



Méthémoglobinémie et surdosage à la Dapsone : Revue de la littérature

Methemoglobinemia and Dapsone overdose : A Literature review

Radia Zamoum, Salma Kaddour

Service de Toxicologie du CHU de BEO

Département de Pharmacie, Faculté de Médecine d'Alger-Ziana, Ben-Aknoun

Correspondance à :

Radia ZAMOUM
radiazamoum@outlook.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BMSra.2020.7222>

Historique de l'article :

Reçu le 31 Juillet 2020
Accepté le 29 septembre 2020
Publié le 09 novembre 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Zamoum R et Kaddour S. Méthémoglobinémie et surdosage à la Dapsone : Revue de la littérature. *Batna J Med Sci* 2020;7(2):167-70. <https://doi.org/10.48087/BMSra.2020.7222>

RÉSUMÉ

La Dapsone est une molécule à propriétés antibiotiques et immunomodulatrices. Son utilisation en médecine humaine est connue pour le traitement de la lèpre, de certaines dermatoses, du lupus bulleux et d'autres maladies. Cependant, son effet hématotoxique, même à dose thérapeutique est avéré comme la survenue de l'hémolyse, d'une anémie hémolytique et de l'élévation du taux de la méthémoglobinémie. Cette dernière est d'autant plus importante que la Dapsone est élevée, d'où l'intérêt de déterminer le taux sanguin de la méthémoglobine chez les intoxiqués ou lors du traitement par la Dapsone. Le tableau clinique d'une intoxication par la Dapsone associe une cyanose, une dyspnée, des troubles neurologiques et cardiaques. L'arrêt du traitement permet la régression des symptômes et un retour au taux normal de la méthémoglobinémie. Le traitement repose sur la vidange gastrique ou le charbon actif, l'assistance respiratoire et le traitement spécifique (Bleu de méthylène). Plusieurs cas cliniques d'intoxication par la Dapsone sont décrits dans la littérature.

Mots clés : Dapsone, Méthémoglobinémie, Surdosage, Bleu de méthylène.

ABSTRACT

Dapsone is a molecule with antibiotic and immunomodulatory properties. Its use in human medicine is known for the treatment of leprosy, certain skin conditions, lupus bullosa and other diseases. However, its haematotoxic effect, even at therapeutic doses, has been shown to result in the occurrence of hemolysis, hemolytic anemia and an increase in the level of methemoglobinemia. The latter is all the more important as the Dapsone level is high, hence the importance of determining the blood level of methemoglobin in addicts or during treatment with Dapsone. The clinical picture of intoxication by Dapsone combines cyanosis, dyspnea, neurological and cardiac disorders. Stopping treatment allows symptoms to decrease and methemoglobinemia to return to normal levels. Treatment is based on gastric emptying or activated charcoal, respiratory assistance and specific treatment (methylene blue). Several clinical cases of Dapsone poisoning are described in the literature.

Keywords: Dapsone, Methemoglobinemia, Overdose, Methylene blue

INTRODUCTION

La Dapsone, utilisée dès les années 1940 contre la lèpre, était destinée initialement à la teinture industrielle [1]. C'est une molécule appartenant à la famille des sulfones, connue pour ses effets antibiotiques et immunomodulateurs. Ainsi, la Dapsone est prescrite en dermatologie pour le traitement des dermatoses inflammatoires mais aussi comme traitement prophylactique chez les immunodéprimés. [2]

La Dapsone subit une biotransformation hépatique à l'origine de la formation de dérivés acétylés et de l'hydroxylamine. [2-4] Cette dernière est suspectée d'être responsable de sa toxicité hématologique.

