



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Survenue de manifestations cliniques cardiaques à distance d'une
intoxication au monoxyde de carbone : une étude observationnelle
rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2022 à 14h
au Pôle Formation
par **Monsieur Charles BALLORIN**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric WIEL

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Ramy AZZOUZ

Monsieur le Docteur Adrien WAUQUIER

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Erika PARMENTIER-DECRUCQ

Table des matières

Abréviations	4
I. Introduction.....	5
II. Matériel et méthodes	11
1. Type d'étude	11
2. Éthique	11
3. Oxygénothérapie hyperbare.....	11
4. Objectifs de l'étude	12
5. Critères d'inclusion et d'exclusion	12
a. Critères d'inclusion.....	12
b. Critères d'exclusion.....	13
6. Recueil et analyses des données	13
a. Modalités de recueil	13
b. Données recueillies.....	13
7. Analyse statistique.....	15
III. Résultats	16
1. Caractéristiques globales de la population totale (Tableau 1).....	17
2. Caractéristiques et comorbidités de l'échantillon (Tableau 2)	19
3. Caractéristiques cliniques initiales des patients (Tableau 3)	19
4. Examens complémentaires (Tableau 4)	20
5. Modalités et indication d'oxygénothérapie (Tableau 5).....	20
6. Suivi.....	20
IV. Discussion	21
V. Conclusion	24
VI. Annexes	25
VII. Références.....	30

Abréviations

ACR : arrêt cardio-respiratoire

ATA : atmosphère absolue

ATP : adénosine triphosphate

CHU : centre hospitalier universitaire

CO : monoxyde de carbone

DPO : délégué à la protection des données

ECG : électrocardiogramme

ETT : échocardiographie trans-thoracique

FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaire

HbCO : carboxyhémoglobine

HbO₂ : oxyhémoglobine

HTA : hypertension artérielle

IGS2 : index de gravité simplifié 2

MCD : manifestations cardiaques à distance

MDV : mode de vie

MIR : médecine intensive réanimation

NYHA : New York Heart Association

O₂ : dioxygène

OAP : œdème aigu pulmonaire

OHB : oxygène hyperbare

OMI : œdèmes des membres inférieurs

ONB : oxygène normobare

SAPS 2 : simplified acute physiology score

SCA : syndrome coronarien aigu

SpCO : saturation périphérique en monoxyde de carbone

I. Introduction

Malgré de nombreuses campagnes de prévention, il existe encore plus de 1300 épisodes déclarés d'intoxication au monoxyde de carbone (CO) par an, impliquant près de 3000 personnes (1). L'intoxication au CO reste la première cause de décès par intoxication accidentelle en France (2,3). Notre région des Hauts de France est particulièrement exposée du fait de son histoire minière (utilisation de poêle à charbon dans les habitats), des difficultés socio-économiques (vétusté des appareils de chauffage et défaut d'entretien) et de son climat (2).

Le CO est un gaz incolore, inodore, insipide et non irritant qui est facilement absorbé au niveau pulmonaire. Il est produit par la combustion incomplète d'une matière carbonée, du fait d'une quantité insuffisante de dioxygène (O₂). Les principales sources d'intoxication en France sont les systèmes de chauffage défectueux, ou utilisés dans de mauvaises conditions, et les chauffe-eau défectueux (2).

J. HALDANE fut l'un des premiers à s'intéresser à l'intoxication au CO, quand le gaz de houille et les mines de charbons existaient encore. En 1895 il en a étudié les symptômes et a mis au point une méthode colorimétrique pour quantifier le taux de carboxyhémoglobine (HbCO), ce qui lui a permis par la suite d'établir un seuil d'HbCO à partir duquel des symptômes apparaissent au repos, en expérimentant sur sa propre personne l'inhalation de différentes concentrations de CO pendant des temps différents. Ce seuil était de 33%. Ces expériences ont également permis de déterminer l'affinité accrue du CO pour l'hémoglobine et la relation entre la tension relative en O₂ et en CO plasmatique et la formation d'HbCO (4).

Actuellement, l'intoxication au CO est définie comme l'ensemble des manifestations cliniques survenant à la suite de l'inhalation de ce dernier. Elle est suspectée dès lors que le patient a été soumis à une atmosphère contaminée et est certaine pour des valeurs mesurées d'HbCO supérieures à 3% chez le non-fumeur et 10% chez le fumeur (5). Des valeurs inférieures à ces seuils n'excluent pas l'intoxication. En effet la détoxification commence dès l'extraction de la victime de l'atmosphère viciée. D'autres facteurs peuvent influencer ces valeurs avant l'arrivée du patient à l'hôpital, tels que l'administration d'oxygène ou de CYANOKIT®.

Les patients soumis à une atmosphère contaminée en CO, l'absorbent par voie alvéolo-capillaire. Une fois dans le plasma le CO reste sous forme dissoute ou se fixe sur l'hémoglobine, avec une affinité 250 fois supérieure à celle de l'O₂, formant l'HbCO. À la suite de cette fixation un changement de conformation de l'hème s'opère, rendant l'hémoglobine incapable de transporter l'O₂, induisant une hypoxémie. Par ailleurs, l'HbCO provoque un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (HbO₂), diminuant le relargage de l'O₂ aux tissus périphériques, entraînant une hypoxie tissulaire et cellulaire (6). Longtemps l'hypoxémie et l'hypoxie induites par l'HbCO ont été considérées comme le seul mécanisme de la toxicité du CO, malgré plusieurs études montrant l'existence d'autres mécanismes (7).

En effet, environ 10 à 15% du CO se fixent sur les protéines héminiques des tissus périphériques, dont la myoglobine, entraînant une diminution de la diffusion de l'O₂ dans les cellules musculaires, squelettiques et cardiaques, et le cytochrome A₃ ou c oxydase mitochondrial, bloquant la chaîne respiratoire et ainsi la production d'adénosine triphosphate (ATP) (2,8).

Au niveau cardiaque, le CO augmente la contractilité myocardique, et réduit la vasodilatation coronarienne, par baisse de l'activité guanylate cyclase, aggravant ainsi l'hypoxie tissulaire myocardique. Il active également les canaux potassiques ATP-dépendant induisant une vasodilatation périphérique, augmentant le débit cardiaque.(9)

Ces deux effets ont pour conséquence d'augmenter les besoins énergétiques et donc en O₂ des cellules, qui ne peuvent être satisfaits, ce qui aggrave la situation myocardique (8).

