



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2011

CHLORURE DE METHYLTHIONIUM PROVEBLUE 5 mg/ml, solution injectable
Boîte de 5 ampoules en verre, code CIP : 580 083-4

Laboratoires INRESA

Chlorure de Méthylthioninium
Code ATC : V03AB17 (antidote)
Liste I

Date de l'AMM (centralisée) : 6 mai 2011
En ATU de cohorte depuis le 22 novembre 2010.

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Chlorure de Méthylthioninium

1.2. Originalité

Le mode de production du chlorure de méthylthioninium ou « bleu de méthylène » utilise une voie de synthèse sans métaux lourds.

1.3. Indication

« Traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie induite par des médicaments ou des produits chimiques.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue est indiqué chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 17 ans)».

1.4. Posologie et mode d'administration

« Le chlorure de méthylthioninium Proveblue doit être administré par un professionnel de santé.

Posologie

Adultes : La dose habituelle est de 1 à 2 mg par kg de poids corporel, soit 0,2 à 0,4 ml par kg de poids corporel, administré sur une durée de 5 minutes.

La dose peut être répétée (1 à 2 mg /kg de poids corporel, soit 0,2 à 0,4 ml /kg de poids corporel) une heure après la première dose en cas de symptômes persistants ou récurrents ou si les taux de méthémoglobine restent très supérieurs à ceux de l'intervalle clinique normal.

Le traitement ne dure en général pas plus d'un jour.

La dose cumulée maximale recommandée pour la durée du traitement est de 7 mg/kg et ne doit pas être dépassée car au-delà de la dose maximale, le chlorure de méthylthioninium Proveblue peut provoquer une méthémoglobinémie chez les patients sensibles.

Dans le cas d'une méthémoglobinémie induite par l'aniline ou la dapsoné, la dose cumulée maximale recommandée pour la durée du traitement est de 4 mg/kg.

Les données disponibles sont trop limitées pour permettre de recommander une dose pour une perfusion en continu.

Populations spéciales

Personnes âgées : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

Insuffisance rénale : Le chlorure de méthylthioninium Proveblue doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à grave, car les données disponibles sont limitées et le chlorure de méthylthioninium est principalement éliminé par les reins. Il peut être nécessaire d'utiliser des doses plus faibles (<1 mg/kg).

Insuffisance hépatique : L'expérience manque quant à l'utilisation du médicament chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique :

Nourrissons de plus de 3 mois, enfants et adolescents : Même posologie que pour les adultes.

Nourrissons âgés de 3 mois ou moins et nouveau-nés : La dose recommandée est de 0,3 à 0,5 mg/kg de poids corporel, soit 0,06 à 0,1 ml/kg de poids corporel, administrée sur une durée de 5 minutes.

La dose peut être répétée (0,3 à 0,5 mg/kg de poids corporel, soit 0,06 à 0,1 ml/kg de poids corporel) une heure après la première dose en cas de symptômes persistants ou récurrents ou si les taux de méthémoglobine restent très supérieurs à ceux de l'intervalle clinique normal.

Le traitement ne dure en général pas plus d'un jour.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le chlorure de méthylthionium Proveblue est hypotonique et peut être dilué dans 50 ml de solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour éviter des douleurs locales, en particulier dans la population pédiatrique.

Il doit être injecté très lentement, sur une durée de 5 minutes.

Il ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intrathécale. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

V : Divers
V03 : Tous autres médicaments
V03A : Tous autres médicaments
V03AB : Antidotes
V03AB17 : Chlorure de Méthylthionium

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Bleu de méthylène MARTINDALE, sans AMM en France.

L'acide ascorbique (vitamine C), la n-acétylcystéine et le tocophérol qui sont également utilisés dans la prise en charge des méthémoglobinémies mais ne possède pas d'indication validée par l'AMM.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres moyens thérapeutiques utilisés en cas d'intoxication :

- CYANOKIT 2,5 g, indiqué dans les intoxications aux cyanures

La prise en charge des intoxications repose également sur l'oxygénothérapie et l'ex-sanguino-transfusion.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le bleu de méthylène AGUETTANT était disponible sur le marché depuis janvier 1995. Pour pallier la rupture de stock de cette spécialité dès mars 2009, une importation de bleu de méthylène MARTINDALE a été mise en place pour approvisionner le marché français jusqu'en novembre 2010. Le 17 novembre 2010 un arrêt de commercialisation bleu de méthylène AGUETTANT a été notifié à l'Afssaps et une ATU de cohorte a été accordée au CHLORURE DE METHYLTHIONINIUM PROVEBLUE le 22 novembre 2010. Le CHLORURE DE METHYLTHIONINIUM PROVEBLUE est destiné à remplacer le bleu de méthylène AGUETTANT.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène) repose sur une revue de la littérature comprenant 57 articles publiés entre 1935 et 2010 portant sur les données d'efficacité du bleu de méthylène (chlorure de méthylthioninium) dans la prise en charge d'intoxications à des produits chimiques et/ou médicaments et une enquête des centres antipoison non publiée.