L'effet hématotoxique persistant est observé en raison de la forte variabilité de sa demi-vie biologique. [3] Ces variations sont de 14 à 83 heures avec une demi-vie moyenne de 20 heures. [3]

La toxicité de la Dapsone peut être expliquée par des effets *pharmacologiques*, constants et dose-dépendants et des effets *idiosyncrasiques*, imprévisibles et de mécanisme mal connu. [2] L'hématotoxicité de la Dapsone associe une hémolyse, un effet méthémoglobinisant et une cyanose. [4]

Dapsone et méthémoglobine

Diverses étiologies peuvent être incriminées dans la production anormale de la méthémoglobine. Les causes génétiques, alimentaires, idiopathiques et toxicologiques sont les plus importantes. [1] La méthémoglobine résulte de l'oxydation du fer ferreux (Fe²⁺) en fer ferrique (Fe³⁺) au niveau de l'hémoglobine. Ainsi, l'hémoglobine devient une forme non fonctionnelle, incapable de transporter l'oxygène, indispensable au fonctionnement cellulaire. [1, 2]

Plusieurs systèmes de réduction endogène existent, pour maintenir la MetHb à l'état réduit. Chez les individus normaux, seulement 1% environ de l'hémoglobine totale est sous forme de MetHb, à un moment donné. [5] Le système du cytochrome-b5 - MetHb réductase est le principal système de réduction de la MetHb et représente environ 99% de la réduction quotidienne de la MetHb. [1] Une voie accessoire existe, induite par un transporteur d'électrons comme le bleu de méthylène, c'est la voie NADP-dépendante utilisant la MetHb réductase II. [6] L'acide ascorbique et le glutathion représentent des voies secondaires de réduction de 10 à 15% de MetHb physiologique. [1, 6]

D'autres agents endogènes réducteurs de la MetHb existent. Ils comprennent la flavine réduite, la tétrahydroptérine, la cystéamine et la cystéine réduite sur les molécules de protéines. [1] Le taux de transformation de la MetHb en hémoglobine chez les individus normaux est d'environ 15% par heure. [7]

La cause la plus fréquente de méthémoglobinémie, est l'ingestion ou l'exposition de la peau ou des muqueuses à des agents oxydants. Certains d'entre eux oxydent l'hémoglobine directement pour former de la méthémoglobine ; d'autres le font indirectement en réduisant l'oxygène libre en radicaux libres (O²), qui à leur tour oxydent l'hémoglobine. [8]

La Dapsone est un médicament responsable de la formation de la MetHb, dont le mécanisme repose sur sa biotransformation en un métabolite oxydant, l'hydroxylamine. Cette N-hydroxylation expliquerait la toxicité hématologique de la Dapsone. [2] D'où la nécessité de surveiller les taux de MetHb au cours du traitement par la Dapsone.

La Dapsone peut provoquer une méthémoglobinémie même à doses thérapeutiques. Contrairement à d'autres causes de méthémoglobinémie acquise, la Dapsone provoque souvent une méthémoglobinémie chronique de bas grade. [9]

Une corrélation entre les taux de méthémoglobinémie et le tableau clinique observé existe. Le Tableau 1 donne les symptômes en fonction des taux de méthémoglobinémie. Les taux physiologiques de méthémoglobinémie varient de 0,5 à 0,8% chez l'adulte et sont de 1,5% chez le nouveau-né. [6]

Tableau 1: Corrélation des symptômes avec les taux de méthémoglobinémie. [6]

Taux	Symptômes
> 15-20%	Cyanose perceptible, coloration du sang
> 20-45%	Dyspnée, asthénie, vertige, céphalée, polypnée, tachycardie
> 45-50%	Dépression du système nerveux central : lésions neurologiques, troubles de la conscience, dépression respiratoire
> 55-70%	Coma, convulsions, insuffisance cardiaque et troubles du rythme
> 70%	Décès possible

Dosage de la méthémoglobine

En raison de la diminution du taux de la MetHb de 10 à 20%, toutes les 8 heures, son dosage doit être effectué rapidement après le prélèvement. Parmi les méthodes utilisées, la technique spectrophotométrique ou à l'aide d'un co-oxymètre. Elle est basée sur les propriétés spectrales de la MetHb, par la mesure simultanée des absorbances à 6 longueurs d'ondes différentes. Ce qui permet le calcul de la concentration de MetHb après correction des interférences spectrales. [10, 11]

