

# ***Le non-respect des conditions d'utilisation : première cause de méthémoglobinémie induite par la prilocaïne.***

## ***Une revue systématique de la littérature***

*The violation of the recommendations: first cause of methemoglobinemia induced by prilocaine.  
A systematic review of the literature*

---

FLORQUIN R., TILL A., BRIGANTI G. et VAN DER LINDEN P.

---

Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

**Introduction :** La prilocaïne est un anesthésique local fréquemment utilisé, pour lequel un effet secondaire bien connu, la production de méthémoglobine, continue à être fréquemment rapporté. Cette étude a pour objectif de vérifier l'hypothèse selon laquelle une mauvaise utilisation du produit est à l'origine du développement des méthémoglobinémies rapportées.

**Méthodes :** Une revue systématique de la littérature a été effectuée sur Medline / PubMed et Google Scholar pour récolter les cas publiés de méthémoglobinémie liés à l'utilisation de la prilocaïne en utilisant les mots-clés « methemoglobin » ou « methaemoglobin » et « prilocaïne ».

**Résultats :** Au total 37 publications concernant un collectif de 69 patients ont été analysées. Parmi ces 69 patients, 52 présentaient au moins une erreur d'utilisation (10 adultes, 42 enfants). L'erreur la plus fréquente est la transgression de la limite d'âge chez les enfants et le surdosage chez les adultes.

**Conclusion :** La méthémoglobinémie est une complication rare, mais potentiellement grave, de la prilocaïne. La grande majorité des cas rapportés de méthémoglobinémie suite à l'administration de prilocaïne est à mettre en rapport avec le non-respect des conditions d'utilisation. Une sensibilisation et une meilleure information des praticiens et des patients sur les conditions d'utilisation de la prilocaïne devraient permettre de diminuer l'incidence de cet effet secondaire évitable dans la grande majorité des cas.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 174-181

Doi : 10.30637/2021.20-050

### ABSTRACT

**Introduction :** Prilocaine is a frequently used local anesthetic, for which a well-known side effect, the production of methemoglobin continues to be frequently reported. This study tests the hypothesis that incorrect use of the product is at the origin of the development of the reported methemoglobinemia.

**Methods :** A systematic literature review was carried out on Medline /PubMed and Google Scholar to collect published cases of methemoglobinemia due to prilocaine using the keywords «methemoglobin» or «methaemoglobin» and «prilocaine».

**Results :** A total of 37 publications concerning a group of 69 patients were analyzed. Of these 69 patients, 52 presented at least one usage error (10 adults, 42 children). The most common error is the transgression of the age limit for children and overdose for adults.

**Conclusions :** Methemoglobinemia is a rare but potentially severe complication of prilocaine. Most reported cases of methemoglobinemia following the administration of prilocaine are linked to non-compliance with the conditions of use. Raising consciousness and providing better information to practitioners and patients on the conditions for using prilocaine should help reduce the incidence of this avoidable side effect in most cases.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 174-181

Doi : 10.30637/2021.20-050

**Key words :** prilocaine, methemoglobinemia, local anesthetic, adverse effect

## INTRODUCTION

La prilocaïne est un anesthésique local de la famille des amides avec un profil pharmacologique proche de la lidocaïne. En bloquant directement les canaux Na voltage-dépendants, la prilocaïne bloque l'entrée de sodium et empêche l'initiation et la conduction de l'influx nerveux<sup>1</sup>. La prilocaïne jouit d'un profil pharmacocinétique rapide grâce à sa grande biodisponibilité plasmatique secondaire à une fraction libre élevée<sup>2</sup>, ce qui entraîne un grand volume de distribution<sup>3</sup> et une grande clairance hépatique<sup>4</sup>. La prilocaïne est utilisée en injection comme la plupart des anesthésiques locaux (techniques neuraxiale, plexique et tronculaire). La forme injectable la plus courante est le Citanest<sup>®</sup> qui est disponible en concentration de 1 et 2 % et une concentration de 4 % est également disponible avec 1:200 000 d'épinéphrine sous le nom de Citanest forte<sup>®</sup>. La prilocaïne est également disponible sous forme de crème couplée à la lidocaïne dont la forme principale est l'EMLA<sup>®</sup> qui contient 0,25 % de prilocaïne et 0,25 % de lidocaïne. Ses indications sont les interventions chirurgicales mineures (curetage du *molluscum contagiosum* ou la circoncision), la pose de cathéter, les interventions dermatologiques, la douleur liée aux brûlures et le débridement des ulcères.