Ces troubles de l'oxygénation cellulaire et l'action directe du CO sont responsables des manifestations cliniques survenant à la phase aiguë. Elles surviennent en quelques minutes ou quelques heures et aucune n'est spécifique ni sensible. Elles sont d'ordre neurologique (céphalée, vertige, perte de connaissance, crise convulsive, apparition d'un syndrome pyramidal, coma) ou cardiovasculaire (douleur thoracique, trouble du rythme, syndrome coronarien aigu à coronaire saine ou chez le patient ayant déjà des facteurs de risque cardiovasculaires, décompensation cardiaque, arrêt cardio-respiratoire) (2,8,10).

Le traitement à la phase aiguë repose encore aujourd'hui sur les théories physiopathologiques d'hypoxie hypoxémique et cellulaire d'Haldane, Douglas et Smith. Dès 1895 Haldane a mis en évidence, sur des souris, un effet bénéfique de l'oxygène normobare (ONB) sur l'action toxique du CO (11). Une détoxification rapide de l'organisme, par extraction de l'environnement contaminé et administration d'oxygène reste encore aujourd'hui la base du traitement de l'intoxication au CO.

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) a été introduite dans le traitement de l'intoxication au CO par Smith en 1960 (12).

L'OHB est une modalité thérapeutique d'administration de l'oxygène par voie respiratoire à une pression supérieure à la pression atmosphérique standard (1 bar ou 1 atmosphère absolue [ATA]). Elle est définie comme l'inhalation d'oxygène pur (O₂ à 100 %) par un sujet placé dans un caisson d'acier ou de polymère, à des pressions supra-atmosphériques (1,5 à 3 ATA) pendant au moins 90 minutes (13).

Des travaux ultérieurs ont confirmé l'hypothèse de Smith selon laquelle l'O₂ sous pression accélérerait cette détoxification. La demi-vie du CO dans l'organisme est de 230-320 minutes en air ambiant contre 90 minutes en ONB, 35 minutes à 2 atmosphères absolues (ATA) et 22 minutes à 3 ATA (14). Suite à l'étude de Weaver et al (15) en 2002, qui a montré que l'OHB réduisait les séquelles cognitives survenant à distance chez ces patients, l'OHB est recommandée pour les patients présentant une perte de conscience transitoire ou prolongée, des signes cliniques neurologiques anormaux, un dysfonctionnement cardiovasculaire ou une acidose sévère. Néanmoins l'utilisation de l'OHB et les sous-groupes devant en bénéficier restent débattus (3,16–19).

Actuellement, les indications d'OHB dans l'intoxication au CO sont régies par la dixième conférence européenne de consensus sur les indications en médecine hyperbare (20). Elle nous recommande de traiter toute personne intoxiquée au CO qui présente une altération de la conscience, des signes neurologiques, cardiaques, respiratoires ou psychologiques, ainsi que les femmes enceintes ; et ce quelle que soit la valeur de la carboxyhémoglobine à l'admission à l'hôpital (20).

Il a été mis en évidence que, même après disparition du CO dans l'organisme, un stress oxydatif et des mécanismes inflammatoires (21–23) persistent, responsables des manifestations d'ordre neurologique (troubles mnésiques, confusion, troubles du comportement, etc) pouvant apparaître de quelques jours à plusieurs semaines après l'intoxication, regroupés sous le terme de syndrome post-intervallaire (24,25). Cependant, nous savons depuis quelques années, qu'en dehors des atteintes neurologiques, il existe aussi des atteintes cardiovasculaires (3).

Satran et al, dans une étude observationnelle rétrospective de 230 patients, mettent en évidence que 37% des patients atteints d'intoxication modérée à sévère au CO, présentent une atteinte myocardique avec modification ECG ou élévation des biomarqueurs cardiaques. Avant cette étude publiée en 2005, seulement quelques cas cliniques de modification ECG, de dysfonction myocardique et d'infarctus du myocarde étaient documentés (26,27).

Par la suite l'équipe de Henry a étudié la mortalité à long terme de ces 230 patients modérément à sévèrement intoxiqués au CO. Elle a mis en évidence que les patients avec atteinte myocardique avaient un risque plus élevé de décès que ceux n'en ayant pas initialement. De plus parmi les patients décédés pendant le suivi, 44% d'entre eux sont décédés de causes cardiaques présumées (arrêt cardio-respiratoire, infarctus du myocarde, décompensation cardiaque, arythmie, mort subite, ou de complications cardiovasculaires) (28).

Deux autres études Taiwanaïses ont également été publiées récemment sur le même sujet.

L'équipe de Lee a comparé la survenue d'affections cardiovasculaires chez des patients indemnes de pathologies cardiovasculaires ayant été intoxiqués au CO à la population générale. Ils ont mis en évidence un risque plus important de développer des atteintes cardiovasculaires chez les patients intoxiqués que dans la population générale, notamment un risque 1,83 fois plus important d'arythmie (29).

L'équipe de Wong a mené une étude similaire, qui met en évidence une survenue 2 fois plus importante d'évènements cardiovasculaires chez les patients ayant eu une intoxication au CO que dans la population générale (30). Cependant la physiopathologie, la fréquence de survenue parmi les patients intoxiqués et les facteurs de risque de survenue de ces manifestations sont encore assez mal connus. Ces manifestations peuvent apparaître de façon retardée, alors que le suivi n'est que rarement fait, le lien entre l'intoxication au CO et les manifestations n'est alors pas établi.

Dans notre étude nous allons nous intéresser à ces manifestations cardiaques, plus précisément aux plaintes cliniques des patients à distance d'une intoxication au CO.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la fréquence de survenue de manifestations cardiovasculaires cliniques à distance d'une intoxication au monoxyde de carbone en fonction de la présentation clinique initiale.

Les objectifs secondaires sont d'identifier des facteurs de risque de survenue de ces manifestations et de déterminer l'impact de l'oxygénothérapie hyperbare dans la survenue de ces manifestations.

