comme le montre l'équation du contenu en oxygène artériel

$$(\text{CaO}_2 \text{ (vol/100 mL)}) = (\text{SaO}_2 \times 1,34 \times \text{Hb}) + (\text{PaO}_2 \times 0,003) , \text{ avec}$$

- 1,34 : le coefficient d'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène
- 0,003 le coefficient de solubilité de l'oxygène dans le plasma
- CaO₂ = Contenu en oxygène artériel (ml/dl)
- SaO₂ = Saturation artérielle en oxygène (%)
- PaO₂ = Tension artérielle en oxygène (mm Hg)

Chaque molécule d'hémoglobine peut transporter jusqu'à quatre molécules d'oxygène. La saturation en oxygène de l'hémoglobine en fonction de la pression partielle artérielle de l'oxygène est représentée par la courbe de dissociation hémoglobine-oxygène.

La forme sigmoïde de la courbe est due au phénomène de coopérativité, dans lequel la saturation progressive des monomères individuels de l'hémoglobine entraîne une affinité accrue des fragments d'hème désoxygénés restants pour l'oxygène.

L'aplatissement relatif de la courbe au-delà d'une PaO₂ de 50 mm Hg garantit que la teneur en oxygène artériel reste pratiquement constante dans la plupart des conditions environnementales courantes.

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène peut être modifiée par le pH, la PCO₂, la température et les niveaux de 2,3-diphosphoglycérate (2,3 DPG), un effecteur allostérique de l'hémoglobine. (64)

L'hémoglobine est considérée comme fonctionnelle si elle peut lier, transporter et libérer l'oxygène.

L'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine sont donc appelées ensemble les espèces d'hémoglobines fonctionnelles.

Le pourcentage d'hémoglobine fonctionnelle totale qui est oxygénée est appelé saturation de l'hémoglobine fonctionnelle (SO₂ fonctionnelle) et est calculé à l'aide de cette équation :

$$\text{SaO}_2 \text{ fonctionnelle} = [\text{O}_2\text{Hb}/(\text{O}_2\text{Hb} + \text{HHb})] \times 100\%$$

où HbO₂ est l'oxyhémoglobine et HHb la désoxyhémoglobine. Les oxymètres de pouls standard mesurent et rapportent la saturation fonctionnelle de l'hémoglobine ; ils ne prennent pas en compte les espèces anormales d'hémoglobine.

La saturation fractionnelle en hémoglobine (SO₂ fractionnelle) désigne le rapport entre l'oxyhémoglobine et toutes les espèces d'hémoglobine présentes, y compris la méthémoglobine et la carboxyhémoglobine et la sulfhémoglobininémie lorsqu'elle est anormalement présente.

Le SO₂ fractionné est calculé en pourcentage à l'aide de cette équation :

$$FO_2Hb = [O_2Hb / (O_2Hb + HHb + COHb + MetHb + SulfHb)] \times 100\%.$$

Où COHb représente la carboxyhémoglobine, MetHb la méthémoglobine et SulfHb la sulfhémoglobine. (65)

Ainsi, l'oxymètre de pouls mesure une saturation fonctionnelle, qui peut être mesurée également par Co-oxymétrie. En revanche, le seul abord de la saturation fractionnelle est sa mesure par un CO-oxymètre. (66)

Le SO₂ fonctionnel et fractionnel peut fournir des informations précieuses sur l'état d'un patient. Il faut tenir compte des informations fournies par les deux méthodes avant de choisir d'obtenir l'une ou l'autre ou les deux valeurs. (65)

La saturation fonctionnelle de l'hémoglobine donne une bonne idée de la fonction pulmonaire telle qu'elle est reflétée par la pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel chez les patients respirant l'air ambiant. La relation entre le SO₂ fonctionnel et la PO₂ est relativement fiable, de sorte que si l'on connaît le SO₂, la PO₂ peut être rétrocalculée. (65)

La PaO₂ estimée par oxymétrie de pouls est l'une des méthodes les plus courantes pour évaluer rapidement la fonction pulmonaire chez les patients présentant des signes respiratoires. Cependant, si des quantités anormales de dyshémoglobine sont présentes, seule la saturation fractionnelle en hémoglobine reflète précisément la teneur en oxygène du sang et donc l'impact de la dyshémoglobinémie sur le patient. Étant donné que la saturation fonctionnelle de l'hémoglobine ne prend en compte que le pourcentage d'espèces normales d'hémoglobine liées à l'oxygène, elle ne tient pas compte de conditions telles que la méthémoglobinémie ou la sulfhémoglobinémie ou la carboxyhémoglobinémie, mais elle serait néanmoins supérieure pour refléter la fonction pulmonaire du patient. (65)

2. Les méthodes spectrophotométriques d'analyse

L'hémoglobine est une chromoprotéine en raison de la présence d'un fragment prosthétique pigmenté facilement mesurées par spectrophotométrie. (34)

Le principe de la spectrophotométrie repose sur la mesure de l'absorption de la lumière d'une solution d'hémoglobine dans le visible avec un spectrophotomètre. Suivant l'état de la molécule d'hémoglobine, ses caractéristiques d'absorption de la lumière sont modifiées conduisant à des spectres d'absorption différents.

L'oxymétrie est l'utilisation de la lumière pour quantifier le pourcentage d'hémoglobine du sang présent sous forme d'oxyhémoglobine. L'oxymétrie de pouls, qui donne une mesure de la "SpO₂", fait spécifiquement référence à la mesure non invasive de l'hémoglobine fonctionnelle dans le sang artériel à l'aide d'un dispositif de surveillance de chevet qui peut détecter un pouls artériel. Les oxymètres de pouls standard indiquent donc la saturation de l'hémoglobine fonctionnelle.

La CO-oxymétrie, qui (lorsqu'elle est effectuée sur du sang artériel) donne une mesure de la "SaO₂", mesure généralement la présence d'hémoglobines fonctionnelles (HbO₂ et HHb) en plus de la présence de dyshémoglobines (généralement carboxyhémoglobine et méthémoglobine, rarement sulfhémoglobine). Par conséquent, la CO-oxymétrie peut indiquer la saturation fractionnelle de l'hémoglobine, ou le pourcentage de toute l'hémoglobine présente dans l'organisme (pas seulement les molécules fonctionnelles) qui est présente sous forme d'oxyhémoglobine. (65)

a. l'oxymétrie de pouls

L'oxymétrie de pouls mesure la saturation artérielle périphérique en oxygène (SpO_2) comme marqueur de substitution de l'oxygénation des tissus. Elle est devenue la norme pour l'évaluation continue et non invasive de l'oxygénation et est souvent considérée comme le "cinquième signe vital". (67)

Le principe de l'oxymétrie de pouls est celui de l'analyse spectrale : la détection et la quantification des composants en solution par leurs caractéristiques uniques d'absorption de la lumière.

Le principe central de l'analyse spectrale est la loi de Beer-Lambert, qui indique que la concentration d'une substance absorbante en solution peut être déterminée à partir de l'intensité de la lumière transmise à travers cette solution, compte tenu de l'intensité et de la longueur d'onde de la lumière incidente, de la longueur du trajet de transmission et de l'absorbance caractéristique de cette substance à une longueur d'onde spécifique (le coefficient d'extinction). (66)

Les oxymètres de pouls déterminent la saturation en oxygène (O_2) en mesurant l'absorption lumineuse du sang artériel à deux longueurs d'onde spécifiques, 660 nm (rouge) et 940 nm (infrarouge). Le rapport des absorbances aux longueurs d'onde est ensuite étalonné de manière empirique par rapport aux mesures directes de la saturation en oxygène du sang artériel (SaO_2), et la courbe d'étalonnage résultante est utilisée pour générer l'estimation de la saturation artérielle (SpO_2) de l'oxymètre de pouls.

Par rapport à la norme de mesure (oxymètre CO à longueurs d'onde multiples), les oxymètres de pouls présentent une différence moyenne (biais) de moins de 1 % et un écart type (précision) de moins de 2 % lorsque la SaO_2 est égale ou supérieure à 90 %.

Bien que l'oxymétrie de pouls soit précise pour refléter les mesures ponctuelles de la SaO₂, elle ne permet pas de prédire de manière fiable les changements de la SaO₂.