Outre la toxicité neurologique et cardiaque propres aux anesthésiques locaux, la prilocaïne entraîne la formation de méthémoglobine (MetHb) par l'intermédiaire de ses métabolites. La prilocaïne a deux voies métaboliques. La plus importante implique son hydrolyse en o-toluidine par la carboxylesterase humaine recombinante (CES) 1A et 2. Ensuite la o-toluidine est hydroxylée par les cytochromes CYP2E1, CYP1A2 et CYP3A4 des microsomes du foie en 4-hydroxy-o-toluidine et 6-hydroxy-o-toluidine, qui sont éliminées par les urines. Ces deux produits de dégradation sont les principaux responsables de la production de méthémoglobine par oxydation directe de l'atome de fer de l'hémoglobine de Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3+</sup><sup>1</sup>. La deuxième voie n'a pas encore été détaillée mais implique le cytochrome P450 3A4. Il y a une corrélation entre le niveau de méthémoglobine formée et la dose cumulée de prilocaïne absorbée<sup>5</sup>. La méthémoglobine diminue l'oxygénation tissulaire par deux mécanismes, d'une part une diminution du transport de l'oxygène, la MetHb ne liant pas l'oxygène, d'autre part un moindre relargage par l'hémoglobine restante laquelle présente une affinité augmentée pour l'oxygène<sup>6</sup>. La méthémoglobine formée est majoritairement réduite en hémoglobine par le système du cytochrome-b5-MHb réductase. Un taux de méthémoglobine autour de 1 % est physiologique, lié au stress oxydatif venant de l'oxygène en haute concentration dans les globules rouges. Une cyanose apparaît lorsque la méthémoglobinémie atteint 10 à 20 %. Au-delà de 20 % apparaissent de l'asthénie et de la confusion (20-30 %), ensuite de la tachypnée et de la tachycardie (30-50 %). Un coma et un possible décès du patient peuvent survenir avec des taux supérieurs à 70 %<sup>6</sup>.

Le diagnostic de méthémoglobinémie est difficile et requiert une anamnèse méticuleuse. En pratique, il faut

y penser dans le cas d'une cyanose résistante à l'oxygénothérapie, et en cas de prise de sang, en présence d'une couleur brun-chocolat du prélèvement<sup>7</sup>. La méthémoglobine a un spectre d'absorption très similaire à celui de l'hémoglobine, les oxymètres de pouls ne sont donc pas capables de détecter une méthémoglobinémie en dehors de taux extrêmes. Pour obtenir le diagnostic, il faut coupler la gazométrie standard à un co-oxymètre qui permet la mesure directe de la saturation en oxygène de l'hémoglobine et du taux de méthémoglobine<sup>6</sup>. Le traitement spécifique repose sur le bleu de méthylène 1 à 2 mg/kg en intraveineux lent. Celui-ci est réduit en bleu de leukométhylène utilisé comme accepteur d'électron<sup>8</sup> permettant la réduction de méthémoglobine en hémoglobine. C'est l'antidote de choix sauf en cas d'affection impliquant un déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) qui implique un déficit de production de NADPH nécessaire à cette réaction<sup>6</sup>. Le bleu de méthylène à haute dose est toxique et provoque une hémolyse<sup>6,9</sup>. L'acide ascorbique constitue un traitement alternatif : il réduit la méthémoglobine par un mécanisme de réduction non enzymatique<sup>8</sup>.

Bien que la méthémoglobinémie soit une complication potentiellement grave et connue de la prilocaïne depuis de nombreuses années, elle continue de faire l'objet de publications récentes. Cette étude a pour objectif, au travers d'une revue systématique de la littérature de vérifier l'hypothèse selon laquelle une mauvaise utilisation du produit et non pas la prise en charge de patients à risque est à l'origine du développement des méthémoglobinémies rapportées.

## MATERIEL ET METHODES

Un auteur (RF) a effectué la revue de littérature en utilisant les algorithmes de recherche Medline/PubMed et Google Scholar en utilisant les mots clés « methemoglobinemia » ou « methaemoglobinaemia » et « prilocaïne » depuis la première publication sur le produit en 1983 jusqu'en mars 2020.

### Critères de sélection

Les typologies d'études suivantes ont été incluses : rapports de cas, revues de littératures, séries de cas écrits en anglais, français, allemand, turc et espagnol, concernant des sujets humains, sans aucune exclusion liée à l'âge, le sexe, l'appartenance ethnique ou le type d'interventions.

En l'absence d'une mesure du taux de méthémoglobine rapportée, des signes cliniques clairs évoquant une méthémoglobinémie significative devaient être présents, sans qu'aucune autre cause de méthémoglobine ne puisse être évoquée.

### Critères d'exclusion

Les articles dont le texte était inaccessible, dans une autre langue que celles sélectionnées ou qui n'avaient pas été évalués par les pairs ont été rejetés. En cas de doute, l'écartement ou le maintien d'un article a été fait en concertation entre deux auteurs (RF et PV).

