



HAL
open science

Intoxication aiguë par la Rubigine® en Martinique : présentation clinique et facteurs pronostiques

Jonathan Florentin

► **To cite this version:**

Jonathan Florentin. Intoxication aiguë par la Rubigine® en Martinique: présentation clinique et facteurs pronostiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01511913

HAL Id: dumas-01511913

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01511913>

Submitted on 21 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Intoxication aiguë par la Rubigine® en Martinique : présentation
clinique et facteurs pronostiques**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des Antilles et de la Guyane

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 16 Février 2017

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

Jonathan FLORENTIN

Examineurs de la thèse : Professeur Bruno MEGARBANE (Président du jury)

Professeur Raymond CESAIRE

Professeur Rémi NEVIERE

Docteur Hossein MEHDAOUI

Docteur Papa GUEYE

Docteur Antoine VILLA

Docteur Dabor RESIERE (Directeur de la thèse)

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE	5
REMERCIEMENTS	14
TABLE DES ILLUSTRATIONS	18
TABLE DES TABLEAUX	18
TABLE DES ANNEXES	18
LISTE DES ABREVIATIONS	19
ABSTRACT	21
I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES	23
a. <u>Introduction.</u>	23
b. <u>La Martinique.</u>	23
c. <u>La Rubigine®.</u>	24
1.Composition.	24
2.Définition de l'assistance circulatoire.	27
3.Caractéristiques chimiques	27
- Acide fluorhydrique	27
- Bifluorure d'ammonium	28
- Acide Oxalique	29
d. <u>Physiopathologie de l'intoxication par les fluorures.</u>	31
- L'intoxication systémique.	32
e. <u>Analyse toxicologique.</u>	33
f. <u>Prise en charge.</u>	34
1. Prise en charge pré hospitalière.	34
2. Prise en charge hospitalière	35
g. <u>Traitement.</u>	36

1. Traitement symptomatique.	36
2. Traitement spécifique/ antidote	37
II. DEUXIEME PARTIE : ETUDE	38
a. <u>Objectifs de l'étude.</u>	38
b. <u>Matériel et méthode.</u>	38
1. Type de l'étude et population étudiée.	38
2. Analyse statistique	39
c. <u>Résultats.</u>	39
1.Caractéristiques épidémiologiques et démographiques	39
• L'âge des patients.	40
• Flow chart.	41
• Prévalence des intoxications aiguës par la Rubigine®.	42
• Intoxication aiguë par la Rubigine® et décès.	43
2.Caractéristiques cliniques.	44
3.Caractéristiques biologiques.	45
4.Analyse univariée des facteurs prédictifs de décès.	47
5.Description des patients traités par ECMO.	50
• Cas cliniques.	50-52
d. <u>Discussion.</u>	53
1.Données sociodémographiques et épidémiologiques.	54

2. Facteurs pronostiques de survie.	55
• Profil démographique.	55
• Atteinte digestive.	55
• Atteinte cardiaque.	55
• Caractéristiques pronostiques biologiques.	56
• Dose supposée ingérée.	56
• Facteurs de mauvais pronostique dans les intoxications aiguës par la Rubigine®.	57
3. Prise en charge des intoxications aiguës par les fluorures.	58
• Prise en charge pré hospitalière.	58
• Prise en charge hospitalière.	59
• Correction des troubles ioniques.	59
• Prise en charge des troubles du rythme.	60
• Place de l'endoscopie digestive précoce.	61
• Place de l'épuration extra rénale.	61
• Place de l'assistance circulatoire.	62
e. <u>Perspectives d'avenir et problèmes à résoudre.</u>	62
f. <u>Limites de l'étude.</u>	63
g. <u>Conclusion.</u>	64
Références.	65
Annexes.	70