De plus, la précision des oxymètres de pouls se détériore lorsque la SaO₂ tombe à 80 % ou moins. Chez les patients gravement malades, une mauvaise concordance entre l'oxymètre et un oxymètre de CO a été observée, avec un biais allant de 12 à 18 %, et l'oxymétrie a tendance à sous-estimer systématiquement la SaO₂ lorsqu'elle est de 80 % ou moins. (68)

Les facteurs qui peuvent influencer négativement la lecture de l'oxymètre de pouls comprennent les changements de la force du pouls artériel, les mouvements du corps, les dyshémoglobinémies, les lipides plasmatiques et la bilirubine, les interférences de couleur, les pulsations veineuses et divers facteurs physiques. (69)

Les dyshémoglobinémies dues à la méthémoglobine, la carboxyhémoglobine et la sulfhémoglobine peuvent entraîner des lectures inexactes de l'oxymètre de pouls en raison de l'absorption d'une ou des deux longueurs d'onde. (69)

b. La Co-oxymétrie

Les CO-oxymètres sont des spectrophotomètres à plusieurs longueurs d'onde qui fournissent une information globale sur l'état d'oxygénation des patients et un accès direct aux mesures de l'hémoglobine et de ses dérivés à partir d'un échantillon de sang total. (70)

L'usage de la Co-oxymétrie est indiquée lorsque les antécédents sont cohérents avec une exposition aux toxines, que l'hypoxie ne s'améliore pas avec l'administration d'oxygène, qu'il y a une divergence entre la PaO₂ sur une détermination des gaz du sang et la saturation en oxygène sur l'oxymétrie de pouls (SpO₂), ou que le clinicien suspecte d'autres dyshémoglobinémies telles que la méthémoglobinémie ou la sulfhémoglobinémie. (71)

L'oxymétrie de pouls mesure la saturation en oxygène (SaO₂) de l'hémoglobine dans le sang artériel ou la quantité moyenne d'oxygène liée à chaque molécule d'hémoglobine. Les analyseurs de gaz du sang calculent la saturation en oxygène à partir des paramètres mesurés PO₂ et pH sur la base de courbes standard de dissociation de l'oxygène. Malheureusement, l'oxymétrie de pouls, une procédure non invasive, ne permet pas de distinguer les différents types d'hémoglobine. (71)

F. Diagnostic positif

La sulfhémoglobinémie est une entité clinique rare mais probablement sous reconnue. La sulfhémoglobinémie partage avec la méthémoglobinémie des présentations similaires de cyanose, d'hypoxie sans hypoxémie et de pics d'absorption en Co-oxymétrie, ce qui fait que la distinction peut être un défi diagnostique. (30)

Cependant, Le diagnostic de sulfhémoglobinémie est suspecté lorsqu'un patient cyanosé avec des saturations faibles à l'oxymétrie de pouls, une Pao₂ normale ou presque normale et le fait que la cyanose ne se résorbe pas avec l'oxygénothérapie est également un indice diagnostique important, ainsi qu'un résultat de laboratoire en méthémoglobine élevé qui ne répond pas au traitement par le bleu de méthylène. (27)

De multiples méthodes sont employées pour établir la présence de sulfhémoglobine, dans les premières tentatives pour clarifier ce qui était mesuré lorsque la présence de "sulfhémoglobine" était signalée, Michel et Harris ont signalé que l'ajout de cyanure ou de dithionite (hydrosulfite) au sang éliminait immédiatement l'absorption spectrale de la méthémoglobine, tandis que l'absorption spectrale de la sulfhémoglobine demeurait. Ce simple test n'a pas permis d'exclure l'hémoglobine M (ou peut-être d'autres produits d'oxydation de l'hémoglobine), qui subsiste également après l'ajout de ces composés.

Carrico et ses collègues (39) ont rapporté que le monoxyde de carbone se liait à la sulfhémoglobine pour produire de la carbonmonoxysulfhémoglobine, un composé avec un déplacement vers le bas, alors que ni la méthémoglobine ni l'hémoglobine M ne se lient au monoxyde de carbone.

L'absorption de lumière en présence de cyanure (ou de dithionite) et de monoxyde de carbone a donc servi pendant plusieurs années d'outils de laboratoire pour mesurer les fractions et les concentrations de "sulfhémoglobine", bien que l'on ne sache pas exactement quelle espèce était toujours mesurée. (31)

Park et Nagel (1) ont rapporté que l'électrophorèse avec focalisation isoélectrique délimite de manière fiable les trois pigments. Bien que ce test ne soit pas largement disponible, il constitue le moyen le plus fiable de distinguer la sulfhémoglobine de la méthémoglobine et sert généralement de gold standard, bien que d'autres méthodes puissent être utilisées dans certains laboratoires de référence.

Les résultats de la focalisation isoélectrique, de la chromatographie, de l'analyse spectrophotométrique manuelle ou d'autres méthodes de référence ne reviennent pas avant des heures ou des jours, alors que les résultats de la Co-oxymétrie multi-longueurs d'onde sont disponibles en quelques minutes dans la plupart des unités de soins intensifs. (27)

1. La couleur de la sulfhémoglobine

En cas de sulfhémoglobinémie, la couleur du sang reste inchangeable à l'exposition à l'air prenant une couleur brun chocolat semblable à la méthémoglobinémie. (38)

2. La gazométrie artérielle

Les analyseurs de gaz du sang calculent la saturation en oxygène à partir des paramètres mesurés PO₂ et pH sur la base de courbes standard de dissociation de l'oxygène. (71)

Les patients atteints de sulfhémoglobinémie ont le plus souvent des niveaux de PO₂ normaux malgré la présence de sulfhémoglobine.

La saturation en oxygène de l'hémoglobine et les bicarbonates sont par la suite calculés à partir des valeurs de pH et du Pco₂ selon l'équation de Henderson Hasselbach pour les bicarbonates de sérum et par la courbe de saturation en oxygène -hémoglobine pour la saturation en oxygène. La présence d'hémoglobines anormales incapables de transporter l'oxygène et qui n'interfèrent pas avec la diffusion de l'oxygène, entraîne une saturation en oxygène faussement élevée.

C'est le cas des dyshémoglobinémies qui augmentent faussement la saturation calculée en oxygène, tel que la sulfhémoglobine, méthémoglobine et la carboxyhémoglobine. (72)

3. Les méthodes de spectrophotométrie

a. L'oxymétrie de pouls

La SaO₂ peut être évaluée de manière non invasive par l'oxymétrie de pouls, qui est basée sur des impulsions photopléthysmographiques dans deux longueurs d'onde, généralement dans les régions rouge et infrarouge. (73)

Une longueur d'onde est de 660 nm (rouge) et l'autre de 940 nm (infrarouge).

La propriété physique fondamentale qui permet à l'oxymètre de pouls de mesurer la saturation en oxygène de l'hémoglobine est que le sang change de couleur car l'hémoglobine absorbe des quantités variables de lumière en fonction de sa saturation en oxygène.

L'oxyhémoglobine n'absorbe pas beaucoup de lumière rouge, mais lorsque la saturation en oxygène de l'hémoglobine diminue, la lumière rouge est absorbée de plus en plus et le sang devient plus foncé. Dans le domaine de l'infrarouge proche, l'oxyhémoglobine absorbe toutefois plus de lumière que l'hémoglobine réduite. (74)

L'oxymétrie de pouls repose donc sur deux principes physiques :

a) L'absorbance lumineuse de l'hémoglobine oxygénée est différente de celle de l'hémoglobine réduite, aux deux longueurs d'onde de l'oxymètre, qui comprennent la lumière rouge et le proche infrarouge ; et

b) L'absorbance des deux longueurs d'onde a une composante pulsatile, qui est due aux fluctuations du volume de sang artériel entre la source et le détecteur. (74)

Ainsi, l'hémoglobine oxygénée (O₂Hb) absorbe davantage la longueur d'onde de 940 nm que l'hémoglobine réduite (RHb) ; inversement, la RHb absorbe dix fois plus la longueur d'onde de 660 nm que l'O₂Hb. (69)

Les oxymètres de pouls utilisent deux longueurs d'onde lumineuses (660 et 940 nm) pour déterminer le rapport des absorbances ajoutées au pouls. Ce rapport est associé à la SpO₂ au moyen d'une table dérivée de données provenant de volontaires sains.

Les molécules de dyshémoglobine qui présentent des pics d'absorption de la lumière à 660 ou 940 nm affectent le rapport des absorbances de la lumière à ces longueurs d'onde et entraînent des lectures de SpO₂ erronées. La méthémoglobine présente des absorptions importantes à ces deux longueurs d'onde et il a été rapporté d'interférer avec l'oxymétrie de pouls. La sulfhémoglobine a une plus grande absorbance à 660 nm que l'oxyhémoglobine, la désoxyhémoglobine et la méthémoglobine.

Bien qu'on ne le sache pas précisément, la SulfHb a très probablement un degré d'absorption similaire à la lumière rouge et proche IR, car plusieurs rapports indiquent que la SpO₂ des personnes atteintes de sulfhémoglobinémie sévère est de 85 %, signe que l'absorption de la lumière rouge et proche IR est similaire avec la SulfHb, ce qui donne une valeur du Ratio proche de 1. (67)

Cependant, le comportement exact de l'oxymétrie de pouls face à la sulfhémoglobinémie n'est toujours pas résolu, bien que des rapports documentent que les oxymètres de pouls ne fournissent pas d'estimations fiables de la saturation réelle. (31)

Certains oxymètres de pouls lisaient des saturations faussement basses en présence de sulfhémoglobinémie . D'autres auteurs (42,49) ont décrit des rapports de saturation faussement élevés par oxymétrie de pouls en présence de sulfhémoglobinémie. À l'heure actuelle, l'oxymétrie de pouls ne doit pas être utilisée pour estimer la saturation réelle en cas de suspicion de sulfhémoglobinémie. (31)

b. La Co-oxymétrie

Un Co-oxymètre est un analyseur de gaz du sang qui, en plus de l'état des tensions gazeuses fourni par les mesures traditionnelles des gaz du sang, mesure les concentrations d'hémoglobine et de ses dérivés en pourcentage de la concentration totale d'hémoglobine dans l'échantillon de sang. (71)

Les différents Co-oximètres actuellement utilisés permettent généralement de l'absorbance optique du sang à 4 longueurs d'onde différentes et jusqu'à 128 longueurs d'onde différentes et calculent automatiquement les concentrations fractionnaires des différentes espèces d'hémoglobine (oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine, carboxyhémoglobine et méthémoglobine, sulfhémoglobine) ainsi que la concentration totale d'hémoglobine (tHb). (75)

La plupart des CO-oxymètres ne reconnaissent pas la sulfhémoglobine. Si l'on soupçonne une sulfhémoglobinémie due à l'ingestion d'une toxine applicable, il convient d'être prudent lors de l'interprétation des valeurs fournies par la CO-oxymétrie. (65)

Des techniques de prélèvement précises sont nécessaires pour une interprétation appropriée de la Co-oxymétrie. Les gaz Co-oxymétriques nécessitent un minimum de 0,3 ml de sang (veineux ou artériel).