## Principales erreurs

Les conditions d'utilisation à respecter étaient celles reprises dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de l'EMLA® et du Citanest® (annexe). Après une première lecture de la littérature et des conditions d'utilisation des médicaments, les erreurs potentielles d'utilisation ont été classées en 5 catégories :

- Surdosage : appliquer ou injecter une quantité de produit supérieure aux limites recommandées ;
- Temps d'application excessif : laisser le produit pour une durée supérieure à celle recommandée ;
- Surface d'application excessive : appliquer le produit sur une surface supérieure à la limite recommandée ;
- Transgression de la limite d'âge : utiliser de la prilocaïne en injection en dessous de 6 mois, ou de la prilocaïne en topique en dessous de 37 semaines d'âge gestationnel ;
- Erreur de distribution : lorsque le produit délivré au patient ne correspond pas à la prescription du médecin (quantité et/ou concentration du produit).

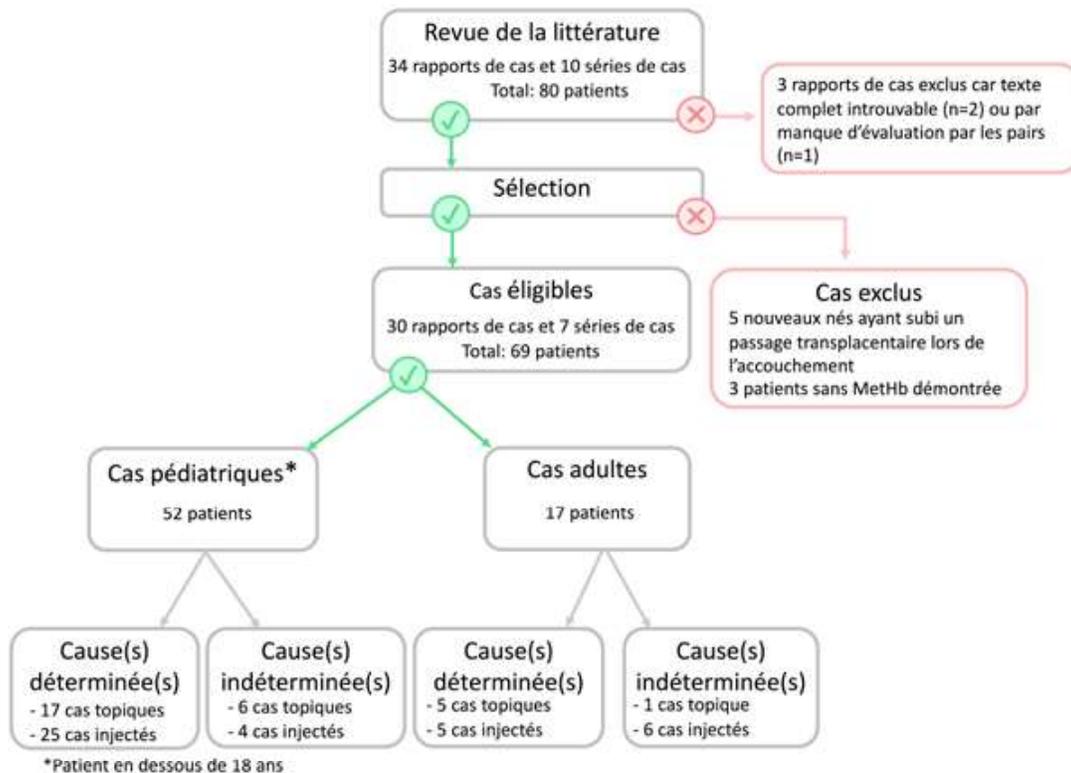
## RESULTATS

### Cas publiés et tri

L'analyse de la littérature et les choix des articles retenus sont décrits dans la figure 1. La distribution dans le temps de la publication des articles retenus est décrite dans la figure 2.

Figure 1

Sélection et classification des cas de méthémoglobinémie induite par la prilocaïne. Première catégorisation entre pédiatrique et adulte avec une limite à 18 ans, et une seconde entre les articles analysables et ceux n'apportant pas assez d'information.



Au final, 69 patients issus de 30 rapports de cas et 7 séries de cas ont été sélectionnés. Pour 17 patients, les articles ne fournissaient pas suffisamment de détails pour déterminer la cause de la méthémoglobinémie. Pour 8 patients la dose administrée était inconnue, pour les 9 autres il manquait des informations relatives au poids du patient, au mode ou la surface d'application du produit (figure 3). Au total, une erreur d'utilisation de la prilocaïne a pu être objectivée dans 75 % (52/69) des cas.

### Cas pédiatriques

Quarante-deux cas de patients pédiatriques avec une erreur claire ont été identifiés. En termes de diagnostic, ce qui a amené les praticiens à penser à la méthémoglobine est la cyanose pour 30 cas, la désaturation pour 17 cas et des symptômes neurologiques pour 15 cas (sommolence, léthargie, troubles de la conscience, convulsions, troubles de l'équilibre). Le taux de méthémoglobine a été déterminé chez 40 patients, obtenu par co-oxymètre dans 39 cas et par électrophorèse des protéines dans 1 cas.