Liste des enseignants

Université des Antilles

Faculté de médecine Hyacinthe Bastaraud

2016-2017

Présidente de l'Université : Corinne MENCE-CASTER

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

NEVIERE Rémi

Physiologie

Bruno HOEN

Maladies Infectieuses

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Pierre COUPPIE

Dermatologie

CH de CAYENNE

Thierry DAVID

Ophtalmologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

DE BANDT Michel

Rhumatologie

CHU de MARTINIQUE

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de MARTINIQUE

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive
CHU de MARTINIQUE

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique
CHU de MARTINIQUE

SAINTE-ROSE Christian

Neurochirurgie Pédiatrique
CHU de MARTINIQUE

André CABIE

Maladies Infectieuses
CHU de MARTINIQUE

Philippe CABRE

Neurologie
CHU de MARTINIQUE

Raymond CESAIRE

**Bactériologie-Virologie-Hygiène option
virologie**
CHU de MARTINIQUE

Philippe DABADIE

Anesthésiologie/Réanimation
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Immunologie
CHU de MARTINIQUE

Régis DUVAUFERRIER

Radiologie et imagerie Médicale
CHU de MARTINIQUE

Annie LANNUZEL

Neurologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte
CHU de MARTINIQUE

Mathieu NACHER

Epidémiologie
CH de CAYENNE

Guillaume THIERY

Réanimation
CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES

Magalie DEMAR-PIERRE

Parasitologie et Infectiologue
CH de CAYENNE

Vincent MOLINIE

Anatomie Cytologie Pathologique
CHU de MARTINIQUE

Philippe KADHEL

Gynécologie-Obstétrique
CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine Générale
Cabinet libéral au Gosier

MEJDOUBI Mehdi

Radiologie et Imagerie
CHU de MARTINIQUE

Professeurs des Universités Associés**Karim FARID****Médecine Nucléaire**
CHU de MARTINIQUE**Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers****Christophe DELIGNY****Gériatrie et biologie du vieillissement**
CHU de MARTINIQUE**Jocelyn INAMO****Cardiologie**
CHU de MARTINIQUE**Franciane GANE-TROPLENT****Médecine générale**
Cabinet libéral les Abymes**Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE****Endocrinologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES**Marie-Laure LALANNE-MISTRIH****Nutrition**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES**Sébastien BREUREC****Bactériologie & Vénérologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES**Narcisse ELENGA****Pédiatrie**
CH de CAYENNE

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

DARCHE Louis

Chirurgie Générale et Viscérale

CHU de MARTINIQUE

MARY Julia

Rhumatologie

CHU de MARTINIQUE

MOINET Florence

Rhumatologie et Médecine Interne

CHU de MARTINIQUE

Philippe CARRERE

Médecin Générale

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

DE RIVOYRE Benoit

Ophthalmologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

SEVERYNS Mathieu

Orthopédie

CHU de MARTINIQUE

NABET Cécile

Parasitologie et Mycologie

CH de CAYENNE

DOURNON Nathalie

Maladies Infectieuses

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

BORJA DE MOZOTA Daphné

Gynécologie Obstétrique

CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES

DEBBAGH Hassan

Urologie

CHU de MARTINIQUE

JACQUES-ROUSSEAU Natacha

Anesthésiologie/Réanimation

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

BANCEL Paul

ORL

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

MONFORT Astrid

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

PARIS Eric

Réanimation

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES

SAJIN Ana Maria

Psychiatrie

CHU de MARTINIQUE

GHASSANI Ali

Gynécologie Obstétrique
CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES

PIERRE-JUSTIN Aurélie

Neurologie

Tel : 05 90 89 13 40

GALLI-DARCHE Paola

Neurologie

MOUREAUX Clément

Urologie

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES

MOUNSAMY Josué

Médecine Générale

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES et Cabinet

Tel : 0590

PLACIDE Axiane

Médecine Générale

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES et Cabinet

NIEMETZKY Florence

Médecine Générale

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES et Cabinet

Professeurs EMERITES**CARME Bernard****Parasitologie****CHARLES-NICOLAS Aimé****Psychiatrie Adulte****ARFI Serge****Médecine interne**

Remerciements

A notre président du jury

Monsieur le Professeur Bruno MEGARBANE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,

Chef de Service de la Réanimation Médicale et Toxicologique

Centre Hospitalier Universitaire Lariboisière (Université Paris-Diderot)

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver dans ces quelques pages le témoignage de ma sincère reconnaissance, de mon admiration et de mon profond respect.