Le sang doit être prélevé dans une seringue héparinée sans air, bien mélangé, débarrassé des bulles d'air et placé sur de la glace. (71)

i. Le principe de mesure

La mesure et la quantification des différentes fractions d'Hb contenues dans un échantillon de sang sont basées sur la spectrophotométrie d'absorption moléculaire. Il existe une relation proportionnelle entre l'absorbance d'une fraction et sa concentration (loi de Beer-Lambert) qui permet sa quantification à l'aide d'un logiciel approprié intégré à l'appareil.

En pratique, après aspiration ou injection dans l'appareil, l'échantillon de sang est transporté dans la chambre de mesure, en principe après hémolyse. Le système optique réalise alors des lectures à plusieurs longueurs d'onde, dont le nombre varie suivant le modèle de CO-oxymètre. (76)

Par la suite, chaque forme d'Hb ayant un coefficient d'absorption donné aux longueurs d'onde mesurées, le spectre d'absorption de l'échantillon est analysé, les différentes fractions sont quantifiées et les résultats exprimés en % de l'Hb totale. (76)

ii. Les différents paramètres mesurés et dérivés

Théoriquement, les Co-oxymètres permettent de détecter tous les dérivés de l'hémoglobine :

- oxyhémoglobine : O₂Hb
- désoxyhémoglobine : HHb
- carboxyhémoglobine : COHb
- sulfhémoglobine : SulfHb
- méthémoglobine : MétHb

Cependant, les instruments Ciba Coming, IL 682, Radiometer OSM3, ABL520 détectent mais ne rapportent pas la Sulfhémoglobine.

- Paramètres dérivés directement : - hémoglobine totale - saturation fonctionnelle : SO₂ [%] - contenu en oxygène de l'hémoglobine

- Paramètres dérivés en combinaison avec les gaz du sang : - contenu en oxygène du sang - pression de demi-saturation en oxygène de l'oxyhémoglobine p₅₀. (70)

Chacune des dyshémoglobines possède un spectre d'absorption unique, et la concentration peut être dérivée de la loi de Beer-Lambert en mesurant l'absorption à quatre longueurs d'onde spécifiques. La présence d'un écart de saturation en oxygène est cohérente avec la présence de dyshémoglobines. (71)

Cet écart de saturation en oxygène est défini comme une différence de plus de 5% entre la saturation qui est calculée à partir d'un analyseur de gaz du sang artériel standard et la saturation mesurée par Co-oxymétrie. (71)

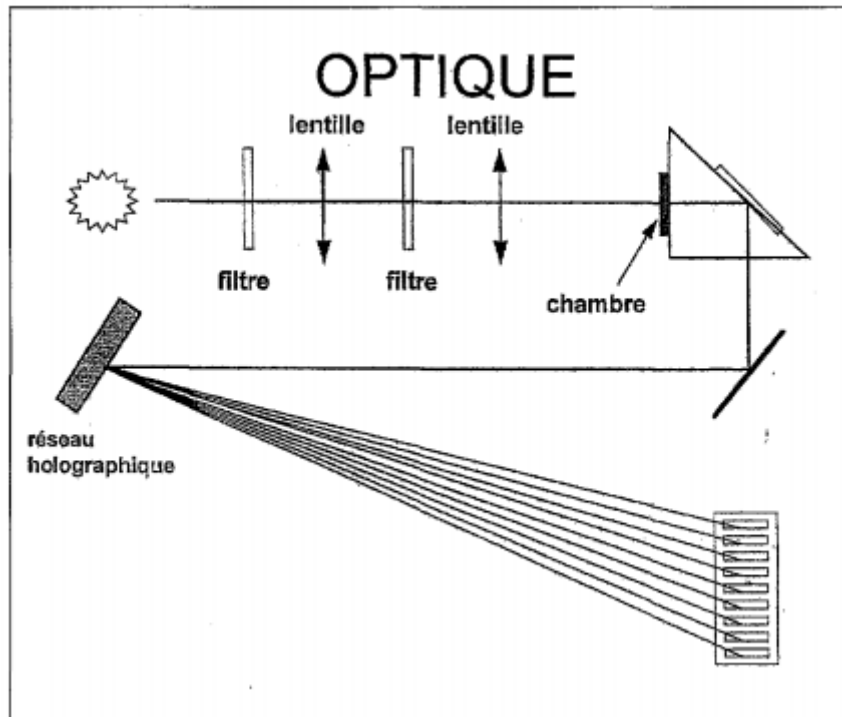


Figure 25: schéma du système optique des Co-oxymètre (70)

iii. Les différents appareils de Co-oxymétrie

On distingue 2 types d'appareils de Co-oxymétrie :

- Les appareils indépendants
- Les appareils intégrés aux instruments de mesure des gaz du sang

Le Co-oxymètre intégré a pour avantage de ne pas prolonger la durée de l'analyse et d'effectuer simultanément les mesures de gaz de sang et de Co-oxymétrie sur le même volume d'échantillon . (76)

Les différents appareils commercialisés sont :

- Un modèle à 4 longueurs d'onde : Co-oximètre IL 282/482, IL 282/682
- Un modèle à 6 longueurs d'onde : OSM3 / ABL330/ ABL 520/ Radiometer

- Un modèle à 8 longueurs d'onde : CCD270
- Un modèle à 17 longueurs d'onde : Co-oxylite AVL 912, Radiometer

Les différentes marques et modèles de Co-oxymètres détectent et rapportent la sulfhémoglobine de manière différente. Par exemple, l'IL282 et l'IL482 d'Instrumentation Laboratoire Inc. (Lexington, MA) signalent tous deux la sulfhémoglobine autant que méthémoglobine. Cependant, l'IL682 du même fabricant est réputé indiquer des fractions de sulfhémoglobine supérieures à 1,5%. (31)

Le plus souvent, la sulfhémoglobine n'est pas quantifiée mais signalée à l'opérateur lorsqu'elle est augmentée (alarme si supérieur à 1.5 %) ou simplement prise en compte pour corriger le calcul des autres fractions (Radiometer ABL) , actuellement , seul le ROCHE OMNI S permet la mesure exacte de la sulfhémoglobine . (76)

Il a été constaté que le Radiomètre OSM3 signalait des saturations en oxygène faussement élevées en présence de sulfhémoglobinémie (77)

Finalement, Il est essentiel de connaître la méthodologie disponible en matière de co-oxymétrie des gaz du sang artériel si l'on soupçonne la présence de SulfHb, car la capacité à détecter l'espèce SulfHb varie d'un co-oxymètre à l'autre, selon les fabricants - beaucoup sont incapables de différencier le SulfHb et le MetHb en raison du chevauchement de leurs spectres d'absorption. (78)

4. Le test au cyanure de potassium KCN

C'est un simple test qui permet de distinguer la méthémoglobine de la sulfhémoglobine. Il consiste à ajouter quelques gouttes de cyanure de potassium, le sang contenant de la méthémoglobine devient rouge vif, mais la

sulphémoglobine reste brun foncé. Ceci est dû à la liaison de la méthémoglobine au cyanure, formant la cyanméthémoglobine, qui est de couleur rouge vif. Inversement, la sulfhémoglobine, est inerte et ne se lie pas au cyanure. Le réactif utilisé est connu sous le nom de réactif de Drabkin contenant du cyanure de potassium, ferricyanure de potassium et bicarbonate de sodium. Des résultats quantitatifs sont disponibles en mesurant les changements d'absorbance à des longueurs d'onde sélectionnées.

Le diagnostic de la sulfhémoglobinémie est confirmé par la mise en évidence de taux élevés de sulfhémoglobine à l'aide de la spectrophotométrie, qui retrouve un spectre d'absorption de la sulfhémoglobine avec une très forte absorption rouge autour de 620 nm quel que soit son état d'oxygénation, ou en utilisant la chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse. (38)

Procédure	<p>Si un spectre visible de l'hémolysat révèle un pic dans la gamme 610-640 nm, une séquence de spectre doit être prise :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'échantillon équilibré à l'air avec et sans cyanure de potassium (KCN) • L'échantillon avec dithionite • L'échantillon avec Monoxyde de carbone (CO)
Interprétation	<ul style="list-style-type: none"> - Si seule la méthémoglobine est présente, le pic anormal disparaîtra immédiatement après l'ajout de dithionite ou de cyanure. <p>Pour l'hémoglobine M, le pic disparaît lentement et peut nécessiter plusieurs heures.</p> <p>Pour la sulfhémoglobine, le pic subit une diminution très lente en raison de son instabilité.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour distinguer la sulfhémoglobine de l'Hb M, comparez les spectres des échantillons équilibrés à l'air et au CO. Si le CO entraîne une augmentation et un déplacement vers le bas du pic, l'échantillon contient de la sulfhémoglobine.