Sur ces 57 publications, on compte :

- 3 études cliniques non comparatives :
Ces 3 études cliniques ouvertes sans comparateur ont évalué l'efficacité du chlorure de méthylthioninium chez un total de 39 enfants avec méthémoglobémie induite par des médicaments (2 études) ou par produit chimique (1 étude) ; deux d'entre elles étaient rétrospectives (Bucharetski 2000¹ et Sanchez-Echaniz 2001²) et la troisième, était randomisée (Prasad 2008³).
L'étude Sanchez-Echaniz avait pour objectif de déterminer les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de 7 enfants avec méthémoglobémie induite par la consommation de betteraves admis en urgence dans un département pédiatrique entre 1993 et 1998 ; l'évaluation de l'efficacité du bleu de méthylène sur le taux de méthémoglobine ne constituait pas un objectif de l'étude, en conséquence elle ne sera pas développée dans cet avis.
- 54 cas cliniques (35 cas adultes et 19 cas enfants) qui ne seront pas présentés dans cet avis (présentés en annexe 2 à titre informatif).

Enfin, une enquête des centres antipoison, a également été déposée ; elle montre que le bleu de méthylène est le traitement de première intention dans le traitement des méthémoglobinémies induites par médicaments ou produits chimiques (cf. annexe 1).

3.1. Efficacité

3.1.1. Etude Bucaretski 2000¹

L'objectif de cette étude rétrospective ouverte, non comparative était d'évaluer l'efficacité de l'administration de charbon actif chez 17 enfants avec méthémoglobémie > 20% induite par une exposition à la dapsone (antibiotique). Parmi eux, 14 avaient un taux de méthémoglobine > 30%.

Le taux de méthémoglobine médian à l'inclusion était de 37,8%.

1 Bucaretski F et al. Acute dapsone exposure and methemoglobinemia in children : treatment with multiple doses of activated charcoal with or without the administration of methylene blue. *Journal de Pédiatrie* 2000;76:290-4.

2 Sanchez-Echaniz J et al. Methemoglobinemia and consumption of vegetables in infants. *Pediatrics* 2001 ;107 :1024-8.

3 Prasad R et al. Dapsone induced methemoglobinemia:intermittent vs continuous intravenous methylene blue therapy. *Indian J Pediatr* 2008;75: 245-7.

Tous les patients ont reçu plusieurs 3 à 16 doses du charbon actif (médiane : 8 doses) et 12/14 patients inclus avec une méthémoglobine > 30% ont également été traités par du bleu de méthylène.

Critère principal de jugement : réduction du taux de méthémoglobine.

Résultats :

Après administration de plusieurs doses de charbon actif, une réduction de la méthémoglobine à des taux <15% a été observée chez tous les patients traités ; chez les 12 patients chez lesquels du bleu de méthylène a été ajouté, la réduction a été du même ordre et aucune différence statistiquement significative n'a été observé entre les groupe « charbon actif seul » et « charbon actif + bleu de méthylène », p=0,49.

3.1.2. Etude Prasad 2008³

L'objectif de cette étude randomisée était de comparer l'administration intermittente de bleu de méthylène (2 mg/kg/doses toutes les 6 heures) par rapport à une administration continue (2 mg/kg en continu) en termes de réduction des taux de méthémoglobine chez 11 enfants avec méthémoglobinémie induite par ingestion de dapsoné.

Une réduction significativement plus importante des taux de méthémoglobine a été observée avec le traitement continu par rapport au traitement intermittent dès la 12^{ème} heures et jusqu'à la 72^{ème}.

3.1.3. Enquête des centres antipoison

Les résultats de cette enquête, présentés en annexe de cet avis, montrent que le bleu de méthylène est le traitement de première intention dans le traitement des méthémoglobinémies induites par médicaments ou produits chimiques.