L'identification et le dosage spécifique de la MetHb par spectrophotométrie peut se faire selon la méthode d'Evelyn et Malloy [6, 12, 13] ou selon la méthode de Kaplan [6] Malgré la rapidité d'analyse répondant à l'urgence, que peut offrir le co-oxymètre, particulièrement en milieu hospitalier, la méthode spectrophotométrique d'Evelyn et Malloy demeure la méthode de référence. [14] De plus, le co-oxymètre ne permet pas la distinction de la MetHb, du bleu de méthylène administré comme antidote. [13]

Le prélèvement est réalisé sur un tube hépariné. Le fluorure de sodium est à proscrire car il est responsable de la formation du fluorométhémoglobine. Le sang total prélevé, doit être rapidement dilué (au vingtième) dans du tampon (pH 6,5) pour éviter de fausser le résultat. En effet, la MetHb est un pigment instable qui peut disparaître par sa réduction en hémoglobine dans un sang non hémolysé ou se former, spontanément dans le sang recueilli. Les conditions de conservation optimales sont réunies par la congélation du prélèvement en tube bouché, jusqu'au moment de l'analyse. Dans le cas où le prélèvement est conservé à +4°C, sa dilution avec du soluté NaCl (7‰) permet son analyse dans les deux à trois jours ou dans les 24h s'il est conservé à température ambiante. [12]

Cas d'intoxication décrits dans la littérature

Ngo T-T et Truong J dans leur travail publié en 2007 [15], décrivent la relation de cause à effet qui existe entre le traitement par la Dapsone en prévention de la pneumonie, chez deux enfants cancéreux et la formation de la méthémoglobine. Une saturation en oxygène à 87% chez le premier patient (2,5 ans), accompagnée d'une méthémoglobinémie à 7,4%, a été constatée. L'arrêt de l'administration de la Dapsone chez cet enfant, a permis le retour à des valeurs normales de méthémoglobinémie (Deux jours plus tard) et une saturation en oxygène à 94-95%. Les mêmes constatations ont été données dans cet article, en ce qui concerne le deuxième enfant (11 ans), où la méthémoglobinémie était à 19,2% initialement et s'est normalisée au bout de quatre jours. Dans les deux cas, il s'agit d'une méthémoglobinémie symptomatique où la cyanose, une désaturation en oxygène et une coloration bleutée des muqueuses, ont été observées. [15]

Une étude rétrospective brésilienne [16], s'est intéressée aux cas d'intoxication par la Dapsone, chez 274 patients avec un âge variant de 1 mois à 50 ans. Les dosages dans le sang, de la méthémoglobine et de l'agent causal, ont révélé qu'il existe une corrélation significative (n=144, r=0.32, p<0.05) entre la méthémoglobinémie et la Dapsone. Cependant, aucune corrélation n'a été observée entre la méthémoglobinémie ou le taux sanguin de la Dapsone et le temps écoulé depuis la prise de la Dapsone. [16]

Dans cette même étude [16], la cyanose, les vomissements, la confusion mentale, la tachycardie et la dyspnée, étaient les symptômes cliniques les plus cités. Une relation entre le nombre de comprimés ingérés (rapporté par le patient ou un parent) et les symptômes observés chez 120 patients intoxiqués, a été constatée. Un taux de 30% de méthémoglobine sanguine a été observé chez 154 patients tandis que 65 sujets, avaient 40% de méthémoglobinémie.

Un autre cas d'intoxication par la Dapsone aux USA, a été rapporté en 2005. [21] En effet, un patient de 18 ans, traité par plusieurs médicaments dont la Dapsone, était admis pour une laparotomie avec fermeture d'une fistule du tube G. Ses antécédents médicaux comprenaient une greffe de l'intestin grêle, 16 mois avant cette admission pour un syndrome de l'intestin court, avec une insuffisance nutritionnelle parentérale totale. À l'issue de cette opération chirurgicale, une dyspnée a été constatée, sans changement des signes vitaux. La saturation en oxygène (SaO₂) est restée à 92%. Un dosage de la méthémoglobine a été effectué, en raison de la faible saturation et une pression artérielle élevée en oxygène (PaO₂). Ainsi, la méthémoglobinémie à 11,6% avec une SaO₂ à 89% ont été observées. De ce fait, la Dapsone a été arrêtée, ce qui a permis la diminution du taux de méthémoglobine à 5,9% au premier jour postopératoire et à 2,2% au deuxième jour. Le rétablissement s'est poursuivi sans incident. [17]