Tableau VI: procédure pour différencier la sulfhémoglobine de la méthémoglobine et de l'hémoglobine M (79)

5. Spectrométrie de masse à désorption laser assistée par matrice et à temps de vol (MALDI-ToF)

La spectrométrie de masse est une méthode d'analyse qui consiste à déterminer avec précision et sensibilité la masse des molécules, leur identification et leur quantification.

Un spectromètre de masse est constitué de trois entités placées en série : la source d'ions, l'analyseur et le détecteur. Après avoir introduit l'échantillon, les molécules présentes vont être évaporées et ionisées, puis réparties en fonction de leur rapport masse/charge et détectées. Le résultat est un diagramme indiquant le courant Ionique mesuré en fonction du rapport entre la masse (m) et la charge (z). (80)

La spectrométrie de masse à désorption laser assistée par matrice et à temps de vol (MALDI-ToF) est un nouveau test de diagnostic rapide, spécifique et sensible pour les syndromes hématologiques rares tels que la Sulfhémoglobine.

En outre, elle peut identifier les composés spécifiques liés à l'hème.

a. Application de la spectrométrie de masse à désorption laser assistée par matrice et à ton de vol

Il a été rapporté dans la littérature un cas de sulfhémoglobinémie (SulfHb) secondaire à une intoxication au dioxyde de soufre qui a été diagnostiqué en utilisant la spectrométrie de masse à désorption laser assistée par matrice et à ton de vol (MALDI-ToF). (24)

C'est le cas d'une femme de 73 ans qui a présenté une cyanose, ayant pour antécédent une polyarthrite rhumatoïde, une migraine sous Rizatriptans, une constipation sévère sous sulfate de magnésium. À l'examen, sa saturation

périphérique en oxygène était d'environ 75 % avec une cyanose des lèvres, de la langue et des doigts, le reste de l'examen était sans particularité. Une éventuelle embolie pulmonaire a été exclue, ainsi que l'exclusion de toute pathologie cardiaque et pulmonaire.

Sa saturation en oxygène est restée faible et s'est détériorée lors de prélèvements répétés de gaz du sang artériel, malgré des niveaux de Pao₂ normaux. Son sang artériel était de couleur brun chocolat avec de l'O₂ à 100 % dans une seringue.

La méthémoglobinémie a été suspectée, mais des messages d'erreur répétés pour la quantification de la méthémoglobine ont été renvoyés. La patiente a subi une transfusion d'échanges de globules rouges en l'absence de diagnostic définitif.

Cela a entraîné une amélioration significative de ses symptômes, une réduction de la cyanose et une augmentation de sa saturation en oxygène. Alors, une sulfhémoglobinémie a été suspectée.

Un laboratoire de diagnostic clinique biotechnologie disposait d'une technologie avancée de spectrométrie de masse permettant d'analyser rapidement l'hémoglobine, a été contactée pour entreprendre l'analyse du sang du patient afin de déterminer si la SulfHb était détectable. (24)

i. Matériel et méthode

Les échantillons des patients doivent être fournis sous forme de taches de sang séché sur des cartes Guthrie et de sang total citraté. (24)

i.1. Analyse des globines pour les formes aberrantes et les adduits

Pour analyser les échantillons de sang total afin de détecter les défauts de globine,

1 L de sang total citraté a d'abord été dilué dans 500 L+, 1000 L et 2000 L d'eau déminéralisée distillée de qualité spectrale de masse (ddH₂O).

Les taches de sang total séché ont également été perforées à l'aide d'un poinçon circulaire de 4 mm de diamètre au centre des cartes de Guthrie.

L'échantillon circulaire a ensuite été trempé dans 4 ml de ddH₂O pendant 2 heures, puis dilué deux fois dans du ddH₂O. (24)

Les plaques d'échantillons pour la spectrométrie de masse à temps de vol par désorption laser assistée par matrice (MALDI-ToF MS) ont été prérevêtues d'un litre d'acide sinapique (SA) à 10 mg/ml dissous dans de l'acide trifluoroacétique (TFA) et de l'acétonitrile et ont été laissées sécher à l'air.

Le mélange échantillon-matrice a été laissé sécher à l'air et former des cristaux.

Ce mélange échantillon-matrice a été analysé sur le spectromètre de masse MALDI ToF linéaire clinique Shimadzu 8020 qui a été optimisé pour une analyse à 7000-17000 m/z.

Le MALDI a été calibré en interne avec une protéine standard Apo myoglobine (Sigma-Aldrich) à charge simple et double. (24)

i.2. Analyse spectrale d'absorption de la lumière visible du sang total du patient

Un total de 20 L d'échantillons de sang total a été lysé dans 2 ml de ddH₂O.

En raison de la perte de structure quaternaire des sous-unités libres et de la libération des fragments d'hème des chaînes protéiques de la globine, cela entraîne non seulement la lyse des globules rouges mais aussi la dénaturation de l'hémoglobine. (24)

À une dilution de 1/100, la principale couleur visible est due à l'abondance des fragments d'hème.

L'absorption spectrale visible a été mesurée à des intervalles de 10 nm entre 500 et 700 nm.

L'absorption spectrale a été normalisée par rapport au pic d'absorption à 530nm pour corriger la variation de la concentration totale d'Hb des échantillons individuels et permettre ainsi des comparaisons directes entre les graphiques. (24)

i.3. Analyse du sang par spectrométrie de masse MALDI ToF pour détecter les adduits de l'hème

Les échantillons de sang de contrôle, M et F, ainsi que les échantillons de sang du patient à la présentation immédiatement avant la transfusion, après la transfusion et 1 mois après l'arrêt de l'ingestion de sulfate de magnésium ont été analysés.

Comme décrit ci-dessus, 1 L de sang total, ou de taches de sang séché imbibées de ddH₂O, à une dilution de 1 pour 2000 a été soumis à la spectrométrie de masse MALDI-ToF. (24)

Les plaques MALDI-ToF ont été pré-revêtues avec 1 L d'acide alpha-cyano-4 hydroxy cinnamique (CHCA) à une concentration de 20 mg/ml dissous dans du TFA 0,1 % et de l'acétonitrile, que l'on a laissé sécher jusqu'à la formation de cristaux.

Un total de 1 L de l'échantillon de patient dilué a été ajouté, et, avant le séchage complet, un autre 1 L de CHCA a été ajouté.

Après que le mélange matriciel de l'échantillon a été complètement séché en cristaux, cet échantillon a été analysé sur le spectromètre de masse MALDI ToF linéaire clinique Shimadzu 8020 (figure 28), qui a été optimisé pour une analyse à 500-700 m/z.

Le MALDI a été étalonné en interne avec un fragment de bradykinine à charge simple et double, protéine standard. (24)



Figure 26: le spectromètre de masse MALDI ToF linéaire clinique Shimadzu 8020

ii. Résultat

L'addition de sang total au ddH₂O à une dilution de 1 pour 2000 provoque non seulement la lyse des globules rouges mais aussi la dissociation de l'hémoglobine en hème libre et en alpha et bêta globines libres.

En outre, comme il s'agit des protéines les plus abondantes dans le sang lysé, et ce de plus d'un ordre de grandeur, toutes les autres molécules sont effectivement diluées et ces composants érythrocytaires dominant l'analyse spectrale de masse.

L'acide sinapique comme matrice ionise préférentiellement les grosses protéines et a été optimisé pour l'analyse des globines comme décrit précédemment.

L'analyse spectrale de la globine du patient lors de la présentation n'a révélé aucune altération des protéines de la globine.

Comme une quantité relativement importante de sang citraté avait été fournie, 2 ml de sang lysé ont également été examinés par spectroscopie UV/visible. (24)

Deux échantillons de contrôle ont été analysés (un homme (contrôle M) et une femme (contrôle F) avec une Hb normale) ainsi que trois échantillons du patient (à la présentation, immédiatement avant la transfusion et après la transfusion).

