

Toxicologie de la paraphénylène diamine

Y. Bousliman^{*(1)}, R. Eljaoudi^{*(1)}, M. Ait Elcadi^{*(1)}, A. Laatiris^{***(2)}, A. Bouklouze^{***1)}, Y. Cherrah^{****(1)}

*Professeur assistant, **Professeur en Pharmacie Galénique, ***Professeur en Analyse Pharmaceutique,

****Professeur en Pharmacologie et Chef de Laboratoire

⁽¹⁾Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie. ⁽²⁾Laboratoire de Pharmacie Galénique. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Rabat

La paraphénylènediamine (PPD) est une amine aromatique dérivée de l'aniline utilisée depuis la fin du XIX^{ème} siècle dans un but cosmétique pour ses propriétés tinctoriales. Elle est aussi mise à profit en milieu industriel comme colorant (caoutchouc, fourrures, photographie, tannerie, coiffure...). En cas d'absorption par voie orale, la toxicité systémique est considérable. C'est ainsi que depuis plusieurs années, l'usage de ce produit a été détourné de son usage habituel dans un but d'autolyse ⁽¹⁾. L'intoxication au PPD est peu connue en Occident mais très répandue dans les pays d'Afrique, d'Asie ou du Moyen-Orient où cette substance est très utilisée comme adjuvant du henné pour teindre les mains, les pieds ou les cheveux. Elle est également utilisée à tort, dans un but abortif. Au Maroc, l'utilisation de ce produit dans un but suicidaire est très fréquente. La PPD y est disponible en vente libre, sous une forme cristallisée appelée "Takaout Roumia" ^(2,3).

USAGES TRADITIONNELS DE LA PPD

Dans la tradition orientale, les femmes utilisent un produit nommé "Takaout Beldia" ("galle de tamaris traditionnelle") pour renforcer la teinte et donner éclat à leur chevelure. C'est un produit végétal non toxique issu de la galle de Tamarix orientalis. Cette galle est une excroissance produite sur l'arbre par un papillon : *Amblypalpis olivierella*. Le Tamarix est un arbuste à feuillage caduque et aux racines profondes, d'origine saharo-indienne, présent le long des fleuves du Maroc. Les galles de Tamaris se forment sur les branches de l'arbre à la base des feuilles (fig. 1, 2). La région qui produit le meilleur Takaout végétal est le Tafilalet (Sud-Est du Maroc) dont le cuir, dit "Fila-li", était tanné avec cette galle.

En cosmétologie traditionnelle, elle est grillée, pulvérisée puis triturée dans de l'eau ou de l'huile d'olive pour être incorporée dans la préparation des fards noirs, des tatouages et des teintures capillaires, seule ou associée au Henné ⁽⁴⁾.

Suite aux nombreuses sécheresses et à la demande croissante, cette substance est devenue plus rare et "Takaout Beldia" a été alors remplacée par "Takaout Roumia" appelée aussi "roche" en raison de son aspect minéral (fig 3). Il s'agit d'un produit à base de PPD ayant des caractéristiques cosmétiques semblables et qui reste beaucoup moins coûteux.

La connaissance de la toxicité de "Takaout Roumia" a amené autrefois les individus à l'utiliser pour empoisonner les appâts desti-

nés à tuer les chiens errants. Son emploi à des fins criminelles, en mélange avec du café, aurait été rapporté ⁽⁵⁾. Elle est aussi utilisée à tort par les femmes dans un but abortif. La forme la plus répandue est la "roche" que l'on trouve chez les herboristes marocains, mais la teneur en PPD de produits vendus varie fortement selon les échantillons ⁽⁶⁾.

ASPECTS TOXICOLOGIQUES DE LA PPD

TOXICOCINÉTIQUE

• **En cas d'administration par voie orale, l'absorption s'effectue au niveau intestinal.** Elle est importante,



Fig. 1 : *Tamarix orientalis* (*Tamarix aphylla*)



Fig. 2 : Galles de *Tamarix orientalis*

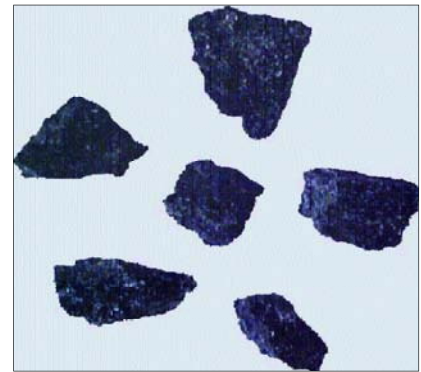


Fig. 3 : Takaout Roumia

avec un taux d'absorption pouvant atteindre 90%, et rapide, avec un pic plasmatique à 1,5 heure après l'ingestion⁽⁷⁾.