Douze patients ont été traités avec du bleu de méthylène, 13 avec de l'acide ascorbique, 3 avec un mélange de ces deux agents. Douze enfants ont bénéficié simplement de soins supportifs. Le traitement n'a pas été spécifié pour les deux derniers patients. Le bleu de méthylène a déclenché une hémolyse et un ictère chez un nouveau-né de 30 jours<sup>10</sup>. Le tableau 1 décrit la prévalence des différentes erreurs et les circonstances dans lesquelles elles se sont produites chez les 42 patients pédiatriques analysés.

Figure 2

Distribution dans le temps des publications de patients avec une méthémoglobémie induite par la prilocaine par tranche de 5 ans.

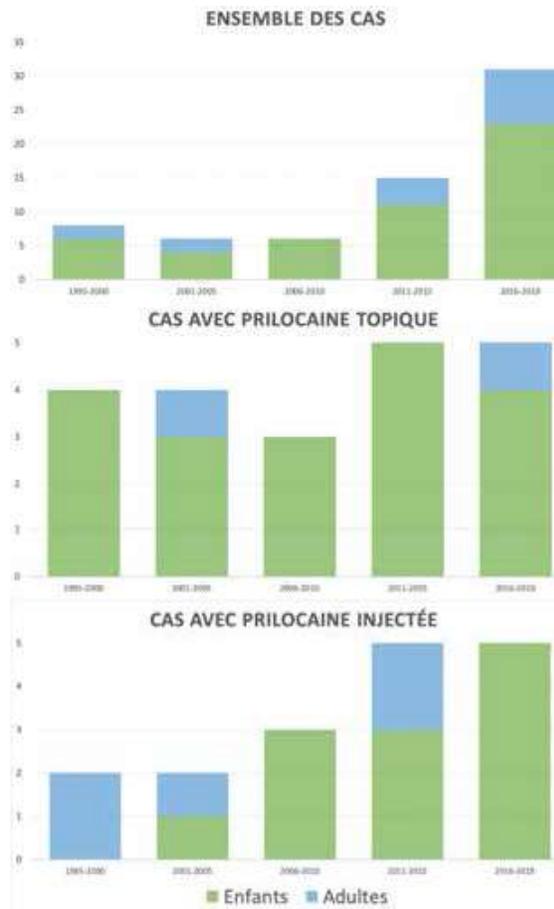


Figure 3

Proportion des cas analysables permettant de déterminer ou non la cause de la méthémoglobémie.