Le schéma d'absorption attendu est constitué de deux pics majeurs à 550 nm (HbO₂) et 670-680 nm (HHb). (24)

La comparaison des spectres de l'échantillon du patient admis (A) et des témoins (M et F) montre une forte augmentation de l'absorption de 600 à 700 nm

dans l'échantillon du patient, avec un petit maximum/crête à 620 nm (flèche).
(Figure 26 A)

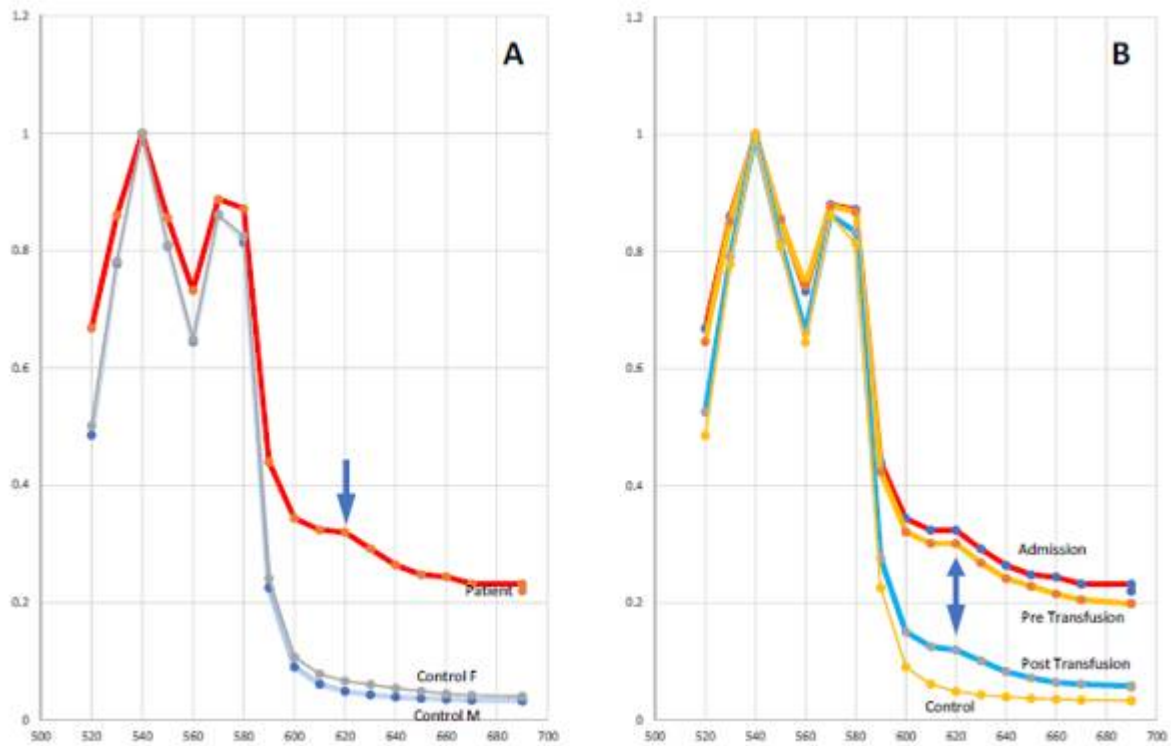


Figure 27: Spectres d'absorption d'échantillons d'hémoglobine. Panneau (A) : le patient et un échantillon témoin féminin (F) et masculin (M).

La flèche indique une augmentation du pic d'absorption à 620 nm.

Panneau (B) : l'échantillon du patient à l'admission, avant et après la transfusion, comparé à l'échantillon témoin ; la double flèche marque le pic d'absorption à 620 nm observé dans tous les échantillons du patient.

Une analyse spectrale de masse MALDI-ToF des échantillons dans la matrice CHCA a révélé des fragments d'hème à 618 m/z. (24)

Cependant, dans les échantillons du patient avant la transfusion, des pics supplémentaires correspondant à l'adduit d'hème-soufre (plus ou moins d'hydrogène, SH) à 652 m/z, à l'hème-monoxysulfure (plus ou moins d'hydrogène, SOH) à 668-670 m/z, et au dioxyde de soufre (plus ou moins d'hydrogène, SO₂H) à 683-685 m/z. (Figure 27A) (24)

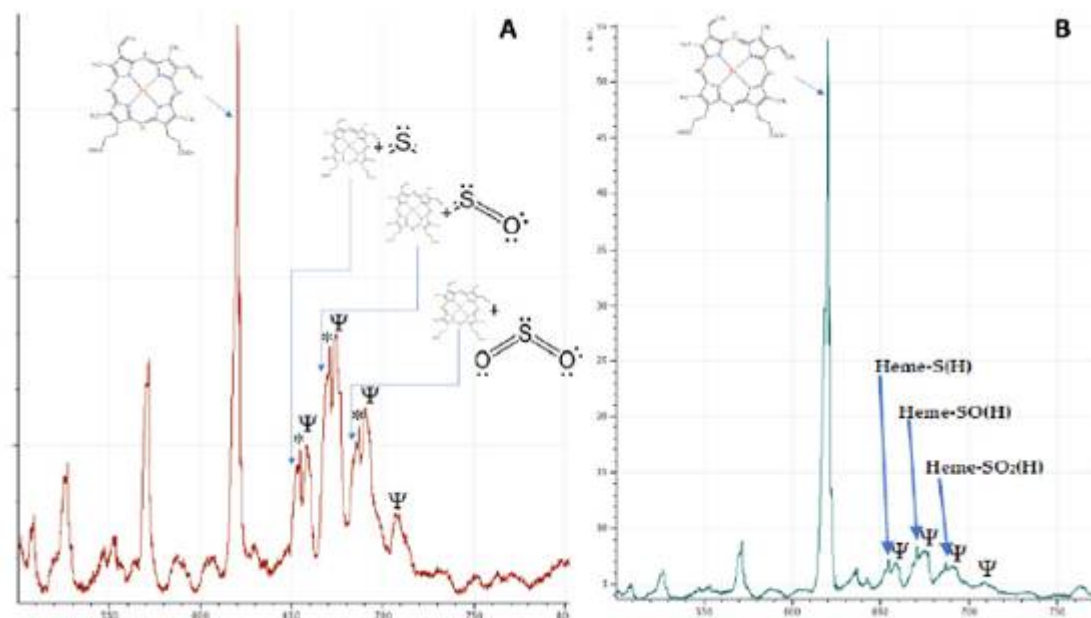


Figure 28: Spectres de masse MALDI-ToF du sang lysé du patient montrant l'hème et les adduits de l'hème avant (panneau A) et après la transfusion (panneau B).

Les positions de l'hème plus le soufre, le monoxyde de soufre et le dioxyde de soufre sont indiquées par les flèches bleues.

Indiquent les pics satellites correspondant à l'ajout de 1 et 2 m/z à la masse de l'hème-adduit.

Ceci est probablement dû à des atomes d'hydrogène supplémentaires.

Ψ indique les pics correspondant à des molécules inconnues présentes dans les GR lysés mais significativement abondantes à une dilution de 1 pour 1000.
(24)

Ces pics d'adduits hème-soufre étaient fortement réduits par rapport aux échantillons de contrôle et avaient largement disparu dans les échantillons sanguins répétés de la patiente après la transfusion (voir figure 27B) et après l'arrêt de la prise de sulfate de magnésium (voir **Tableau VII**).

Échantillons	Hème (618 m/z)	Hème + S(H) (652 m/z)	Hème + SO(H) (669 m/z)	Hème + SO ₂ (H) (684 m/z)
De contrôle (Masculin)	95,3 %	2 %	2%	0,7 %
De contrôle (Féminin)	96,3, %	1,4 %	1,4 %	0,9 %
Patient à L'admission	57,1 %	8,8 %	18,7 %	15,4 %
Pré-transfusion	45,5 %	18,2 %	21,8 %	14,5 %
Post-transfusion	89,6 %	3,8 %	3,4 %	3,2 %
Après l'arrêt du traitement par sulfate de magnésium	94 %	1,1 %	3,5 %	1,2 %

Tableau VIII : montrant le pourcentage de l'hème et les adduits sulfatés contenus dans les prélèvements de sang du patient

b. Discussion

Finalement, ce rapport de cas illustre les difficultés diagnostiques rencontrées lorsque la SulfHb est présente et le potentiel de confusion avec la MetHb.

Jusqu'à présent, la chromatographie en phase gazeuse a été considérée comme la technique de référence pour l'identification du SulfHb.

Cependant, comme on l'a vu dans ce cas, les cliniciens chargés de l'enquête n'y ont souvent pas facilement accès. (24)

D'autres méthodes utilisées pour établir la présence de SulfHb sont la focalisation isoélectrique et la mesure de l'absorption de la lumière du sang à 630 nm après l'ajout de cyanure ou de dithionate (qui diminue l'absorption par la MetHb, mais pas par la SulfHb). (24)

La technique de spectroscopie de masse MALDI-ToF MS a été utilisée après que l'examen des spectres d'absorption de la lumière visible du sang total du patient ait démontré de manière concluante la présence de SulfHb. En outre, cette technique a permis d'identifier la présence de soufre, de monoxyde et de dioxyde de soufre liés à des fragments d'hème (plutôt que de sulfure d'hydrogène), ainsi que leur réduction après une transfusion d'échange. (24)

Bien que l'hémoglobine soit la molécule la plus abondante dans le sang, de nombreux autres composants sont encore observés. Il s'agit très probablement d'antigènes de groupes sanguins et de composants du cytosquelette des globules rouges. Quatre pics mineurs de ce type se résolvent sur les spectres de masse proches de ceux des adduits sulfhème (marqués d'un Ψ) à 658, 672, 689 et 708 m/z, mais ne sont toujours pas identifiés. (24)

La spectrométrie de masse par chromatographie en phase gazeuse permet de différencier le SulfHb et le MetHb de l'hème normal, car la séparation par cette technique est d'abord chromatographique, en fonction de l'absorption de la colonne via les différences inhérentes à la charge/polarité moléculaire, et la détection est ensuite caractérisée par la masse. Cependant, la technique nécessite une préparation considérable de l'échantillon (par exemple, la précipitation de l'hème du sang suivie de la dérivatisation), elle est techniquement exigeante, longue et coûteuse. (24)

Comme il est démontré ici, la spectrométrie de masse MALDI-ToF est extrêmement rapide, techniquement simple, négligeable en termes de coûts de réactifs d'analyse, et permet de révéler un adduit de l'hème qui entraîne un changement de masse, comme le soufre et ses espèces moléculaires associées. (24)

6. La focalisation isoélectrique

La focalisation isoélectrique est une technique de séparation des hémoglobines en fonction de leur point isoélectrique dans un gradient de pH.