- **Par voie cutanée**, le passage dans le sang est beaucoup plus limité lorsque la PPD est appliquée sur le cuir chevelu (entre 0,08 et 2,5% de la dose appliquée)⁽⁷⁾. Après absorption, le produit est largement distribué dans tout l'organisme, de façon uniforme et proportionnelle au volume du tissu^(7,8).

La totalité des aspects de son métabolisme n'a pas été établie actuellement. Néanmoins, l'analogie structurale de la PPD avec l'aniline a conduit certains auteurs à considérer que son métabolisme est commun à celui des amines aromatiques⁽⁹⁾. D'autres travaux indiquent que la PPD subirait une réaction d'oxydation conduisant à la formation d'un composé intermédiaire toxique et très réactif : la benzoquinone diimide⁽⁹⁾.

L'élimination sanguine de la PPD serait biphasique avec une première demi-vie égale à 24 minutes et une seconde égale à 43,5 heures. L'élimination des métabolites est effectuée, par le rein, à 90% et à 10 % dans l'intestin⁽¹⁰⁾.

MÉCANISME DE LA TOXICITÉ

La PPD est un toxique lésionnel à **tropisme musculaire**. En effet, la formation de dérivés oxydés de la PPD, responsables d'une nécrose musculaire, aboutit à une rhabdo-

myolyse sévère. Parmi eux, la benzoquinone diimide serait responsable d'une destruction des cellules musculaires par un mécanisme de peroxydation des lipides membranaires. Son oxydation aboutirait à la formation de la "base de Brandrowski", composé stable réputé allergénique, mutagène et hautement toxique⁽¹¹⁾. Cette dernière serait pourvue d'une composante inflammatoire par stimulation de la sécrétion de cytokines (Interleukine 8). Cela augmenterait la perméabilité des vaisseaux sanguins, expliquant l'apparition d'un œdème oro-pharyngé, l'une des premières manifestations de l'intoxication aiguë^(12,13).

TOXICITÉ AIGUË

Souvent dans un but suicidaire, l'ingestion de la PPD est responsable d'une intoxication grave qui se manifeste par des signes cliniques pathognomoniques et dont les conséquences sont parfois dramatiques. L'ingestion du produit est révélée par un **œdème cervico-facial** et une **macroglossie** amenant un **syndrome asphyxique** mettant en jeu le pronostic vital. Sa toxicité musculaire entraîne une libération massive de la myoglobine ayant pour conséquence une **atteinte rénale** qui se manifeste par une IRA (insuffisance rénale aiguë) avec nécrose et obstruction tubulaire⁽¹²⁾. Le muscle cardiaque n'est pas épargné, entraînant une **myocardite toxique**^(5,14). Malgré le fait que la relation dose-effet ne soit pas encore totalement définie, **le seuil de toxicité par ingestion de la PPD chez l'homme est estimé à 3g**⁽¹²⁾.

TOXICITÉ CHRONIQUE

Ce type de toxicité est retrouvé dans le cadre de maladies professionnelles.

La valeur limite d'exposition professionnelle de la PPD est de 0,1 mg/m³.

Les utilisateurs industriels sont exposés à **des manifestations d'ordre allergique** lors de sa manipulation telles qu'une dermatite allergique, un coryza spasmodique⁽¹⁵⁾.

TABLEAU CLINIQUE DE L'INTOXICATION SYSTÉMIQUE

PHASE INITIALE : L'ŒDÈME CERVICO-FACIAL

Les effets toxiques de l'intoxication aiguë apparaissent en moyenne **2 à 3 heures après l'ingestion**. Le tableau clinique débute par une sensation de brûlure bucco-pharyngée, des nausées, des vomissements et des épigastralgies. Puis s'installe un œdème chaud, dur et douloureux de la région oropharyngée jusqu'à la face et le cou, avec une macroglossie, conduisant inéluctablement à un **syndrome asphyxique rapidement mortel** si une intubation trachéale ou une trachéotomie n'est pas immédiatement entreprise. L'œdème dure quelques heures à quelques jours puis régresse sans laisser de séquelles.