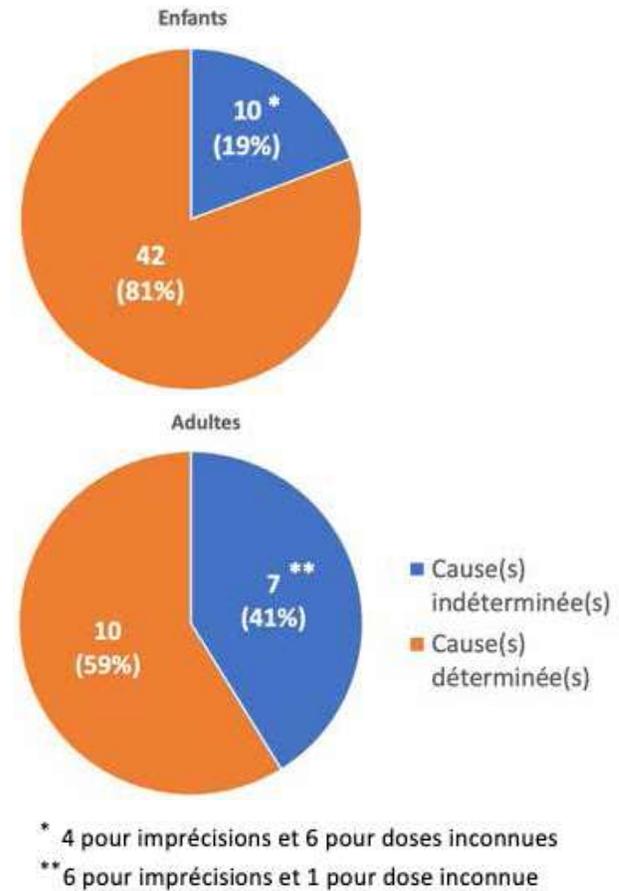


Tableau 1

Erreur	Prévalence	Cas topique	Cas injecté	Observations	Articles
Surdosage	16/42	13	3	La dose va jusqu'à 30 fois la dose maximale par voie topique et 3,6 fois par voie injectable.  Topique : curetages de molluscum contagiosum (n=8), traitement au laser d'hémangiome (n=2), brûlure (n=1), circoncision (n=1), insertion de voie centrale (n=1).  Injecté : insertion de cathéter (n=1) pour une intervention cardiaque, extraction dentaire (n=1), circoncision (n=1)	7, 11-18
Transgression de la limite d'âge	24/42	0	24	Injecté : bloc pénién pour circoncision (n=16), opération d'hernie inguinale (n=2), insertion de cathéter pour intervention cardiaque (n=2), péridurales (n=2), extraction dentaire (n=1), opération de la lèvre (n=1)	10, 12, 13, 19-25
Temps d'application excessif	5/42	5	0	En prévision de pose de cathéter (n=2), pour ponction lombaire (n=1), pour brûlure (n=1), pour circoncision (n=1).	7, 14, 16, 17, 26
Surface d'application excessive	1/42	1	0	EMLA® a été appliquée par les parents en prévision d'un test cutané allergique. L'enfant souffrait d'eczéma et par conséquent présentait une diffusion transcutanée accrue.	27
Erreur de pharmacie	1/42	1	0	Une erreur de distribution (avec une prescription correcte) a conduit à une surdose lors de l'application par les parents.	28

## Cas adultes

Dix cas de patients adultes avec une erreur claire ont été identifiés. En termes de diagnostic, ce qui a amené les praticiens à penser à la méthémoglobine est la cyanose pour 8 cas, la désaturation pour 8 cas et les symptômes neurologiques pour 5 cas. Le taux de méthémoglobine a été déterminé chez 8 patients par co-oxymètre. Cinq patients ont été traités avec du bleu

de méthylène, 1 avec de l'acide ascorbique, 1 avec un mélange de ces deux agents. Trois adultes ont bénéficié simplement de soins supportifs. Le bleu de méthylène a causé une extravasation au niveau de la main chez une patiente de 27 ans<sup>29</sup>. Le tableau 2 décrit la prévalence des différentes erreurs et les circonstances dans lesquelles elles se sont produites chez les 10 patients adultes analysés.

Tableau 2

Erreur	Prévalence	Cas topique	Cas injecté	Observations	Articles
Surdosage	8/10	3	5	La dose va jusqu'à 2,5 fois la dose maximale par voie topique et 3 fois par voie injectable. <u>Topique</u> : épilation au laser (n=3), <u>Injecté</u> : épilation au laser (n=1), pour insertion de cathéter pour une intervention cardiaque (n=1), implantation de défibrillateur (n=1), implantation de pacemaker (n=1), opération de déformation du pied (n=1).	9, 11, 30-35
Surface d'application excessive	3/10	3	0	Dans les 3 cas, le produit a été appliqué par le patient avant une séance d'épilation au laser.	29
Temps d'application excessif	1/10	0	1	Au cours d'une liposuction qui a duré plus de 6 h. En lien avec la procédure la dose exacte de prilocaïne absorbée est inconnue (aspiration chirurgicale).	36

Tableau 3

Poids	Dose maximale par site	Dose maximale totale	Surface maximale	Temps d'application maximal
< 5 kg	≤ 1 g/10 cm <sup>2</sup>	1 g	10 cm <sup>2</sup>	1 h
5 à 10 kg	1 à 2 g/10 cm <sup>2</sup>	2 g	20 cm <sup>2</sup>	4 h
> 10 à 20 kg	1 à 2 g/10 cm <sup>2</sup>	10 g	100 cm <sup>2</sup>	4 h
> 20 kg	1 à 2 g/10 cm <sup>2</sup>	20 g	200 cm <sup>2</sup>	4 h
Adolescents	2,5g/20-25 cm <sup>2</sup>	60 g	600 cm <sup>2</sup>	5 h

## Recherche de déficit en G6PD

Un déficit en G6PD a été recherché chez 21 patients (19 enfants, 2 adultes) et s'est révélé négatif chez tous.

## DISCUSSION

Les anesthésiques locaux sont des médicaments très utiles mais dont l'utilisation est souvent banalisée, ce qui a pour conséquence d'entraîner des effets indésirables graves en particulier la méthémoglobinémie pour la prilocaïne.

La méthémoglobinémie induite par la prilocaïne est un effet secondaire connu depuis la mise sur le marché de la molécule, avec de nombreux avertissements et

rapports de cas dans la littérature. Il serait logique de s'attendre à une diminution du nombre d'intoxications iatrogènes, mais nos résultats ont montré que ce n'est pas le cas. Compte tenu de la grande variabilité individuelle de la production de méthémoglobine pour la même quantité de prilocaïne absorbée<sup>4</sup>, le premier objectif était de déterminer si les cas n'étaient pas dus à la malchance dans le cas où toutes les règles d'utilisation ont été respectées. Dans les trois-quarts des cas publiés (52/69), il y a clairement eu un non-respect des conditions d'utilisation et pour les 17 autres cas les informations étaient insuffisantes pour apporter une conclusion.