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquemment observés sont : nausées, douleurs abdominales et thoraciques, céphalées, vertiges, tremblements, anxiété, état de confusion, dyspnée, tachycardie, hypertension et hyperhydrose. L'injection intraveineuse de chlorure de méthylthionium a parfois provoqué une hypotension et des arythmies cardiaques et, dans de rares cas, des troubles pouvant s'avérer fatals.

3.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du bleu de méthylène repose sur une revue de la littérature comprenant 58 articles publiés entre 1935 et 2010 (3 études cliniques non comparatives, une enquête des centres antipoison et 54 cas cliniques).

Dans ces études, l'administration IV de bleu de méthylène a permis une réduction des taux de méthémoglobine chez des patients avec méthémoglobinémie induite par des produits chimiques ou des médicaments.

La qualité des données disponibles (études ouvertes, non comparatives, faibles effectifs, absence de test statistique...) rendent l'interprétation des résultats difficiles.

Aucune étude versus d'autres comparateurs actifs (acide ascorbique, n-acétylcystéine, tocophérol...) n'est disponible.

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquemment observés sont : nausées, douleurs abdominales et thoraciques, céphalées, vertiges, tremblements, anxiété, état de confusion, dyspnée, tachycardie, hypertension et hyperhydrose.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les méthémoglobinémies induites par des médicaments ou des produits chimiques sont des urgences médicales qui peuvent, dans certains cas, engager le pronostic vital des patients notamment en cas d'intoxication massive (taux de méthémoglobine >70%).

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important

Intérêt de Santé publique :

La méthémoglobinémie de l'adulte et de l'enfant est une affection grave d'origine toxique ou congénitale, susceptible d'engager le pronostic vital en cas de méthémoglobinémie aiguë dès lors que le taux de méthémoglobine atteint 70%, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté en France.

L'amélioration de la prise en charge de la méthémoglobinémie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan Maladies Rares 2010-2014).

En se substituant au bleu de Méthylène, certes indispensable, mais auparavant disponible, la spécialité CHLORURE DE METHYLTHONIUM PROVEBLUE n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité.

Elle ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Par ailleurs, Il n'est pas attendu d'impact sur le système de santé.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique pour la spécialité CHLORURE DE METHYLTHONIUM PROVEBLUE.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité CHLORURE DE METHYLTHIONIUM PROVEBLUE est destinée à remplacer le Bleu de Méthylène Aguettant. Elle est indispensable à la prise en charge des méthémoglobinémies induites par des médicaments ou des produits chimiques. A ce titre, la Commission de la Transparence considère qu'elle conserve l'apport thérapeutique important du Bleu de Méthylène Aguettant.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{4,5,6}

La méthémoglobine est la forme oxydée (sous forme de fer ferrique) de l'hémoglobine qui ne fixe pas l'oxygène. A l'état physiologique, la méthémoglobine représente moins de 1% de l'hémoglobine totale.

La méthémoglobinémie correspond au taux de méthémoglobine sanguine ; elle est pathologique lorsque son taux représente plus de 3% de l'hémoglobine. Des symptômes (cyanose, léthargie, maux de têtes, dus à l'hypoxie tissulaire) apparaissent à partir de taux de 8 à 10%. Pour des taux supérieurs à 30%, le tableau clinique comporte une cyanose gris ardoisée non corrigée par l'oxygénothérapie, des signes de détresse respiratoire, circulatoire et neuropsychique ; au-delà de 70%, l'intoxication peut être mortelle.

4 Orpanet

5 Méthémoglobinémies intoxication au poppers. Urgence on line, novembre 2010.

6 Bradberry SR et al. Occupational Methemoglobinemia Toxicol revue 2003 ;33 : 13-27.

La méthémoglobinémie peut être congénitale, le plus souvent due à un déficit en enzyme cytochrome b5 réductase, mais dans la majorité des cas, elle est acquise par ingestion de produits oxydants :

- substances chimiques : nitrates et pesticides,
- certains médicaments : antibiotiques, anesthésiques, dérivés de la quinine...

En France, une des causes les plus fréquentes de la méthémoglobinémie est l'inhalation ou l'ingestion de poppers.

Le traitement se fonde sur l'administration de bleu de méthylène et une oxygénothérapie. L'acide ascorbique peut être suffisant pour atténuer la cyanose dans des cas légers ; il est proposé seul malgré une vitesse de réaction plus lente ou associé au bleu de méthylène. Le N-acétylcystéine et le tocophérol peuvent être proposés en association ou comme alternative au bleu de méthylène, mais leur efficacité n'a pas été confirmée.