A nos juges

Monsieur le Professeur Raymond CESAIRE

Professeur des Universités.

Doyen de la faculté de médecine Hyacinthe BASTARAUD

Chef de service du Laboratoire de Virologie - Immunologie

Centre Hospitalier Universitaire de Martinique

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous adresse ici toute mon estime et ma considération.

Monsieur le Professeur Rémi NEVIERE

Professeur des Universités en Physiologie

Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Martinique

C'est un honneur pour moi de vous compter dans mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Hossein MEHDAOUI

Praticien Hospitalier

Chef du pôle Réanimation Anesthésiologie SAMU SMUR Urgences (RASSUR)

Centre Hospitalier Universitaire de Martinique

Merci de votre soutien et merci pour vos précieux conseils durant ces semaines de travail.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Papa GUEYE

Praticien hospitalier directeur du SAMU 972

Centre Hospitalier Universitaire de Fort de France

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

J'ai apprécié d'avoir pu travailler à vos côtés au sein du SAMU, vous m'avez beaucoup appris au travers de votre calme et votre simplicité. C'est pour moi un honneur de travailler avec vous au SAMU de fort de France Recevez aujourd'hui mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Antoine VILLA.

Praticien hospitalier au Centre Antipoison de Paris

Centre Hospitalier Universitaire Lariboisière (Université Paris-Diderot)

C'est un grand honneur pour moi de vous compter dans ce jury. J'espère pouvoir collaborer avec vous dans le futur. Recevez aujourd'hui l'expression de ma gratitude et de mon admiration.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Dabor RESIERE

Praticien Hospitalier du Service de Réanimation Polyvalente

Centre Hospitalier Université de Martinique

Merci de la confiance que tu as mis en moi en me proposant ce travail. Merci de ta patience et de ton accompagnement. Tu as toujours répondu présent.

J'ai beaucoup appris durant ces 3 ans : la patience, la rigueur, l'esprit de synthèse, et la persévérance dans le travail. Aujourd'hui je suis heureux de marcher dans tes traces.

A mes parents Valérie et Henri FLORENTIN

Papa, tu m'as appris le courage, l'humilité et la persévérance, j'espère devenir un aussi bon père que toi.

Maman, tu es un modèle de douceur et de gentillesse toujours présente pour m'épauler et m'encourager c'est ta force qui m'a montré le droit chemin.

Aujourd'hui je vous dédie mon travail.

A mes frère et sœur, Adam et Thara,

A ma Marraine, mon parrain, et mes grands-parents,

A toute ma famille.

A toi Caroline,

Ma moitié mon « potomitan », il n'y a pas de mot pour t'exprimer ma gratitude,

Tu me rends meilleur chaque jour que je passe à tes cotés.

Merci de croire en moi.

A mes amis,

A tous ceux qui ont su me soutenir de près ou de loin et m'encourager durant ces trois années.

A mes collègues des services de réanimation des urgences et du SAMU du CHU de Fort de France.

A vous tous aujourd'hui, je vous dédie mon travail.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Flacon de Rubigine[®] actuellement en vente en grande surface, non toxique.

Figure 2 : Représentation chimique de l'acide fluorhydrique

Figure 3 : Représentation chimique du bifluorure d'ammonium.

Figure 4 : Représentation chimique acide oxalique.

Figure 5 : Courbe de prévalence des intoxications aiguës par la Rubigine[®].

Figure 6 : Analyse de la mortalité dans les intoxications aiguës par la Rubigine[®].

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution des compositions de la Rubigine[®]

Tableau 2 : Manifestations cliniques.

Tableau 3 : Caractéristiques épidémiologiques et démographiques.

Tableau 4 : Cartographie des intoxications aiguës par la Rubigine[®] en Martinique.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques dans des intoxications aiguës par la Rubigine[®].

Tableau 6 : Résultats biologiques.

Tableau 7 : Analyse univariée du lien entre les caractéristiques quantitatives et le décès.

Tableau 8 : Analyse univariée du lien entre les caractéristiques qualitatives et le décès.