Pour les cas pédiatriques la transgression de la limite d'âge est l'erreur la plus fréquente. Elle peut être dra-

matique car chez l'enfant de moins de trois mois, l'augmentation de la méthémoglobine est plus prononcée en raison d'une activité plus faible de la principale voie de réduction. En outre, l'hémoglobine fœtale est plus facilement oxydable et donc plus sujette à la formation de méthémoglobine<sup>6</sup>. Il faut noter que les enfants de moins de 37 semaines d'âge gestationnel ont une peau plus perméable et donc le risque d'absorption massive est augmenté conduisant à un pic de méthémoglobine plus élevé<sup>5</sup>. Cependant, aucun cas semblable n'a été rapporté dans la littérature. Parmi les 24 enfants de moins de 6 mois ayant reçu de la prilocaïne en injection, 16 ont été opérés de circoncision. Dans cette indication précise, il a été rapporté que l'utilisation de la prilocaïne par voie topique est sûre et efficace chez les enfants de moins de 6 mois<sup>37</sup>.

Le surdosage est également une erreur fréquente, en particulier en cas d'utilisation topique. Une utilisation extrahospitalière fréquente réalisé par des non-professionnels a conduit à une surdose dans 8 cas. La plupart de ces cas étaient liés à une mauvaise utilisation de la part du patient ou des parents. Informer les patients sur l'utilisation de l'EMLA<sup>®</sup> ou de ses équivalents et vérifier que les informations sont bien reçues est essentiel pour éviter des intoxications. En cas d'utilisation topique, un temps d'application excessif ou une surface trop étendue peuvent entraîner une méthémoglobinémie significative même en cas de respect de la dose. Une mauvaise application de la part des patients en reste la cause principale mais un cas de négligence à l'hôpital a été décrit où de l'EMLA<sup>®</sup> a été laissé toute une nuit<sup>17</sup>. Des précautions particulières doivent être prises en cas de brûlures, psoriasis, dermatite atopique ou eczéma car la peau est susceptible d'absorber le médicament plus rapidement entraînant une analgésie plus précoce et plus courte mais avec un plus grand risque<sup>27</sup>. Dans un cas pédiatrique<sup>14</sup>, l'EMLA<sup>®</sup> a été utilisé pour des brûlures, ce qui ne constitue pas une indication selon le résumé des caractéristiques du produit. Cette observation souligne l'importance de bien connaître les indications d'un produit avant son utilisation.

Pour les adultes le surdosage en cas d'injection est l'erreur la plus fréquente. En effet, le surdosage en cas d'utilisation topique est rare étant donné la dose maximale recommandée (60 g). Globalement par rapport aux cas pédiatriques et de façon non surprenante, les surdosages chez les adultes sont moins extrêmes. Pour les 3 patients adultes chez lesquels une surface d'application trop étendue a été notée, le produit a été appliqué par les patients eux-mêmes avant une séance d'épilation au laser. Une peur de la douleur pourrait expliquer le zèle des patients, mais une information précise concernant l'utilisation des crèmes pourrait prévenir ces accidents.

Chez 3 enfants et 2 adultes, le diagnostic et/ou le traitement de la méthémoglobinémie a été retardé, lié à un retard de diagnostic<sup>15,36</sup>, l'absence d'un co-oxymètre ou la non disponibilité du bleu de méthylène<sup>12,19,31</sup>. Par conséquent, pour éviter les cas graves, lors de l'utilisation de la prilocaïne, l'utilisateur doit être conscient du risque de cette complication, y penser rapidement, être capable de la mesurer et pouvoir la traiter.

## LIMITATIONS

Notre étude présente plusieurs limitations. La présence d'un biais de publication ne peut être exclu, toutes les intoxications n'étant pas publiées et donc les cas signalés ne reflètent pas nécessairement la distribution réelle des erreurs. Un nombre non négligeable d'articles ne fournit pas suffisamment d'informations pour en faire l'analyse ce qui peut également avoir influencé les résultats. La recherche d'un déficit génétique conduisant à un risque accru de méthémoglobinémie n'a pas été effectuée chez 31 patients sur 52. La recherche d'autres médicaments pouvant induire une méthémoglobinémie n'a pas non plus été effectuée ou fournie chez 32 patients.