L'ex-sanguino transfusion peut également être utilisée dans le cas les plus graves (MetHb > 50-70%) et/ou en présence de choc avec hémolyse intra-vasculaire sévère.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

ANNEXE 1

Résultat de l'enquête auprès des Centres Antipoison de la Communauté Européenne

Etats membres	Nombre total de cas	Cause de l'empoisonnement (nombre de cas)	Antidote utilisé (fabricant)	Protocole de traitement avec le BM
Autriche	5 cas depuis 2003	- Chlorate de sodium (3) - Gyromitra esculenta (fausse morille) (1) - Sulfure d'hydrogène (5)	Chlorure de Méthylthionium 1% (préparation magistrale)	1-2 mg/kg lentement IV
Belgique	69 cas depuis 1972: 40 adultes 20 enfants (et 9 animaux)	- Phénazopyridine (12) - Nitrites (11) - Chlorate (5) - Paracétamol (5) - Dapsone (4) - Lopéramide (3) - Nitrates (3) - Substral (3) - Nitrobenzène (2) - Pyriméthamine (2) - Aniline (1) - Calorimètre (1) - Cocaïne (1) - Dextrométhorphan (1) - Soupe de cerfeuil (1) - Linuron (1) - Métamizole (1) - Chlorure de Méthylthionium (1) - nitrite organique (1) - Oxyphenbutazone (1) - Phenylsulfone (1) - Betterave (1) - Toluidine (1) - Tributylnitrite (1) - inconnu (5)	Méthylthionium chlorure 10mg/ml (Sterop)	Adultes et enfants : 1-2 mg/kg IV pendant 5 à 10 min. La dose peut être répétée après 1h si nécessaire.
République Tchèque	32 cas depuis 2004	- violet de gentiane (22)	Acide ascorbique seulement	Adultes et enfants: 1-2 mg/kg IV (solution 1%) pendant 5 min. Répéter la dose répétée après 30-60 min si pas de réponse
		- Aniline (5)	1 cas: Bleu de Toluidine (inconnu) 4 cas: pas de traitement	
		- Dapsone (2)	Non spécifié	
		- Ortho-toluidine (1)	Non spécifié	
		- Isobutylnitrite (Poppers) (2)	1 cas: Bleu de Toluidine (inconnu)	
Estonie	pas de cas depuis sept. 2008	Pas disponible	Chlorure de Méthylthionium (inconnu)	1-2 mg/kg IV. La dose peut être répétée si nécessaire
Finlande	Pas disponible	Pas disponible	Chlorure de Méthylthionium (inconnu, usage compassionnel)	Non spécifié
France	Une moyenne d'un cas par an	- Poppers (nitrite d'amyle) - Chlorate - certains anesthésiques	Chlorure de Méthylthionium (inconnu)	1-2 mg/kg IV dose maximale: 5-7 mg/kg.
Hongrie	No information in the database			

Etats membres	Nombre total de cas	Cause de l'empoisonnement (nombre de cas)	Antidote utilisé (fabricant)	Protocole de traitement avec le BM
Liechtenstein/ Suisse	13 cas depuis 1997	- nitrite d'amyle (2) - Dapsone (2) - Isopropyl nitrite (1) - Isobutyl nitrite (1) - Composé Nitrite (1) - Combustion (1) - Kohlrabi (1) - Chloroaniline (1) - 4-bromo-2-fluoroaniline (1) - primaquine (1) - Inconnu (1)	7 cas: Chlorure de Méthylthionium pour 7 cas (inconnu) 6 cas: pas de traitement	1-2 mg/kg administré lentement IV, peut être répété jusqu'à un maximum de 7 mg/kg. Note: pas d'effet secondaire ou d'effet secondaire grave causé par le BM reporté
Norvège	2 cas adultes depuis 16-fév.-2004	- Produit inconnu contenant des nitrites(1) - inconnu (1)	Metytionin injektionsvätska inj. 10 mg/mL (produit injectable suédois)	Adultes et enfants: 1-2 mg/kg IV lentement pendant 5 min. la dose peut être répétée après 1-4 h si nécessaire. Dose totale maximale: 5-7 mg/kg.
République Slovaque	2 cas depuis 2004	- nitrates dans l'eau (1) - aniline (1)	Toluidinblau (Dr. F. Kohler Chemie)	Pas de BM disponible dans le pays
Espagne	12 cas depuis mai 2005	- linuron - naphthalène - phénazopyridine - pendiméthaline (herbicide dinitroaniline)	Chlorure de Méthylthionium 1% dans solution glucose 5% (formule galénique préparée par les pharmaciens)	1-2 mg/kg IV pendant 5 min. La dose peut être répétée après une heure. Dose maximale: 7 mg/kg
Suède	Moins de 10 cas par an	Non précisé	Méthylthionine fabriqué pour utilisation nationale (National Use)	Non précisé
Pays-Bas	14 cas entre 01-jan-2007 et 31-dec-2008	- cigarette avec de la poudre de feu d'artifice (1) - aniline et P-aminoazo-benzène (1) - résorcinol (1) - dapsone (2) - nitrates d'ammonium (1) - peroxide d'hydrogène 3% et phénacétine (1) - Isosorbide mononitrate (1) - nitrites et bière (1) - prednisolone et plaquenil (1) - nitrogen phosphate et potassium (1) - nitrites et cocaïne (1) - Chlorure de méthylthionium (2)	- Chlorure de Méthylthionium (10mg/mL) Alternative au BM: - Tolonium - Vitamine C (mais moins efficace que BM)	Adultes et enfants: 1-2 mg/kg IV pendant 5 min. La dose peut être répétée. Dose maximale: 7 mg/kg.