II. Matériel et méthodes

1. Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, au sein du pôle de médecine intensive et réanimation (MIR) du centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2021.

2. Éthique

En raison du caractère non interventionnel de cette étude, nous n'avons pas sollicité de consentement écrit de la part des patients. Seul un consentement oral, au début de chaque entretien téléphonique, a été recueilli. Un livret d'accueil institutionnel est délivré au patient à l'admission dans le service (ou à sa famille en cas d'incapacité de celui-ci) précisant l'utilisation possible sous réserve d'anonymisation de l'ensemble des données recueillies durant son séjour. La possibilité de s'opposer à l'utilisation de ces données est précisée dans ce livret.

Aucune information complémentaire n'a été délivrée au vu du caractère rétrospectif de l'étude. Le recueil de données a été déclaré auprès du délégué à la protection des données (DPO) du CHRU de Lille (annexe 1).

3. Oxygénothérapie hyperbare

Le centre hyperbare du CHU de Lille est composé de 3 chambres thérapeutiques et de 3 SAS de marque HAUX, pouvant accueillir 30 patients assis ou 12 patients assis et 5 lits de réanimation ; il réalise en moyenne 9000 séances/patients par an. Les patients traités par OHB pour une intoxication au CO réalisent 1 séance de 90 minutes à 2,5 atmosphère absolue (ATA), puis sont réévalués. Si des anomalies cliniques ou

paracliniques persistent, des séances supplémentaires peuvent être réalisées sur décision du clinicien.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de quantifier la survenue des manifestations cardiaques cliniques à distance d'une intoxication au CO.

Une douleur thoracique, des palpitations, une dyspnée, des œdèmes des membres inférieurs (OMI), une modification du mode de vie (MDV) par diminution des capacités physiques notamment à l'effort sont considérées comme des manifestations cliniques cardiaques à long terme.

Les objectifs secondaires sont :

- d'identifier d'éventuels facteurs de risques dans la survenue de ces manifestations cliniques cardiaques,
- d'évaluer l'impact de l'OHB dans la survenue de ces manifestations cliniques cardiaques,
- de réaliser un point épidémiologique sur l'intoxication au monoxyde de carbone dans le pôle de MIR du CHU de Lille.

5. Critères d'inclusion et d'exclusion

a. Critères d'inclusion

Tous les patients ayant présenté une intoxication au CO entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2021 hospitalisés dans le pôle MIR de l'hôpital Roger Salengro du CHU de Lille ont été inclus.

b. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'analyse :

- les patients mineurs ou les patients majeurs incarcérés, ou faisant l'objet d'une mesure de protection juridique,
- le patient ou sa personne de confiance ayant exprimé son opposition à la collecte de données dans le cadre de la recherche,
- les patients décédés à la phase aiguë de l'intoxication,
- les patients ne pouvant être contacté pour le recueil du suivi, soit par défaut de numéro de téléphone dans le dossier, soit en cas d'absence de réponse après 6 appels.

6. Recueil et analyse des données

a. Modalités de recueil

Les données ont été recueillies de façon rétrospective, après examen du dossier informatisé des patients (logiciel ICCA®), puis par entretien téléphonique pour collecter les données de suivi (survenue de manifestations cliniques cardiaques à distance de l'intoxication) à l'aide d'un questionnaire (annexe 2).

A la suite de cet entretien les données recueillies ont été anonymisées dans un fichier Excel.

b. Données recueillies

Les données recueillies dans le dossier médical sont les suivantes :

- les caractéristiques du patient : âge, sexe, poids, taille, antécédents et facteurs de risques cardiovasculaires (diabète, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, tabagisme, antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) du patient,

- index de gravité simplifié 2 (IGS2), le score IGS 2, ou SAPS 2 (simplified acute physiology score), est un score développé pour prédire la mortalité hospitalière à partir de 17 variables (31).
- les caractéristiques de l'intoxication : date de survenue, source de l'intoxication, durée de l'intoxication, le caractère collectif ou non de l'intoxication, quantification du CO dans l'air expiré ou mesure transcutanée du monoxyde de carbone avec le RAD57 en pré-hospitalier (SpCO), carboxyhémoglobine (HbCO) veineuse en intra-hospitalier,
- les signes cliniques et symptômes initiaux : mesure non invasive de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, douleur thoracique, survenue d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR), présence d'un œdème aigu pulmonaire (OAP), signes de décompensation cardiaque droite, irritation pyramidale, céphalées, perte de connaissance initiale,
- les résultats des examens complémentaires : électrocardiogramme (ECG), troponinémie, échographie transthoracique (ETT), coronarographie et geste endovasculaire (stenting, angioplastie, pontage),
- les modalités de l'oxygénothérapie : indication de l'OHB, réalisation de séances d'OHB, nombre de séances d'OHB,
- le devenir du patient.

Les données recueillies lors de l'entretien téléphoniques sont :

- la survenue de manifestations cliniques cardiaques : douleur thoracique, palpitations, dyspnée, degré de dyspnée selon le stade NYHA, œdème des membres inférieurs (OMI), modification du MDV,
- l'existence d'une consultation avec un médecin généraliste ou un cardiologue.