## CONCLUSION

La méthémoglobinémie est une complication rare mais potentiellement grave de la prilocaïne. Bien que celle-ci soit décrite depuis la mise sur le marché de cet anesthésique local, le nombre de cas signalés ne diminue pas et des accidents liés à son utilisation sont publiés presque chaque année. La grande majorité des cas rapportés de méthémoglobinémie suite à l'administration de prilocaïne sont à mettre en rapport avec le non-respect des conditions d'utilisation. Une sensibilisation et une meilleure information des praticiens et des patients sur les conditions d'utilisation de la prilocaïne devrait permettre de diminuer l'incidence de cet effet secondaire évitable dans la grande majorité des cas. Une précaution particulière est requise chez les jeunes enfants au regard de leur vulnérabilité.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Higuchi R, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Prilocaine- and Lidocaine-Induced Methemoglobinemia Is Caused by Human Carboxylesterase-, CYP2E1-, and CYP3A4-Mediated Metabolic Activation. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(6):1220-30.
- Bachmann B, Biscoping J, Sinning E, Hempelmann G. Protein binding of prilocaine in human plasma: influence of concentration, pH and temperature. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990;34(4):311-4.
- Vasters FG, Eberhart LHJ, Koch T, Kranke P, Wulf H, Morin AM. Risk factors for prilocaine-induced methaemoglobinaemia following peripheral regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(9):760-5.
- Arthur GR, Scott DHT, Boyes RN, Scott DB. Pharmacokinetic and clinical pharmacological studies with Mepivacaine and Prilocaine. *BJA Br J Anaesth.* 1979;51(6):481-5.
- Lillieborg S, Aanderud L. EMLA anaesthetic cream for debridement of burns: a study of plasma concentrations of lidocaine and prilocaine and a review of the literature. *Int J Burns Trauma.* 2017;7(6):88-97.
- Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology, and Clinical Management. *Ann Emerg Med.* 1999;34(5):646-56.
- Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E. Methemoglobinemia induced by Lidocaine-Prilocaine cream. Vol. 16, *Israel Medical Association Journal. IMAJ.* 2014:250-4.
- Coleman MD, Coleman NA. Drug-Induced Methaemoglobinaemia. *Drug Saf.* 1996;14(6):394-405.
- Bender P, Neuhaus H. Toxische Methämoglobinämie. *DMW-Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2011;136(15):762-4.
- Güllü M, Haykir N, Boran P, Tokuç G. How Safe is Prilocaine as a Local Anesthetic in Children Younger Than 2 Years of Age: A Case Series. *South Clin ISTANBUL EURASIA.* 2018;29(1):63-7.
- Kaendler L. Methaemoglobinaemia after cardiac catheterisation: a rare cause of cyanosis. *Heart.* 2004;90(9):e51-e51.
- Boran P, Tokuc G, Yegin Z. Methemoglobinemia due to application of prilocaine during circumcision and the effect of ascorbic acid. *J Pediatr Urol* 2008;4(6):475-6.
- Doko Y, Iranami H, Fujii K, Yamazaki A, Shimogai M, Hatano Y. Severe methemoglobinemia after dental anesthesia: a warning about propitocaine-induced methemoglobinemia in neonates. *J Anesth.* 2010;24(6):935-7.
- Book A, Fehlandt C, Krija M, Radke M, Pappert D. Methämoglobinintoxikation durch Prilocain in EMLA®. *Anaesthesist.* 2009;58(4):370-4.
- Kumar AR, Dunn N, Naqvi M. Methemoglobinemia Associated w/ a Prilocaine-Lido caine Cream. *Clin Pediatr (Phila).* 1997;36(4):239-40.
- Jakobson B, Nilsson A. Methemoglobinemia Associated with a Prilocaine-Lidocaine Cream and Trimetoprim-Sulphamethoxazole. A Case Report. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985;29(4):453-5.
- Schmitt C, Matulic M, Kervégant M, Tichadou L, Boutin A, Glaizal M *et al.* Méthémoglobinémie après application de crème Emla® chez un enfant : circonstances et conséquences d'un surdosage. *Ann Dermatol Venerol.* 2012;139(12):824-7.
- Eleftheriou G, Butera R, Varsalone F, Vercellati FN and C. Cyanosis Due to Methemoglobinemia Induced by Topical Anesthesia in a Premature Infant. Vol. 12, *Current Drug Therapy.* 2017:73-6.
- Topal H, Topal Y. Toxic Methemoglobinemia Treated with Ascorbic Acid: Case report. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(12):12-4.
- Ergül Y, Nisli K, Kalkandelen S, Dindar A. Acute cyanosis after transcatheter balloon valvuloplasty: toxic methemoglobinemia due to local prilocaine use. *Arch Turkish Soc Cardiol.* 2011;39(1):64-7.
- Ozdogan H, Osma S, Aydin GB, Dinc A, Ozgun G. Methemoglobinemia presenting in a circumcised baby following application of prilocaine: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4(1):49.
- Duncan PG, Kobrinsky N. Prilocaine-induced methemoglobinemia in a newborn infant. *Anesthesiology.* 1983;59(1):75-6.
- Yalcin G, Kilicaslan O, Ozkan A, Kocabay K. Methemoglobinemia after local anesthetic (prilocaine) application: a case report. *Family Practice and Palliative Care.* 2018;3(1):71-69.
- Kirschbaum M, Biscoping J, Bachmann B, Künzel W. Fetale Met-Hämoglobinämie durch Prilocain - Ist der Einsatz von Prilocain zur Pudendusblockade noch gerechtfertigt? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1991;51(03):228-30.
- Kaymakci A, Guven S, Arpacik M, Sahin C, Kahraman Esen H, Yildiz T. The Evaluation of the Patients with Methemoglobinemia Due to Prilocaine. *Med J Haydarpasa Numune Train Res Hosp.* 2019;59(4):351-4.
- Couper R. Methaemoglobinaemia secondary to topical lignocaine/ prilocaine in a circumcised neonate. *J Paediatr Child Health.* 2000;36(4):406-7.
- Parker JF, Vats A, Bauer G. EMLA Toxicity After Application for Allergy Skin Testing. *Pediatrics.* 2004;113(2):410-1.
- Rincon E, Baker RL, Iglesias AJ, Duarte A-M. CNS toxicity after topical application of EMLA cream on a toddler with molluscum contagiosum. *Pediatr Emerg Care.* 2000;16(4):252-4.
- Wollina U, Koch A, Heinig B. Acute edema induced by toluidine blue extravasation—first report. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2019;169(1):41-3.
- Caré W, Larabi IA, Langrand J, Medernach C, Alvarez JC, Villa A. Poisoning associated with inappropriate use of a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine before laser-assisted hair removal: about 3 cases. *Int J Legal Med.* 2019;133(3):843-6.
- Kilicli E, Aksel G, Akbuga Ozel B, Kavalci C, Suveren Artuk D. Cost of Beauty; Prilocaine Induced Methemoglobinemia. *Turkish J Emerg Med.* 2014;14(4):185-7.
- Hahn IH, Hoffman RS, Nelson LS. EMLA®-induced methemoglobinemia and systemic topical anesthetic toxicity. *J Emerg Med.* 2004;26(1):85-8.
- Lerner RP, Lee E. EMLA-induced methemoglobinemia after laser-assisted hair removal procedure. *Am J Emerg Med.* 2019;37(11):2119.e1-2119.e2.
- Canpolat U, Bahadir N, Sahiner L, Aytemir K. A rare cause of cyanosis and hypoxia that should not be forgotten after implantable cardioverter defibrillator implantation. *Arch Turkish Soc Cardiol.* 2017;45(6):560-2.
- Sarı C, Aslan AN, Bařtu S, Bayram NA. An unusual complication after permanent pacemaker implantation: Methemoglobinemia. *Arch Turkish Soc Cardiol.* 2015;43(5):468-71.
- Yildirim B, Karagoz U, Acar E, Beydilli H, Nese Yeniceri E, Tanriverdi O *et al.* A Case Report of Prilocaine-Induced Methemoglobinemia after Liposuction Procedure. *Lai CC, editor. Case Rep Emerg Med.* 2015;282347.
- Law RMT, Halpern S, Martins RF, Reich H, Innanen V, Ohlsson A. Measurement of Methemoglobin after EMLA® Analgesia for Newborn Circumcision. *Neonatology.* 1996;70(4):213-7.

