

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**NECROSE MYOCARDIQUE LORS
DE L'INTOXICATION AU MONOXYDE
DE CARBONE**

**MEMOIRE POUR L'OBTENTION DE DIPLOME DE SPECIALITE
EN ANESTHÉSIE RÉANIMATION**

Présenté par:
Docteur Najib Khadim

Encadré par : Pr. KHATOUF MOHAMMED

Juillet 2009

PLAN

Introduction.....	02
Observations Cliniques	04
Discussion	27
I Historique et données épidémiologiques	28
II. Physiopathologie	29
III. Manifestations Cliniques	33
IV. Données para cliniques	35
V. Evolution et pronostic	39
VI. Traitement	40
Suggestion	42
CONCLUSION	43
RESUME	44
BIBLIOGRAPHIE	45

INTRODUCTION

Appelé *The silent killer* (1-2-3), l'intoxication au monoxyde de carbone demeure la première cause de mortalité et de morbidité d'origine toxique dans le monde [1-2-4-5]. Sa symptomatologie insidieuse et polymorphe fait la difficulté de diagnostic et retentit, par conséquent, sur la rapidité de la prise en charge initiale qui est basée essentiellement sur V'oxyg et hyperbare. |

De très nombreuses publications ont largement décrit la physiopathologie, les signes cliniques, les complications neurologiques secondaires, et les principes thérapeutiques.

Les manifestations cardiovasculaires lors de l'intoxication au monoxyde de carbone ont rarement été rapportées par rapport au nombre important d'intoxications, et peu d'études se sont intéressées à l'atteinte myocardique dans ce contexte.

Notre travail a pour objectif de mettre le point sur les manifestations cardiovasculaires au cours de l'intoxication au monoxyde de carbone, à travers une série de patients admis en réanimation§ chirurgicale, leurs aspects physiopathologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives.

Cette mise au point permettra de proposer certaines suggestions concernant le diagnostic et le traitement de cette atteinte myocardique.

ETUDE DE CAS:

Observation n°1 :

Il s'agit d'une femme de 37ans, femme au foyer, sans antécédents pathologiques particuliers ; admise aux urgences vers cinq heures du matin pour troubles de conscience. La patiente, ainsi que ses deux enfants, avait pris une douche dans la salle de bain de sa maison qui est équipée d'une chauffe eau a gaz. Quatre heures après, ils ont été trouvés comateux dans la chambre a coucher, les deux enfants sur le lit et la femme par terre. Le père avait été trouvé décédé dans la salle de bain. Les quatre malades ont été évacués de la maison et furent amenés rapidement aux urgences de notre structure hospitalière.

Selon la famille, il n'y avait pas d'odeur de butane, le chauffe eau a gaz était en marche lorsqu'ils avaient forcé la porte. L'intoxication alimentaire a été écartée vu que d'autres membres de la famille avaient mangé avec les victimes la même nuit et n'avaient présenté aucune symptomatologie. L'intoxication médicamenteuse avait été peu probable. |

L'anamnèse faite a posteriori rapporte la notion de céphalées, d'asthénie et de cyanose des extrémités des deux enfants pendant qu'ils prenaient leur bain. Les deux enfants ont été évacués vers la chambre a coucher par leur maman qui 15 minutes après a présenté des troubles de conscience.

A l'admission aux urgences, le petit enfant de 3ans ainsi que le père étaient décédés.

La mère avait un GCS a 13, extrémités froides et cyanosées, une TA a 80 / 50 mmHg, un pouls filant et rapide. La cyanose péribuccale était manifeste avec tachypnée, tirage sus sternal, température a 36,7 °C ; avec a l'auscultation une tachycardie a 120 battements par minute, et des râles crépitants au niveau des deux champs pulmonaires. Les pupilles étaient réactionnelles et examen neurologique n'avait pas objectivé de déficit sensitif ni moteur. L'examen des membres n'avait pas trouvé de signes de rhabdomyolyse notamment pas d'augmentation du volume

ni durcissement musculaire ni douleur a la palpation. Les urines après sondage urinaire étaient claires.

L'ECG avait montré un rythme sinusal, une tachycardie a 126 battements/mn, un axe du coeur normal, pas de troubles de conduction ni de repolarisation, pas de signes d'ischémie myocardique. |

La radiographie thoracique, faite aux urgences, avait mis en évidence des signes d'oedème pulmonaire avec surcharge hilare bilatérale en aile de papillon.

Le bilan biologique avait montré un taux d'hémoglobine correct a 12 g/dl, un taux de plaquettes normal a 242.000/mm et hyperleucocytose a 12.000 éléments/mm:.

L'ionogramme avait révélé une hyperglycémie a 1,89 g/l, une natrémie et une kaliémie normales, une insuffisance rénale avec 1,49 g/l| d'urée et 26 mg/l de créatinine. La troponine Tplc était élevée a 6,3 g/l pour une valeur normale inférieure a 0,10 yg/l, le bilan de crase était normal.

Après admission en réanimation, position demi assise, la patiente a été mise sous oxygène au masque avec un débit de 10 l/mn et sous dobutamine a la seringue autopousseuse a la dose de 10 ug/Kg/mn, et après rétablissement de |'état hémodynamique, administration de diurétiques : Lasilix® 40mg/6H.

L'évolution a été marquée par une stabilisation de |'état hémodynamique avec des chiffres tensionnels corrects, disparition des marbrures et sevrage des drogues vaso-actives 24H apres son admission en réanimation, avec disparition des râles crépitants, disparition de la dyspnée et de la cyanose péribuccale. La saturation pulsée d'oxygène était entre 97% et 99% a l'air ambiant.

Sur le plan neurologique, il n'y avait pas de séquelles neurosensorielles.

Une échocardiographie n'a été réalisé qu'au troisieème jour de son admission (la patiente ne pouvait être déplacée au' service de cardiologie pour la réalisation de cet examen), elle n'a montré aucun signe de dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche et aucun signe de dyskinésie.

Sur le plan biologique, l'évolution a été favorable avec normalisation de la glycémie et de la fonction rénale, le taux de troponine Ic avait régressé progressivement pour se normaliser au bout du 6^ee jour. La patiente a été déclarée sortante une semaine après.

Observation n°2 :

Il s'agit d'un enfant de 5 ans, écalier, sans antécédents pathologiques particuliers, qui a été trouvé avec sa mère et son petit frère comateux dans la chambre à coucher, le père, lui aussi, a été trouvé mort dans la salle de bain. Aux urgences, l'enfant avait un GCS à 10, sans déficit sensitif ou moteur individualisable. La tension artérielle était effondrée à 70/40 mmHg, le pouls filant à 156 battements par minutes, avec des extrémités froides et cyanosées. Il était très tachypnéique, avec une fréquence respiratoire à 38 cycles par minute. L'auscultation avait objectivé des râles crépitants diffus aux deux champs pulmonaires. Le sondage urinaire avait ramené 50 ml d'urines foncées.

Après prise de 2 voies veineuses périphériques et réalisation de prélèvements sanguins pour bilan biologique, le patient fut intubé et ventilé aux urgences, remplissage vasculaire par du sérum salé 9‰, mis sous drogues vaso-actives : Dopamine initialement à la dose de 10 µg/Kg/min, puis, devant la non réponse à la dopamine, le patient a été mis sous Adrénaline à la dose de 0,5 µg/Kg/min qui a été augmentée progressivement, et sous dobutamine pour améliorer la fonction myocardique.

La radiographie thoracique faite aux urgences avait montré des signes d'œdème pulmonaire avec une surcharge hilair bilatérale.(figure 6)

L'électrocardiogramme avait objectivé des troubles de repolarisation avec des ondes T négatives en DII, DIII, aVF et un sus-décalage ST en V2-V3.(figure 7)

Les résultats du bilan biologique avaient objectivé une fonction rénale normale avec un taux d'urée à 0,35 g/l, la créatinémie était à 11 g/l et la glycémie était très élevée à 3,58 g/l. Le taux du sodium était normal (141 meq/l) alors que celui de la kaliémie était un peu diminué (3,20 meq/l). La numération formule sanguine avait

mis en évidence une hyper leucocytose a 24.000 éléments/mm³., le taux d'hémoglobine était normal (13,30 g/dl) ainsi que celui des plaquettes (322.000 éléments/mm³.) Par ailleurs, le patient présentait des troubles de coagulation avec un TP bas a 50% et un temps de céphaline activée allongé (36. pour un témoin a 30"). |

La Troponine Ic était très élevée a 29,89 Ng/l pour un taux normal inférieur a 0,10 Ng/l. |

L'évolution a été marquée par une aggravation sur le plan hémodynamique malgré augmentation des doses de |'adrénaline et l'adjonction de la dobutamine, avec persistance des râles crépitants au niveau des deux champs pulmonaires et de l'anurie. |

Le patient est décédé 6 heures après Sunladintssiens au service de réanimation dans un tableau de dysfonction multiviscérale .

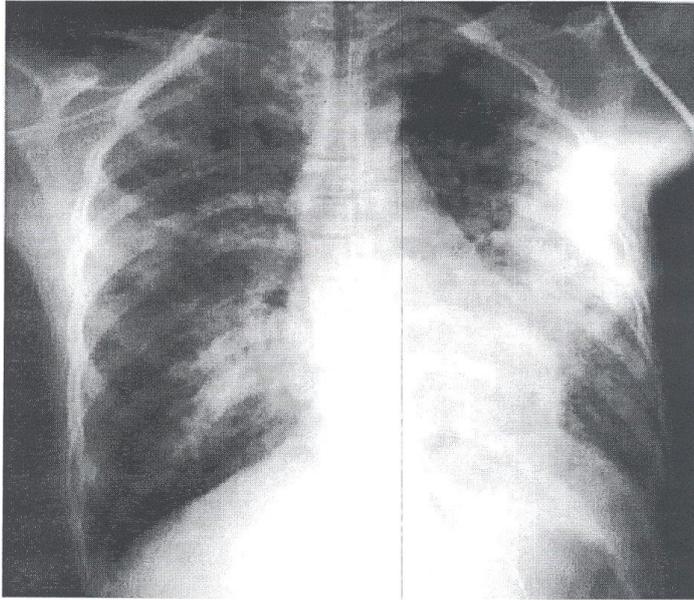


Figure 6

11

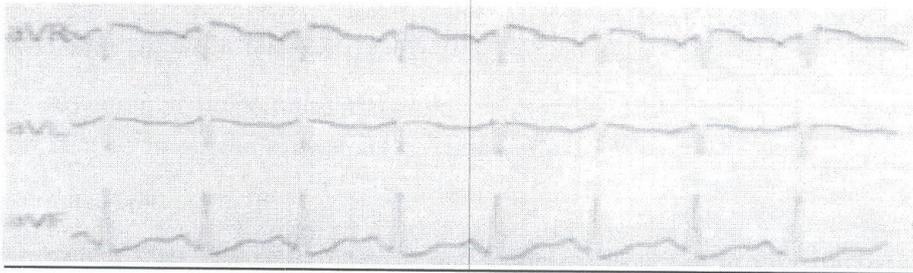
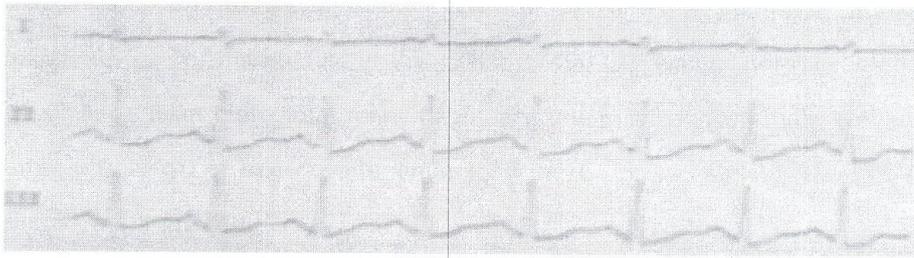
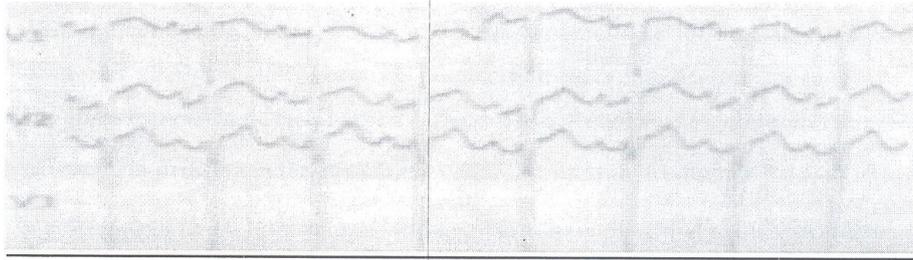


Figure 7

Observation n°3 :

Un patient âgé de 50 ans, pesant 65 kg avec une taille de 160 cm, sans antécédents pathologiques notables, était admis en réanimation pour intoxication au monoxyde de carbone après exposition de cinq heures. A l'admission, il était confus, obnubilé sans déficit neurologique, la pression artérielle était 4 100/70 mmHg, la fréquence cardiaque à 120 battements/ minute et le sondage urinaire ramenait 50 ml d'urines noirâtres. La respiration était régulière à

20 cycles/minute. La température était à 37,5 °C. Il existait par ailleurs des myalgies diffuses spontanées et provoquées par la palpation et un oedème important des membres inférieurs. Les pouls périphériques des membres inférieurs étaient présents des deux côtés. |

Le syndrome de rhabdomyolyse était confirmé par une myoglobulinurie positive aux bandelettes de l'orthotoluidine et des CPK à 37450 UI/l (valeur normale inférieure à 300 UI/l). Le bilan biologique mettait évidence une insuffisance rénale avec un taux d'urée à 0,84 g/l et une créatininémie à 28 mg/l, une calcémie à 81 mg/l et une kaliémie à 4,8 mmol/l.

L'électrocardiogramme réalisé avait mis en évidence un rythme irrégulier avec une ACFA autour de 100 battements par minutes, sans troubles de repolarisation évidentes sur les différentes dérivations.

La radiographie pulmonaire n'avait pas montré d'anomalies.

Un taux de troponine Ic avait été demandé et avait montré un taux à 1,2ug /l (taux normal < 0,20 µg/l).

Le patient était mis sous oxygène par sonde nasale à 5 l/minute (SaO₂ : 98 %) et bénéficiait d'une réhydratation à raison de 6 l de sérum salé 0,9 ‰ par 24 heures avec alcalinisation (sérum bicarbonate 250 ml/é h pour obtenir un pH urinaire > 6,5), puis recours aux diurétiques devant la survenue d'une anurie malgré le

remplissage (furosémide 1 g/24 h). L'installation d'une insuffisance rénale anurique motivait le recours à l'épuration extrarénale

L'évolution a été marquée par une amélioration progressive de la fonction rénale avec reprise d'une diurèse après trois séances d'hémodialyse ; une régression progressive de la tension musculaire et du taux de CPK qui s'était normalisé au quinzième jour. Le patient quittait l'hôpital un mois après son admission sans séquelles.

Observation n° 4 :

L'enfant L. Asmae, âgée de 8ans, sans antécédents pathologiques particulières, était admise en ranimation chirurgicale pour en prise en charge de troubles de conscience dans le cadre d'une intoxication au monoxyde de carbone. La patiente avait présenté, suite a sa sortie de la salle de bain des troubles de conscience d'installation brutale. A noter que la salle de bain contenait un chauffe-eau a gaz.

A son admission aux urgences, la patiente était inconsciente, avec un score GCS a 5 avec absence d'ouverture des yeux, absence de réponse verbale et une réaction en flexion inappropriée. Les pupilles étaient égales et réactives et il n'y avait pas de déficit moteur. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs de façon bilatérale.

Sur le plan hémodynamique, la patiente avait un pouls filant et rapide a 120 battements par minute, la pression artérielle était imprenable, les extrémités froides et marbrées.

Sur le plan respiratoire, la patiente était polypnéique avec une fréquence respiratoire a 25 cycles par minute, elle présentait des signes de lutte respiratoire avec un tirage sus-sternal et intercostal. L'auscultation pleuro pulmonaire avait montré des rdles crépitants diffus aux deux champs pulmonaires.

La patiente a été mise en condition puis intubée aux urgences, avec administration de dogues vaso-actives avant d'être admise en réanimation.

La radiographie pulmonaire avait présenté des images alvéolo-interstitielles bilatérales faisant évoquer un oedème pulmonaire (figure 9).

L'électrocardiogramme a montré un rythme rapide a 120 battements par minute, sinusal. Aucun signe d'ischémie ou de troubles de conduction n'avait été objectivé (figure 10).

Un bilan biologique a été réalisé a son admission en réanimation. Il avait objectivé une hyper leucocyte a 14000 éléments / mm³ , un taux d'hémoglobine a 14 G%, un taux de plaquettes a 300000/ mm³, une hyperglycémie a 3.07g/l et une fonction rénale normale avec un taux d'urée a 0.30g/l et une créatininémie a 6.8mg/ml. Le bilan hémostase était normal avec un TP a 75% et TCA iso. Devant l'état de choc, un dosage des enzymes cardiaques était demandé, Le CPK Mb était a 3% et la troponine Ic était 4 2.6 ng/ml.

En réanimation, la patiente était restée intubée ventilée sous FiO₂ a 100% puis la fraction inspirée était réduite progressivement afin d'obtenir une SaO₂ supérieure a 95%, sédatée par du midazolam a la seringue électrique, mise sous adrénaline a la dose de 0.4ug/kg/mn a la SAP, sur une voie veineuse centrale

Devant la présence d'images radiologiques et la notion de vomissements aux urgences, la patiente a été mise sous amoxicilline protégé pour pneumopathie d'installation.

Les contrôles glycémiques réalisés en réanimation avaient montré une glycémie autour de 1.5g/l |

La patiente s'est stabilisée sur le plan hémodynamique avec une pression artérielle maintenue a 100 mmHg sous adrénaline, PVC a +8, diurèse conservée. Elle a été sevrée de l'adrénaline au 3^{ème} jour de son admission.

Par ailleurs, une TDM cérébrale a été réalisée devant la persistance des troubles neurologiques qui était normale. (figure 11)

Sur le plan respiratoire, on avait note une amélioration progressive des images radiologiques.

Au 6^{ème} jour d'admission, la patiente s'est améliorée sur le plan neurologique avec amélioration sur le plan respiratoire ce qui a permis de l'extuber le lendemain

L'échographie doppler transthoracique réalisée tardivement (1 semaine après) avait montré une bonne fonction globale et segmentaire du Ventricule gauche, avec une IM minime. Les pressions pulmonaires étaient normales.

La patiente a été transférée en pédiatrie au 10^{ème} jour.

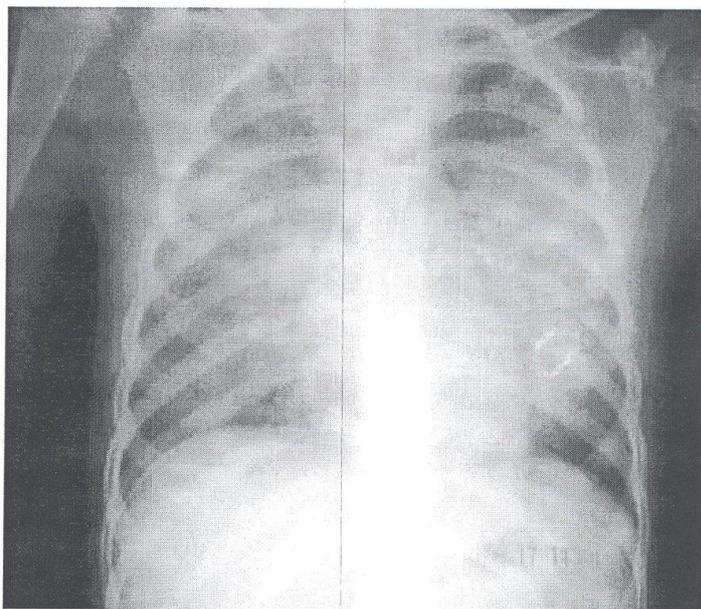
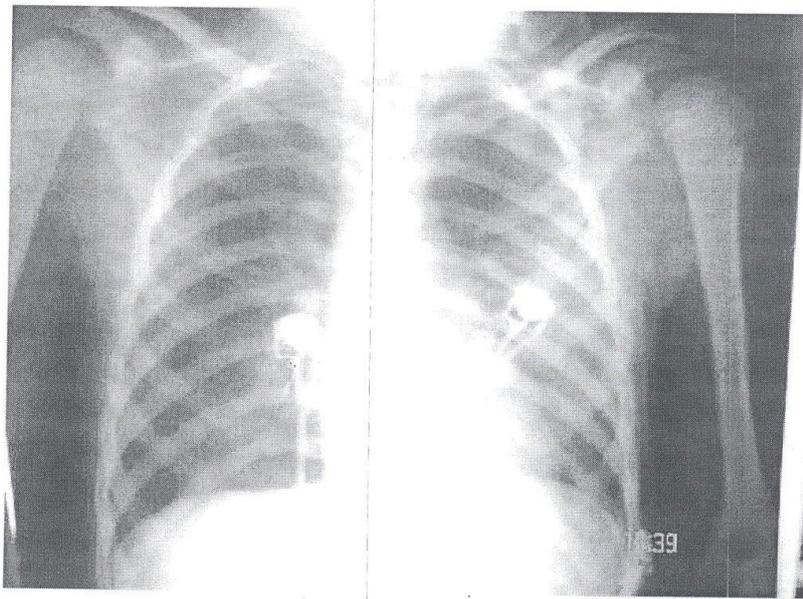


Figure9 (a)



Figure(9b)

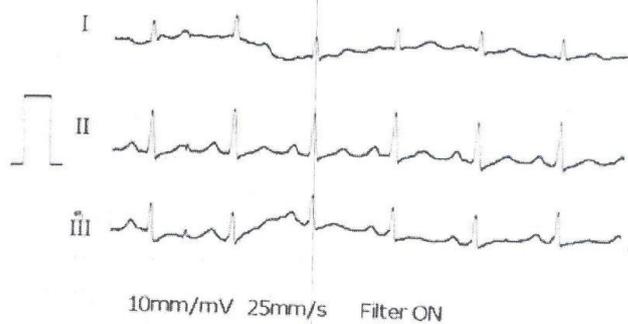


Figure 10(a)

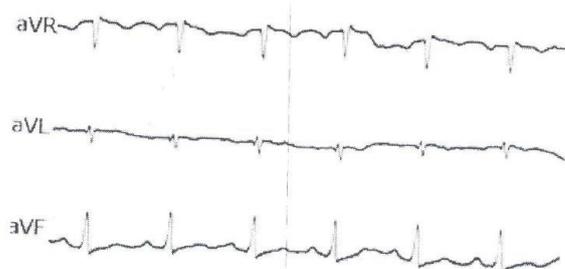


Figure 10(b)

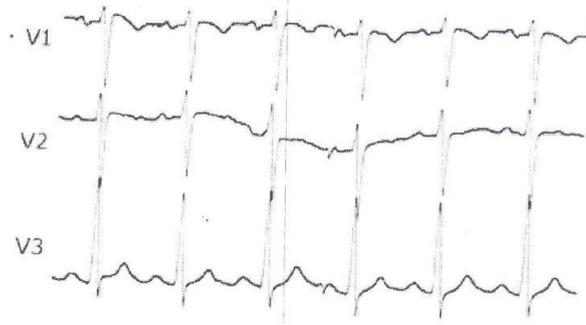


Figure 1 0(c)



Figure 1 0(d)

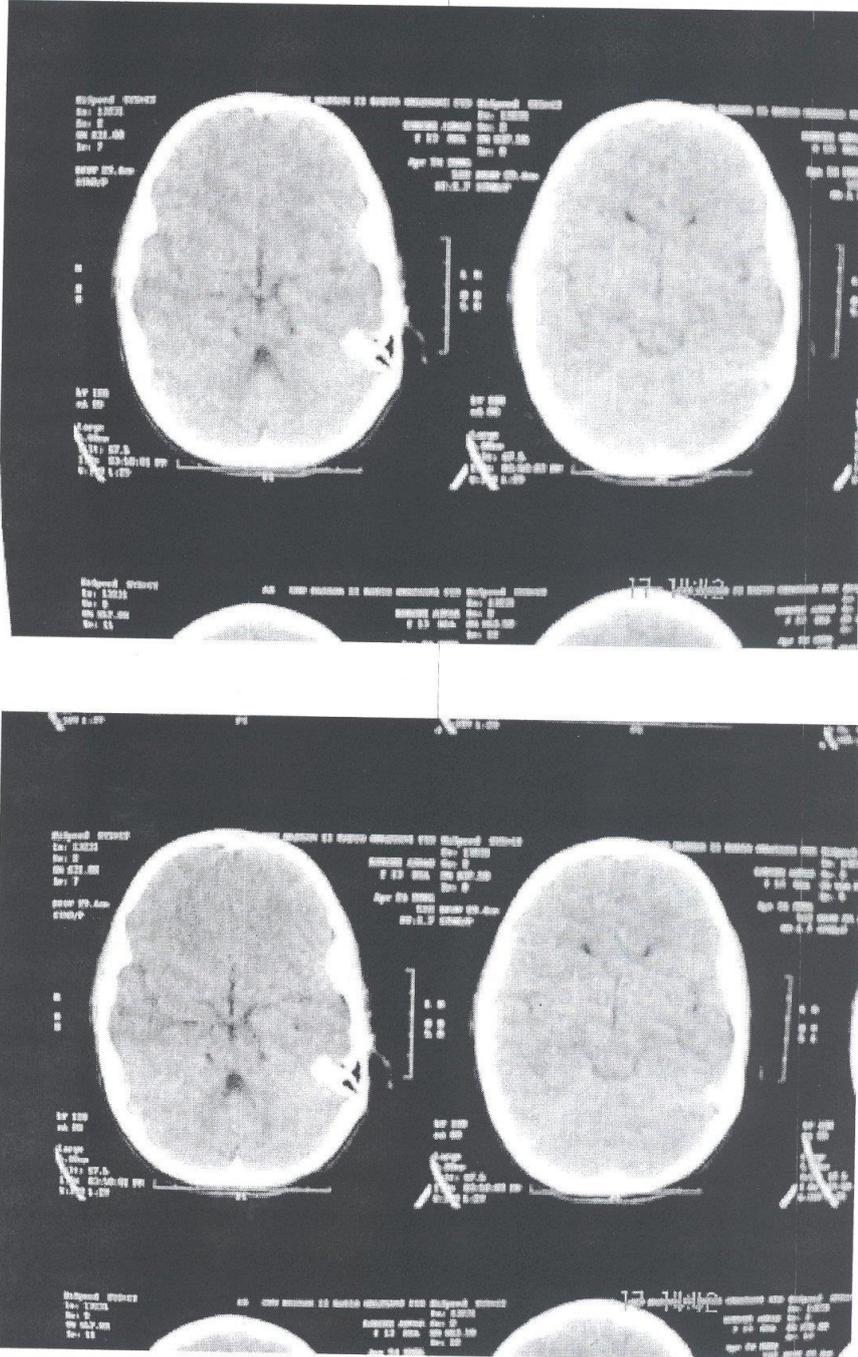


Figure 1 1(a) :

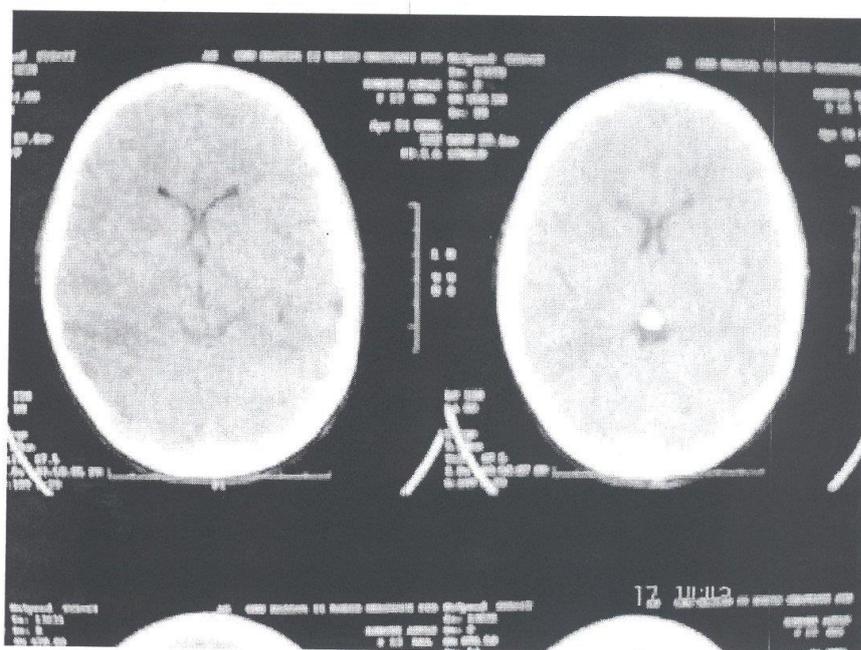


Figure 11 (b)

Observation n°5 :

Il s'agit de l'enfant M. Bouchra, âgée de Gans, sans antécédents pathologiques notables, admise en réanimation pour prise en charge d'une intoxication au monoxyde de carbone.

L'intoxication est survenue dans des circonstances indéterminées, suite à laquelle l'enfant a présenté des crises convulsives suivies d'un coma post-critique ayant motivé son transfert aux urgences de l'hôpital Al Ghassani.

À l'admission aux urgences, la patiente était obnubilée avec un score GCS à 13 avec une réponse motrice adaptée, une réponse verbale incompréhensible et une ouverture des yeux spontanée, les pupilles étaient égales et réactives et il n'y avait pas de déficit moteur.

Sur le plan hémodynamique, elle avait des extrémités froides et cyanosées, une pression artérielle 4 100/60 mmHg et était tachycarde à 120 battements par minutes.

Sur le plan respiratoire, la patiente était polypnéique à 40 cycles/mn, avec une cyanose avec, à l'auscultation, présence de râles crépitants basithoraciques bilatéraux.

Après mise en condition : voie veineuse périphérique, masque facial à haute concentration d'oxygène, une radiographie thoracique était réalisée ; elle avait montré des images alvéolaires et interstitielles bilatérales diffuses en faveur d'un OAP (figure 12) .

L'ECG avait montré une tachycardie sinusale sans troubles de rythme ou de repolarisation.

Le bilan biologique avait mis en évidence une hyperglycémie à 2.6g. Le reste du bilan était normal.

La troponine Ic était à 0.82ng/ml pour une valeur normale < 0.08mg/ml.

La patiente fut admise au service, mise en position demi assise, oxygénothérapie au masque, anticonvulsivant (Gardéнал 2cp/j) et ration de base sous forme de SG 5%.

La SaO₂ était 4 88% puis s'était améliorée progressivement après quelques heures pour être supérieure a 95%,

L'évolution a été marquée par :

Une amélioration neurologique progressive : la patiente consciente apres 48 heures.

La disparition des râles crépitants, avec apparition d'une image radiologique basale droite concomitante avec une fièvre A 38° en faveur d'une pneumopathie d'inhalation, ce qui a nécessité la mise sous amoxicilline protégée. L'évolution était rapidement favorable

Une stabilité hémodynamique ; la patiente n'avait pas nécessité de drogues vaso-actives.

L'échocardiographie thoracique a été réalisé au 3^{ème} jour de son admission :elle avait montré une contractilité segmentaire et globale avec absence de valvulopathie.

Le patient fut déclaré sortante au 4^{ème} jour.

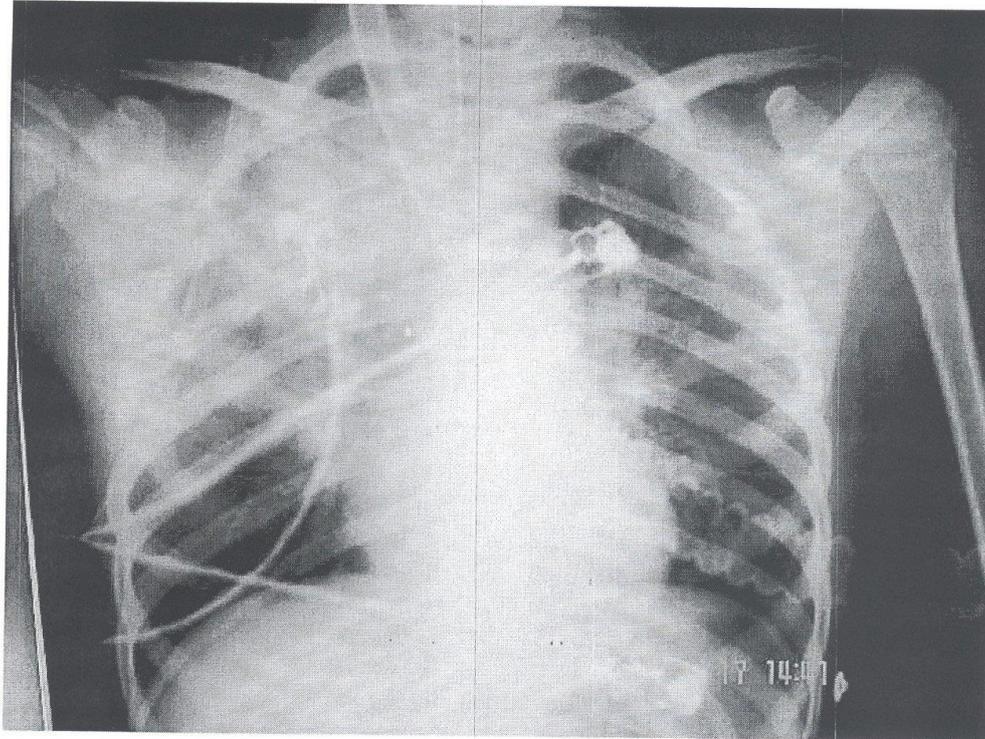


Figure 12(a)

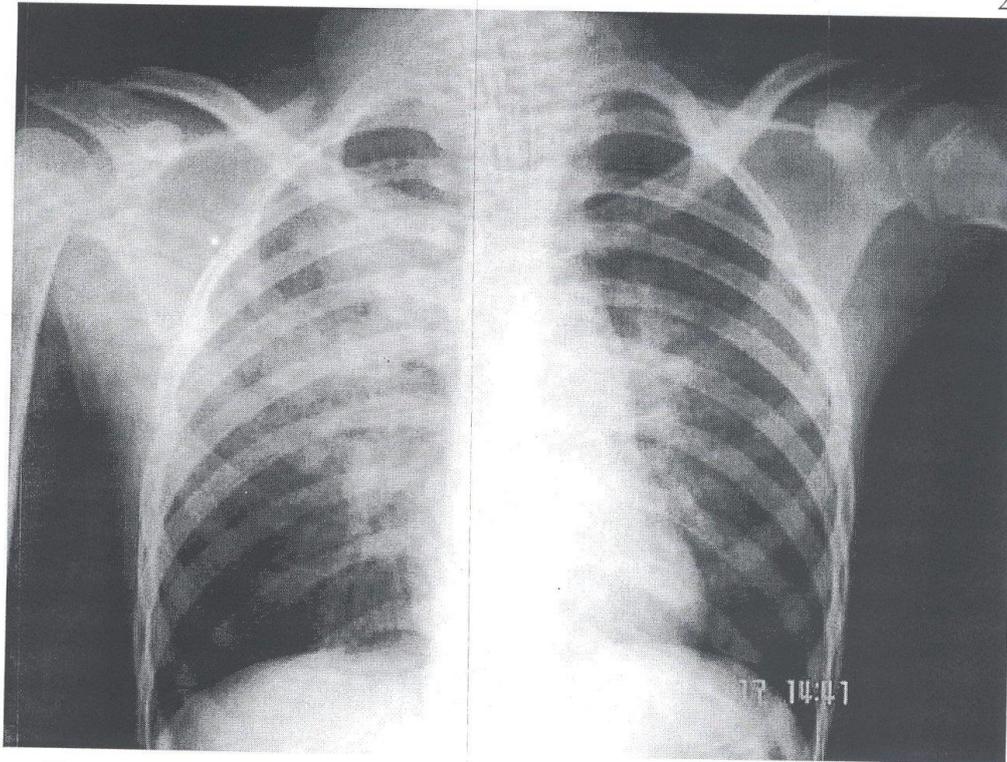


Figure 12 (b)

DISCUSSION

I. Epidémiologie et historique :

a) Historique :

L'atteinte myocardique lors de l'intoxication au CO est limitée à un nombre réduit de cas par rapport au nombre très important d'intoxications au CO rapportés dans la littérature.

Colvin rapportait en 1928 un patient avec des anomalies de l'ECG que se normalisaient ultérieurement.

Sternes illustre 10 ans plus tard, des ECG anormaux chez 22 personnes.

Anderson décrivait 7 cas avec anomalies (sus-décalage, sous-décalage du ST), avec présence de thrombus mural apical chez une personne.

Corya rapportait des anomalies sur échographie chez 5 patients avec résolution différente de chaque anomalie. [6]

b) Epidémiologie :

Même si rarement rapportée, l'atteinte myocardique est une conséquence fréquente de l'intoxication modérée ou sévère au CO. En effet, une étude américaine prospective faite sur 230 patients a montré que 37% des patients avaient des atteintes myocardiques (jugées par les taux élevés des enzymes cardiaques ou des anomalies sur l'ECG) (7). Ce type de manifestations peut échapper au diagnostic dans les départements des urgences.

L'incidence variable en fonction des séries découle certainement des critères de diagnostic et des moyens utilisés (enzymes cardiaques, ECG, Echocoeur, Scintigraphie...). Ces moyens ont une sensibilité et une spécificité différente pour l'atteinte myocardique. (8)

Dans notre série, le moyen diagnostique utilisé était le dosage des enzymes cardiospécifiques (Troponine Ic), en raison de la difficulté d'accès aux examens échocardiographiques chez les patients de réanimation souvent ventilés (3 patients

sur 5 de notre série étaient intubés et ventilés) ce qui rend leur déplacement en cardiologie délicat, et de la non disponibilité des autres examens (scintigraphie) et de l'absence de spécificité des autres examens (ECG).

Plusieurs études ont observé que l'atteinte myocardique était plus fréquente chez les patients ayant en commun un Age jeune, un taux élevé de COHB et un état de conscience altéré a l'admission. [6-9-10-11]

D'autres facteurs dits prédictifs de l'atteinte myocardique, ont été rapporté par une étude américaine : le sexe masculin et l'hypertension artérielle. [41] Les FDR de maladies cardiaques ou de maladies coronaires ont été exclus. [6-10-11]

II. Physiopathologie :

a) Role néfaste du CO:

La physiopathologie de l'atteinte myocardique est complexe et n'est pas totalement claire.

En effet, la myoglobine et la cytochrome c oxydase sont également capables de se lier au monoxyde de carbone. [12-13-14]

La vulnérabilité du myocardium à l'hypoxie et la forte liaison CO-myoglobine ainsi que sa dissociation lente, peuvent se mettre dans le compte pour expliquer la dysfonction cardiaque même a des taux modérés de CO, son apparition retardée et Sa persistance .

La grande affinité du CO pour la myoglobine et son inhibition des enzymes contenues dans la chaîne des cytochromes peut conduire A une hypoxie cellulaire généralisée qui n'épargnerait pas les cellules myocardiques. La myoglobine joue en effet un rôle important dans la diffusion de l'O₂ a l'intérieur de la cellule, le rendant disponible pour le processus oxydatif dans la mitochondrie.

D'autre part, l'inhibition de la fonction de la myoglobine est associée à une diminution de la diffusion d'O₂, de la génération d'ATP dans le muscle cardiaque et squelettique, diminuant ainsi leur contractilité respective.

En outre, Le CO est un messager endogène dans le muscle lisse vasculaire et joue le même rôle du monoxyde d'azote NO dans la régulation hémodynamique (modulation du tonus vasculaire et la pression sanguine), par activation du guanosine cyclase soluble qui induit la génération la guanosine monophosphate cyclique cGMP qui est un vasodilatateur artériolaire. Et par conséquent responsable d'une hypotension systémique sévère avec processus d'ischémie -reperfusion. [12-13-6-15]

Ce dernier mécanisme peut survenir également suite au stress oxydatif créé par le CO en restaurant la respiration intracellulaire avec production de radicaux libres. [12-13-15]

Il a été également rapporté que l'hypoxie promouvoit la dilatation du ventricule droit et l'infarctus à travers la peroxydation lipidique et l'apoptose, et que l'ischémie induit fréquemment la fibrillation ventriculaire. [16-17]

Sur le plan cellulaire :

L'affinité CO-Mg, l'inhibition des enzymes de la chaîne des cytochromes conduisent à l'hypoxie myocardique. La restauration d'une respiration intracellulaire peut causer des lésions de reperfusion par la production des radicaux libres qui concluent à l'étourdissement myocardique et à la dysfonction cardiaque. [14-47]

Les myocytes étourdis sont incapables de contribuer à la contractilité efficace mais continuent à préserver la viabilité métabolique. Ceci peut expliquer l'absence de signes électrophysiologiques et l'augmentation des enzymes d'ischémie en présence d'une dysfonction myocardique (enzymes cardiaques et ECG normaux). [12-1 5]

La restauration de la respiration cellulaire est associée a la formation des radicaux libres, contrairement a la nécrose myocardique complete, la libération diminuée de CO conduit a la restauration graduelle de la respiration intracellulaire, et donc ces mécanismes antioxydants sont suffisants pour s'opposer au développement des radicaux libres. [12-15]

Ainsi l'étourdissement est expliqué par la libération du CO relativement lente a partir des myocytes riches en myoglobine. [12]

Les lésions typiques du CO sur le coeur incluent : l'hémorragie diffuse et punctiforme, surtout au niveau des muscles papillaires et du septum (ces aspects concordent avec tout type d'anoxie tissulaire). [13-15-18 -1 9]

D'autres lésions sont observées: nécroses myocardiques focales, gonflement des fibres musculaires, perte de la striation croisée, et l'infiltration leucocytaire. [12-13-15]

On note également que la microscopie électronique sur des myocardiums étourdis a objectivé des dépôts de glycogène, et un gonflement mitochondrial expliqué par l'insuffisance d'utilisation d'O₂ par les myocytes. [12-15]

Il a été démontré également dans un étude expérimentale que l'inspiration de 100ppm de CO pendant deux heures réduit le seuil de fibrillation ventriculaire (VTF), chez des chiens avec atteinte myocardique, et ce di a l'extension de la surface de lésion myocardique a cause de l'hypoxie, de la dépression de la contractilité myocardique et de l'augmentation de l'hernie myocardique. [20]

On note également le rôle néfaste de l'inhalation chronique de CO pour le coeur induisant une insuffisance cardiaque avec infarctus myocardique par augmentation de la taille de l'infarctus et l'hypertrophie de remodelage. [21]

b) Rôle bénéfique de CO :

A coté de ces effets néfastes sur le système cardiovasculaire, certaines études contradictoires rapportent des effets bénéfiques du CO sur le myocarde .En effet,

il a été récemment démontré que le CO a un rôle dans la protection cellulaire myocardique et vasculaire contre l'inflammation.[16-22-17]

L'ischémie-reperfusion induit les lésions et la mort des cardiomyocytes à travers une surcharge en Ca^{2+} , les radicaux libres, et la dépolarisation mitochondriale. D'autre part, l'expression d'hème-oxygène nase-1 au niveau du cœur atténue les réactions inflammatoires dans les lésions d'ischémie reperfusion et protège le myocarde de l'infarctus, (L'hème-oxygénase catalyse l'étape initiale de la dégradation de l'hème en CO et biliverdine.... On distingue deux types :HO-1 qui est une enzyme inductible et ubiquitaire,HO-2 exprimée de façon constitutive, prédominant dans le système nerveux central .L'HO-1 si induit(produit dans le stress oxydatif après ischémie transitoire),peut médier la protection cellulaire contre les effets oxydants in vivo et in vitro).[16-22-17]

Cet effet se réalise à travers un blocage des canaux de Ca^{2+} type-L, par atténuation de l'apoptose médiée par TNF alpha, et IL-1 et LPS, et à travers l'inhibition de p38MAP- kinase. [17-23]

~Sur le plan vasculaire :

L'action anti apoptique du CO dépend partiellement de l'activation du Guanylate cyclase et est associée à l'inhibition de la libération du cytochrome- c par les mitochondries et à la surexpression de p 53.

La p53 interagit directement avec la mitochondrie et stimule la libération du cytochrome, et donc le CO qui l'inhibe peut prévenir l'apoptose. [16-22]

En outre, le CO dérivé de la Paroi vasculaire, qui porte les propriétés similaires au NO y compris l'activation du Guanylate cyclase est considéré comme un régulateur endogène du tonus vasculaire, par augmentation de cGMP responsable d'un relâchement des artères coronaires et des cellules musculaires lisses et donc de la vasodilatation. [16-22-17]

Le rôle du CO dans l'inhibition de l'apoptose des cellules musculaires lisses peut s'étendre à jouer un rôle critique dans la régulation de la progression des plaques, l'érosion et la thrombose (étant donné que l'apoptose est également impliquée dans la progression des plaques par développement du noyau lipidique acellulaire, et contribue à la déstabilisation et la rupture des plaques). [22]

Ces données contradictoires renforcent le fait que la physiopathologie reste complexe et pas complètement claire.

D'autres études seront nécessaires afin de mettre plus de lumière sur ce phénomène.

III. La clinique :

Les signes cliniques et les symptômes associés à l'intoxication au CO sont liés à la sévérité d'exposition.

La durée d'exposition paraît être un facteur important [24-13]: exposition au CO pendant une heure ou plus peut augmenter la morbidité,

Les effets directs sur le cœur ont été observés à un seuil de 100-180 ppm du taux de CO pendant quatre heures d'exposition. [13]

Les autres facteurs qui influencent les symptômes cardiovasculaires : la sensibilité individuelle, les demandes métaboliques tissulaires, l'anémie concurrente, et l'athérosclérose préexistante. [18]

Une étude menée sur des patients avec atteinte cardiaque a conclu que le sexe masculin, le GCS < ou égale à 14 et l'hypertension artérielle sont des facteurs prédictifs de l'atteinte myocardique, les autres facteurs y compris le taux de COHB et les facteurs de risques cardiovasculaires ont été exclus. [6]

Dans notre série l'évaluation de la gravité de l'intoxication basée sur le dosage du CO et la durée d'exposition n'a pas été possible en raison de l'impossibilité de dosage dans notre contexte et la survenue souvent dans des circonstances imprécises rendant difficile la précision de la durée d'exposition.

L'atteinte de la fonction cardiaque varie selon l'installation et la sévérité, et est souvent transitoire et réversible. [12-18-24-25-26]. La cardiotoxicité peut être cliniquement occulte et souvent non diagnostiquée à cause du manque des symptômes évidents. [27-8]. Dans notre contexte, la recherche des manifestations cardio- vasculaires n'était pas systématique et le dépistage de cette atteinte était motivée essentiellement par la survenue de la détresse respiratoire et de l'état de choc chez ces patients.

Les manifestations cardiaques incluent la tachycardie sinusale, l'arythmie, le syndrome d'ischémie myocardique ou syndrome pseudo coronaire (27) ou exacerbation des syndromes coronaires aigus. [24]

Dans notre série, les manifestations cardiovasculaires étaient dominées par

La tachycardie.....	5 cas
Etat de Choc.....	3 cas
Oedème pulmonaire.....	4 cas

Sur le plan respiratoire : l'oedème pulmonaire se manifeste dans 10-30% des cas et peut être dû soit à l'hypoxie, à l'effet direct du CO sur les membranes alvéolaires, à l'IVG (lésion myocardique), ou à l'inhalation secondaire aux troubles de conscience. [2-28-] 3-33]

Les manifestations cliniques cardiovasculaires sont non spécifiques : en effet, la rhabdomyolyse associée souvent à l'intoxication par le CO peut être responsable de la même symptomatologie avec un état de choc hypovolémique secondaire à la séquestration liquidienne avec une tachycardie réactionnelle.

Il est difficile dans ce cas de faire la différence entre un tableau de choc cardiogénique et hypovolémique. Le recours à des investigations complémentaires s'avère obligatoire :

Voie veineuse centrale avec mesure de la PVC

Echocardiographie

Recours au cathétérisme cardiaque droit

Le recours doit se faire également vers les examens biologiques afin de confirmer le diagnostic d'atteinte myocardique.

IV. La paraclinique :

a) les signes électriques :

Les anomalies de l'ECG sont fréquemment rencontrées après exposition au CO. Ces changements sont souvent transitoires mais peuvent persister pendant des jours ou des semaines. [13-15-18-27-19]. Elles sont également non spécifiques mais évocatrices.

Les signes les plus communs sont : la tachycardie sinusale[11-15-26-18-19], l'aplatissement ou l'inversion de l'onde T, et la dépression du segment ST.

Les autres signes retrouvés : la tachycardie ventriculaire et la fibrillation, le flutter auriculaire, la fibrillation auriculaire [11-15-26] les contractions auriculaires ou ventriculaires prématurées [6-18], le bloc de branches, les extrasystoles, [41 - 64]la bradycardie avec arythmie [29]en plus des signes de l'ischémie et de l'infarctus.[10-30]La tachycardie supra ventriculaire réversible peut se voir dans l'immédiat, ou après plusieurs jours même après normalisation de la fonction ventriculaire.[1 3]

Le tracé ECG de tous nos patients a mis en évidence 4 fois sur 5 une tachycardie sinusale et un cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire. Un seul patient avait présenté des signes ischémiques sous forme de sus décalage ST et des ondes T négatives.

Il a été également démontré en expérimental que le seuil de fibrillation ventriculaire devient bas après exposition au CO, [13-19-20] ceci peut être expliqué par la repolarisation hétérogène des ventricules évaluée par la dispersion du segment QT

(=la différence entre le plus long et le plus court intervalle QT), qui s'est révélée augmentée lors de l'intoxication au CO. [31]

Bien qu'il soit rapporté en littérature que l'exposition a court terme a un taux bas de CO, exacerbe l'ischémie myocardique chez les patients ayant des maladies coronaires documentées, l'effet sur l'incidence de l'arythmie est controversé : en effet, une série d'étude a montré que le CO. augmente le nombre des contractions ventriculaires prématurées chez les malades Coronaires ou porteurs d'arythmie alors que cet effet est absent chez les patients normaux.

En outre, une étude expérimentale faite sur des rats après induction des infarctus et exposition au CO pendant 1 heure a révélé une réduction de la fréquence des arythmies ventriculaires durant l'heure de l'exposition ainsi que durant la deuxième heure mais a des degrés plus bas. Cet effet est modifié par le type de l'infarctus et de la fréquence des contractions prématurées durant la période de pré-exposition. [6]

b) La radiographie du poumon -

La radiographie pulmonaire peut mettre en évidence des opacités diffuses dans les deux hémichamps, en rapport avec la congestion pulmonaire.[2-2 8-13]. Dans le contexte d'une altération neurologique, des Pneumopathies d'inhalation peuvent être révélées par la radiographie pulmonaire.

Dans 4 cas sur 5, la radiographie pulmonaire avait montré des images en faveur d'un OAP, et était normale dans le 5ème cas.

c) L'échocoeur :

Peut montrer une altération plus ou moins importante de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), avec hypokinésie globale ou segmentaire et une réduction modérée de la fonction ventriculaire droite. [15-26]

Cette dysfonction ventriculaire est réversible et peut s'améliorer dans les jours suivants l'intoxication, ou persister si un infarctus s'installe. [18-32]

Une mobilité anormale de la paroi du ventricule gauche a été également visualisée avec un prolapsus de la valve mitrale secondaire au dysfonctionnement du muscle papillaire.

Ces anomalies sont souvent rapidement réversible et la réalisation de l'examen doit être précoce pour détecter ces anomalies : dans les 4 cas de notre série, en raison de la réalisation tardive de l'échocardiographie, celle-ci était normale. [6-18]

Une étude faite sur des patients souffrant d'atteinte myocardique lors de intoxication au CO, distingue deux groupes : le premier comprend des patients jeunes avec un nombre limité de FDR cardiovasculaire, mais ayant une intoxication sévère (GCS anormal), l'échocoeur a montré une dysfonction ventriculaire globale ce qui peut être expliqué par la présence d'ischémie myocardique (myocardium étourdi). Dans le deuxième groupe, ayant un âge élevé avec des FDR cardiovasculaires, et dont 50% ont un GCS normal, l'échocoeur illustre des anomalies de la mobilité régionale de la paroi, suggérant que le CO cache les maladies coronaires sous-jacentes en créant une incompatibilité entre les demandes et les apports d'oxygène au myocarde. [6]

d) Les enzymes cardiaques

Beaucoup d'études menées sur des patients victimes d'intoxication au CO, ont objectivé des modifications dans les taux sériques des enzymes myocardiques. Leur dosage précoce peut avoir une valeur significative dans le diagnostic d'atteinte myocardique, et reste fiable s'il est réalisé au cours des jours suivants l'intoxication. La cinétique de ces enzymes est également importante, en vue de la normalisation de certaines enzymes en parallèle d'une disparition des signes d'atteinte myocardique, ou leurs persistance, en effet Le dosage des 5 enzymes ;AST,CPK ,LDH alpha-HBDH et CK-MB au bout de 24 heures suivant l'intoxication montre une

augmentation de ces taux,[19-33] leur normalisation ou persistance ont été liées respectivement à l'installation ou non d'IDM[33] mais également à la normalisation ou non du taux de COHB.[19]

Leur spécificité est discutable selon les signes cliniques et les autres organes atteints. La majorité des auteurs s'accordent à classer la Troponine comme le marqueur le plus spécifique de l'origine cardiaque, [34-36-35-30] ceci a été bien démontré dans une étude faite sur des cadavres des victimes d'intoxication au Co, où le taux de Troponine a été élevé dans le sang cardiaque et péricardique, avec une corrélation étroite avec les lésions histologiques de cardiomyolyse diffuse. [35]

L'augmentation des autres enzymes a été bien objectivée dans le rhabdomyolyse suite à l'intoxication au CO, accompagnée ou non de l'atteinte myocardique. [8-33-30-37]

En effet, une étude chinoise rétrospective menée sur 280 patients a montré que le taux de CK indique plutôt l'atteinte du muscle strié malgré la présence d'atteinte myocardique (anomalies de l'ECG ou taux élevé de troponine) .[29-30]

D'autres études se sont intéressées à étudier la relation des anomalies des enzymes avec la sévérité de l'intoxication : pas de relation linéaire entre CPK et CO. [37]

Dans notre série, en raison de difficulté technique, le diagnostic d'atteinte myocardique a été retenu sur le dosage du taux de troponine Ic après suspicion clinique, radiologique et électrique.

Le taux de CPK MB n'étant pas fiable en raison d'une rhabdomyolyse constante avec augmentation plus importante du taux de CPK

e) Scintigraphie :

Les résultats de la scintigraphie par perfusion myocardique (^{99m}Tc-MIBI SPECT) par rapport à l'évaluation clinique, l'ECG et les facteurs biochimiques de la nécrose, ont donné une valeur significative 4 cet examen dans l'évaluation de l'atteinte

myocardique lors de l'intoxication au CO.[38-39].En effet les troubles de conduction ont été détectés plutôt chez les patients qualifiés avoir des modifications sur la scintigraphie supérieure au premier degrés,alors que les signes d'ischémie myocardique ont été plus fréquent chez les patients ayant les modifications les plus pathologiques sur la scintigraphie.[1 1]

Les images obtenues par cette technique évaluent les localisations et l'extension de la lésion, ce qui rend cette technique plus sensible que les autres méthodes utilisées dans l'évaluation de la toxicité cardiaque. [1 2-38]

Malgré sa sensibilité, cet examen n'est pas nécessaire chez la population sans facteurs de risque cardiovasculaire, ou si l'ECG et les biomarqueurs cardiaques sont normaux. [11]

f) Dosage du peptide natriurétique type B :-BNP

C'est un marqueur sensible pour identifier la dysfonction cardiaque. Il existe une corrélation négative significative entre le taux de BNP et la dysfonction du ventricule gauche. [30]

V. L'évolution et pronostic:

L'évolution des patients ayant des complications cardiovasculaires est variable.

Plusieurs études ont montré une réversibilité des symptômes et une stabilisation hémodynamique après ressuscitation. [12-13-15-18-19]

L'évolution favorable a été marquée sur la fonction ventriculaire gauche après insuffisance aiguë, jugée par la stabilisation hémodynamique par les drogues inotropes positives, et la fraction d'éjection ventriculaire estimée par l'échocoeur de contrôle. [15-24-26]

Les anomalies de conduction intraventriculaire disparaissent également après réanimation. [24-26]

Le délai dans lequel s'améliore la fonction cardiaque est estimé entre une semaine et un mois. [15-27]

D'autres études ont rapporté des cas de transplantation cardiaque réussie de cœur s de patients décédés par intoxication au CO avec une bonne évolution au long terme, ceci peut élargir les critères de sélection des cœur s a transplanter. [18-1 9]

A l'inverse, l'atteinte myocardique est considérée comme un prédicateur de mortalité au long cours des patients victimes d'intoxication au CO, estimée modérée a sévère. [6-9] En effet , la gravité de l'atteinte cardiaque a été jugée par le taux considérable de la mortalité : 38% de mortalité chez 85 patients avec atteinte myocardique en comparaison avec 15% chez 145 patients sans atteinte myocardique. [9]

Quant aux patients qui survivent après l'intoxication sans amélioration de la dysfonction ventriculaire gauche, ou ayant des maladies coronaires sous jacentes ou des facteurs de risque de maladies coronaires, il est souhaitable de les confier au cardiologue pour une évaluation supplémentaire incluant l'angiographie et la revascularisation. [9]

VI. Traitement :

L'oxygénothérapie hyperbare est généralement acceptée comme traitement de l'intoxication au CO jugée modérée A sévère, les indications selon le consensus américain incluent le coma, toute perte de conscience, le taux de COHB > 40%, les signes d'ischémie cardiaque, l'arythmie, ou toute histoire de maladie coronaire avec COHB > 20%. [6]

La conférence européenne avait restreint les indications aux formes comateuses, chez l'enfant et la femme enceinte [2-5]

Des études limitées existent en ce qui concerne l'amélioration dans des cas d'atteinte myocardique soumis sous l'oxygénothérapie hyperbare ainsi que leurs préventions par ce traitement spécifique. [9]

En expérimental, chez des chiens, mis sous OHB avec ou sans thrombolytiques, on a remarqué une limitation de l'infarctus suite à une occlusion des artères coronaires, cet effet bénéfique paraît être dépendant du temps écoulé pour l'utilisation du traitement 'plus le traitement est précoce, plus le résultat est meilleur.[6]

Par contre, d'autres recherches n'ont trouvé aucun bénéfice dans la limitation de l'infarctus ou dans l'amélioration du pic de CK ou de la fraction d'éjection si utilisation de l'OHB. [6]

SUGGESTIONS :

A la lumière des données de la littérature et des observations rapportées dans ce travail, nous jugeons très utiles de faire certaines propositions afin d'améliorer le diagnostic et surtout le pronostic de ce type d'intoxication.

Devant une intoxication au CO, la réalisation de dosage de Troponine Ic doit être systématique en raison de l'absence de spécificité des signes cliniques, électriques et radiologiques. Ce dosage systématique va 'permettre d'établir avec précision la prévalence de l'atteinte myocardique dans le cadre de l'intoxication au CO.

La découverte d'une atteinte myocardique dans le cadre de l'intoxication au CO doit, en raison de la gravité du tableau initial et de l'évolution incertaine représenter une indication à l'oxygénothérapie hyperbare. Dans ce cadre le consensus américain doit être à notre avis appliqué.

CONCLUSION :

L'intoxication au monoxyde de carbone demeure la cause la plus importante de morbidité et de mortalité par intoxication dans le monde .Ses sources multiples, les conditions imprévues dans lesquelles s'installe ainsi que ses signes inappropriés, variables et multiples font de ce type d'intoxication un véritable problème dans le diagnostic et la prise en charge:

Le danger du monoxyde de carbone réside d'une part, dans l'importance des organes atteints(SNC,système cardiovasculaire,appareil respiratoire), mais également dans l'inapparence cliniques des signes notamment cardiaques .

Ce travail confronté aux données de la littérature met le point sur la fréquence de l'atteinte myocardique dans le cadre d'intoxication au monoxyde de carbone.

Devant la gravité de l'atteinte cardiaque, un dépistage systématique par le dosage de la troponine Ic et le recours a l'oxygénothérapie sont nécessaires.

L'amélioration du pronostic passe par:

-Une campagne de sensibilisation menée au. cours de la période hivernale et axée sur le danger du CO.

-L'entretien régulier des appareils de chauffage.

-La disponibilité précoce de l'oxygénothérapie hyperbare dans les différentes régions du royaume.

Enfin, l'effet du CO sur le système cardiovasculaire n'étant pas encore clairement élucidé, a besoin d'autres études expérimentales et cliniques pour pouvoir trancher entre effets bénéfiques et néfastes.

RESUME:

L'intoxication au monoxyde de carbone constitue un véritable fléau dans le cadre des urgences médicales par intoxication sur l'échelle nationale et mondiale .La variabilité et l'absence de spécificité de ses signes ainsi que leur évolution dans le temps mettent en valeur la nécessité de l'évoquer devant tout symptôme neurologique ou cardiorespiratoire,sans négliger les signes banals .Le diagnostic repose essentiellement sur le dosage du monoxyde de carbone ,les signes cliniques de gravité variable et des examens paracliniques.

Le traitement repose essentiellement sur l'oxygénothérapie avec ses deux volets normobare et hyperbare qui ont influencé le pronostic.

Dans notre étude,on a essayé de rapporter les manifestations cardiorespiratoires au cours de l'intoxication au CO .

Ce type d'atteinte n'est pas négligeable en vue de son incidence considérable rapportée par la littérature .Les mécanismes physiopathologiques restent encore non Claires, se résumant dans l'effet de l'hypoxie et l'effet direct du CO sur le coeur et les vaisseaux. Les signes cliniques se présentent sous forme de tachycardie,de tableau de choc ou de infarctus myocardique. L'examen paraclinique clé est la troponine Ic vu sa haute spécificité et sensibilité et sa disponibilité dans notre contexte,en regard de l'absence de spécificité de certains examens (ECG, Echocoeur) ou la non disponibilité d'autres (scintigraphie).

Le pronostic est mauvais illustré par le taux élevé e mortalité chez les patients atteints. L'oxygénothérapie trouve son indication dans l'amélioration des signes et le pronostic,bien qu'elle nécessite encore des études plus avancées.

BIBLIOGRAPHIE :

1-Ilvan Blumenthal. CO poisoning. Journal of the royal society of medicine 2001; 94:270-272.

2-S-Y.Donati,M.Gainnier, O.Chibane-Donati. Intoxication au CO.EMC 2005 :36-986-A-10.

3-Editorials. HBO in co poisoning .BMJ 23 October 1999; 319:1083-1084.

4-A. Ernest, J. D.Zibrak. CO poisoning .NEJM: The new England journal of medicine 1999:340(16); 1290.

5-S. Doherty. History, pathophysiology, clinical presentation and role of HBO in acute co poisoning .Emergency medicine: march 2000:12; 55.

6-D. Sartan, C. R. Henry, Cardiovascular manifestations of moderate to severe co poisoning. JACC 2005: journal of the American college of cardiology; 45:1513-1516:

7-I. k. weaver, R. O. hopkins. Hyperbaric Oxygen for Acute Carbon Monoxide Poisoning.NEJM October 3,2002;347:1057 1067.

8-Research forums abstracts.Occult Myocardial Injury in Severe Carbon Monoxide Poisoning .October 1999, 2 34:4 Annals of emergency of medicine.

9-Henry CR, Satran D. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. JAMA. 2006 Jan 25; 295(4):398-402. :

10-Aslan S, Uzkeser M. The evaluation of myocardial damage in 83 young adults with carbon monoxide poisoning in the East Anatolia region in Turkey. Hum Exp Toxicol. 2006 Aug; 25(8):439-46.

11-Hubalewska-Hola A, Pach D. Clinical and scintigraphic (99mTc-MIBI SPECT)

heart evaluation in young acutely carbon monoxide poisoned patients. *Przegl Lek.* 2003;60(4):226-32.

12-Y. Yanir, A. Abrahamitch. Cardiogenic shock complicating acute CO poisoning despite neurologic and metabolic recovery. *Annals of emergency medicine* octobre 2002;40(4):420-424.

13-M. Grant, B. Clay. Accidental Carbon Monoxide Poisoning With Severe Cardiorespiratory Compromise in 2 Children. *American Journal of Critical Care.* 2002;11: 128-131.

14-R M Leach, P J Rees. ABC of oxygen:Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998 October 24;317(7166):1140-1143.

15-D. Zahger, O. Slutsky. Severe Reversible Left Ventricular Dysfunction Induced by carbon monoxide intoxication. *American JOURNAL of emergency medicine*, October 2002 :20(6).

16-C. Csonka, E. Varga. Heme oxygenase and cardiac function in ischemic/reperfused rat hearts *Free Radical -Biology and Medicine* July 1999 :27 (1-2): 119-126.

17-K. Uemura, S. Adachi-Akahane. Carbon monoxide protects cardiomyogenic cells against ischemic death through L-type Ca²⁺ channel inhibition -*Biochemical and Biophysical Research Communications* , 26 August 2005; 334(2): 661-668.

18-M. J. Bentley, J. C. Mullen. Successful cardiac transplantation with methanol or carbon monoxidepoisoned donors. *The Annals of Thoracic Surgery* , April 2001 , 1194 1197.

19-J. R Roberts, M. Bain. Successful Heart Transplantation From a Victim of Carbon Monoxide Poisoning. *Annals of Emergency Medicine* , November 1995 ;26(5), 652-655.

20-W.S. Aronow, E.A. Stemmer. Carbon monoxide and ventricular fibrillation threshold in dogs with acute myocardial injury, *American Heart Journal* June, 1978;95(6).

- 21-A. Mirza, V. Eder. CO Inhalation at Dose Corresponding to Tobacco Smoke Worsens Cardiac Remodeling after Experimental Myocardial Infarction in Rats. *Toxicological Sciences* 2005 85(2):976-982.
- 22- Xiao-ming L, Gary B. Chapman. Carbon monoxide inhibits apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Cardiovascular Research* 1 August 2002 ;:55, (2): 396-405.
- 23- H. Fujimoto; M. Ohno. Carbon Monoxide Protects Against Cardiac Ischemia—Reperfusion Injury In Vivo via MAPK and Akt—eNOS Pathways .*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. American Heart Association, Inc.. 2004;24:1848
- 24- A. P Webber. Recurrent cardiac failure of environmental origin *J R Soc Med* 2003;96:458-459.
- 25- Dzielski T, Wierzbicka-Chmiel J, Chmiel A. Acute myocardial ischemia after carbon monoxide exposure: a case report. *Pol Merkur Lekarski*. June 2006;20(1 20):696-7.
- 26- D. L. Chamberland, B. D. Wilson. Transient cardiac dysfunction in acute carbon monoxide poisoning .*The American Journal of Medicine*, 15 October 2004;117(8): 623-625.
- 27- Gandini C, Castoldi AF. Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001; 39(1):45-51
- 28- J.C Raphael, M.C. Jars-Guinestre and P. Gajdos. Intoxication aiguë par le monoxyde de carbone .*Réanimation Urgences* , 1992 ; 1(5): 723-735.
- 29- Zhang JG, Zhang HR. Outcome of patients experiencing cardiac arrest with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med*. 2001 Jul;38(1):36-41.
- 30- Wang HT, Xu XX, Li YP. Striated muscular injury and myocardial injury caused by acute carbon monoxide poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. December 2005;23(6):435-7.
- 31- C.S.A. Macmillan, J.A.W. Wildsmith, W.F.D. Hamilton. Reversible increase in QT dispersion during CO poisoning. *Acta anesthesiologica scandinavica* march 2006:45;

306.

32- N. Kalay, I. Ozdogru. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide Poisoning .The American Journal of Cardiology,1 February 2007; 99(3), Pages: 322-324.

33- Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. Changes of myocardial enzymes in patients with acute carbon monoxide poisoning 2003 Feb;21(1):51-3.

34- Wocka-Marek T, Klopotoski J. The usefulness of troponin | in the diagnosis of cardiac damage in acute carbon monoxide poisoning.Med Pr. 2002;53(2):119-23.

35- B.Zhu, T. Ishikawa. Postmortem cardiac troponin T levels in the blood and pericardial fluid. Part 1. Analysis with special regard to traumatic causes of death.Legal Medicine March 2006 ;8 (2) : 86-93.

36- A. Moubarik, M. M. Mikou and R. Soulaymani .Prospective study on the intoxications in carbon monoxide in Fes City-Winter 97/98 Toxicology Letters , July 1998; 95, Supplement 1: 80-81.

37- Shapiro AB, Maturen A. Carbon monoxide and myonecrosis: a prospective study. Vet Hum Toxicol. April 1989;31(2):136-7.

38- Pach J, Hubalewska-Hola A. Usefulness of rest and forced perfusion scintigraphy (SPECT) to evaluate cardiotoxicity in acute carbon monoxide poisoning. Przegl Lek. 2001;58(4):297- 300.

39 Aslan S, Uzkeser M, Seven B. The evaluation of myocardial damage in 83 young adults with carbon monoxide poisoning in the East Anatolia region in Turkey. Hum Exp Toxicol. 2006 Aug; 25(8):439-46.