Il représente le premier motif d'admission à l'hôpital et le seul signe clinique orientant d'emblée vers l'intoxication par la PPD⁽²⁾.

PHASE D'ÉTAT : LA RHABDOMYOLYSE

■ Atteinte du muscle strié squelettique

La rhabdomyolyse est une nécrose plus ou moins diffuse des muscles striés qui se manifeste cliniquement par des douleurs musculaires pouvant aller jusqu'à l'impotence fonctionnelle.

Les myalgies sont aggravées par la palpation, les masses musculaires sont œdémateuses, montrant un durcissement et un gonflement localisé ou généralisé. La biopsie met en évidence ces lésions de nécrose^(4,14).

■ Atteinte du myocarde

Ce n'est qu'en 1996 que la rhabdomyolyse du myocarde par la PPD a été mise en évidence pour la première fois, et beaucoup d'aspects de cette atteinte restent encore obscurs⁽¹²⁾.

Il est très difficile de déterminer avec précision la fréquence de cette complication (souvent sous-estimée) étant donné que l'investigation de la fonction myocardique n'est pas toujours réalisée. Néanmoins une récente étude a révélé que l'atteinte myocardique n'était ni systématique ni dose-dépendante⁽¹²⁾. Toutefois, si la survenue de cette atteinte est rare, son pronostic est très fâcheux. **Elle doit être suspectée en présence d'une hypotension artérielle et d'anomalies électrocardiographiques.**

MÉTHÉMOGLOBINÉMIE

L'action méthémoglobinisante de la PPD se définit par l'oxydation du fer ferreux Fe²⁺ en fer ferrique Fe³⁺ rendant impossible la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine⁽⁴⁶⁾.

ATTEINTE RÉNALE

L'insuffisance rénale est constante dans cette affection, le plus souvent anurique avec émission d'urines noirâtres.

La toxicité de la PPD sur le rein est multifactorielle⁽¹¹⁾.

- *par rhabdomyolyse* : la précipitation intratubulaire de la myoglobine et des

**L'apparition
d'un œdème
oro-pharyngé signe
les premières
manifestations de
l'intoxication aiguë**

déchets cellulaires, secondaire à la rhabdomyolyse, constitue un obstacle mécanique responsable de l'arrêt de la filtration glomérulaire, mais aussi l'ischémie rénale secondaire à la libération de substances vaso-actives et enzymes protéolytiques libérées par les cellules nécrosées (sérotonine et histamine qui sont des activateurs de quinines et auraient une action directe sur le parenchyme rénal)⁽¹⁷⁾.

- *par hypovolémie* : la fuite hydroélectrolytique liée à la lyse des masses musculaires est responsable d'une baisse du débit de filtration glomérulaire.

DIAGNOSTIC DE L'INTOXICATION À LA PPD

L'établissement de ce diagnostic repose sur trois étapes : l'anamnèse du patient ou de ses proches, la présence de signes cliniques pathognomoniques et les analyses toxicologiques.

ANAMNÈSE

Lorsque cela est possible, l'interrogatoire du patient permet de recueillir des informations importantes sur les circonstances de l'intoxication (quantité ingérée, délai d'ingestion, associations à d'autres produits, etc.)

Par ailleurs, **des traces noires sur le bout des doigts sont suggestives de la manipulation du produit.**

DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le tableau clinique de l'intoxication à la PPD est stéréotypé, ce qui facilite le diagnostic et donc la prise en charge du

POUVOIR ALLERGISANT :

Contrairement au henné, la PPD n'est pas inoffensive en application locale. Elle provoque **des réactions allergiques immédiates ou retardées** qui se manifestent par un œdème sur la zone d'application, un érythème, un prurit et un eczéma.

Il est donc préférable de s'abstenir si le tatouage proposé semble noir.

patient. Toutefois, il arrive que les signes évocateurs d'une ingestion se manifestent plus tardivement ou de façon moins nette chez certains sujets en raison de la présence hétérogène de PPD dans la "roche" ingérée et des facteurs d'hypersensibilité individuelle.

TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

■ Analyses qualitatives

• **Réaction colorée :**

Il s'agit d'une méthode colorimétrique qui a pour but d'identifier la présence d'amines aromatiques. Elle est applicable aux urines, liquide de lavage gastrique, vomissements et tout autre produit suspect.