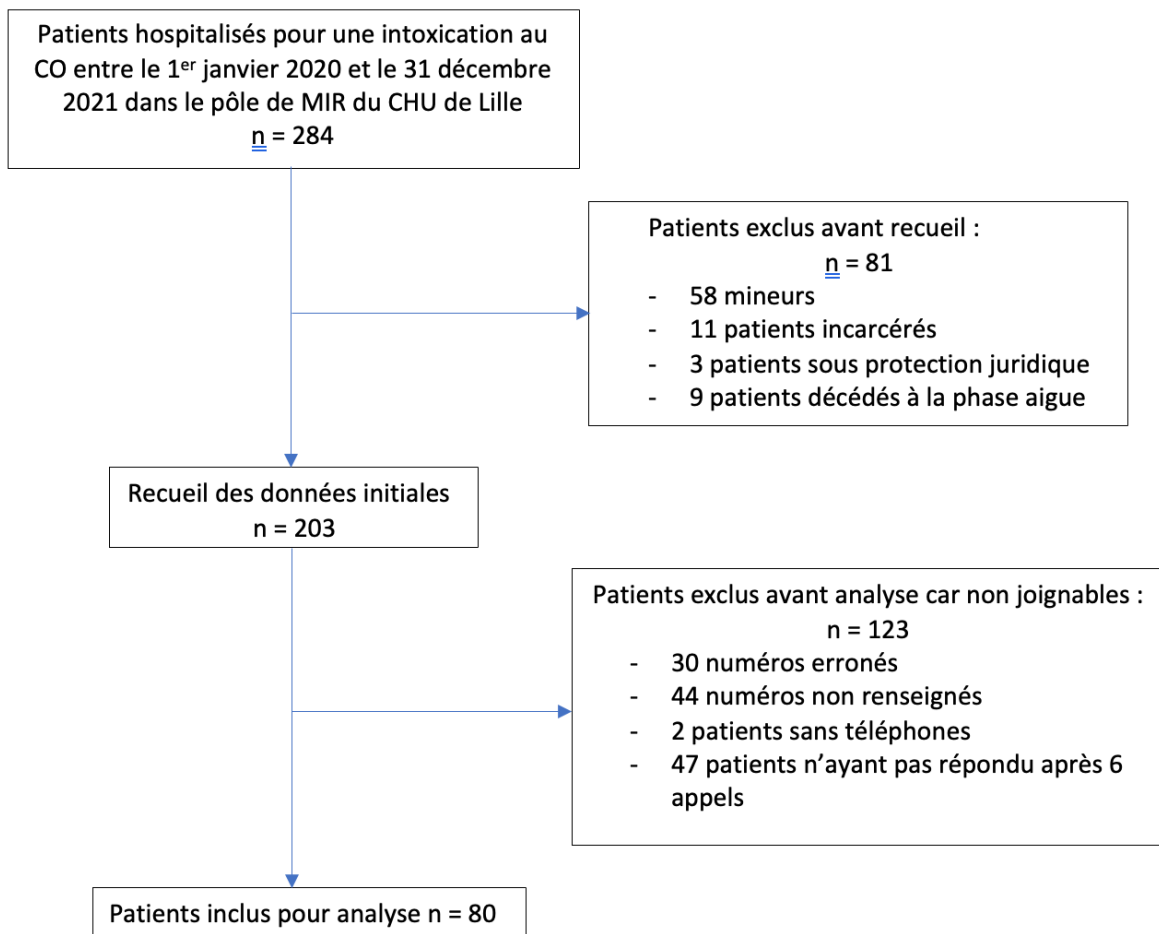
7. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en médiane avec les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles pour les variables quantitatives, car la majorité des variables étaient à distribution non normale. La distribution des variables quantitatives a été testée par le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov. Pour les variables quantitatives, les groupes ont été comparés en utilisant le test de Mann Whitney. Les résultats sont exprimés en nombre absolu et pourcentage pour les variables qualitatives. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test Khi 2 de Pearson ou le test exact de Fisher. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

III. Résultats

Sur la période étudiée, 284 patients ont été admis au déchoquage médical du CHU de Lille pour intoxication au CO, seulement 80 ont pu être contactés pour obtenir les informations de suivi et ont eu un recueil de donnée complet (Figure 1).

Figure 1. Flow chart



1. Caractéristiques globales de la population totale (Tableau 1)

La population des patients admis pour intoxication au CO au CHU de Lille comportait 96 hommes (47%) et l'âge médian était de 40 [29-55] ans. L'intoxication était collective dans 62% des cas.

Parmi les 158 patients dont le statut tabagique était renseigné, 35% avaient un tabagisme actif. Concernant les autres facteurs de risque cardiovasculaires, l'IMC médian était de 24,8 [22,3-28,2], seulement 7% de la population étaient diabétiques, 7% avaient une dyslipidémie, 15% étaient hypertendus et 3% avaient déjà présenté un épisode de syndrome coronarien aigu.

Les patients ayant eu un ECG et une troponinémie à la prise en charge initiale présentaient des résultats anormaux dans 30 et 29% des cas respectivement. Quatorze patients (7%) avaient eu une échographie transthoracique, dont 8 (57%) étaient anormales. Toutes anomalies cardiologiques confondues, 35% (75/203) des patients avaient un examen paraclinique cardiologique anormal, seulement 6 (3%) avis cardiologique avaient été pris.

Cent-trente-quatre patients (66%) ont reçu au moins une séance d'OHB, mais seulement 120 patients avaient une indication recommandée par la conférence de consensus. L'indication d'OHB était d'ordre neurologique dans 43% des cas, cardiologique dans 19% des cas et liée à une grossesse dans 10% des cas.

Tableau 1. Caractéristiques de la population globale

	n=203	Médiane [25è-75è]	Nombre (%)
Caractéristiques démographiques			
Sexe = homme			96 (47%)
Age		40 [29-55]	
Médecin traitant déclaré			183 (90%)
Taille (n=156)		170 [163-176]	
Poids (n=202)		72 [61-84]	
Comorbidités			
Indice de masse corporelle (n=156)		24,8 [22,3-28,2]	
Tabac (n=158)			56 (35%)
Diabète			14 (7%)
Dyslipidémie			15 (7%)
Hypertension artérielle			31 (15%)
Antécédent de syndrome coronarien aigu			6 (3%)
Données cliniques initiales			
Index de gravité simplifié 2 (n=202)		13 [8-20]	
Intoxication collective (n=201)			124 (62%)
Fréquence cardiaque (battement par minute)		85 [72-99]	
Pression artérielle systolique (mmHg) (n=201)		129 [116-139]	
Pression artérielle diastolique (mmHg) (n=201)		79 [70-87]	
Pression artérielle moyenne (mmHg) (n=201)		95 [87-104]	
Douleur ou oppression thoracique (n=191)			12 (6%)
Arrêt cardiorespiratoire			0 (0%)
Œdème aigu pulmonaire`			0 (0%)
Signes de décompensation cardiaque droite			2 (1%)
Irritation pyramidale (n=202)			40 (20%)
Céphalées (n=191)			68 (36%)
Perte de connaissance initiale			69 (34%)
Examens complémentaires			
Electrocardiogramme (n=203)			198 (98%)
Modification électrocardiographique (n=198)			59 (30%)
Dosage du monoxyde de carbone (n=203)			132 (60%)
Carboxyhémoglobine veineuse		5,35 [2,7-11]	
Dosage troponinémie (n=203)			122 (60%)
Anomalies troponinémie (n=122)			35 (29%)
Cycle de troponinémie (n=122)			30 (25%)
Echocardiographie transthoracique (n=203)			14 (7%)
Anomalies échocardiographique (n=14)			8 (57%)
Anomalies examen cardiologique (n=203)			72 (35%)
Avis cardiologique (n =203)			6 (3%)
Coronarographie			1 (0,5%)
Angioplastie			0 (0%)
Stent			0 (0%)
Pontage			0 (0%)
Indication et modalités de l'OHB			
Indication d'oxygénothérapie hyperbare			120 (59%)
Oxygénothérapie hyperbare			134 (66%)
Indication neurologique			88 (43%)
Indication cardiologique			39 (19%)
Indication grossesse			20 (10%)
Délai entre admission et oxygénothérapie hyperbare (minutes) (n=111)		124 [72,5-179,5]	