L'imputabilité de la Dapsone dans la formation de la MetHb, a été avancée dans une autre publication suisse, faite en 2018 par El Gedailya A et al. [3] Il s'agit d'une patiente de 17 ans ayant présenté une coloration bleue des muqueuses, des vertiges et une fatigue importante. La prise de la Dapsone (300) pour le traitement de son acné, chez cette jeune fille, était à l'origine d'un taux initial élevé de MetHb (27,9%). Cinq jours après, la patiente n'était plus cyanosée. [3]

Un autre cas d'intoxication par la Dapsone a été décrit [18] chez un enfant de 7 ans où le dosage de la méthémoglobémie a révélé un taux de 35%. En effet, l'enfant a été admis aux urgences pédiatriques, dans un tableau clinique, associant une cyanose péri-buccale et acrocyanoses, un épisode de vomissements avec désaturation périphérique. Les causes infectieuse et cardiaque de cyanose ont été éliminées. Compte tenu de la possibilité d'empoisonnement, l'anamnèse a été menée et a révélé la prise de la Dapsone. La Dapsone a été prescrite à la maman, comme traitement prophylactique de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*. Après la première perfusion au bleu de méthylène, la cyanose a diminué et une saturation périphérique de 93% a été obtenue, avec une SaO₂ à 96% et une méthémoglobémie à 12,5%. Deux nouvelles infusions de bleu de méthylène ont été faites et une valeur de méthémoglobémie de 8,2% a été obtenue. Quarante-huit heures après l'admission, la cyanose s'est à nouveau accentuée, avec une désaturation périphérique marquée. Un nouveau dosage de méthémoglobémie a été réalisé avec une valeur de 14,7%. Après 7 jours d'hospitalisation, la fille a évolué favorablement, sans cyanose ni désaturation. Le taux de méthémoglobémie était à 1,2%. [18]

Une femme de 23 ans, a été admise 2,5 heures après avoir ingéré 2,2 g de Dapsone. [19] Elle a développé une forte méthémoglobémie (39,9%) et a montré des signes de toxicité (instabilité hémodynamique et altération de l'état mental) malgré l'administration du charbon activé à plusieurs reprises, du bleu de méthylène, des vasopresseurs et l'intubation endotrachéale. Une hémofiltration veineuse continue (CVVH) a ensuite été initiée suivie d'une hémodialyse intermittente avec hémoperfusion (IHD-HP). L'IHD et la CVVH ont permis respectivement de soustraire 95,3 mg et 67,8 mg de Dapsone, en 3,8 heures. Aucun rebond n'est survenu après l'arrêt du traitement épurateur. La patiente a été extubée 3,5 jours après et est sortie sans séquelles après 7 jours. [19]

Prise en charge de l'intoxication par la Dapsone

Devant toute intoxication médicamenteuse par ingestion, l'identification et l'arrêt du traitement en cause est le premier réflexe à adopter [15, 13], suivi du traitement évacuateur (Lavage gastrique) si le délai le permet (<1heure). [16] Le traitement symptomatique du surdosage à la Dapsone est celui de l'intoxication par les agents méthémoglobinisants. Il englobe l'oxygénothérapie normo ou hyperbare avec contrôle des voies aériennes, les benzodiazépines en cas de convulsions et le remplissage vasculaire pour contrecarrer l'hypotension. [16]

Le bleu de méthylène est le traitement de choix pour la prise en charge de la méthémoglobémie acquise dépassant les 20% de MetHb, chez les intoxiqués symptomatiques (5), ou les 30% de MetHb chez les patients asymptomatiques. [15, 13] Il est administré par voie intraveineuse à une dose de 1 à 2 mg /kg pendant cinq minutes. [15, 13] L'effet maximal du bleu de méthylène se produit rapidement dans les 30 minutes. Si la réponse est insuffisante, des doses supplémentaires de bleu de méthylène peuvent être administrées après 1 heure. [13]

Selon une étude publiée en 2008, par Prasad R et al, l'administration continue du bleu de méthylène dès le début du traitement permet une réduction considérable des taux de MetHb dans le sang et devrait être préférée à la thérapie intermittente. [20]

L'administration du bleu de méthylène trouve son intérêt chez les immunodéprimés même à dose thérapeutique de Dapsone. En effet, il a été rapporté qu'une méthémoglobémie à 9,2% induite par la Dapsone a été observée, chez un sujet immunodéprimé de 53 ans [21], le traitement par cet antidote a permis son rétablissement et la disparition des symptômes (Dyspnée pendant 3 jours associée à de la fièvre, des frissons, des douleurs thoraciques pleurétiques et de la fatigue).