• **Chromatographie sur couche mince**

Il est recommandé d'utiliser un support en silice et un éluant moyennement polaire, tel que le mélange méthanol / ammoniaque. La révélation peut se faire de différentes façons :

- utilisation d'une lampe UV : les amines aromatiques absorbent dans l'UV et forment des taches colorées en vert sur la plaque de silice ;

- révélation à l'iodydplatinate : les amines aromatiques sont reconnaissables par des spots noirs dont la teinte s'intensifie sous l'effet de la lumière.

■ Analyses quantitatives

• Spectrophotométrie :

La PPD subit tout d'abord une réaction de diazocopulation qui aboutit à la formation d'un composé stable, coloré en rose / violet, ayant un maximum d'absorption à 562 nm.

• **Autres techniques :** chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS), chromatographie en phase liquide couplée à la spectrophotométrie UV ou à la spectrométrie de masse ^(6,13,18).

PRISE EN CHARGE

Etant donné qu'il n'existe pas d'antidote spécifique de la paraphénylènediamine, la prise en charge du patient consiste en **la réduction de la charge du toxique et le traitement des complications.**

EPURATION DIGESTIVE DU TOXIQUE

■ Vomissements provoqués

Le produit n'étant pas caustique, faire vomir le patient peut s'avérer souhaitable, notamment dans les zones rurales où la prise en charge est tardive. Toutefois, les vomissements sont souvent spontanés.

■ Lavage gastrique

Il doit être réalisé le plus rapidement possible (même au-delà de la première heure après l'ingestion) et dans des conditions de sécurité afin d'éviter les problèmes d'inhalation. Il est pratiqué avec 3 à 8 L de sérum physiologique et renouvelé jusqu'à ce que le liquide gastrique soit clair.

Si le malade présente une macroglossie trop importante, il se fera par une sonde naso-gastrique ⁽¹⁹⁾.

■ Charbon activé

La PPD est bien adsorbée sur le charbon actif. Ce dernier présente l'avantage d'être facile à administrer, même en milieu rural, et sans effets indésirables ⁽¹⁹⁾.

Le charbon activé est utilisé en dose unique en suspension dans l'eau (240 ml d'eau pour 20 g de charbon) à raison de 30 à 50 g chez l'adulte. Actuellement, ce produit n'est pas commercialisé au Maroc.

Le traitement est symptomatique afin de réduire l'absorption intestinale du toxique et de prendre en charge l'œdème cervico-facial et les répercussions de la rhabdomyolyse

TRAITEMENT DU SYNDROME ASPHYXIQUE

La prise en charge immédiate de la fonction respiratoire est assurée par **le dégagement des voies aériennes supérieures.** Une intubation endotrachéale (orale ou nasale) est donc nécessaire. Si l'œdème est trop important, le recours à la trachéotomie de sauvetage constitue la seule alternative ⁽¹⁷⁾.

PRÉVENTION DE L'HYPOXÉMIE

Le patient est placé sous ventilation assistée et oxygénothérapie par sonde nasale en cas de détresse respiratoire, à raison de 3 à 6 L/min ^(4,17).

REMPLISSAGE VASCULAIRE

Le remplissage est nécessaire en raison des pertes liquidiennes dues à l'œdème et pour prévenir l'installation de l'insuffisance rénale ou d'un état de choc.

Il est réalisé par l'administration en perfusion de sérum physiologique 0,9% en poche de 500 cc toutes les 3 heures, associé à du sérum glucosé 5% (4 à 5 L./jour) ⁽¹⁷⁾.

ALCALINISATION

Associée au remplissage, elle permet d'éviter l'acidose métabolique et l'insuffisance rénale.

La surveillance du pH urinaire toutes les 6 heures permet de contrôler les apports de bicarbonates ⁽¹⁹⁾.

L'alcalinisation se fait par alternance de perfusions de 500 ml de glucosé à 10 % de bicarbonate de sodium isotonique (14 pour 1 000) et de mannitol à 5%, avec 1,5 g de chlorure de potassium par flacon de 500 ml. Le volume total perfusé est de 6 litres chez la femme et 8 litres chez l'homme ⁽²⁰⁾.

TRAITEMENT ANTIOXYDANT

Le pouvoir oxydant de la PPD est connu de longue date et un traitement réducteur à base de vitamine C ou de bleu de méthylène est justifié ⁽²¹⁾.