2. Caractéristiques et comorbidités de l'échantillon (Tableau 2)

Parmi les 203 patients sélectionnés, 80 (39%) avaient répondu au questionnaire téléphonique et 31/80 (39%) avaient eu des manifestations cliniques cardiaques à distance (MCD). Nous ne retrouvons aucune caractéristique démographique ni aucune comorbidité prédictive de MCD.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et comorbidités de l'échantillon

n = 80	Absence de manifestations cardiaques à distance		Manifestations cardiaques à distance	
	n=49	n=31	p	
Sexe = Homme	25 (51%)	18 (58%)	0,538	
Age	36 [31-53]	39 [22-55]	0,678	
Médecin traitant déclaré (n=76)	44 (96%)	27 (90%)	0,378	
Taille	170 [164,5-178,5]	171 [164-176]	0,631	
Poids	75 [65-85,5]	70 [60-85]	0,141	
Indice de masse corporelle	25 [23-29]	24 [23-29]	0,212	
Tabac	12 (25%)	13 (42%)	0,101	
Diabète	5 (10%)	3 (10%)	1	
Dyslipidémie	6 (12%)	1 (3%)	0,239	
Hypertension artérielle	9 (18%)	5 (16%)	0,797	
Antécédent de syndrome coronarien aigu	1 (2%)	0 (0%)	1	
Index de gravité simplifié 2 (n=79)	12,5 [6-19,5]	13 [8-15]	0,673	

3. Caractéristiques cliniques initiales des patients (Tableau 3)

Les caractéristiques cliniques initiales des patients ne permettaient pas non plus de prédire la survenue de MCD. Seule l'irritation pyramidale avait tendance à être plus présente dans le groupe MCD (32% vs 16%, p=0,096).

Tableau 3. Caractéristiques cliniques initiales des patients et de l'intoxication

n = 80	Absence de manifestations cardiaques à distance		Manifestations cardiaques à distance	
	n=49	n=31	p	
Intoxication collective	35 (71%)	19 (61%)	0,346	
Fréquence cardiaque (battement par minute)	88 [77-97]	99 [77-107]	0,167	
Pression artérielle systolique (mmHg)	129 [117-140]	131 [119-139]	0,646	
Pression artérielle diastolique (mmHg)	80 [67-88]	80 [69-88]	0,961	
Pression artérielle moyenne (mmHg)	95 [84-104]	97 [86-105]	0,657	
Douleur ou oppression thoracique (n=76)	3 (7%)	3 (10%)	0,675	
Arrêt cardiorespiratoire	0 (0%)	0 (0%)		
Oedème aigu pulmonaire	0 (0%)	0 (0%)		
Signes de décompensation cardiaque droite	0 (0%)	1 (3%)		
Irritation pyramidale	8 (16%)	10 (32%)	0,096	
Céphalées (n=76)	20 (44%)	15 (50%)	0,577	
Perte de connaissance initiale	11 (22%)	8 (26%)	0,731	

4. Examens complémentaires (Tableau 4)

Les 2 groupes présentaient autant de modifications électrocardiographiques.

Il y avait significativement plus de dosage de la carboxyhémoglobine réalisés dans le groupe avec MCD (87% vs 55%), mais sans différence sur la valeur elle-même.

Très peu d'ETT avaient été réalisées dans les 2 groupes, et aucun geste coronarien invasif diagnostique ou thérapeutique n'avait été pratiqué.

Tableau 4. Examens complémentaires

n = 80	Absence de manifestations cardiaques à distance		p
	n=49	n=31	
Electrocardiogramme	47 (96%)	30 (97%)	1
Modification électrocardiographique (n=77)	13 (28%)	9 (30%)	0,825
Dosage du monoxyde de carbone	27 (55%)	27 (87%)	0,003
Carboxyhémoglobine veineuse	5,2 [2,1-10,8]	4,5 [2,3-13,9]	0,568
Dosage troponinémie (n=78)	30 (63%)	18 (60%)	0,825
Troponinémie (ng/L)	9 [4-84]	15 [7-92]	0,449
Anomalies Troponinémie (n=48)	10 (33%)	5 (28%)	0,688
Cycle de troponinémie (n=79)	6 (13%)	5 (16%)	0,744
Echocardiographie transthoracique	2 (4%)	3 (10%)	0,37
Anomalies échocardiographique (n=5)	2 (100%)	1 (33%)	0,4
Avis cardiologique	2 (4%)	1 (3%)	1
Coronarographie	0 (0%)	0 (0%)	
Angioplastie	0 (0%)	0 (0%)	
Stent	0 (0%)	0 (0%)	
Pontage	0 (0%)	0 (0%)	

5. Modalités et indication d'oxygénothérapie (Tableau 5)

L'OHb avait été utilisée de la même manière dans les 2 groupes.

Tableau 5. Indication et Caractéristiques du traitement hyperbare

n = 80	Absence de manifestations cardiaques à distance		p
	n=49	n=31	
Oxygène hyperbare	29 (59%)	20 (65%)	0,633
Indication neurologique	16 (33%)	14 (45%)	0,26
Indication cardiologique	9 (18%)	9 (29%)	0,266
Indication grossesse	3 (6%)	3 (10%)	0,672
Délai entre admission et oxygénothérapie hyperbare (minutes) (n=38)	141 [88-180]	155 [71-177]	0,899

6. Suivi

Seulement 29% des patients avaient revu un médecin depuis leur intoxication au CO.