Tableau 9 : Facteurs de mauvais pronostic dans les intoxications aiguës par la Rubigine[®].

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Carte de répartition des établissements de santé en Martinique.

Annexe 2 : Protocole de prise en charge des intoxications aiguës par la Rubigine[®].

Liste des abréviations

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire;

CEC : Circulation extracorporelle;

CHUM : Centre Hospitalier Universitaire de la Martinique;

CPK : Créatine phospho-kinase;

DFA : Département Français d'Amérique;

DOM : Département d'Outre-mer;

ECG: Electrocardiogramme;

ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation;

ESV : Extrasystole ventriculaire;

FC : Fréquence cardiaque;

FV : Fibrillation Ventriculaire;

HTA : Hypertension artérielle;

IAO : Infirmière d'accueil des urgences;

IV : Intraveineux;

IVSE : Intraveineux à la Seringue Electrique;

INSEE : Institut National de Statistique et des Etudes Economiques;

IDE : Infirmier diplômé d'état;

OMS : Organisation mondiale de la santé;

SAMU : Service Aide Médicale d'Urgence;

SAU : Service d'Accueil des Urgences;

SAUV : Service d'Accueil des Urgences Vitales;

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation;

TP : Taux de prothrombine;

TV : Tachycardie ventriculaire;

VVP : Voie veineuse périphérique;

Abstract :

Introduction: L'intoxication par l'acide fluorhydrique est une urgence médicale à l'origine d'un problème de santé publique important dans les pays sous-développés, puisqu'elle reste fréquemment mortelle. Cette intoxication est rare en France, mais fréquente dans les départements d'outre-mer (DOM). La Rubigine[®], composée de fluorures et utilisée comme détachant anti-rouille, en est la principale source d'intoxication dans la Caraïbe. En Martinique, l'incidence exacte de cette intoxication n'est pas connue, puisqu'il n'existe pas de registre régional. Elle pourrait représenter jusqu'à 8-10% des intoxications aiguës graves. Il a fallu attendre Avril 1994, pour que, suite à un arrêté préfectoral relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances, la composition de la Rubigine[®] soit modifiée pour diminuer significativement la mortalité induite par son ingestion. L'objectif de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques et les complications qui peuvent survenir au décours d'une ingestion de Rubigine[®] ainsi que de déterminer les facteurs pronostiques de décès.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 16 ans, allant de 2000 à 2016, incluant tous les patients admis aux urgences et en réanimation du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Martinique, pour intoxication aiguë par la Rubigine[®]. Les données démographiques et cliniques usuelles ont été recueillies et les comparaisons entre patients survivants et décédés effectuées à l'aide d'une analyse univariée.

Résultats : Cinquante-cinq patients (âge moyen : 43 ans (15-82); sex-ratio homme/femme : 1,1) ont été hospitalisés au CHU de Martinique. Un quart des patients n'avait aucun antécédent notable. La durée moyenne de séjour était de 3,3 jours (1-37). Quarante pourcent des patients ont présenté une hypocalcémie après la supplémentation initiale par calcium intraveineux. Les complications étaient les suivantes : insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique invasive (22% des patients ; durée de ventilation : 2,8

jours, (1-16)), défaillance rénale (20% ; dont la moitié ayant nécessité une épuration extrarénale), défaillance hémodynamique (16%), défaillance hépatique (15%), défaillance de la coagulation (15%), défaillance neurologique (12%) et défaillance multiviscérale (10,9%). Trois patients ont présenté un état de choc réfractaire cardiogénique nécessitant la mise sous ECMO veino-artérielle (5,5%) et un autre patient une perforation digestive (1,8%). La mortalité était de 10,9%, permettant d'identifier des facteurs pronostiques de décès.

Conclusions : L'intoxication par la Rubigine[®] est responsable d'une morbi-mortalité significative, malgré une prise en charge optimale. Son incidence semble néanmoins avoir fortement diminué ces dernières années grâce à la forte mobilisation et à la sensibilisation de la population suite à la mise en place d'un système d'information par l'unité de toxicologie clinique et de toxicovigilance du CHUM, et aux différentes dispositions préventives décidées par les autorités sanitaires. Il nous paraît désormais urgent de doter les DOM d'un centre antipoison dédié à la prise en charge des spécificités antillaises.