ANNEXE 2

Tableau 1 : Cas cliniques d'efficacité chez l'adulte atteint de méthémoglobinémie induite par un médicament

Référence	Cause	Patient	Traitement BM	Route	Résultats
Cause: Anesthésiques locaux chlorate et bromate					
Young 2008	Spray oral Benzocaïne	Homme 27 ans	65 mg (1-2 mg/kg)	IV	Guérison complète
Jimenez 2007	Spray Hurricane (Benzocaïne)	Femme 56 ans	60 mg (1 mg/kg) pendant 5 min	IV	Cyanose complètement résolue dans les minutes suivant l'administration du BM
Kane 2007	Benzocaïne	18 patients (âge moyen: 62.8 ± 16.0 ans)	Dose moyenne ± DS: 1.3 ± 0.4 mg/kg poids corporel (gamme 0.7-2 mg/kg) 2ème dose requise pour 2 patients (après dose initiale de 50 mg)	IV	Résolution des signes et des symptômes en 1h (le plus souvent en 20 à 30 min)
Birchem 2005	Benzocaïne	Femme 69 ans	2 mg/kg	IV	1h après, taux MetHb réduit à 18.4% avec amélioration de la cyanose. 2h après, taux MetHb = 4%
Ash-Bernal 2004	Benzocaïne	Homme 52 ans	Non précisé	IV	Rapide diminution de la méthémoglobinémie
Sachdeva 2003	Benzocaïne	Cas 1: Homme 72 ans Cas 2: Homme 65 ans	Cas 1: 2 mg/kg Cas 2: 1 mg/kg	IV	Cas 1: Résolution de la cyanose et diminution du taux de MetHb en 2h Cas 2: Résolution de la cyanose en 15 min
Nguyen 2000	Benzocaïne	femme 71 ans	1 mg/kg (solution 1%) pendant 5 min	IV	Diminution du taux MetHb de 22,5% à 2,4% 1h après administration. Guérison complète.
Jaffery 2008	Benzocaïne topique	Femme 44 ans	2 mg/kg	IV	Résolution des symptômes
Lin 2007	Benzocaïne topique	Femme 29 ans	50 mg pendant 10 min (solution 1%)	IV	Diminution du taux de MetHb
Saha 2006	Benzocaïne topique	Homme 71 ans	1 mg/kg pendant 5 min	IV	Diminution du taux de MetHb en 4 heures
Bayard 2004	Benzocaïne topique	Femme 26 ans	90 mg (2 mg/kg) pendant 5 min	IV	3h après: taux de MetHb proche de zéro
Rodriguez 1994	Benzocaïne	Homme 83 ans	100 mg (approx. 1.5 mg/kg) 2 ^{ème} dose 3h après: 80mg (1.1 mg/kg) 3 ^{ème} dose 20h après: 80mg	IV	Diminution de la concentration en MetHb (de 54,1% à 4,3 % après la 2 ^{ème} dose). Après la 3 ^{ème} dose: diminution du taux de MetHb de 30% à 4,2% en 4h
Bolyston 2002	Probablement Benzocaïne	Femme 73 ans	200 mg dans 100 ml de solution de chlorure de sodium isotonique perfusée pendant 30 min	IV	30 min après perfusion: taux MetHb 9% 90 min après perfusion: taux MetHb 2% Méthémoglobinémie rapidement résolue
Wolak 2005	Multiple exposition à des agents oxydants (ie, mafénide acétate et spray benzocaïne)	Homme 21 ans	2 mg/kg pendant 5 min Dose répétée 1 mg/kg	IV	Guérison
Adams 2007	Prilocaine	Femme 45 ans	43 mg	IV	Rapide amélioration
Wilburn-Goo	Prilocaine	Cas 1: Femme 22 ans	Cas 1: 100 mg Cas 2: dose non précisée	IV	Cas 1: guérison complète Cas 2: taux MetHb réduit à 2%