Elle permet : -La séparation rapide de la plupart des hémoglobines, et la mise en évidence d'hémoglobines instables.

La focalisation isoélectrique caractérise la sulfhémoglobine par une séparation sous la forme d'une bande verte très caractéristique. (3)

II. L'attitude thérapeutique

Contrairement à la méthémoglobinémie, il n'existe pas d'antidote spécifique à la sulfhémoglobinémie et le bleu de méthylène ne confère aucun effet bénéfique.

Chaque patient devrait recevoir une prise en charge initiale consistant en :

- **Un traitement symptomatique** : qui consiste à assurer un apport adéquat d'oxygène aux tissus, et le maintien des fonctions vitales.
- **Un traitement évacuateur** : qui est basé sur la recherche de l'étiologie à l'origine et l'élimination de l'agent inducteur.

Dans le cas de sulfhémoglobinémie en rapport avec la constipation, le traitement consiste à traiter la constipation.

Dans le cas de sulfhémoglobinémie associées à une *Morganella morganii* intestinale, Une thérapie antimicrobienne avec des antibiotiques à large spectre doit être administrée jusqu'à l'obtention des résultats de la culture, et le traitement doit être réévalué en fonction des résultats de la culture. Ainsi que l'association d'un probiotique intestinal à l'antibiothérapie. (58)

- **Un traitement épurateur** : *baser sur l'exsanguino-transfusion qui est recommandé si le patient ne présente aucune amélioration et dans les cas extrêmes où une anémie hémolytique grave coexiste.*

Les patients doivent être suivis en ambulatoire pendant plusieurs semaines parce que les concentrations de sulfhémoglobine diminuent seulement lorsque la population de globules rouges rouge est remplacée en l'absence de l'agent incriminé. (27)



Conclusion

Le principal constituant des globules rouges est l'hémoglobine dont la principale fonction est le transport de l'oxygène des poumons aux tissus, ainsi que le transport du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons.

La sulfhémoglobine est physiologiquement absente dans le sang, contrairement à la méthémoglobine qui est normalement présente dans le corps humain en petites quantités.

La sulfhémoglobine est une molécule stable, sa formation est irréversible, elle n'est éliminée que lorsque la durée de vie du globule rouge est naturellement terminée. La sulfhémoglobinémie est le plus souvent bénigne, asymptomatique sauf la cyanose qui apparaît à des niveaux faibles de sulfhémoglobine.

Cependant toute comorbidité entravant le transport d'oxygène tel que la méthémoglobinémie, une anémie associée est capable d'induire une symptomatologie remarquable allant de l'hypoxie jusqu'au décès.

Même si la sulfhémoglobinémie soit assez rare, elle doit être évoquée à côté des autres dyshémoglobinémies devant toute cyanose centrale, après écartement des causes cardiorespiratoires et surtout si le patient évoque la notion de prise médicamenteuse récente.

Le diagnostic peut être suspecté devant un patient cyanosé, qui présente une désaturation significative à l'oxymètre de pouls associé à une pression artérielle d'oxygène (PaO₂) normale, et qui ne répond ni à l'oxygénothérapie ni à l'administration du bleu de méthylène.

L'existence de sulfhémoglobine dans le sang relève toujours d'étiologies acquises, essentiellement d'origine médicamenteuse, les dérivés de l'aniline et les groupements thiol sont les agents les plus incriminés.

Cependant ces médicaments, lorsqu'ils sont administrés à des doses thérapeutiques produisent rarement une sulfhémoglobinémie significatives.

Alors que les patients ayant des facteurs prédisposants tel que la constipation chronique, et les patients atteints d'une hémoglobine normale, d'une anémie sévère, ou encore ont une méthémoglobinémie associée peuvent présentés des effets extrêmes et graves.

La prise en charge repose sur l'identification de l'agent causale et son interruption, assurer une stabilité de l'état générale, traiter les facteurs prédisposants tel que la constipation, et les infections bactériennes productrices de sulfure d'hydrogène. Ainsi que l'épuration dans les cas extrêmes par exsanguino-transfusion, puisqu'il n'existe pas d'antidote pour la sulfhémoglobine.



Résumés

Résumé

Titre: Démarche diagnostique des sulfhémoglobinémies

Auteur: Ilham BENAÏSSA

Rapporteur: Pr .A. MASRAR

Mots clés: sulfhémoglobinémie acquise – cyanose – cyanure de potassium - spectrophotométrie de masse

La sulfhémoglobinémie est un désordre sanguin rare acquis causé par la sulfatation irréversible de la fraction hémique de l'hémoglobine pour former de l'hémoglobine sulfatée (SulfHb). L'agent causal est le sulfure d'hydrogène provenant de certains métabolites de médicaments et d'infections bactériennes. La présentation clinique est similaire à celle de la méthémoglobine (MetHb).

En outre, il est souvent difficile de faire la distinction entre le diagnostic du SulfHb de la MetHb dans les analyseurs de gaz du sang artériel en raison du large chevauchement des spectres d'absorption de la densité optique.

En dehors d'une comorbidité le tableau clinique est pauvre et se résume à une cyanose d'allure centrale qui se manifeste à partir d'un taux de 0,5 g/dl de SulfHb, en tenant en compte le taux initial de l'hémoglobine.

La confirmation du diagnostic fait appel aux méthodes spectrophotométrique, d'abord la CO-oxymétrie, mesurant simultanément des absorbances à des longueurs d'ondes multiples dont les différentes marques et modèles détectent et rapportent la sulfhémoglobine de manière différente. C'est le test de cyanure de potassium qui permet de distinguer la méthémoglobine de la sulfhémoglobine.

La spectrométrie de masse MALDI-ToF est un nouveau test de diagnostic rapide, spécifique et sensible pour les syndromes hématologiques rares tels que le SulfHb. Elle permet d'identifier les composés spécifiques liés à l'hème.

L'objectif de ce travail de thèse est d'établir des connaissances concernant les hémoglobines humaines normales, étudier les propriétés physicochimiques et spectrales de la sulfhémoglobine et son retentissement sur le transport de l'oxygène .

Enfin, le but principal de ce travail est de rapporter les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la sulfhémoglobinémie ,en insistant sur les différents moyens du diagnostic , ainsi que leurs limites.

Summary

Title: Diagnostic approach of sulfhemoglobinemia

Author: Ilham Benaissa

Supervisor: PR A. MASRAR

Keywords: acquired sulfhemoglobinemia – cyanosis- potassium cyanide - mass spectrophotometry

Sulfhemoglobinemia is a rare acquired blood disorder caused by the irreversible sulfation of the heme fraction of hemoglobin to form sulfated hemoglobin (SulfHb).

The causative agent is hydrogen sulfide from certain drug metabolites and bacterial infections. The clinical presentation is similar to that of methemoglobin (MetHb).

In addition, it is often difficult to distinguish between the diagnosis of SulfHb from MetHb in arterial blood gas analyzers due to the wide overlap of optical density absorption spectra.

Apart from a comorbidity, the clinical picture is poor and is summarized by a central cyanosis that appears from a level of 0.5 g/dl of SulfHb, taking into account the initial hemoglobin level.

Confirmation of the diagnosis involves spectrophotometric methods, firstly CO-oximetry, simultaneously measuring absorbances at multiple wavelengths whose different makes and models detect and report sulfhemoglobin in different ways.

It is the potassium cyanide test that distinguishes methemoglobin from sulfhemoglobin.

MALDI-ToF mass spectrometry is a new rapid, specific and sensitive diagnostic test for rare hematological syndromes such as SulfHb. It allows the identification of specific heme-related compounds.

The aim of this thesis is to establish knowledge about normal human hemoglobin, to study the physicochemical and spectral properties of sulfhemoglobin and its impact on oxygen transport.

Finally, the main purpose of this work is to report the diagnostic and therapeutic aspects of sulfhemoglobinemia, emphasizing the different means of diagnosis, as well as their limitations.

ملخص

العنوان: النهج التشخيصي للسلفهيموغلوبينية

الكاتب: الهام بنعيسى

المشرف: أستاذ ع. مسرار

الكلمات الأساسية: السلفهيموغلوبينية المكتسبة – الزرقة – سيانيد بوتاسيوم – مقياس الطيف الكتلي

تعد السلفهيموغلوبينية اضطرابا دمويا نادرا مكتسبا، ناجم عن ارتباط دائم لجزيئة الكبريت مع جزء من الهيموغلوبين المسمى هيم، لتشكيل السلف هيموغلوبين.

العامل المسبب هو كبريتيد الهيدروجين الناتج عن بعض المستقبلات الدوائية والالتهابات البكتيرية.