En raison de la longue demi-vie des médicaments méthémoglobinisants dont la Dapsone et de la courte demi-vie du bleu de méthylène, un effet rebond des taux de MetHb peut se produire jusqu'à 12 heures après l'administration de bleu de méthylène. De ce fait, une surveillance répétée des taux de MetHb avec la méthode d'Evelyn-Malloy est indiquée. [22]

Par ailleurs, cette thérapeutique peut servir aussi d'outil diagnostique, lorsque le dosage sanguin de la méthémoglobine n'est pas réalisable. C'est le cas publié en 2019, concernant une intoxication par la Dapsone chez une jeune fille de 22ans, où l'étiologie a été déterminée sur la base de l'anamnèse et des perturbations biotoxicologiques dues à la Dapsone, même si le taux de la méthémoglobémie n'a pas été évalué. [13] Il est important de noter que le bleu de méthylène est un méthémoglobinisant en soi. [15, 16] En effet, des doses élevées (7 mg / kg) peuvent entraîner une hémolyse et une augmentation paradoxale des taux de MetHb allant jusqu'à 10%. Le bleu de méthylène peut également augmenter le risque d'hémolyse induite par la Dapsone. [13]

L'acide ascorbique (Vitamine C) peut être aussi utilisé pour réduire les niveaux de méthémoglobémie. [2, 8, 13] L'exsanguino-transfusion peut s'avérer nécessaire si les patients ne répondent pas bien au bleu de méthylène et que les taux de méthémoglobémie sont élevés (>60%) où le pronostic vital est mis en jeu. [13, 16]

Un test simple et rapide peut être fait et qui consiste à appliquer une goutte de sang sur du papier filtre pour évaluer son changement de couleur après une exposition à l'air. Le sang riche en MetHb reste de couleur brun chocolat. [13]

CONCLUSION

Le diagnostic d'une méthémoglobémie est difficile à établir, en raison de ses symptômes non spécifiques. [13] En cas de surdosage, l'arrêt de la Dapsone peut améliorer l'état clinique de l'intoxiqué et permet la réduction progressive des taux de méthémoglobémie. [15] Des taux sériques de méthémoglobine d'au moins 15% sont généralement responsables de cyanoses centrale et périphérique. [9] Le bleu de méthylène demeure un traitement antidotal spécifique à l'intoxication par la Dapsone. Son rôle est la reconversion de la méthémoglobine en hémoglobine indispensable au transport de l'oxygène. Il est important de faire une surveillance biologique et clinique avant d'instaurer le traitement par la Dapsone. La déficience en enzyme G6PD, l'hypoglycémie, l'insuffisance rénale ou hépatique ainsi que l'alcool aggravent l'intoxication par cette molécule. [6]