L'acide ascorbique agit par réduction directe de la méthémoglobine en hémoglobine. Cette réaction est lente mais elle est sûre. En effet ce produit présente l'avantage de pouvoir être administré à doses élevées (jusqu'à 4 g par jour) ⁽²¹⁾.

Le recours au bleu de méthylène ne se fera qu'en deuxième intention, lorsque la vitamine C s'avère inefficace et à la posologie de 1 à 3 ml / kg. Son utilisation est très rare en raison de certains inconvénients : risque de méthémoglobinémie à forte dose et d'hémolyse brutale chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD ⁽²²⁾.

CORTICOTHÉRAPIE

La similitude entre l'œdème angioneurotique et l'intoxication à la PPD, plusieurs auteurs préconisent une corticothérapie.

Elle repose sur l'administration intraveineuse d'hémisuccinate d'*hydrocortisone* ou de *méthylprednisolone* (100 à 120 mg toutes les 6 heures) ⁽⁴⁾.

DIURÉTIQUES ET HÉMODIALYSE

Si la diurèse est inférieure à 50 ml par heure, sa relance devient une priorité. Elle fait appel dans un premier temps à l'hyperdiurèse alcaline (sans apports de K⁺). Le *furosémide* ne doit être prescrit qu'en cas d'anurie persistante après remplissage car il risque d'aggraver l'hypovolémie (*furosémide* : 20 à 40 mg/6h). Son inefficacité conduit alors à des séances répétées d'hémodialyse ^(17,19).

CONCLUSION

La PPD est une substance utilisée dans l'industrie pour ses propriétés tinctoriales. Au Maroc, les femmes l'utilisent en tant que teinture capillaire et comme adjuvant du henné. En raison de sa forte toxicité, ce produit est détourné de son usage habituel pour être ingéré dans un but d'autolyse ou abortif. L'intoxication à la PPD est une urgence médicale lourde. Son diagnostic est surtout clinique, se basant sur la constatation d'un syndrome œdémateux intéressant la face et le cou et d'un tableau de rhabdomyolyse.

Le traitement est uniquement symptomatique, son objectif est de réduire l'absorption intestinale du toxique, ainsi que de prendre en charge l'œdème cervico-facial et les répercussions de la rhabdomyolyse.

RÉSUMÉ : La paraphénylènediamine (PPD) est une amine aromatique dérivée de l'aniline utilisée comme colorant en milieu industriel (caoutchouc, fourrures, photographie, tannerie, coiffure, etc.). Au Maroc elle trouve son application dans un but cosmétique pour la coloration des cheveux ainsi que mélangée au henné pour teindre les mains et les pieds. Elle est connue sous le nom de "Takaout roumia" et est disponible en vente libre chez les herboristes sous forme d'un produit d'aspect minéral qui lui a valu le nom de "roche". Absorbée par voie orale, elle a une toxicité systémique considérable même à très faible dose et a conduit son utilisation essentiellement dans un but d'autolyse. Cela se manifeste d'abord par un œdème cervico-facial et une macroglossie amenant un syndrome asphyxique rapidement fatal en l'absence de prise en charge médicale. Sa toxicité musculaire entraîne une libération massive de myoglobine, ce qui a pour conséquence une atteinte rénale qui se traduit par une insuffisance rénale aiguë avec nécrose et obstruction tubulaire. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, la présence de signes cliniques pathognomoniques et les analyses toxicologiques. La prise en charge thérapeutique consiste en la réduction de la charge du toxique et le traitement précoce des complications.

SUMMARY : Paraphenylene Diamine (PPD) is an aromatic amine diverted from aniline and used as coloring agent in industrial products (rubber, fur, photographic development, tannery, hairstyle, etc). In Morocco it finds its application in a cosmetic purpose for coloring hair, and is mixed with henna to dye hands and feet. It is known under the name of "Takaout roumia" and is available at the herbalists in a mineral aspect from which the name of "rock". Absorbed in an oral way, it has a systematic toxicity even in very weak dose and led people to use it principally in a purpose of autolysis which manifests by a cervico-facial edema and a macroglossia leading to a fast fatal asphyxic syndrome in the absence of medical care. Its muscular toxicity causes a massive release of myoglobin, which causes renal damage that is translated by an acute renal failure with necrosis and tubular obstruction. Diagnosis is based on history, the presence of pathognomonic clinical signs and toxicological tests. Therapeutical management consists on reducing the load of the toxic and precocious treatment of complications.