Référence	Cause	Patient	Traitement BM	Route	Résultats
1999		Cas 2: Femme 33 ans Cas 3: femme 19 ans	traitement pendant 5 min Cas 3: 1.5 mg/kg		en 5 min Cas 3: Guérison
Lunenfeld 2004	Anesthésiques topiques (Cetacaïne)	Homme 52 ans	1 ^{ère} dose: 1 mg/kg 2 ^{nde} dose: 1 mg/kg, 5 min après la 1 ^{ère} dose	IV	Guérison complète
Douglas 1977	Spray anesthésique topique (Cetacaïne)	Cas 1: homme 77 ans Cas 2: femme 80 ans	Cas 1: 60 mg (6 mL d'une solution 1%) avec 250 mg d'acide ascorbique Cas 2: 50 mg (5 mL d'une solution 1%)	IV	Cas 1: Cyanose résolue en 10 min Cas 2: Cyanose résolue en quelques min
Cause: Antibiotiques					
Arrivabene Caruy 2007	Dapsone	Homme 52 ans	1 mg/kg	IV	Amélioration clinique 15 min après administration
Matisoff 2006	Dapsone	Femme 71 ans	1 ^{ère} dose: 5 mL (solution 1%) Puis ajouts de 5 mL (solution 1%) jusqu'à 20 mL au total	IV	Diminution de la MetHb à 1,9%
Salamat 2003	Dapsone	Homme 66 ans	1 mg/kg pendant 10 min	IV	Rapide amélioration des symptômes
Cause: nitrites d'amyle					
Modarai 2002	nitrite d'amyle	Cas 1: femme 32 ans Cas 2: homme 28 ans	Cas 1: 1.5 mg/kg pendant 5 min Cas 2: 2 mg/kg pendant 5 min	IV	Cas 1: Amélioration en 40 min Cas 2: Amélioration en 10 min
Stambach 1997	nitrite d'amyle	Femme d'une vingtaine d'années	1 ^{ère} dose: 2 mg/kg 2 ^{nde} dose: 1 mg/kg	IV	Guérison complète
Autres causes					
Fung 2008	Ingestion Zopiclone	Femme 43 ans	1 ^{ère} dose: 80 mg (1 mg/kg) 2 ^{ème} dose 90 min après: 80 mg (1 mg/kg)	IV	Diminution de la MetHb de 23,8% à 3,6% 1h après 2 ^{nde} dose Résolution complète de la cyanose
Mary 2000	Métoclopramide	Homme 88 ans	100 mg dans 100 mL de solution saline normale administré pendant 3 min	IV	Amélioration clinique, taux MetHb revenue à la normale en 24h

Tableau 2 : Cas cliniques d'efficacité chez l'enfant atteint de méthémoglobémie induite par un médicament

Référence	Cause	Patient	Traitement BM	Route	Résultats
Cause : Anesthésiques chlorate and bromate					
Autret 1989	Nestosyl	Fille 2 ans	1 mg/kg (BM 1%)	IV 5 min	Cyanose résolue et saturation O ₂ et PaO ₂ normales 15 min après administration du BM.
Dahshan 2006	Spray topique benzocaïne	Nourrissons 3 ans	1 mg/kg	IV	BM a rapidement résolu la cyanose centrale, a restauré une oxygénation normale, et amélioré les gaz du sang artériels
Hersch 2004	Exposition benzocaïne	Cas 1: 2 ans ½ Cas 2: 5 ans ½	Cas 1 : 10 mg Cas 2: 20 mg	IV	Cas 1: En 8 min, cyanose visiblement diminuée avec taux MetHb réduits à 4.4% en 6h Cas 2: Cyanose résolue pendant 15 min
Tush 1996	Benzocaïne et résorcinol (Vagisil) crème (médicament)	Nouveau-né 6 jours	3 mg (1 mg/kg)	IV	Couleur de la peau redevenue normale 45 min après la dose