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: Etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* November 1999; 34:646-656.
2. Farhi D, Bégon E, Wolkenstein P, Chosidow O. Dapsone (Disulone®) en dermatologie. *EMC - Dermatologie* 2005;1-11 [Article 98-911-A-10].
3. El Gedaily A, Weiler S. Méthémoglobinémie sous dapsone. Actualités des centres régionaux de pharmacovigilance et de Tox Info Suisse. *FORUM MÉDICAL SUISSE* 2018;18(44):896-898. DOI: [10.4414/fms.2018.03401](https://doi.org/10.4414/fms.2018.03401)
4. Hanuschik D, Kozyreff A, Tafzi N, Tennstedt D et al. Perte brutale de vision consécutive à une méthémoglobinémie induite par la dapsone. *Toxicologie Analytique et Clinique*, December 2014 ;26(4) : 225-226. DOI ; [10.1016/j.toxac.2014.09.035](https://doi.org/10.1016/j.toxac.2014.09.035)
5. Jaffe ER, Hultquist DE. Cytochrome b5 reductase deficiency and enzymopenic hereditary methemoglobinemia, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, ed 7. New York: McGraw-Hill, 1995:2267-2280.
6. Menu E. et Mehring M. *Toxicologie Prépa-Pharma*. Ed.1 De Boeck Supérieur s.a, Belgique ; 2015. 78-79. ISBN : 978-20152-8041-9393-5
7. Finch CA. Treatment of intracellular methemoglobinemia. *Bull N Engl Med Ctr*. 1947;6:241-245.
8. Skold A., Cosco D. L., Klein R. Methemoglobinemia: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Southern Medical Journal*. November 2011; 104(11):757-761. DOI: [10.1097/SMJ.0b013e318232139f](https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318232139f)
9. Burke P, Jahangir K, Kolber MR. Dapsone-induced methemoglobinemia: case of the blue lady. *Can Family Physician*. 2013; 59:958-61.
10. Cannon DJ. Methemoglobin. *Therapeutic Drug Monitoring (AACC)* 1991; 13:3-4.
11. Faivre-Fiorina B, Caron A, Labrude P, Vigneron C. Les hémoglobines érythrocytaires, plasmatiques et substitutives face aux agents oxydants et réducteurs physiologiques. *Ann Biol Clin* 1998; 56:545-556.
12. Burgat-Sacaze V, Brun P, Godfrain J.C. Conditions du dosage de la méthémoglobine en toxicologie vétérinaire. *Laboratoire de Pharmacie-Toxicologie. Ann. Rech. Vet.* 1981;12(1):93-97.
13. Mahmood N, Khan M U, U. L. Haq I, Afshan Jelani F, Tariq A. A case of dapsone induced methemoglobinemia. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* 2019;12:22 DOI: [10.1186/s40545-019-0185-y](https://doi.org/10.1186/s40545-019-0185-y)
14. Bellik B, Derghaia K, Sancho J et al. A propos d'un cas de méthémoglobinémie grave suite à une intoxication volontaire par une teinture de chaussures. *Annales de Toxicologie Analytique*, vol. XIX., n° 2, 2001.
15. Ngo T-T, Truong J. Cas de méthémoglobinémie associée à la dapsone en oncologie pédiatrique. *En direct de l'unité. Pharmactuel* 2007 ; 40 (3) : 148-152.
16. Carrazza M Z N, Carrazza F R, Ogac S. Clinical and laboratory parameters in dapsone acute intoxication. *Rev. Saúde Pública*, 2000; 34 (4): 396-401. DOI : [10.1590/S0034-8910200000400013](https://doi.org/10.1590/S0034-8910200000400013)
17. Wozel G. The story of sulfones in tropical medicine and dermatology. *Int J Dermatol* 1989;28:17-21.
18. Paccor A, Matsuda M, Capurso C et al. Metahemoglobinemia inducida por dapsona: presentación de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(4):e612-e615.
19. Ghannoum M, Cormier M, Bernier-Jean A, et al. Extracorporeal treatments in a dapsone overdose: a case report, *Clinical Toxicology*. 2016; 54(9):886-889, DOI: [10.1080/15563650.2016.1209769](https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1209769)
20. Prasad, R., Singh, R., Mishra, O. P., Pandey, M. Dapsone induced methemoglobinemia: Intermittent VS continuous intravenous methylene blue therapy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2008; 75(3), 245-247. DOI: [10.1007/s12098-008-0053-2](https://doi.org/10.1007/s12098-008-0053-2)
21. Talarico J F, Metro D G. Presentation of dapsone-induced methemoglobinemia in a patient status post small bowel transplant. *Journal of Clinical Anesthesia* 2005; 17, 568-570
22. Skold, A, Klein, R. Symptomatic-Low Grade Methemoglobinemia Because of Dapsone. *American Journal of Therapeutics*, 2013; 20(6), e729-e732. DOI: [10.1097/MJT.0b013e318217a5af](https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e318217a5af)

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique - Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la lecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net