IV. Discussion

L'objectif de notre étude était de déterminer la fréquence de survenue de manifestations cardiovasculaires cliniques à distance d'une intoxication au CO, d'identifier de potentiels facteurs de risque de survenue de ces manifestations et de déterminer si l'OHB avait un impact sur celles-ci. Nos résultats retrouvent des manifestations cliniques cardiaques survenant à distance d'une intoxication au CO dans 39% des cas. En comparant les caractéristiques de la population globale de notre étude à celle des études récemment menées sur les conséquences cardiovasculaires de l'intoxication au CO, nous constatons que nous obtenons des données similaires en terme de facteurs de risques cardiovasculaires (FDRCV). En effet la proportion de la plupart des FDRCV pris en compte (âge, sexe, diabète, dyslipidémie) dans notre étude était très proche de celles des études Taiwanaïses publiées récemment (29,30). Seule la proportion de patients hypertendus différait légèrement, elle était plus élevée dans notre étude (15% vs 10,8).

Notre étude a également permis de confirmer que le suivi des patients post-intoxication au CO n'était malheureusement que rarement effectué, ne permettant pas d'établir de lien de cause à effet entre l'intoxication au CO et la survenue d'évènements cardiovasculaires. L'étude Taiwanaïse de Lee a montré que le risque de survenue d'arythmie et de maladie coronarienne était plus élevé dans les 3 premières années du suivi puis se rapprochait de la population générale au-delà de ces 3 années. Il faudrait probablement instaurer un suivi cardiologique dans les premières années suivant les intoxications au CO afin de mieux détecter ces troubles et les prendre en charge le plus précocement possible.

Nous n'avons malheureusement pas pu remplir nos objectifs secondaires. L'identification d'éventuels facteurs de risques et l'impact de l'OHB n'ont pu être déterminés en raison principalement de l'effectif de l'étude mais également d'autres limites. Ces limites sont principalement le caractère rétrospectif de l'étude, monocentrique, avec un faible effectif et un critère de jugement principal subjectif, puisqu'aucun des signes cliniques rapportés n'est spécifique. De plus les résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des intoxications au CO de la région Hauts de France. En effet l'étude a pris place au déchoquage médical du CHU de Lille, qui reçoit les intoxications au CO de la métropole lilloise et celles des centres hospitaliers périphériques ayant une indication d'OHB, entraînant un effet centre.

De futures études devront être réalisées afin de répondre à ces questions. Dans le but de faciliter la réalisation de ces futures études un questionnaire type pourrait être créé et rendu commun à tous les CH de la région Nord-Pas-de-Calais afin de standardiser le recueil de données initiales, minimisant ainsi les données manquantes. Un questionnaire dans ce sens, est proposé dans les annexes (annexe 3). De plus un protocole permettant d'uniformiser les pratiques pourrait également être mis en place, la réalisation d'un ECG, d'un dosage de troponinémie et d'une ETT serait alors systématique. Une visite de suivi à 6 mois avec des examens complémentaires à visée cardiaque pourrait permettre une analyse plus fine de ces manifestations cardiaques à distance (annexe 4).

Par la suite, une étude multicentrique sur l'ensemble des centres de la région Hauts de France permettrait probablement un nombre de patient suffisant pour identifier les patients à risque de développer des MCD. De plus si le suivi était assuré par un cardiologue avec réalisation systématique d'une ETT et d'un ECG, cela apporterait

des critères de jugement objectifs, ce qui augmenterait considérablement la pertinence de l'étude.

L'impact de l'OHB sur la survenue d'évènement cardiovasculaire à distance d'une intoxication au CO n'a, à notre connaissance, pas encore été étudié. Les mécanismes responsables des séquelles cardiovasculaires sont probablement en partie les mêmes que ceux impliqués dans les séquelles neurologiques. L'hypoxie myocardique et le blocage de la chaîne mitochondriale provoquent un stress oxydatif, une nécrose ou une apoptose cellulaire responsable d'une inflammation locale et de lésions myocardiques. Après l'extraction du patient de l'atmosphère contaminée, l'hypoxie se lève progressivement par détoxification de l'hémoglobine et des lésions de reperfusion peuvent alors apparaître aggravant les lésions préexistantes, comme dans l'ischémie-reperfusion. L'OHB pourrait diminuer l'extension des lésions constituées pendant la phase hypoxique, premièrement en diminuant la phase hypoxique elle-même par détoxification plus rapide et augmentation de la tension en O₂, puis en diminuant les lésions secondaires entraînées par la séquestration des polynucléaires neutrophiles et la dégranulation de leurs protéases dans les zones hypoxiques (25).

La réalisation d'une étude similaire à celle menée par Thom et al en 1995 (24) permettrait d'identifier l'impact de l'OHB sur la survenue d'évènement cardiovasculaire à distance d'une intoxication au CO. A savoir : une étude interventionnelle randomisée avec un groupe de patient recevant de l'ONB pendant 12h et un groupe recevant de l'OHB 90 min à 2,5 ATA, parmi les patients intoxiqués au CO ne présentant pas d'indication initiale à l'OHB, avec comme critère de jugement principal la survenue de manifestations cardiaques à distance.

V. Conclusion

Malgré la multiplication des études et des publications s'intéressant aux conséquences cardiovasculaires de l'intoxication au CO, beaucoup de questions restent en suspens. Nous avons mis en évidence que 39% des patients intoxiqués au CO présentaient par la suite des manifestations cliniques cardiovasculaires, celles-ci étaient jusqu'alors peu connues ou le lien avec l'intoxication au CO n'était pas fait. Cela doit nous mener à améliorer le suivi de nos patients et à poursuivre nos recherches.