REFERENCES

- 1- Yagi HI, El Hindi AM, Diab A, Elsbikh AA. Paraphénylène diamine induced optic atrophy following hair dye poisoning. *Hum and exp Toxicol* 1996;15:617-618.
- 2- Nott HW. Systemic poisoning by hair dye. *Br Medical Journal* 1924;1:421-422.
- 3- Kerkeb O, Zeggwagh AA, Abouqal R, Madani, Zekraoui A. Myocardite toxique secondaire à l'intoxication aiguë par la paraphénylène diamine. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 1998;17:1059.
- 4- El Ansary EH, Ahmed MEK, Clague HW. Systemic toxicity of paraphenylene diamine. *The Lancet* 1983;15:615-23.
- 5- Bellakhdar J. La Pharmacopée marocaine traditionnelle. Ibis Presse. 1998. Pp614.
- 6- Bousliman Y, Gay-Montchamp JP, Cherrab Y, Ollagnier M, Zeggwagh AA. Analyse de la teneur en paraphénylènediamine de "Takaout". *Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2006;25:902-910.
- 7- Bavoux C, Bonnard N, Jargot D, Lafon D. Fiche toxicologique Paraphénylènediamine. Services techniques et médicaux de l'Institut National de Recherche et de Sécurité 2006.
- 8- Bavoux C, Bonnard N, Jargot D, Lafon D. Fiche toxicologique Paraphénylènediamine. Services techniques et médicaux de l'Institut National de Recherche et de Sécurité. 2006.
- 9- Yagi H, El Hendi AM. Acute poisoning from hair dye. *East Afr. Med J* 1991;68-404.
- 10- Chung KI, Chris A, Edward S, Sing LY. Mutagenicity and toxicity studies of paraphénylène diamine and its derivatives. *Toxicology Letters*. 1st November 1995;81(1):23-32.
- 11- Moutaouakil S, El Mouknia, Benslama A, Chara M, Menbbi L, Randani B, Bengbalem M. Intoxication à la paraphénylène diamine "Takaout". *Les cahiers du médecin* Juillet / Août 1999;II(22):10-13.
- 12- Zeggwagh AA, Abouqal R, Madani N, Zekraoui A. Myocardite toxique due à la paraphénylènediamine. *Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 1996;5:699-703.
- 13- Brancaccio RR, Brown LH, Chang YT, Fogelman JP, Mafong EA, Coben DE. Identification and quantification of paraphenylene diamine in a temporary black henna tattoo. *Am Journal of Contact Dermatitis*. March 2002;13(1):15-18.
- 14- Moutaouakil S, Charra B, Hachimi A, Ezzouine H, Guedari H, Nejmi M et al. Rhabdomyolyse et intoxication à la paraphénylènediamine. *Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2000;25:708-13.
- 15- Lauveys S. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Paris : Masson. 4^{ème} Edition. 2003.
- 16- Filali A, Semlali I, Ottaviano V, Furnari C, Corradini D, Soulaymani R. A retrospective study of acute systemic poisoning of paraphénylènediamine (occidental takawt) in morocco. *Afr J Traditional CAM* 2006;3(1):142-149.
- 17- Ababou A, Ababou K, Mosadik A, Lazreq C, Sbibi A. Rhabdomyolyse du myocarde après intoxication par la paraphénylènediamine. *Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2000;19:105-7.
- 18- Narita M, Murakami K, Kauffmann JM. Determination of hair dye precursors in hair coloring products by liquid chromatography with electrochemical detection. *Analytica Chimica Acta* 2007;588:316-320.
- 19- Labbabi MS, Nejari M, Benomar S. Intoxication accidentelle d'un nourrisson à la paraphénylène diamine. *Arch Pédiatriques* 1998;5:1168-72.
- 20- Baud FJ. Conduite à tenir devant les intoxications aiguës les plus fréquentes. Collection EMC Urgences 1991.24-115-A-60.
- 21- Chugh K.S, Malik GH, Singhal PC. Acute renal failure following paraphénylène diamine poisoning : report of two cases. *J Med* 1982;13:131-137.
- 22- Bismuth C. Toxicologie clinique. 5^{ème} Edition. Paris : Flammarion Médecine Sciences. 2000.