Référence	Cause	Patient	Traitement BM	Route	Résultats
	OTC)				
Fullerton 2002	Solution Acétate Mafénide 5%et spray topique Lidocaïne	Garçon 12 ans	0,1 mL/kg (solution 1%) pendant 5 min	IV	Situation respiratoire et cyanose améliorées rapidement après perfusion BM. Suivi taux MetHb à 2h et 12h après traitement étaient de 4,1% et 2,5% respectivement.
Guay 2009	Benzocaïne	Revue de 242 cas (adultes et enfants)	BM (n=155) ou BM plus acide ascorbique (n=14) 1 ^{ère} dose BM entre 0,5 et 5,5 mg/kg Dose BM cumulée: entre 0,6 et 9,4 mg/kg	IV	Chez les patients qui ont reçu BM +/- acide ascorbique: - Temps pour avoir taux MetHb ≤ 2.0% variant entre 0,33 et 36,2h. - Temps pour faire disparaître cyanose clinique: entre 0.25 et 9h Chez nouveau-né d'un jour qui a reçu une dose unique de 1,0 mg/kg BM: hémolyse attribuée à l'administration du BM
Ozdogan 2010	Prilocaine	Nourrisson 40 jours	1 mg/kg	IV	Cyanosé résolu en 60 min. Fraction MetHb réduite à 4% en 60 min et à 1,5% en 24h. Disparition complète de la cyanose après 120 min.
Bouziri 2010	Application cutanée d'une pommade contenant benzocaïne, résorcine, oxyquinoline (Nestosyl) et	Garçon 16 mois	Dose de charge: 2 mg/kg solution BM 1% suivi de 1 mg/kg 2 fois par jour	IV lente 5 min	Rapide amélioration de la cyanose, du statut neurologique, et de l'état hémodynamique. 24h après, réduction du taux de MetHb de 50,6% à 9,8%. Sortie du patient au 3 ^{ème} jour
Cause : Antibiotiques					
Ferguson 1997	Dapsone empoisonnement intentionnel	Fille 14 ans	1 ^{ère} dose: 90 mg dose totale sur 48h: 8 mg/kg	IV bolus	1h après 1 ^{ère} dose, taux MetHb: 5,9% mais rapide augmentation du taux MetHb (dépassant 25%). Taux MetHb réduit sur 4-5 jours suivants après dose totale de BM 8 mg/mL.
MacDonald 1997	Intoxication aigue dapsonne	Garçon 3 ans	4 doses de 16 mg (solution 1 %, 0,1 mg/kg) avec charbon actif	IV	3 doses de BM ont réduit taux MetHb à 6%
Tsai 2005	Sulfadiazine	3 ans	1 mg/kg	IV	Diminution MetHb à 1% en 1h
Moodambail 2005	Dapsone	Enfant 19 mois	1 mg/kg BM 1% dilué dans eau distillée, 2 ^{nde} dose administrée 10 h après la 1 ^{ère} Dose BM cumulée: 2 mg/kg	IV lente 10 min	MetHb diminuée après 10 heures de 28,1 % à 21%. Cyanose améliorée de façon spectaculaire. Après 2 ^{nde} dose: taux MetHb insignifiant pendant les 2 jours suivants et patient rentré chez lui.
Autres causes					
Merieau 2005	Métoclopramide	Nouveau-né 5 jours	1 mg/kg	IV	Cyanose disparue en 1 heure. Taux MetHb diminué de 11,2 % à 0,4%.
Attof 2006	Nitrate de cérium (antiseptique topique)	Fille 16 ans	1,5 mg/kg (i.e.100 mg) pendant 15 min	Non précisé	MetHb diminuée de 31,8% à 3,5% 1h après traitement
Se Eun Hyun 2009	Herbe médicinale chinoise	Fille 8 ans	2 mg/kg solution BM 1%. Traitement répété le 2ème jour Dose BM cumulée: 4 mg/kg	IV Perf.	Après 1 ^{ère} dose: taux MetHb réduit à 13,1%, cyanose et dyspnée améliorées. Après 2 ^{nde} dose: taux MetHb réduit à 2,5% et 1,3% pendant les 3 ^{ème} et 4 ^{ème} jours d'hospitalisation respectivement. Patiente renvoyée chez elle le 6 ^{ème} jour.