هناك أوجه تشابه بين الاعراض السريرية للسلفهيموغلوبين واعراض المتيموغلوبينية، إضافة الى ذلك غالبا ما يصعب التمييز في تشخيص الاضطرابات السالف ذكرهما في محلل غاز الدم الشرياني بسبب التداخل بين اطياف امتصاص الكثافة البصرية.

في غياب عوامل مرضية إضافية، فان الاعراض السريرية شبه منعدمة، وتتلخص في الزرقة التي تشكل أبرز عارض مرضي للسلفهيموغلوبينية وتظهر ابتداء من $g/dl0.5$ من السلفهيموغلوبين، مع مراعاة مستوى الهيموغلوبين المبدئي.

يعتمد تأكيد التشخيص على طرق القياس الطيفي لقياس الامتصاص. ويعتبر مقياس التاكسج المشترك الذي يستند على القياس الطيفي لقياس الامتصاص عند أطوال موجية متعددة بشكل متزامن. حيث تعبر على الكشف عن وجود السلفهيموغلوبين بطرق مختلفة، مع مراعاة النموذج المستخدم لمقياس التاكسج المشترك.

ويظل اختبار سيانيد البوتاسيوم الوسيلة الأمثل للتمييز بين السلفهيموغلوبين والميتيموغلوبين.

يعد المقياس الطيفي الكتلي اختبارة تشخيصيا جديدا، يتميز بالسرعة، الحساسية والدقة لمتلازمات دموية نادرة مثل السلفهيموغلوبينية فهو يساعد على تحديد مركبات معينة مرتبطة بجزيئات الهيم.

الهدف من هذه الاطروحة هو انشاء قاعدة معرفية حول الخضاب الدموي البشري، إضافة الى دراسة الخصائص الفيزيائية، الكيميائية والطيفية للسلفهيموغلوبينية وتأثيرها على اهم وظيفة لليحمور التي تتمثل في نقل الاوكسجين في الدم.

في حين، الهدف الأساسي من هذا العمل هو التعريف بالجوانب التشخيصية و العلاجية للسلفهيموغلوبينية مع التأكيد على وسائل التشخيص المختلفة وكذلك حدود كل واحدة منها .



***Références
bibliographiques***

- [1] Park CM, Nagel RL. Sulfhemoglobinemia: Clinical and Molecular Aspects. N Engl J Med. 14 juin 1984;310(24):1579-84.
- [2] Sivapatham G, Stammers D. Neonatal Sulfhemoglobinemia Treated With Exchange Transfusion: A Case Report. :1.
- [3] Wajcman H. Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies. EMC - Hématologie. janv 2008;3(3):1-11.
- [4] Mr Haidara Hamadou , Thèse : Electrophorèse de l'hémoglobine Bilan d'activité de l'unité d'electrophorèse de l'INSP D'ADJANE (ABIDJAN , COTE D'IVOIRE) 2003.
- [5] Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. EMC - Hématologie. sept 2005;2(3):145-57.
- [6] Faraj DA. Thèse HEMOGLOBINES INSTABLES : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A LA THERAPEUTIQUE . PAR Mr. Yassine ZAHER. :157.
- [7] Poyart C, Wajcman H, Kister J. Frontiers in respiratory physiology. Molecular adaptation of hemoglobin function in mammals. Respir Physiol. 1992. Vol. 90, pp. 3–17.
- [8] G.A. Truskey, F. Yuan, D.F. Katz. Transport Phenomena in Biological Systems. NJ : Paerson Prentice Hill, Upper Saddle River. 2004.
- [9] Gulbis B, Cotton F, Vertongen F. Hémoglobines anormales rares. EMC - Hématologie. nov 2004;1(4):106-14.

- [10] Baudin B. Les hémoglobines normales et pathologiques. Rev Francoph Lab. avr 2016;2016(481):27-34.
- [11] Kilmartin, J. V., & Rossi-Bernardi, L. (1973). Interaction of hemoglobin with hydrogen ions, carbon dioxide, and organic phosphates. *Physiological Reviews*, 53(4), 836–890. doi:10.1152/physrev.1973.53.4.836.
- [12] Arnone A. X-ray Diffraction Study of Binding of 2,3-Diphosphoglycerate to Human Deoxyhaemoglobin doi:10.1038/237146a0. *Nature*. mai 1972;237(5351):146-9.
- [13] MARC D, KAPLAN J.C. Biologie moléculaire et médecine Médecine Sciences Flammarion z= ed., (7), 144-173. In.
- [14] Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S., Kipps T.J. Seligsohn U. Williams Hématology. [éd.] McGraw-Hil. 2001.
- [15] BERNARD J, LEVY J-P, V ARET B : L'hémoglobine dans le globule rouge adulte. Hématologie tome 1. Ed - Flammarion, Méd. Sciences. 1976. In.
- [16] Zineb MD, Kawther MBZ. DEPISTAGE DES HEMOGLOBINOPATHIES AU CHU TLEMCEN. :117.
- [17] Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. MS Médecine Sci ISSN Pap 0767-0974 ISSN Numér 1958-5381 2004 Vol 20 N° 1 P 68-72 [Internet]. 2004 [cité 27 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/5136>

- [18] KAPLAN J.C., DELPECH M. Le modèle des maladies de l'hémoglobine. Biologie moléculaire et médecine 3ème édition (2007).
- [19] Grosveld, F., Dillon, N., & Higgs, D. (1993). 2 The regulation of human globin gene expression. *Baillière's Clinical Haematology*, 6(1), 31–55. doi:10.1016/s0950-3536(05)80065-4.
- [20] Labie D, Wajcman H. Biologie de l'hémoglobine S. Épidémiologie et génétique. Physiopathologie. Biologie clinique. Diagnostic anténatal. In : *La Maladie Drépanocytaire*. Editions Sandoz. Paris, 1984. p14-63.
- [21] Essono M.E, Nkoa T. – Diagnostic et anomalies biologiques chez un drépanocytaire. *Clinics in Mother and Child Health*. 2004 ; 1 (1) : P12-20.
- [22] Durant A, Goossens M, Beuzard Y, Monplaisir N, Dumez Y, Dubuisson J et al, le diagnostic prénatal dans les hémoglobinopathies humaines. *Reprod. Nutr. Develop.* 1980, 20 (2). 523-537.
- [23] Bradley K, Cornwell R, Faust H. SULFHEMOGLOBINEMIA: SULFURING FROM A RARE CONDITION. *Chest*. 1 oct 2020;158(4, Supplement):A2053.
- [24] Docherty S, Zmuidinaite R, Coulson J, Besser M, Iles R. The Diagnosis of Sulfated Hemoglobin (SulfHb) Secondary to Sulfur Dioxide Poisoning Using Matrix-Assisted Laser Desorption Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-ToF MS)—A Novel Approach to an Unusual Clinical Problem. *Diagnostics*. 10 févr 2020;10(2):94.

- [25] Bhagavan NV. BHAGAVAN, N. V. (2002). Hemoglobin. *Medical Biochemistry*, 645–674. doi:10.1016/b978-012095440-7/50030-5. In: *Medical Biochemistry* [Internet]. Elsevier; 2002 [cité 28 déc 2020]. p. 645-74. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780120954407500305>
- [26] Lu HC, Shih RD, Marcus S, Ruck B, Jennis T. Pseudomethemoglobinemia: A Case Report and Review of Sulfhemoglobinemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 1 août 1998;152(8). Disponible sur: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.152.8.803>
- [27] Curry SC, Kang AM. Toxicant Induced Hematologic Syndromes. In: Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, éditeurs. *Critical Care Toxicology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1-18. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-20790-2_9-3
- [28] Berzofsky JA, Peisach J, Horecker BL. Sulfheme proteins. IV. The stoichiometry of sulfur incorporation and the isolation of sulfhemin, the prosthetic group of sulfmyoglobin. *JBiolChem*1972;247:3783-91.
- [29] Noor M, Beutler E. Acquired sulfhemoglobinemia. An underreported diagnosis? *West J Med*. déc 1998;169(6):386-9.
- [30] Dupouy J, Petureau F, Montastruc J-L, Oustric S, Degano B. Une cause rare de cyanose : sulfhémoglobinémie imputable au thiocolchicoside (Miorel®). *Rev Mal Respir*. janv 2010;27(1):80-3.