VI. Annexes

Annexe 1 : Déclaration au délégué à la protection des données



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC22-012

*Philippe LECA
Directeur
Délégation du Système
d'Information*

*BOUZIDI Anthony
Adjoint au Délégué à la
protection des données*

*Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur BOUZIDI Anthony, en qualité d'Adjoint au Délégué à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité: **Survenue de manifestations cardiaques à distance d'une intoxication au monoxyde de carbone. Etude observationnelle, retrospective**, mis en œuvre en **2022**, a bien été déclaré par Charles BALLORIN.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le **07/03/2022**

BOUZIDI Anthony

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 2 : Questionnaire téléphonique

Questionnaire téléphonique intoxication au CO

Bonjour Mr/Mme ..., je m'appelle Charles, je suis interne en médecine d'urgence.

Je vous appelle concernant votre intoxication au monoxyde de carbone, rassurez-vous rien de grave, ce sont des questions à visée de recherche, êtes-vous d'accord pour me répondre, ça ne prendra que quelques minutes ?

1) Êtes-vous fumeur ?

Dans les suites de l'intoxication au monoxyde de carbone :

- 2) Avez-vous eu des douleurs thoraciques ? (Préciser la douleur, typique ou atypique)
- 3) Avez-vous ressenti des palpitations ? (Sensation de sentir son cœur battre anormalement fort ou vite)
- 4) Avez-vous eu des difficultés à respirer ? (Préciser : effort/repos, orthopnée ; rechercher contexte confondant : Pneumopathie, SARS CoV 2 ...)
- 5) Avez-vous remarqué des œdèmes (gonflement) au niveau des jambes ou chevilles ?
- 6) Avez-vous modifié votre mode de vie (sédentarité, diminution de la distance de marche, diminution de la capacité à l'effort)
- 7) Avez-vous consulté un cardiologue ou votre médecin traitant depuis l'intoxication au CO ?

Je vous remercie d'avoir répondu à mes questions.

Constantes initiales

Fréquence cardiaque : ... bpm

Fréquence respiratoire : ... cpm

Pression artérielle : ...mmHg

Évaluation neurologique

Score de Glasgow : .../15

Perte de connaissance initiale ou amnésie des faits : oui/non

Irritation pyramidale (réflexe ostéotendineux vifs, polycinétiques ou diffus) : oui/non

Évaluation cardiovasculaire

Arrêt cardiorespiratoire récupéré : oui/non

Douleur thoracique typique (rétro-sternale, constrictive, irradiant dans l'épaule gauche ou la mâchoire, sans position antalgique, sensible à la trinitrine) : oui/non

Signes d'insuffisance cardiaques gauche (œdème aigu pulmonaire, hypoperfusion périphérique) : oui/non

Signes d'insuffisance cardiaques droite : oui/non

Examen paraclinique (à réaliser systématiquement)

HbCO : ...g/dL

ECG antérieur connu : oui/non

Modifications ECG : oui/non

Si oui, préciser :

Sus-décalage du segment ST

Sous-décalage du segment ST

Ondes T négatives

Troubles de conduction (BSA, BAV, bloc de branche)

Troubles du rythme supraventriculaire

Troubles du rythme ventriculaire

Troponinémie : ... ng/L

Anomalie troponinémie : oui/non

Si oui, cycle de troponine : ...ng/L

ETT antérieure connue : oui/non

Modification ETT : oui/non

Si oui, préciser :

FEVG ...%

Anomalies de la cinétique segmentaire (commentaire libre)

Réalisation d'une coronarographie en urgence : oui/non

Si oui, préciser (schéma des coronaires à joindre)

Oxygénothérapie

Indication OHB : oui/non, si non, ONB FiO2 100% pendant 12 heures

Contre-indication OHB : oui/non, si oui, préciser

Date et heure séance OHB : hh : mm

Délai entre arrêt exposition au CO et début OHB : ... min

Nombre de séance OHB si séance additionnelles + justification :

Annexe 4 : Questionnaire de suivi

Questionnaire de suivi à 6 mois intoxication au CO

Coordonnées

Nom : Prénom : Numéro de téléphone :
Médecin traitant :
Cardiologue traitant :

Rappel de l'intoxication

Date de l'intoxication : jj/mm/aaaa
Récupérer l'état clinique initial (Évènements cardiovasculaire ou neurologique en aigu ?)
Récupérer résultats ECG, ETT et troponinémie initiaux
Traitement par OHB oui/non
Si oui, nombre de séance : ...

Manifestations cardiovasculaires dans les suites de l'intoxication :

Survenue de douleurs thoraciques : oui/non
Si oui, préciser la douleur, typique ou atypique
Survenue de palpitations : oui/non
Si oui, préciser le contexte (effort, repos, alcoolisation, fièvre, déshydratation, etc) et la fréquence de survenue (1 seule fois, plusieurs fois par jour, 1 fois par mois)
Survenue d'une dyspnée : oui/non
Si oui, préciser le contexte (effort, repos, orthopnée ; rechercher contexte confondant : Pneumopathie, SARS CoV 2, etc)
Survenue d'œdèmes des membres inférieurs : oui/non
Modification du mode de vie : oui/non
Si oui, préciser (sédentarité, diminution de la distance de marche, diminution de la capacité à l'effort)

Examen complémentaire systématique

ECG à comparer à l'ECG initial, modification : oui/non
Si oui, préciser :
 Sus-décalage du segment ST
 Sous-décalage du segment ST
 Ondes T négatives
 Troubles de conduction (BSA, BAV, bloc de branche)
 Troubles du rythme supraventriculaire
 Troubles du rythme ventriculaire
Si rythme régulier mais le patient rapporte des palpitations fréquentes : prévoir holter ECG
ETT à comparer à l'ETT initiale, modification oui/non
Si oui, préciser :
 Altération de la FEVG : ...%
 Altération de la cinétique segmentaire (commentaire libre)
Si anomalie ETT ou douleurs typiques rapportés : prévoir coronarographie