Tableau 3 : Cas cliniques d'efficacité chez l'adulte atteint de méthémoglobémie induite par un produit chimique

Référence	Cause	Patient	Traitement BM	Route	Résultats
Cause: Produits Aniline					
Demirel 1999	Aniline	Cas 1: homme 54 ans Cas 2: homme 37 ans	Cas 1: 140 mg Cas 2: 150 mg	IV	Cas 1: Diminution taux MetHb à 4,9% en 1h. Diminution à 1,5% après plusieurs heures Cas 2: Diminution taux MetHb à 7,5% en 2h. Amélioration complète.
Ferrer-Gomez 2008	Aniline	Homme 19 ans	1 ^{ère} dose: 80 mg pendant 10 min 2 ^{ème} dose: 1 mg/kg 3 ^{ème} dose: non précisée Dose totale: 3 mg/kg	IV	Amélioration
Kearney 1984	Aniline	Homme 32 ans	- 200 mg (plus 500 mg acide ascorbique) - 2 ^{nde} dose: 300 mg (plus 1g acide ascorbique) - pendant 12h suivantes: 800 mg (plus 2.5 g acide ascorbique) en 5 doses - 20h après empoisonnement, 180 mg	IV	Réduction du taux de MetHb de 70% à 24%. Puis taux MetHb diminue spontanément. Patient prévu pour études G6PD quantitatives mais perdu de vu pendant suivi.
Mullick 2007	Aniline chez patient avec déficience G6PD	Femme 23 ans	50 mg (solution 1%) dans solution saline normale pendant 10 min	IV	Pas d'amélioration clinique 1h après à cause d'une déficience en G6PD. Utilisation de la thérapie par oxygène.
Harvey 1983	Aniline	Homme 22 ans	- 1 ^{ère} dose: 150 mg (2 mg/kg) - 2 ^{nde} dose: 150 mg	IV	Réduction du taux de MetHb
Liao 2002	Aniline	Homme 25 ans	40 mg	IV	Amélioration clinique mais identification d'une déficience en G6PD
Pizon 2009	p-chloroaniline	Homme 20 ans	2 mg/kg	IV	Guérison complète
Cause: Autres produits chimiques					
Anic 1999	Herbicide "Galex 500 EC" (25% de métolachlor et 25% de métobromuron dissous dans xylène)	Homme 81 ans	1.5 mg/kg (10 mL, solution 1%)	IV	Très efficace, guérison complète
Geiger 1935	Empoisonnement cyanure	Femme 28 ans	1 ^{ère} dose: 50 cm ³ (solution 1%) 2 ^{nde} dose (50 cm ³ solution 1%) administrée 10 min après la 1 ^{ère} dose	IV	8 min après la 1 ^{ère} injection, fonction respiratoire restaurée. Amélioration définitive 30 min après 2 ^{ème} dose.
Maric 2008	Additif alimentaire	4 patients (âge non précisé)	Non précisé	IV	Amélioration clinique rapide

Tableau 4 : Cas cliniques d'efficacité chez l'enfant atteint de méthémoglobinémie induite par un produit chimique

Référence	Cause	Patient	Traitement BM	Route	Résultats
Cause: Aniline					
Maione 1990	Aniline (teinture chaussures)	15 ans	2 mg/kg	IV	Après administration, MetHb réduit en Hb et niveau de conscience améliorée immédiatement.
Hjelt 1995	Substance toxique (probablement parachloraniline)	nouveaux-nés prématurés (n=13)	28 doses de BM: - 0,1-0,2 mg/kg poids corporel (n=7) - 0,3-0,9 mg/kg poids corporel (n=10) - 1,0-1,6 mg/kg poids corporel (n=11)	IV	Traitement méthémoglobinémie sévère chez nouveau-nés prématurés avec 0,3-1,0 mg/kg s'est révélé efficace. Un des effets secondaires possible est l'augmentation du besoin de transfusion. Ainsi, plus petite dose efficace de BM doit être utilisée.
Golden 1998	Ingestion d'un fluide pour enlever les faux ongles contenant du nitroéthane	Garçon 26 mois	2 administrations de 2 mg/kg BM en 14 h Dose BM cumulée: 4 mg/kg	IV	BM a échoué à réduire MetHb à cause d'une déficience en G6PD.
Savino 2006	Forte concentration dans soupe de courgettes (nitrates)	Nourrisson 2 mois Nourrisson 1 mois	0,1 ml/kg (solution 1%)	Non précisé	Syndrome complètement résolu après 12h