- [31] Haddad and Winchesters Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 4th Edition by Michael W. Shannon MD MPH FAAP FACEP FAACT FACMT, Stephen W. Borron MD MS FACEP FACMT, Michael Burns MD . Page 297-298 .
- [32] Shankar K, Mehendale HM. cytochrome P450. In: Encyclopedia of Toxicology [Internet]. Elsevier; 2014. p. 1125-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123864543002992>
- [33] Ríos-González BB, Román-Morales EM, Pietri R, López-Garriga J. Hydrogen sulfide activation in hemeproteins: The sulfheme scenario <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.01.013>. J Inorg Biochem. avr 2014;133:78-86.
- [34] Gupta A. Hemoglobin. In: Comprehensive Biochemistry for Dentistry [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 . p. 77-100. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-1035-5_5
- [35] Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge University Press; 2009. 883 p.
- [36] Constance M. Park, Ronald L. NageIO, William E. Blumbergli, Jack Peisach, and Richard S. Magliozzo. Sulfhemoglobin PROPERTIES OF PARTIALLY SULFURATED TETRAMERS . The American Society of Biologd Chemists, Inc THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTR . Vol. 261, No. 19, Issue of July 5, pp. 8905-8810. 1986 / [Sulfhemoglobin. Properties of partially sulfurated tetramers. \(jbc.org\)](http://www.jbc.org)

- [37] Fanta JW, Fanta SE. Pseudo-methemoglobinemia Induced by Phenazopyridine, A Diagnostic Challenge. 2020;1:6.
- [38] Rehman HU. Methemoglobinemia. West J Med. sept 2001;175(3):193-6.
- [39] Carrico RJ, Peisach J, Alben JO. The preparation and some physical properties of sulfhemoglobin. J Biol Chem. avr 1978;253(7):2386-91.
- [40] DYSHEMOGLOBINEMIAS - TOXICOLOGY - Tintinalli's Emergency Medicine - Just the Facts, 3ed. [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://doctorlib.info/medical/tintinalli-emergency-medicine/119.html>
- [41] McMullen SM, Patrick W. Cyanosis. Am J Med. mars 2013;126(3):210-2.
- [42] Langferd JS, Sheikh S. An adolescent case of sulfhemoglobinemia associated with high-dose metoclopramide and N-Acetylcysteine. Ann Emerg Med. oct 1999;34(4):538-41.
- [43] Levine D, Brunton AT, Kruger A, Hersant M. Recurrent sulphaemoglobinaemia treated with neomycin. J R Soc Med. août 2000;93(8):428-428.
- [44] Gopalachar AS, Bowie VL, Bharadwaj P. Phenazopyridine-Induced Sulfhemoglobinemia. Ann Pharmacother. juin 2005;39(6):1128-30.
- [45] Kouides PA, Abboud CN, Fairbanks VF. Flutamide-induced cyanosis refractory to methylene blue therapy. Br J Haematol. juill 1996;94(1):73-5.

- [46] Oliveira FR, Pessoa MC, Albuquerque RFV, Schalcher TR, Monteiro MC. Clinical Applications and Methemoglobinemia Induced by Dapsone. *J Braz Chem Soc* [Internet]. 2014 [cité 18 mai 2021]; Disponible sur: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-5053.20140168>
- [47] Lambert M, Sonnet J, Mahieu P, Hassoun A. Delayed Sulfhemoglobinemia after Acute Dapsone Intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* janv 1982;19(1):45-50.
- [48] Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports: *Eur J Emerg Med.* juin 2005;12(3):117-9.
- [49] Aravindhan N, Chisholm DG. Sulfhemoglobinemia Presenting as Pulse Oximetry Desaturation. *Anesthesiology.* 1 sept 2000;93(3):883-4.
- [50] Derbas L, Warsame M, Omar MA, Zafar Y, Howell G. Sulfhaemoglobinaemia caused by ferrous sulfate. *BMJ Case Rep.* 13 juin 2017;bcr-2017-220521.
- [51] Umalkar AR, Bavaskar SR, Yewale PN. THIOCOLCHICOSIDE AS MUSCLE RELAXANT: A REVIEW. *Int J Pharm Biol Sci.* 1(3):8.
- [52] Mulla SI, Hu A, Sun Q, Li J, Suanon F, Ashfaq M, et al. Biodegradation of sulfamethoxazole in bacteria from three different origins. *J Environ Manage.* janv 2018;206:93-102.
- [53] Westphal RG, Azen EA. Experimental Enterogenous Cyanosis and Anaemia. *Br J Haematol.* mai 1972;22(5):609-16.

- [54] Christensen C, Sivapatham G, McKinney ML, Stammers D. Sulfhemoglobinemia associated with meconium ileus in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* oct 2020;55(10):2496-7.
- [55] George A, Goetz D. A case of sulfhemoglobinemia in a child with chronic constipation. *Respir Med Case Rep.* 2017;21:21-4.
- [56] Campagna G, Espaillat A, Pfeiffer T, Powers JM, McClure M, Hess LM. A Case of Sulfhemoglobinemia Secondary to a Urinary Tract Infection. *J Pediatr Hematol Oncol.* nov 2020;42(8):e765-7.
- [57] Welch RA, Dellinger EP, Minshew B, Falkow S. Haemolysin contributes to virulence of extra-intestinal *E. coli* infections. *Nature.* déc 1981;294(5842):665-7.
- [58] Murphy K, Ryan C, Dempsey EM, OToole PW, Ross RP, Stanton C, et al. Neonatal Sulfhemoglobinemia and Hemolytic Anemia Associated With Intestinal *Morganella morganii*. *PEDIATRICS.* 1 déc 2015;136(6):e1641-5.
- [59] Tangerman A, Bongaerts G, Agbeko R, Semmekrot B, Severijnen R. The origin of hydrogen sulfide in a newborn with sulfhaemoglobin induced cyanosis. *J Clin Pathol.* 1 août 2002;55(8):631-3.
- [60] Miller AA. Congenital sulfhemoglobinemia. *J Pediatr.* sept 1957;51(3):233-7.
- [61] Policastro MA, Otten EJ. Case files of the university of cincinnati fellowship in medical toxicology: Two patients with acute lethal occupational exposure to hydrogen sulfide. *J Med Toxicol.* juin 2007;3(2):73-81.

- [62] Askew SW, Baranoski GVG. On the dysfunctional hemoglobins and cyanosis connection: practical implications for the clinical detection and differentiation of methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. *Biomed Opt Express*. 1 juill 2018;9(7):3284.
- [63] Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management . *Dyshemoglobinemias* Neeraj Agarwal, Ronald L. Nagel, and Josef T. Prchal page 616-617. [Internet]. 2^e éd. Cambridge: Cambridge University Press; 2009 [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <http://ebooks.cambridge.org/ref/id/CBO9780511596582>
- [64] Homsy E, Alghothani L, Chui DHK, Sood N. An Unusual Case of Low Hemoglobin Oxygen Saturation. *Ann Am Thorac Soc*. 31 mai 2019;16(6):756-9.
- [65] Ayres DA. Pulse Oximetry and CO-Oximetry. In: Burkitt Creedon JM, Davis H, éditeurs. *Advanced Monitoring and Procedures for Small Animal Emergency and Critical Care* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 20 mai 2021]. p. 274-85. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118997246.ch21>
- [66] Sinex JE. Pulse oximetry: Principles and limitations. *Am J Emerg Med*. janv 1999;17(1):59-66.
- [67] Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: Understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med*. juin 2013;107(6):789-99.

- [68] Jubran A. Pulse oximetry. *Intensive Care Med.* nov 2004;30(11):2017-20.
- [69] Mardirossian G, Schneider RE. Limitations of pulse oximetry. *Anesth Prog.* 1992;39(6):194-6.
- [70] Gouget B, Goullain H. Les CO-oxymètres: caractéristiques et innovations. *Rev Fr Lab.* févr 1996;1996(282):139-43.
- [71] Mack E. Focus on Diagnosis: Co-oximetry. *Pediatr Rev.* 1 févr 2007;28(2):73-4.
- [72] Haymond S, Cariappa R, Eby CS, Scott MG. Laboratory Assessment of Oxygenation in Methemoglobinemia. *Clin Chem.* 1 févr 2005;51(2):434-44.
- [73] Nitzan M, Romem A, Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices Evid Res.* juill 2014;231.
- [74] PULSE OXIMETRY Dr. Vijaylakshmi Kamat *Indian J. Anaesth.* 2002; 46 (4) : 261-268 : PULSE OXIMETRY.
- [75] Ali AA, Ali GS, Steinke JM, Shepherd AP. Co-Oximetry Interference by Hemoglobin-Based Blood Substitutes: *Anesth Analg.* avr 2001;863-9.
- [76] Pernet P, Bénétteau-Burnat B. Les difficultés d'interprétation diagnostique de la co-Oxymétrie. *Rev Francoph Lab.* juin 2006;2006(383):29-33.

- [77] Wu C, Kenny MA. A case of sulfhemoglobinemia and emergency measurement of sulfhemoglobin with an OSM3 CO-oximeter. Clin Chem. 1 janv 1997;43(1):162-6.
- [78] Demedts P, Wauters A, Watelle M, Neels H. Pitfalls in Discriminating Sulfhemoglobin from Methemoglobin. Clin Chem. 1 juin 1997;43(6):1098-9.
- [79] Ronald L.Nagel , chapter CO poisoning , Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia /diagnosis of sulfhemoglobinemia, Handbook of hematologic pathology (diagnostic pathology ,2) by Harold R. Schumacher, william A .Rock,JR , Sanford A.Stass. 2000
- [80] Marinach-Patrice C, Pionneau C, Mazier D. Spectrométrie de masse en biologie médicale: principes et applications. Bio Trib Mag. déc 2011;40(1):4-12.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 239

سنة: 2021

النهج التشخيصي لسلفهيموغلوبينية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / /

من طرف

السيدة إلهام بنعيسى

المزودة في 01 غشت 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات المفتاحية: السلفهيموغلوبينية المكتسبة؛ الزرقة؛ سيانيد البوتاسيوم؛
مقياس الطيف الكتلي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي