

SITES WEB :
www.ctq.qc.ca
www.inspq.qc.ca

Bulletin d'Information Toxicologique

Publication de la Direction de la toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec

TOXICOLOGIE CLINIQUE

EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE ET INTOXICATION AU MONOXYDE DE CARBONE

IMPORTANCE DU PROBLÈME

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz sans odeur et sans propriétés irritatives, ce qui permet l'inhalation de concentrations importantes et potentiellement létales sans symptômes avertisseurs pour la victime.

L'intoxication par le CO représente chaque année une des principales causes de mortalité par intoxication dans les pays industrialisés; 1000 à 2000 décès par année sont reliés au monoxyde de carbone aux États-Unis. La fréquence des intoxications non létales au CO est probablement beaucoup plus importante, mais difficile à évaluer avec précision en raison de la nature non spécifique des symptômes et signes cliniques de l'intoxication. Il est ainsi estimé que chaque année aux États-Unis, plus de 42 000 visites dans les urgences sont reliées à des intoxications au CO avec un taux annuel de visite à l'urgence pour intoxication au CO de 16,5 par 100 000 habitants (1).

Étant donné l'usage universel des sources d'énergie fossile dans notre société moderne, tous les individus sont potentiellement à risque d'être exposés. Le risque d'intoxication semble supérieur dans les pays de latitude Nord avec une fréquence supérieure

pendant les mois d'hiver, mais de nombreux cas d'intoxication au CO surviennent chaque année dans tous les pays industrialisés. Par exemple, Duenas-Laita *et al.* (2) ont démontré que l'intoxication au CO est une entité clinique fréquente et souvent non diagnostiquée en Espagne. Les auteurs ont identifié que l'utilisation de chauffe-eau et d'unités de chauffage fonctionnant au propane était responsable de 53 % des expositions rapportées.

SOURCES D'EXPOSITION

Le monoxyde de carbone est produit suite à la combustion incomplète de matériel organique et la quantité produite dépend de plusieurs facteurs telles l'efficacité de la combustion, la disponibilité d'oxygène lors de la combustion et la présence d'impuretés dans le matériel. Même si du CO est produit de façon naturelle à la surface de la terre, les concentrations qui en résultent ne mettent pas en danger la santé publique et ce sont les sources anthropogéniques qui causent les effets dangereux.

Les expositions au CO dans des lieux fermés sont responsables de la très grande majorité des expositions potentiellement dangereuses. Les gaz d'échappement des

véhicules moteurs sont une des sources les plus importantes de CO par combustion d'hydrocarbures aliphatiques.

Les individus peuvent être exposés de façon significative lorsqu'un moteur fonctionne dans un lieu clos comme un garage ou encore en cas de défectuosité du système d'échappement du véhicule. De plus, des cas d'exposition ont été identifiés lorsque des enfants prenaient place à l'arrière de camions à boîte ouverte (3). Des concentrations importantes de CO peuvent être rapidement atteintes de façon transitoire dans les garages et les tunnels semi-ouverts. L'utilisation inappropriée de systèmes de chauffage représente également une des causes principales d'exposition au monoxyde de carbone.

L'intoxication au monoxyde de carbone constitue une des principales causes de décès suite à l'inhalation de fumée lors d'un incendie (4).

Différents types d'équipements au propane sont responsables d'un certain nombre d'expositions au monoxyde de carbone : chariots élévateurs, chauffe-eau, plaques chauffantes, chauffeuses portatives, tondeuses, pompes. Le risque d'intoxication est supérieur lorsque l'équipement utilisé est défectueux, mal entretenu ou lorsque l'équipement est utilisé dans un endroit clos ou mal ventilé. Les quantités de CO émises par un moteur dépendent de certaines variables : le type de combustible utilisé, la conception du moteur et ses conditions d'opération ainsi que la qualité du mélange combustible/air. Certaines activités de loisir sont porteuses d'un risque potentiel d'exposition significative au CO : équipements de chauffage, de cuisine ou de camping fonctionnant au propane, véhicules motorisés utilisés dans tout endroit clos.

Le métabolisme endogène de certains xénobiotiques peut également mener à la production de CO comme métabolite : chlorure de méthylène, dibromométhane, diiodométhane et bromochlorométhane. Il est important de noter que le chlorure de méthylène peut être absorbé par les voies pulmonaire et cutanée de façon significative.

Enfin, la cigarette constitue une source importante d'exposition au CO pour la population. La quantité de CO absorbée par l'usage de la cigarette dépend de certains facteurs, comme par exemple la fréquence et l'intensité des inhalations. La concentration en CO est d'environ 4,5 % (45 000 ppm) dans la fumée de cigarette et résultera chez le fumeur en une carboxyhémoglobémie de 3 à 8 %, bien que des niveaux de l'ordre de 15 % aient déjà été rapportés (5).

PHYSIOPATHOLOGIE

L'intoxication au monoxyde de carbone cause des lésions principalement au niveau des systèmes cardiovasculaire et neurologique et sa physiopathologie est relativement complexe. L'intoxication au monoxyde de carbone se caractérise en premier lieu par une hypoxie tissulaire. Il est bien connu que le monoxyde de carbone se lie de façon compétitive à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine, une hémoglobine anormale qui ne peut servir au transport de l'oxygène. L'affinité du monoxyde de carbone pour l'hémoglobine est de 200 à 250 fois plus importante que celle de l'oxygène et le ratio carboxyhémoglobine/oxyhémoglobine sera proportionnel au ratio des pressions partielles de monoxyde de carbone/oxygène (6).

Le monoxyde de carbone entraîne également un déplacement vers la gauche et une modification de la forme de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine,

ce qui contribue encore plus à limiter la libération d'oxygène au niveau tissulaire (7). L'hypoxie cellulaire résultant de la formation de carboxyhémoglobine aura comme effet néfaste une augmentation réflexe de la ventilation-minute, ce qui augmentera l'absorption pulmonaire du monoxyde de carbone dans le contexte d'une exposition persistante.

La liaison du monoxyde de carbone à l'hémoglobine avec hypoxie tissulaire secondaire ne constitue cependant pas le seul mécanisme physiopathologique impliqué dans l'intoxication au CO et le stress hypoxique ne peut à lui seul expliquer le développement de l'atteinte neurologique. À cet effet, il ne semble pas exister de corrélation directe entre le degré de l'atteinte neurologique et le niveau de carboxyhémoglobine mesuré à l'admission. De plus, la transfusion chez l'animal de sang saturé en carboxyhémoglobine ne permet pas, en l'absence de CO libre, de reproduire la symptomatologie clinique.

Il semble que le monoxyde de carbone puisse également agir comme toxine intracellulaire. Il est estimé qu'environ 15 % du monoxyde de carbone absorbé sera lié à des protéines extravasculaires. Le monoxyde de carbone se lie à la myoglobine cardiaque et musculo-squelettique à partir de niveaux de carboxyhémoglobine de l'ordre de 2 % (8) et pourrait avoir pour effet d'altérer la captation d'oxygène ainsi que réduire l'efficacité de la phosphorylation oxydative au niveau myocardique.

Le monoxyde de carbone peut également se lier au cytochrome oxydase (cytochrome a3) qui représente l'enzyme finale de la chaîne de transport d'électrons au niveau mitochondrial. Cette liaison aura comme conséquence une altération dans la production d'ATP et

une acidose intracellulaire. L'altération persistante du métabolisme intracellulaire après cessation de l'exposition pourrait être explicable par la liaison du monoxyde de carbone au cytochrome oxydase. Une inhibition du cytochrome oxydase mitochondrial persistant pendant plusieurs jours a été démontrée chez l'humain suite à une exposition au monoxyde de carbone produisant des niveaux de carboxyhémoglobine de l'ordre de 11 à 22 % (9).

L'exposition au monoxyde de carbone peut conduire à la formation de molécules oxydantes réactives pouvant induire une peroxydation lipidique et une variété de lésions au niveau du système nerveux central. Thom *et al.* (10) ont démontré expérimentalement chez l'animal que des concentrations de l'ordre de 50 ppm sur une période de 60 min peuvent initier un processus de stress oxydatif au niveau de l'endothélium vasculaire.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques rencontrés au cours d'une intoxication au CO sont similaires à des lésions de reperfusion post-ischémiques. Chez les patients intoxiqués au CO, il existe une corrélation positive qui peut être démontrée de façon expérimentale entre la dysfonction mitochondriale induite par l'exposition au CO et l'importance de la peroxydation lipidique (11).

L'exposition au monoxyde de carbone provoque une libération d'oxyde nitrique (NO) à partir des plaquettes et des cellules endothéliales vasculaires avec augmentation importante du NO dans les tissus vasculaires et périvasculaires (12). Le NO est un médiateur physiologique majeur et un radical libre de très courte durée de vie qui possède un potentiel cytotoxique. L'effet cytotoxique du NO peut être en partie associé à la production de peroxydation lipidique, un oxydant

majeur généré par la réaction entre le NO et l'ion superoxyde.

Il semble que des radicaux libres oxygénés du type superoxyde soient produits dans le contexte d'une exposition au monoxyde de carbone par dysfonction mitochondriale induite par le stress hypoxique (13). Le peroxydation produit pourra alors se lier aux protéines des tissus pour produire les lésions neurohistologiques typiques vasculaires et périvasculaires associées à l'intoxication au CO. Le stress oxydatif aura comme conséquence une augmentation de la perméabilité capillaire au niveau neurologique ainsi qu'une augmentation de l'adhérence des leucocytes polymorphonucléaires au niveau de l'endothélium altéré. L'adhérence des leucocytes à l'endothélium vasculaire cérébral pourra contribuer à une diminution de la perfusion cérébrale et à l'initiation du processus de peroxydation lipidique.

Il a été démontré expérimentalement que l'oxygénothérapie hyperbare peut prévenir l'adhérence des leucocytes à l'endothélium chez un modèle animal d'exposition au monoxyde de carbone (14). Il semble donc probable que les lésions tissulaires neurologiques associées à l'intoxication au monoxyde de carbone soient d'origine vasculaire.

Il semble également plausible que la réponse cardiovasculaire à l'intoxication au monoxyde de carbone soit déterminante dans l'importance des lésions neurologiques ultérieures. L'exposition au monoxyde de carbone est associée à une dépression myocardique explicable en partie par le stress hypoxique, par liaison du CO avec le cytochrome a3 au niveau mitochondrial et par liaison avec la myoglobine au niveau myocardique. La liaison avec la myoglobine pourrait jouer un rôle majeur dans la dépression myocardique associée à une intoxication

au CO étant donné le rôle important que possède la myoglobine pour la diffusion intracellulaire de l'oxygène. Le blocage de la fonction de la myoglobine est associé à une diminution de la captation de l'oxygène et de la production d'ATP au niveau du muscle cardiaque (15).

La dépression myocardique combinée avec une vasodilatation périphérique secondaire à l'augmentation des concentrations de NO au niveau de l'endothélium vasculaire pourra avoir comme conséquence une hypotension artérielle avec une réduction de la perfusion cérébrale pouvant conduire à une perte de conscience et subséquemment à des lésions ischémiques de reperfusion au niveau cérébral. Une perte de conscience transitoire est généralement considérée comme un facteur de mauvais pronostic dans le contexte d'une intoxication au monoxyde de carbone. Les effets toxiques possibles du CO au niveau cardiaque comprennent : flutter, fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, ischémie myocardique.

EFFETS CLINIQUES DE L'INTOXICATION AIGUË

Les manifestations cliniques d'une exposition aiguë au monoxyde de carbone sont multiples et non spécifiques. Le diagnostic sera donc souvent difficile à établir et un haut niveau de suspicion devra être maintenu en tout temps. À cet effet, la présence de plus d'une personne atteinte dans un même lieu physique, de symptômes non spécifiques devrait faire songer à une intoxication au CO.

La symptomatologie pourra survenir suite à une exposition à faible niveau sur une période de temps prolongée ou encore suite à une exposition importante sur une courte période. Dans les deux cas, des séquelles neurologiques pourront survenir. Il semble donc que la sévérité

de l'intoxication au monoxyde de carbone dépendra de plusieurs facteurs : la concentration ambiante en monoxyde de carbone, la durée de l'exposition, la susceptibilité de l'individu aux effets du CO et également l'état de santé général de l'individu exposé. Malheureusement, aucun marqueur fiable de sévérité de l'intoxication au CO n'a pu être identifié à ce jour, même si la survenue d'une perte de conscience au cours de l'exposition est parfois proposée comme indicateur de sévérité sur la base d'un certain nombre de cas décrits dans la littérature. À cet effet, il n'existe pas de corrélation fiable entre la sévérité de l'intoxication et le niveau sanguin de carboxyhémoglobine (COHb) mesuré à l'admission (16).

Certains états physiologiques ou pathologiques devraient être considérés comme prédisposant à une intoxication sévère ou à des complications : pathologies cardiaque et pulmonaire préexistantes, grossesse, exercice physique important dans un milieu clos contenant du CO.

Les effets toxiques aigus du CO sont principalement de nature neurologique et cardiovasculaire. Les symptômes d'ordre général sont fréquents : céphalées, nausées, vomissements, faiblesse généralisée. Étant donné que l'intoxication au CO survient fréquemment pendant la saison hivernale, il est très fréquent que le diagnostic initial soit, de façon erronée, celui d'une infection virale. Il a été observé qu'une exposition au monoxyde de carbone pourrait être la cause de 5 à 19 % des cas de céphalées d'origine indéterminée dans les services d'urgence (17). Les manifestations cliniques de nature cardiovasculaire sont également importantes : douleurs thoraciques, tachypnée, tachycardie, hypotension avec syncope, convulsions, œdème pulmonaire, arythmie cardiaque et arrêt cardiaque.

Les manifestations cliniques neurologiques possibles sont multiples : ataxie, étourdissements, troubles de la mémoire, diminution de la concentration, convulsions, coma. Les autres manifestations cliniques importantes sont : acidose métabolique, hémorragies rétinienne.

Le diagnostic d'intoxication au monoxyde de carbone devra être évoqué dans le contexte d'une exposition identifiable en présence de manifestations cliniques caractéristiques. Même si elle ne constitue pas un marqueur fiable de sévérité de l'exposition, une élévation significative de la COHb chez un non-fumeur sera utile en confirmant la suspicion clinique d'une exposition.

Souvent, la symptomatologie clinique pourra être confondue avec certaines conditions cliniques courantes : infection des voies respiratoires supérieures, intoxication alimentaire, accident cérébrovasculaire, désordres psychiatriques, migraine, ischémie myocardique.

TOXICOCINÉTIQUE DU MONOXYDE DE CARBONE

La quantité totale de monoxyde de carbone absorbé par voie respiratoire sera proportionnelle à la concentration ambiante en CO, à la ventilation-minute de l'individu exposé et à la durée de l'exposition. L'élimination du CO se fait principalement par voie pulmonaire sous forme inchangée et le taux d'élimination du monoxyde de carbone est en relation directe avec la pression partielle en oxygène de l'air inspiré.

Dans les études expérimentales chez l'humain respirant de l'air avec une pression partielle en oxygène normale, la demi-vie d'élimination du CO est en moyenne de 320 minutes, allant de 128 à 409 minutes (18). Lors de l'inhalation d'oxygène à 100 %, la demi-vie d'élimi-

nation diminue mais il existe des différences notables entre les études expérimentales en ce qui concerne la valeur de la demi-vie d'élimination. Les valeurs suivantes peuvent être retrouvées dans la littérature :

- 47 min – Pace (19)
- 80 min – Peterson (18)
- 131 min – Myers (20)
- 126 min – Peirce (21)
- 72 min – Weaver (22)

De façon similaire, la demi-vie d'élimination du CO diminue avec l'administration d'oxygène hyperbare mais les valeurs numériques retrouvées varient :

- 23 min à 3 atm – Peterson (18)
- 27 min à 1,58 atm – Jay (23)
- 22 min à 2,5 atm – Pace (19)

Dans une étude rétrospective récente, Weaver *et al.* (24) ont démontré une demi-vie d'élimination de 74 ± 25 min chez 93 patients intoxiqués. La demi-vie d'élimination n'était influencée que par la pression partielle d'O₂ dans le sang artériel (PaO₂) et les autres variables cliniques n'avaient aucune influence : âge, sexe, atteinte pulmonaire par inhalation, perte de conscience, tabagisme, degré d'acidose métabolique, carboxyhémoglobine initiale. L'élimination du CO est souvent décrite comme un phénomène exponentiel simple (linéaire sur une échelle logarithmique) sans égard à la durée d'exposition.

Dans un modèle expérimental animal, Shimazu *et al.* (25) ont démontré que l'élimination du CO suivait un processus biphasique compatible avec un modèle à deux compartiments. Suite à une exposition de courte durée, il se produisait initialement une diminution rapide de la concentration de COHb avec une demi-vie de 5,7 min suivie d'une phase plus lente avec une demi-vie de 103 min.

Suite à une exposition prolongée, le modèle biphasique était toujours valable mais avec des différences moins prononcées entre les deux phases, avec des demi-vies de 21,5 min pour la phase rapide et de 118 min pour la phase lente. Ce modèle suggère une distribution du CO entre deux compartiments avec des constantes d'équilibration différentes. Ces deux compartiments sont possiblement, d'une part, un compartiment intravasculaire avec le CO lié à l'hémoglobine et, d'autre part, un compartiment extravasculaire avec le CO intracellulaire lié au cytochrome et à la myoglobine.

TOXICITÉ NEUROLOGIQUE À LONG TERME

Il est bien connu qu'une exposition significative au monoxyde de carbone peut entraîner des séquelles neurologiques qui pourront persister pendant une période de temps plus ou moins prolongée. Ces effets neurotoxiques prolongés du monoxyde de carbone pourront être classifiés en deux catégories : toxicité persistante, lorsque la neurotoxicité est présente dès le départ suite à l'exposition, ou encore toxicité retardée, lorsque les effets toxiques apparaissent après une certaine période de latence dont la durée peut varier de 2 à 40 jours.

Les effets toxiques neurologiques observés sont divers et non spécifiques : apathie, troubles de la mémoire, dépression, anxiété, ataxie, apraxie, agnosie, déficits moteurs focaux, syndrome parkinsonien, changements de personnalité, psychose, démence, neuropathie périphérique.

Ces effets toxiques peuvent persister pendant plusieurs semaines et vont s'atténuer dans un certain nombre de cas mais des séquelles permanentes sont également possibles.

L'incidence des séquelles neurologiques persistantes ou retardées varie de 3 à 44 % selon les études consultées. Cette variation reflète en partie des différences en ce qui concerne le niveau d'exposition au CO.

De plus, ces effets neurotoxiques sont souvent subtils et, de par leur nature non spécifique, ne pourront être mis en évidence que par une évaluation neurologique complète à l'aide de tests psychométriques. Il est bien établi que les tests neuropsychologiques peuvent établir de façon fiable la différence entre un groupe exposé au CO et un groupe contrôle non exposé (26). Ces tests peuvent détecter, chez les individus exposés au CO, des anomalies de différentes fonctions cérébrales supérieures : attention, concentration, fonctions motrices fines, résolution de problèmes, fonctions cognitives. Les symptômes neuropsychologiques de nature affective sont fréquents et peuvent persister jusqu'à une année après l'exposition (27).

L'histoire naturelle des séquelles neurologiques retardées est mal connue; cependant, il est estimé que dans les cas d'intensité légère, la grande majorité vont récupérer en deux mois et que, dans les cas les plus sévères, environ 75 % récupéreront en un an. Il n'existe aucune variable clinique ou paraclinique permettant de prédire de façon fiable quels patients seront susceptibles de développer ces complications, bien qu'il soit suggéré que les séquelles neurologiques retardées soient associées à une durée d'exposition prolongée au CO ainsi qu'à un âge supérieur à 50 ans (28).

Les études d'imagerie neuroradiologique ont démontré la présence d'un certain nombre de lésions chez les victimes d'une intoxication au CO : lésions de la substance blanche, de l'hippocampe, du globus pallidus, du putamen ainsi que des

lésions périvasculaires avec anomalies du flot sanguin cérébrovasculaire (29). L'imagerie radiologique pourra cependant être normale initialement ou révéler des anomalies transitoires (30). Des lésions identifiables par imagerie médicale ne peuvent être mises en évidence pour tous les patients symptomatiques et il est possible que les tests psychométriques soient plus sensibles pour l'identification des séquelles neurologiques suite à une exposition au CO. Les lésions histologiques neurologiques seront souvent associées à une perte de conscience et les patients plus âgés semblent plus susceptibles aux effets neurotoxiques du CO. Chez l'animal, l'hypotension artérielle au cours de l'exposition semble jouer un rôle déterminant pour la genèse de lésions histologiques au niveau de la substance blanche.

EXPOSITION À FAIBLES DOSES ET TOXICITÉ CHRONIQUE

Certains effets toxiques plus difficiles à détecter peuvent être mis en évidence suite à une exposition au CO à de faibles concentrations. Messier *et al.* (26) et Myers *et al.* (31) ont mis au point une série de tests neuropsychologiques pour l'évaluation des patients intoxiqués au CO afin de mettre en évidence des déficits au niveau de la mémoire à court terme, de la concentration, des habiletés visuospatiales. Les auteurs ont démontré que le groupe des patients avec une intoxication au CO obtenaient un score inférieur aux tests neuropsychologiques par rapport au groupe contrôle. Amitai *et al.* (32) ont publié en 1998 une étude dans laquelle 45 sujets ont été exposés au CO à une concentration moyenne de 61 ppm pour une durée de 1,5 à 2,5 heures avec un niveau moyen mesuré de COHb de 4 %. Les sujets exposés, ainsi qu'un groupe contrôle de 47 sujets non exposés, ont été évalués

à l'aide de tests psychométriques. Les sujets exposés ont obtenu des résultats inférieurs dans les tests, indiquant une dysfonction au niveau de la mémoire, de l'acquisition de nouvelles connaissances, de la concentration, des habiletés visuospatiales et de la pensée abstraite, démontrant ainsi un effet négatif du CO à faibles concentrations sur les fonctions cérébrales supérieures. D'autres auteurs ont également pu mettre en évidence des effets neurologiques négatifs associés à des niveaux de COHb inférieurs à 10 % : effets au niveau de la vision (33), des habiletés de conduite (34) et de l'audition (35).

Certaines études ont évoqué des effets cliniques négatifs suite à des expositions relativement faibles. Des niveaux de carboxyhémoglobine de l'ordre de 2,5 à 5 % peuvent représenter un risque pour la santé des individus porteurs de maladies cardiovasculaires (36). Dans une étude épidémiologique, Koskela *et al.* (37) ont démontré une relation entre l'exposition au CO chez des travailleurs de fonderies et la prévalence de maladie coronarienne. Cette dernière faisait suite à une étude finlandaise précédemment publiée qui démontrait une relation dose-réponse entre l'exposition au CO et la maladie coronarienne. Une exposition au CO menant à des niveaux de carboxyhémoglobine de 2 et 3,9 % peut exacerber l'ischémie myocardique chez des sujets porteurs d'une maladie coronarienne en réduisant le temps d'apparition de l'angine à l'effort (38). Sheps *et al.* (39) ont démontré une tendance à l'augmentation des arythmies ventriculaires à l'effort chez des individus porteurs de maladie coronarienne, lors d'une exposition au CO produisant un niveau de COHb de 6 %. Stern *et al.* (40) ont identifié, dans une étude cas-témoins, un excès de mortalité de 35 % relié aux maladies cardiovasculaires

chez des travailleurs exposés au CO à l'intérieur de tunnels pour la circulation automobile. L'exposition moyenne au CO était de 38 ppm mais les valeurs maximales pouvaient atteindre 400 ppm.

Une grande variété de symptômes touchant plusieurs systèmes ont été rapportés suite à une exposition chronique au CO : anorexie, nausées, perte de poids, céphalées, insomnie. Certains symptômes de nature neuropsychologique ont été également rapportés : troubles de la mémoire, troubles du sommeil, ataxie, faiblesse généralisée, tremblements, déficits moteurs, troubles du langage. Groll-Knapp *et al.* (41) ont suggéré qu'une exposition de 100 ppm pendant huit heures pouvait produire des effets sur le sommeil, la mémoire et l'humeur des sujets exposés. D'autres études suggèrent certains effets neuropsychologiques suite à une exposition à 100 ppm de CO pendant une heure. Myers *et al.* (31) ont publié une étude descriptive de patients ayant été exposés au CO de façon constante ou intermittente pendant plusieurs semaines à un niveau maximal de 200 ppm. Les patients évalués présentaient des manifestations cliniques relativement identiques : perte de poids, étourdissements, tremblements, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et céphalées. L'évaluation neuropsychologique de ces patients a démontré la présence d'un ralentissement moteur et d'un déficit de la mémoire.

ÉVALUATION CLINIQUE

Étant donné la nature non spécifique des symptômes et des signes de l'intoxication au CO, il est primordial pour le clinicien de maintenir un haut niveau de suspicion en présence d'un tableau clinique compatible avec ce toxique, même si l'histoire d'une exposition est absente.

La mesure de COHb demeure d'une très grande utilité pour confirmer l'exposition; un niveau supérieur à 2-3 % chez un non-fumeur ou à 10 % chez un fumeur devra être considéré anormal. Tel que mentionné précédemment, il n'existe pas de corrélation fiable entre le niveau initial de COHb et l'évolution ultérieure de l'intoxication.

De plus, il est inutile de tenter une corrélation entre le niveau initial de COHb et la présence des différentes manifestations cliniques de l'intoxication.

L'examen clinique devra comprendre un examen des fonctions mentales supérieures qui pourra révéler des anomalies neurologiques plus subtiles. À cet effet, certains tests psychométriques spécifiques peuvent être utilisés, comme par exemple le « CO Neuropsychological Screening Battery » (CONSB). Ainsi, le patient présentant, suite à une exposition au CO, un résultat anormal à un test psychométrique, peut être à risque d'anomalies neurologiques persistantes ou retardées. Cependant, l'utilisation de routine de ce test peut comporter certains problèmes, la plupart des cliniciens étant peu familiers avec l'utilisation régulière de ces tests dans une pratique quotidienne en médecine d'urgence.

Il n'existe pas de méthode standardisée généralement reconnue pour l'administration de ces tests psychométriques. La normalisation des tests psychométriques peut également poser des problèmes; leur nature subjective fait en sorte que la personne administrant le test pourra être biaisée et l'administration répétée des tests pourra occasionner une amélioration du score par simple effet de pratique. Enfin, l'utilité des tests psychométriques pour prédire la nécessité d'un traitement par oxygène hyperbare demeure une question controversée.

Les examens paracliniques suivants pourront être d'une utilité appréciable dans l'évaluation d'un patient exposé au CO : gaz artériel, électrocardiogramme, enzymes cardiaques. Il est à noter qu'il est inutile d'utiliser la saturométrie au chevet du patient pour tenter de diagnostiquer une intoxication au CO car le saturomètre n'utilise pas la longueur d'onde spécifique pour la carboxyhémoglobine.

Le niveau de carboxyhémoglobine doit être mesuré directement par un cooxymètre utilisant la longueur d'onde appropriée pour cette hémoglobine anormale. L'utilisation d'un saturomètre de chevet conduira à une surestimation de la saturation en oxygène par rapport à la valeur mesurée par un cooxymètre et la différence entre la saturation vraie et la saturation mesurée au chevet ne sera pas égale mais inférieure à la valeur de la carboxyhémoglobine (42).

TRAITEMENT

Suite à la confirmation d'un cas d'intoxication au CO, il importe d'identifier le plus rapidement possible la source d'exposition afin de corriger le problème et de prévenir des expositions ultérieures pour d'autres individus. L'intoxication au CO constitue une maladie à déclaration obligatoire en regard de la Loi sur la protection de la santé publique (43). Les directions régionales de la santé publique peuvent assister les cliniciens en ce qui concerne l'évaluation du milieu et les correctifs à apporter. Une intoxication au CO en milieu de travail devra être rapportée à la Commission de la santé et de la sécurité au travail (CSST) et les inspecteurs de cet organisme pourront procéder à une enquête dans le milieu de travail afin d'identifier les problèmes et d'apporter les correctifs nécessaires.

La modalité thérapeutique de choix pour le traitement de l'intoxication au CO demeure l'administration d'oxygène à 100 %. La durée suggérée du traitement à l'oxygène est d'au moins 4 à 6 heures pour la plupart des intoxications mais certaines sources suggèrent jusqu'à 48 heures de traitement. Ces indications sont essentiellement empiriques et, il n'existe pas de consensus à ce sujet.

Depuis 1960, l'oxygénothérapie hyperbare est utilisée sur une base régulière pour le traitement de l'intoxication au CO. Les avantages réels offerts par l'oxygénothérapie hyperbare par rapport à l'oxygénothérapie normobare demeurent actuellement indéterminés. En théorie, l'oxygénothérapie hyperbare comporte des avantages potentiels pour le traitement de l'intoxication au CO. Ces avantages incluent :

- élimination plus rapide du CO
- amélioration de l'oxygénation tissulaire
- dissociation plus rapide du CO sur son site de fixation intracellulaire au niveau du cytochrome oxydase
- inhibition de l'adhésion leucocytaire au niveau de l'endothélium vasculaire
- prévention du processus de peroxydation lipidique au niveau du système nerveux central (possibilité)

Il semble que la période optimale pour l'administration de l'oxygénothérapie soit dans les six premières heures après l'exposition au CO bien que des données chez l'animal suggèrent que cette période optimale soit plus courte.

Il existe, dans la littérature, une quantité considérable de cas anecdotiques ou de séries de cas non contrôlés suggérant la possibilité d'un effet positif de la thérapie par oxygène hyperbare sur l'histoire naturelle de l'intoxication au CO.

Cependant, il est possible d'avoir une récupération complète sans séquelles suite à une intoxication au CO sans oxygénothérapie hyperbare (44) et il est également possible de retrouver des anomalies neurologiques significatives après un traitement à l'oxygène hyperbare (45).

Il est souvent suggéré que le traitement par oxygène hyperbare des sujets présentant des anomalies aux tests neuropsychologiques suite à une intoxication au CO résulte en une amélioration dans les résultats de ces tests. Cependant, cette amélioration peut être explicable par d'autres facteurs, par exemple, un effet de pratique suite à l'administration répétitive des tests ou encore une diminution de l'effet sur le système nerveux central de toxiques ingérés de façon concomitante. Il semble donc essentiel que les études cliniques utilisant les tests neuropsychologiques pour évaluer l'évolution des cas soient réalisées avec une méthodologie à double insu. Il n'existe malheureusement qu'un nombre relativement limité d'essais cliniques randomisés comparant l'oxygénothérapie normobare versus hyperbare et leurs conclusions sont contradictoires.

Plusieurs études disponibles dans la littérature comportent des limitations importantes dans leur méthodologie : études avec nombre de cas limité, études non randomisées, évaluation incomplète ou biaisée des résultats, utilisation de contrôles historiques.

Raphael *et al.* (46) ont publié en 1989 une étude prospective randomisée comparant l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare *versus* normobare chez 629 patients souffrant d'une intoxication au CO.

Pour les patients sans histoire de perte de conscience ayant été admis moins de 12 heures après l'exposition, une randomisation fut effectuée entre un groupe normobare (O₂ 100 % x 6 h, n = 170) et un groupe hyperbare (O₂ 2 atm x 2 h et O₂ 100 % x 4 h, n = 173). Aucune différence significative n'a pu être démontrée entre les deux groupes pour un suivi à un mois. Plus de 90 % des patients randomisés furent jugés fonctionnels un mois après l'exposition. Les critiques les plus souvent exprimées à l'endroit de cette étude sont : l'oxygénothérapie hyperbare fut administrée à une pression de 2 atm, qui est inférieure aux niveaux souvent utilisés de 2,5 à 3 atm; l'oxygénothérapie hyperbare fut administrée après un délai de plus de six heures dans la moitié des cas; la qualité des mesures des résultats à un mois était discutable.

Ducasse *et al.* (47) ont réalisé en 1995 un essai clinique prospectif randomisé comparant l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare *versus* normobare chez un nombre réduit de patients souffrant d'une intoxication au CO sans histoire de perte de conscience. Un groupe de patients fut traité avec oxygène normobare (O₂ 100 % x 6 h et O₂ 50 % x 6 h, n = 13) et un autre groupe fut traité avec oxygène hyperbare (O₂ 2,5 atm x 2 h, O₂ 100 % x 4 h et O₂ 50 % x 6 h, n = 13). Le délai entre l'exposition et le traitement fut de deux heures. Les auteurs ont pu déterminer que le groupe traité par oxygénothérapie hyperbare présentait moins d'anomalies cliniques à 12 heures ainsi que moins d'anomalies électroencéphalographiques et une meilleure réponse vasculaire induite par le CO₂ à trois semaines. Les principales faiblesses de cette étude sont : un nombre réduit de cas et une mesure de résultats à trois semaines avec des outils de signification indéterminée.

Thom *et al.* (16) ont publié en 1995 une étude prospective randomisée chez des patients référés pour intoxication au CO légère à modérée sans histoire de perte de conscience. Les patients furent randomisés en deux groupes : un groupe normobare (O₂ 100 % jusqu'à résolution complète des symptômes, n = 32) et un groupe hyperbare (O₂ 2,8 atm x 30 min, O₂ 2,0 atm x 90 min, n = 33). Tous les patients furent traités en moins de deux heures et furent évalués à un mois par l'administration de tests neuropsychologiques pour déterminer la présence de toxicité neurologique retardée. Un effet positif significatif fut démontré en faveur du groupe hyperbare et les effets neurotoxiques persistèrent en moyenne 41 jours. Les principales faiblesses de cette étude sont les suivantes : l'évaluation neuropsychologique ne fut pas faite à l'aveugle et un certain nombre de patients furent perdus au suivi.

Scheinkestel *et al.* (48) ont publié, en 1999, les résultats d'une étude randomisée à double insu sur l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare pour le traitement de l'intoxication au CO. Tous les patients référés pour le traitement d'une intoxication au CO, sans égard à la sévérité, ont été randomisés en un groupe normobare (O₂ 100 % x 100 min, n = 87) et un groupe hyperbare (O₂ 2,8 atm x 60 min, n = 104). Tous les patients ont été traités quotidiennement pendant trois jours et ont reçu de l'oxygène à 100 % entre les traitements. Les patients présentant une évaluation clinique anormale ou un résultat anormal aux tests neuropsychologiques ont reçu trois autres traitements. Les auteurs n'ont pas réussi à mettre en évidence un effet positif du traitement hyperbare. De plus, certains résultats étaient inférieurs pour le groupe hyperbare : plus de patients dans le groupe hyperbare ont nécessité des traitements additionnels, les patients

du groupe hyperbare ont eu des résultats inférieurs dans certains tests neuropsychologiques, un plus grand pourcentage des patients avec intoxication sévère ont eu une évolution défavorable et les cas de toxicité neurologique retardée ont été exclusivement retrouvés dans le groupe hyperbare. Les patients ont été traités en moyenne 7,1 heures après la fin de l'exposition; cependant, aucune différence n'a pu être mise en évidence chez les patients traités en moins de 4 heures. Bien que la méthodologie de cette étude soit à bien des égards supérieure à celle de la majorité des études publiées, plusieurs critiques ont été exprimées : une proportion élevée de patients avec intoxication sévère, 46 % des patients perdus au suivi, une proportion importante de patients avec dépression ou co-ingestion de médicaments, un traitement normobare avec O₂ 100 % pour trois jours, ce qui diffère des protocoles de traitement habituels.

Mathieu *et al.* (49) ont mené une étude prospective comprenant 575 patients non comateux randomisés en deux groupes : un groupe normobare et un groupe hyperbare à 2,5 atm. Les patients furent traités moins de 12 heures après la fin de l'exposition au CO. Aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes avec un suivi jusqu'à un an.

Les indications classiques pour l'oxygénothérapie hyperbare sont : le coma ou une histoire de perte de conscience, les anomalies neuropsychologiques à l'examen physique, l'instabilité cardiovasculaire, l'acidose métabolique sévère et une carboxyhémoglobine supérieure à 40 %. Ces indications sont couramment utilisées en clinique et représentent un consensus d'experts sans cependant qu'elles aient été l'objet d'une validation scientifique rigoureuse.

Sur la base des données d'une étude rétrospective, il semble que les patients traités plus de six heures après la fin de l'exposition aient eu une évolution moins favorable (28) avec une incidence supérieure de mortalité (30 % vs 14 %) et de toxicité neurologique retardée (30 % vs 19 %). Bien qu'un certain nombre de cas rapportés suggère un effet bénéfique de l'oxygénothérapie hyperbare jusqu'à plusieurs jours après l'intoxication, il existe peu d'information pouvant justifier un traitement hyperbare plus de six heures après une exposition. De même, le niveau de carboxyhémoglobine de 40 % fut choisi de façon empirique bien qu'il n'existe pas de corrélation valable entre le niveau mesuré et la sévérité de l'intoxication.

Il convient également de faire mention des effets négatifs possibles de l'oxygénothérapie hyperbare, bien que celle-ci semble être sécuritaire pour la plupart des patients. Étant donné la rareté relative des centres disponibles, un transfert pour traitement définitif sera souvent requis, ce qui peut représenter des risques significatifs pour un patient comateux ou instable hémodynamiquement. Les complications directes du traitement incluent : barotrauma de l'oreille moyenne, convulsions (1 à 3 % des cas), épistaxis.

INTOXICATION AU MONOXYDE DE CARBONE ET GROSSESSE

L'intoxication au monoxyde de carbone pendant la grossesse pose des problèmes particuliers. Il semble exister un risque important de décès fœtal et d'anomalies neurologiques suite à une exposition au CO de la mère, avec un risque de décès fœtal de 36 à 67 %. La ventilation-minute étant augmentée durant la grossesse, il est possible que l'absorption pulmonaire du CO soit plus grande chez la femme enceinte.

L'affinité de l'hémoglobine fœtale pour le CO est supérieure à celle de l'hémoglobine maternelle. L'état d'équilibre sera atteint de façon plus tardive chez le fœtus et l'élimination du CO est plus lente pour la circulation fœtale. Le niveau maximal de carboxyhémoglobine atteint pendant l'intoxication pourra être plus élevé pour le fœtus que pour la mère (50).

Sur la base de données rétrospectives, il semble que l'oxygénothérapie soit sécuritaire pour le fœtus et pour la mère. Les indications précises pour le traitement hyperbare n'ont pas été établies de façon définitive mais une carboxyhémoglobine de 15 % est souvent utilisée par plusieurs experts comme valeur critique en raison de la plus grande sensibilité physiopathologique de la circulation fœtale.

PRÉVENTION

Différentes directives sur la qualité de l'air en ce qui concerne le CO, sont supportées par plusieurs organismes partout dans le monde. Ces directives concernent dans certains cas les individus en milieu de travail ou, dans d'autres cas, la qualité de l'air pour la population en général. Aux États-Unis, le Occupational Safety and Health Administration (OSHA) supporte une directive prohibant une exposition au CO en milieu de travail supérieure à 35 ppm en moyenne sur une période de 8 heures avec une limite supérieure à 200 ppm pour une période de 15 minutes. Pour la population en général, les pays et/ou organismes proposent les maximums suivants (51) :

- OMS 25 ppm/1 h
9 ppm/8 h
- EPA Royaume-Uni 10 ppm/8 h
- EPA États-Unis 35 ppm/1 h

- Japon 20 ppm/2 h
10 ppm/8 h
- Finlande 25 ppm/1 h
9 ppm/8 h

Des campagnes d'éducation devraient être entreprises de façon périodique au début de la saison hivernale pour informer le public sur les dangers des sources potentielles de CO. Plusieurs moyens simples de prévenir les intoxications au CO peuvent être facilement mis en application : inspection et entretien de routine des appareils de combustion et des cheminées; interdiction de faire fonctionner le moteur des automobiles au ralenti dans les garages fermés même lorsque la porte est ouverte; interdiction d'utiliser, à l'intérieur, des appareils de cuisson non ventilés; utilisation généralisée des détecteurs de CO (5).

Dans une étude descriptive, Yoon *et al.* (52) ont identifié, sur une période de 15 ans, 136 cas d'intoxication au CO, involontaires et non reliés à un incendie, qui ont été rapportés au bureau du coroner de l'état du Nouveau-Mexique. Les auteurs ont estimé qu'environ 50 % des cas de décès auraient pu être prévenus par l'utilisation de détecteurs de CO.

De nombreuses intoxications par le CO peuvent être explicables par l'ignorance du public au sujet de ses effets néfastes et il semble que les entreprises de services publics ne soient pas toujours à la hauteur pour fournir de l'information de qualité. Drescher *et al.* (53) ont effectué un sondage téléphonique auprès de 91 distributeurs d'huile à chauffage du Connecticut. Ce sondage portait sur les risques d'intoxication au CO lors d'usage de fournaies à l'huile et sur la conduite à tenir appropriée en cas d'activation de l'alarme d'un détecteur de CO.

Un nombre significatif des entreprises évaluées a donné aux auteurs des réponses erronées et potentiellement dangereuses pour la santé publique telles que : absence de risque d'intoxication au CO pour 23 % des appels, présence d'une odeur anormale pouvant alerter les individus exposés pour 49 % des appels. La recommandation d'arrêter immédiatement le dispositif de chauffage en cas d'activation de l'alarme du détecteur de CO n'a été faite que pour 14 % des appels. Aucune des entreprises évaluées n'a recommandé de contacter un centre antipoisons pour obtenir l'information pertinente. Le dépistage des intoxications au CO par le personnel pré-hospitalier ne semble pas permettre d'identifier un grand nombre d'intoxications occultes.

Dans une étude prospective, Jaslow *et al.* (54) ont fourni, à une équipe de techniciens ambulanciers de l'État du Delaware, des détecteurs de CO qui étaient en fonction lors des visites dans les domiciles pendant une période de trois mois. Seulement 9 des 2637 lectures furent positives (3,4 %). Dans un seul cas, une source potentielle d'intoxication fut identifiée et réparée et aucun cas confirmé d'intoxication au CO n'a pu être diagnostiqué dans cette étude.

Il est souvent recommandé que l'équipement fonctionnant à l'essence ne soit utilisé qu'à l'extérieur ou dans des espaces bien ventilés. Cependant, de nombreux cas d'intoxication au CO surviennent lorsque ce type d'équipement est utilisé par des travailleurs dans des endroits complètement ou partiellement fermés. Même s'il est recommandé de n'employer l'équipement que dans des espaces bien ventilés, la notion de ventilation adéquate est souvent mal comprise par les travailleurs.

Earnest *et al.* (11) ont publié en 1997 une étude illustrant de façon remarqua-

ble l'importance des mesures préventives pour réduire l'exposition au CO chez les travailleurs dans ces circonstances. Les auteurs ont déterminé, par modélisation mathématique et mesure expérimentale, le temps requis pour le moteur quatre temps de 5 HP d'une scie à béton pour produire des concentrations potentiellement dangereuses de CO, dans des espaces clos de volume variable, ainsi que l'effet de la ventilation sur les concentrations obtenues. Les concentrations dangereuses utilisées étaient la concentration plafond (ceiling limit) de 200 ppm et la concentration immédiatement dangereuse pour la santé et la vie (IDLH) de 1200 ppm de NIOSH. Pour des espaces de volume égal ou inférieur à 10 000 pieds cubes, des concentrations de 1200 ppm seront obtenues en moins de 8 minutes en l'absence de ventilation. Dans une mesure expérimentale reproduisant un scénario réel dans un espace clos de 2332 pieds cubes avec portes ouvertes et ventilation de la pièce en fonction (21,5 ACH), les auteurs ont mesuré des concentrations de CO supérieures à 200 ppm en moins d'une minute. Une ventilation cinq fois supérieure (de l'ordre de 120 ACH) aurait été nécessaire pour maintenir des concentrations inférieures à 200 ppm. Il semble évident que des concentrations de CO potentiellement dangereuses peuvent être générées en quelques minutes par un équipement d'usage courant, même si l'espace clos semble à première vue bénéficier d'une ventilation adéquate.

Plusieurs études disponibles dans la littérature documentent l'importance de l'exposition au CO dans différents lieux physiques habituellement à risque pour une intoxication. Ainsi les expositions suivantes au CO ont été documentées : une moyenne de 44 ppm avec un maximum de 155 ppm dans un stationnement souterrain (55), une moyenne de 35 ppm avec un maximum de 180 ppm dans un aréna de hockey suite à l'utilisation de la

surfaceuse pour la glace (56), une moyenne de 140 ppm avec un maximum de 283 ppm dans un aréna lors de courses de véhicules moteurs (57), une moyenne de 235 ppm avec un maximum de 520 ppm lors de l'utilisation de polisseuses à plancher au propane (58), une moyenne de 44 ppm avec un maximum de 639 ppm avec l'utilisation de chariots élévateurs au propane (59). Au Québec, Lévesque *et al.* (60) ont mesuré, dans les arénas, des concentrations de CO allant jusqu'à 135 ppm. La COHb des joueurs exposés aux plus fortes concentrations (dans 3 arénas) était augmentée jusqu'à 17 %. Ces expositions peuvent faire courir un risque potentiel pour certains groupes de travailleurs et certains individus susceptibles aux effets toxiques du CO.

CONCLUSION

L'intoxication au monoxyde de carbone représente un problème de santé publique majeur et constitue une des principales causes d'intoxication environnementale partout dans le monde. L'évaluation clinique suite à une intoxication au CO demeure difficile en raison de l'histoire d'exposition fréquemment absente, du manque de spécificité du tableau clinique et de l'absence d'une méthode fiable pour l'évaluation prospective du degré de sévérité de l'intoxication. La modalité thérapeutique de choix demeure l'administration d'oxygène à 100 %.

Le rôle exact de l'oxygénothérapie hyperbare demeure imprécis. Bien que les données issues d'études animales et de cas rapportés dans la littérature semblent suggérer un effet positif, les données des essais cliniques randomisés sont contradictoires. Il semble que d'autres études prospectives devront être réalisées dans le futur pour délimiter plus précisément le rôle de cette modalité thérapeutique.

Enfin, il est probable que la prévention des expositions accidentelles soit l'avenue la plus efficace afin de réduire dans le futur la mortalité et la morbidité reliées à cette intoxication.

Dans ce sens, des efforts d'éducation devront être entrepris dans différents groupes concernés : professionnels de la santé, entreprises de services publics, population en général.

Il est primordial pour les médecins d'urgence de poser rapidement le diagnostic d'intoxication au CO afin de prévenir une exposition ultérieure de l'individu lui-même ou d'une autre personne de son entourage.

Martin Laliberté MD FRCP (C) ABEM
Consultant
Centre Anti-Poison du Québec

RÉFÉRENCES

- Hampson NB. Emergency Department visits for carbon monoxide poisoning in the Pacific Northwest. *J Emerg Med* 16(5):695-698;1998.
- Duenas-Laita A, Ruiz-Mambrilla M, Gandia F, Cerda R, Martin-Escudero JC, Perez-Castillon JL *et al*. Epidemiology of acute carbon monoxide poisoning in a Spanish region. *J Toxicol Clin Toxicol* 39(1):53-57;2001.
- Hampson NB, Norkool DM. Carbon monoxide poisoning in children riding in the back of pickup trucks. *JAMA* 267:538-540;1992.
- Thom S, Keim LW. Carbon monoxide poisoning: a review. *Clin Tox* 27:141-156;1989.
- Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning: a public health perspective. *Toxicology* 145(1):1-14;2000.
- Allen TA, Root WS. Partition of carbon monoxide and oxygen between air and whole blood of rats, dogs and men as affected by plasma pH. *J Appl Physiol* 10:186;1957.
- Roughton FJW, Darling RC. The effect of carbon monoxide on the oxyhemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol* 141:17-31;1944.
- Coburn RF, Ploegmakers F, Gondrie P, Abboud R. Myocardial myoglobin oxygen tension. *Am J Physiol* 224(4):870-876;1973.
- Miro O, Casademont J, Barrientos A, Urbano-Marquez A, Cardellach F. Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbon monoxide poisoning. *Pharmacol Toxicol* 82(4):199-202;1998.
- Thom SR, Fisher D, Xu YA, Garner S, Ischiropoulos H. Role of nitric oxide-derived oxidants in vascular injury from carbon monoxide in the rat. *Am J Physiol* 276:H984-H992;1999.
- Earnest GS, Mickelsen RL, McCammon JB, O'Brien DM. Carbon monoxide poisonings from small, gasoline-powered, internal combustion engines: just what is a "well-ventilated area"? *Am Ind Hyg Assoc J* 58(11):787-791;1997.
- Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophils $\beta 2$ integrin function following acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 128:105-110;1994.
- Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest* 90:1193-1199;1992.
- Thom SR, Mendiguren I, Hardy K, Bolotin T, Fisher D, Nebolon M, Kilpatrick L. Inhibition of human neutrophil $\beta 2$ integrin-dependant adherence by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol* 272:C770- C777;1997.
- Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, Locatelli C, Butera R, Priori S *et al*. Carbon monoxide cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 39(1):35-44;2001.
- Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 25(4):474-480;1995.
- Heckerling PS. Occult carbon monoxide poisoning: a cause of winter headache. *Am J Emerg Med* 5(3):201-204;1987.
- Peterson JE, Stewart RD. Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men. *Arch Environ Health* 21:165-171;1970.
- Pace N, Strajman E, Walker EI. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high-pressure oxygen. *Science* 111:652-654;1950.
- Myers RAM, Jones DW, Britten JS. Carbon monoxide half-life study. Proceedings of the Eighth International Congress on Hyperbaric Medicine. Long Beach, CA, 263-273;1987.
- Peirce EC *et al*. Carbon monoxide poisoning in New York City: Treatment with hyperbaric oxygen. Proceedings of the Ninth International Congress on Hyperbaric Medicine, Sydney, Australia, 145-152;1987.
- Weaver LK *et al*. COHb half-life in carbon monoxide poisoned patients treated with normobaric oxygen. *Undersea Hyperb Med* 21(suppl):13-14;1994.
- Jay GD, Tetz DJ, Hartigan LF *et al*. Portable hyperbaric oxygen therapy in the emergency department with the modified Gamow bag. *Ann Emerg Med* 26(6):707-711;1995.
- Weaver LK, Howe S, Hopkins R, Chan KJ. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100 % oxygen at atmospheric pressure. *Chest* 117(3):801-808;2000.
- Shimazu T, Ikeuchi H, Sugimoto H, Goodwin CW, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Half-life of blood carboxyhemoglobin after short-term and long-term exposure to carbon monoxide. *J Trauma* 49(1):126-131;2000.
- Messier LD, Myers RA. A neuropsychological screening battery for emergency assessment of carbon monoxide-poisoned patients. *J Clin Psychol* 47:675-684;1991.
- Hopkins RO *et al*. Psychological and emotional changes following carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 24(suppl):20;1997.
- Goulon MA, Barois A, Rapin M, Nouailhat F, Grosbuis S, Labrousse J. Intoxication oxy-carbonée et anoxie aiguë par inhalation de gaz de charbon et d'hydrocarbures. *Ann Med Interne (Paris)* 120:335-439;1969.
- Hopkins RO *et al*. Long-term memory impairment and hippocampal magnetic resonance imaging in carbon monoxide poisoned subjects. *Undersea Hyperb Med* 20(suppl):15;1993.
- Siver DA, Cross M, Fox B, Paxton RM. Computed tomography of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 51:480-483;1996.
- Myers RA, DeFazio A, Kelly MP. Chronic carbon monoxide exposure: a clinical syndrome detected by neuropsychological tests. *J Clin Psychol* 54(5):555-567;1998.
- Amitai Y, Zlotogorski Z, Golan-Katzav V, Wexler A, Gross D. Neuropsychological impairment from acute low-level exposure to carbon monoxide. *Arch Neurol* 55(6):845-848;1998.
- McFarland RA, Roughton FJW, Halperin MH, Niven JI. The effect of carbon monoxide and altitude on visual threshold. *Aviat Space Environ Med* 15:381-394;1944.
- Wright G, Randell P, Shephard RJ. Carbon monoxide and driving skills. *Arch Environ Health* 27:349-354;1973.
- Beard RR, Wertheim GA. Behavioural impairment associated with small doses of carbon monoxide. *Am J Public Health* 57:2012-2022;1967.
- Kleinman MT, Davidson DM, Vandagriff RB, Caiozzo VJ, Whittenberger JL. Effects of short-term exposure to carbon monoxide in subjects with coronary artery disease. *Arch Environ Health* 44:361-369;1989.

37. Koskela RS, Mutanen P, Sorsa JA, Klockars M. Factors predictive of ischemic heart disease mortality in foundry workers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol* 152(7): 628-632;2000.
38. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD *et al.* Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 321:1426-1432;1989.
39. Sheps DS, Herbst MC, Hinderliter AL, Adams KF, Ekelund LG, O'Neil JJ *et al.* Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 113:343-351;1990.
40. Stern FB, Halperin WE, Hornung RW, Ringenburt VL, McCammon CS. Heart disease mortality among bridge and tunnel officers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol* 128:1276-1288;1988.
41. Groll-Knapp E, Haider M, Jenkner H, Liebich H, Neuberger M, Trimmel M. Moderate carbon monoxide poisoning during sleep: neuro- and psychophysiological effects in young and elderly people. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 4:709-716;1982.
42. Hampson NB. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning. *Chest* 114:1036-1041;1998.
43. Gouvernement du Québec. Règlement d'application de la Loi sur la protection de la santé publique. Éditeur officiel RRQ P-35,r.1 (20/12/95).
44. Weaver LK, Hopkins RO, Larson-Lorh V. Neuropsychologic and functional recovery from severe carbon monoxide poisoning without hyperbaric oxygen therapy. *Ann Emerg Med* 27:736-740;1996.
45. Pracyk JB, Stolp BW, Fife CE, Gray L, Piantadosi CA. Brain computerized tomography after hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 22(suppl):1-7;1995.
46. Raphael JD, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC *et al.* Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 2:414-419;1989.
47. Ducasse JL *et al.* Moderate carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? Proceedings of the Joint Meeting of the 2nd European Conf. on Hyperbaric Med. Basel, Switzerland, 289-297;1990.
48. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS *et al.* Hyperbaric or normobaric oxygen in acute carbon monoxide poisoning: a randomized controlled clinical trial. *Med J Australia* 170: 203-210;1999.
49. Mathieu D *et al.* Randomized prospective study comparing the effect of HBO versus 12 hours NBO in non-comatose CO poisoned patients: results of the interim analysis. *Undersea Hyperb Med* 23(suppl):7-8;1996.
50. Longo LD, Hill EP. Carbon monoxide uptake and elimination in foetal and maternal sheep. *Am J Physiol* 232:H324-H330;1977.
51. Horner JM. Anthropogenic emissions of carbon monoxide. *Rev Environ Health* 15(3): 289-298;2000.
52. Yoon SS, MacDonald SC, Parrish RG. Death from unintentional carbon monoxide poisoning and potential for prevention with carbon monoxide detectors. *JAMA* 279 (9):685-687; 1998.
53. Drescher MJ, Bayer MJ, Barko I, Caros L, McCormick MA. Heating oil company responses to inquiries concerning carbon monoxide toxicity. *Ann Emerg Med* 33(4):406-408;1999.
54. Jaslow D, Ufberg J, Ukasik J, Sananman P. Routine carbon monoxide screening by emergency medical technicians. *Acad Emerg Med* 8:288-291;2001.
55. Horner JM. Carbon monoxide: the invisible killer. *J Roy Soc Health* 118:141-145;1998.
56. Paulozzi LJ, Spengler RF, Vogt RL, Carney JK. A survey of carbon monoxide and nitrogen dioxide in indoor ice arenas in Vermont. *J Environ Health* 56:23-25;1993.
57. Boudreau DR, Wolf LR, Siegel E. Carbon monoxide levels during indoor sporting events - Cincinnati 1992-1993. *MMWR* 43(2): 21-23;1994.
58. Demer FR, Rosen JC, Finman TJ. Carbon monoxide exposures during the use of propane-powered floor burnishers. *Appl Occup Environ Hyg* 11:1087-1091;1996.
59. McCammon JB, McKenzie LE, Heinzmen M. Carbon monoxide poisoning related to the indoor use of propane-flueled forklifts in Colorado workplaces. *Appl Occup Environ Hyg* 11:192-198;1996.
60. Lévesque B, Dewailly E, Lavoie R, Prud'Homme D, Allaire S. Carbon monoxide in indoor ice skating rinks: evaluation of absorption by adult hockey players. *Am J Public Health* 80 (5):594-598;1990.

Le Bulletin d'Information Toxicologique est distribué gratuitement aux services d'urgence des centres hospitaliers et des CLSC.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de la Direction de la toxicologie humaine/INSPQ.

RÉDACTRICE EN CHEF :
Lyse Lefebvre, pharmacienne
Tél. : (418) 654-2731, poste 215
Courrier électronique : Lyse.Lefebvre@inspq.qc.ca

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGES :
Denise Mercier, secrétaire

Pour toute correspondance et/ou abonnement, les coordonnées sont les suivantes :

Bulletin d'Information Toxicologique
Direction de la toxicologie humaine/INSPQ
2705, boul. Laurier
Sainte-Foy (Qc) G1V 4G2
Tél. : (418) 654-2254 Fax. : (418) 654-2148
Courrier électronique : ctq@inspq.qc.ca
Site Web : www.ctq.qc.ca

ABONNEMENT :
23 \$ par année pour 4 numéros (taxes incluses)

DÉPÔT LÉGAL : 3^e trimestre 2001
Bibliothèque nationale du Canada
Bibliothèque nationale du Québec
ISSN 0829-5557
© Gouvernement du Québec
IMPRIMEUR : Les Impressions O3 Inc