Instauration d'une thérapeutique a visée cardiaque : oui/non

VII. Références

1. Communiqué de presse santé publique france 02/12/2021 : intoxication monoxyde carbone.docx.
2. Traité de médecine hyperbare : L'intoxication par le monoxyde de carbone.doc.
3. Bessereau J, Coulange M, Brun P, Michelet P, Barthélémy A. Indications de l'oxygénothérapie hyperbare en urgence. :16.
4. Haldane J. The action of carbonic oxide on man. :33.
5. Weaver LK. Carbon Monoxide Poisoning. The New England Journal of Medicine. 2009;9.
6. Douglas CG, Haldane JS, Haldane JBS. The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. The Journal of Physiology. 12 juin 1912;44(4):275-304.
7. Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, Spiess BD. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. Toxicology. août 2015;334:45-58.
8. Favory R, Poissy J, Parmentier E, Mathieu D. Intoxication au monoxyde de carbone et place de l'oxygénothérapie hyperbare. Réanimation. nov 2011;20(6):493-501.
9. Favory R, Lancel S, Tissier S, Mathieu D, Decoster B, Nevière R. Myocardial Dysfunction and Potential Cardiac Hypoxia in Rats Induced by Carbon Monoxide Inhalation. Am J Respir Crit Care Med. août 2006;174(3):320-5.
10. Manifestations cardiovasculaires de l'intoxication au monoxyde de carbone | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/manifestations-cardiovasculaires-de-l-intoxication-au-monoxyde-de-carbone>

11. 1895. J.Haldane The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension.pdf.
12. Treatment of carbon-monoxide poisoning with oxygen under pressure.pdf.
13. rapport oxygotherapiehyperbare HAS.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_oxygotherapie.pdf
14. Pace N, Strajman E, Walker ElaineL. Acceleration of Carbon Monoxide Elimination in Man by High Pressure Oxygen [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.111.2894.652>
15. Weaver LK, Elliott CG, Morris AH. Hyperbaric Oxygen for Acute Carbon Monoxide Poisoning. *The New England Journal of Medicine*. 2002;11.
16. Annane D, Chadda K, Gajdos P, Jars-Guinestre M-C, Chevret S, Raphael J-C. Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. mars 2011;37(3):486-92.
17. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, Oliu G, Miró Ò, Martí MJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Intensive Care Med*. oct 2011;37(10):1711-2.
18. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Injuries Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 13 avr 2011 [cité 26 mars 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002041.pub3>
19. Murad MH, Altayar O, Bennett M, Wei JC, Claus PL, Asi N, et al. Using GRADE for evaluating the quality of evidence in hyperbaric oxygen therapy clarifies evidence limitations. *Journal of Clinical Epidemiology*. janv 2014;67(1):65-72.

20. Mathieu D. 10ème Conférence européenne de consensus sur la médecine hyperbare : recommandations concernant les indications acceptées, les indications non-acceptées, et la pratique de l'oxygénothérapie hyperbare. :16.
21. 1990. Toxicology and Applied Pharmacology. Antagonism of carbon monoxide mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen.pdf.
22. 1993. Toxicology and Applied Pharmacology. Leukocytes in carbon monoxide mediated brain oxidative injury.pdf.
23. 1994. Toxicology and Applied Pharmacology. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophil B2 Integrin function following acute carbon monoxide poisoning.pdf.
24. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed Neuropsychologic Sequelae After Carbon Monoxide Poisoning: Prevention by Treatment With Hyperbaric Oxygen. *Annals of Emergency Medicine*. avr 1995;25(4):474-80.
25. Weaver LK. Carbon Monoxide Poisoning. *The New England Journal of Medicine*. 2009;9.
26. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular Manifestations of Moderate to Severe Carbon Monoxide Poisoning. *Journal of the American College of Cardiology*. 3 mai 2005;45(9):1513-6.
27. Cardiga R, Proença M, Carvalho C, Costa L, Botella A, Marques F, et al. What do we know about carbon monoxide poisoning and cardiac compromise? Treatment and prognosis. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. sept 2015;34(9):557.e1-557.e5.
28. Henry CR. Myocardial Injury and Long-term Mortality Following Moderate to Severe Carbon Monoxide Poisoning. *JAMA*. 25 janv 2006;295(4):398.

29. Lee F-Y, Chen W-K, Lin C-L, Kao C-H. Carbon Monoxide Poisoning and Subsequent Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Medicine*. mars 2015;94(10):e624.
30. Wong C-S, Lin Y-C, Sung L-C, Chen T-T, Ma H-P, Hsu Y-H, et al. Increased long-term risk of major adverse cardiovascular events in patients with carbon monoxide poisoning: A population-based study in Taiwan. Forloni G, éditeur. *PLoS ONE*. 25 avr 2017;12(4):e0176465.
31. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.

AUTEUR : BALLORIN Charles

Date de soutenance : 22/04/2022

Titre de la thèse : Survenue de manifestations cliniques cardiaques à distance d'une intoxication au monoxyde de carbone : une étude observationnelle rétrospective

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Médecine hyperbare

DES + spécialité : Médecine d'Urgence

Mots-clés : Intoxication au monoxyde de carbone, manifestations cardiaques à distance, oxygénothérapie hyperbare

Résumé :

Contexte : L'intoxication au monoxyde de carbone (CO), problème majeur de santé publique, est la première cause de décès par intoxication accidentelle. Alors que ses complications neurologiques à long terme sont connues, celles cardiovasculaires n'ont été que peu étudiées.

Objectifs : Quantifier la survenue de manifestations cardiaques à distance d'une intoxication au CO et déterminer d'éventuels facteurs de risque et l'impact de l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) dans la survenue de celles-ci.

Méthode : Cette étude observationnelle rétrospective, monocentrique, menée au CHU de Lille de janvier 2020 à décembre 2021, a examiné les 284 dossiers patients d'intoxication au CO du déchoquage médical. Un entretien téléphonique des patients était ensuite réalisé.

Résultats : 39% des patients contactés ont présenté des manifestations cardiaques à distance d'une intoxication au CO. Seulement 29% avaient revu un médecin depuis leur intoxication. Malheureusement nous n'avons pas pu déterminer de facteur de risque, ni l'impact de l'OHB sur la survenue de manifestations cardiaques à distance en raison principalement d'un effectif insuffisant.

Conclusion : La survenue de manifestations cardiaques est fréquente à distance d'une intoxication au monoxyde de carbone et le suivi insuffisant. Ce suivi doit être standardisé afin d'améliorer la détection et la prise en charge de celles-ci.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Ramy AZZOUZ

Monsieur le Docteur Adrien WAUQUIER

Directeur de thèse : Madame le docteur Erika PARMENTIER-DECRUCQ