*Dosages et contre-indications (pour les instructions d'utilisation complètes, consultez la notice du produit).*

• **EMLA®**

*Pas d'utilisation avant 37 semaines d'âge gestationnel.*

Poids	Dose maximale	Surface maximale	Temps maximum
0-2 mois	1 g	10 cm <sup>2</sup>	1 heure
3-11 mois	2 g	20 cm <sup>2</sup>	1 heure
1-5 ans	10 g	100 cm <sup>2</sup>	5 heures
6-11 ans	20 g	200 cm <sup>2</sup>	5 heures
Adolescents	60 g	600 cm <sup>2</sup>	5 heures

*Tableau issu du résumé des caractéristiques du produit fourni par l'AFMPS.*

• **Citanest®**

*1 ml de Citanest® 1% contient 10 mg de prilocaïne. La dose maximale recommandée est de 500 mg.*

*Pour les patients pédiatriques, la dose maximale recommandée est de 5 mg/kg, et l'utilisation d'une forme injectable de prilocaïne est contre-indiquée en dessous de l'âge de 6 mois et pour les femmes enceintes.*

*Informations fournies par le résumé des caractéristiques du produit fourni par l'AFMPS.*

**Références :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS).

Notice d'utilisation de l'EMLA® et du Citanest®

Lidocaïne and prilocaïne : Drug information, Lexicomp® (fourni par UpToDate®)

*Article reçu le 18 juin 2020 ; accepté dans sa version définitive le 9 octobre 2020.*

**CORRESPONDANCE :**

**R. FLORQUIN**

Rue du Bois, 2 - 1480 Tubize

E-mail : remi.florquin@gmail.com