Mots-clefs : Acide fluorhydrique, bifluorure d'ammonium, antirouille, fluorures, facteurs pronostiques de survie, complications, Martinique, Département Français d'Amérique, Rubigine[®].

I. Première partie : Généralités

a. Introduction

L'intoxication par l'acide fluorhydrique est une urgence médicale et représente un problème de santé publique important dans certains pays sous-développés, puisqu'elle reste fréquemment mortelle. Cette intoxication est néanmoins rare en France. L'incidence est inconnue en Martinique puisqu'il n'existe pas à ce jour de registre national ou régional [1] ; cependant la mortalité a énormément diminué durant ces 2 dernières décennies. Dans un travail de thèse présenté en 2012 [2], il est constaté que l'intoxication à l'acide fluorhydrique représentait à elle seule 8 à 10% des intoxications graves en Martinique.

La Rubigine[®] est un produit composé de fluorures ; c'est un détachant antirouille très répandu et utilisé dans la Caraïbe, plus particulièrement en Martinique. Il a été rapporté que, dans les années 60, elle aurait été à l'origine d'un grand nombre de décès [3].

Il a fallu attendre Avril 1994, date à laquelle a été publié un arrêté préfectoral relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances pour que sa composition soit modifiée [4]. Cet arrêté a permis de diminuer d'une manière spectaculaire la mortalité liée à l'ingestion de ce produit.

L'objectif de cette étude est de déterminer les caractéristiques cliniques, les complications et les facteurs pronostiques dans les intoxications aiguës par la Rubigine[®].

b. La Martinique

La Martinique est une île des Antilles Françaises, département d'Outre-mer (DOM). Elle doit son nom au premier Européen qui la découvre en 1502, Christophe Colomb.

Jusque-là, habitée par le peuple Arawak puis le peuple Caraïbe, elle fût ensuite colonisée au XVI siècle par les Européens, à des fins commerciales notamment la traite négrière.

La Martinique appartient à l'archipel des petites Antilles, entre la Dominique au nord et Sainte -Lucie au sud.

Baignée à l'Est par l'océan Atlantique et à l'ouest par la mer des Caraïbes, elle s'étend sur 70 km de long et 30 km de large. Son point le plus haut est le volcan de la montagne Pelée (1397m).

Peuplée de près de 394173 habitants (au 1^{er} janvier 2013, INSEE), la Martinique compte une superficie totale de 1128 km², soit environ 350 habitants/km².

c. La Rubigine[®]

1. Composition

La Rubigine[®], utilisée comme détachant, était présente dans les années 60 à 70, dans beaucoup de foyers martiniquais, car à cette époque, les linges se faisaient sécher généralement sur des fils ou des clôtures en fils de fer, source de tâche de rouille.

Jusqu'en 1994, la composition de ce produit commercialisé sous le nom de Rubigine[®] TIREL et présenté sous forme liquide en petits flacons à bouchon vert comprenait 10% d'acide fluorhydrique, 10% de bifluorure d'ammoniaque, 1% d'acide oxalique et de l'eau (Tableau 1). Cette composition hautement toxique du fait de la concentration en acide fluorhydrique a été l'origine de nombreux décès dans le cadre d'intoxications aiguës par ingestion volontaire.

A la suite d'un arrêté préfectoral du 20/04/1994 [3] dans le cadre d'une politique préventive de santé publique, la composition de la Rubigine[®] a été modifiée : elle ne contenait alors que

10% de bifluorure d'ammonium, jusqu'en 2006. Depuis, la Rubigine[®] retrouvée sur le marché des grandes surfaces, ne contient plus de fluorures (Figure 1) ; elle est beaucoup moins toxique, voire même atoxique comparativement aux autres solutions précédentes.

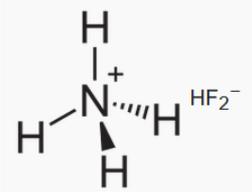
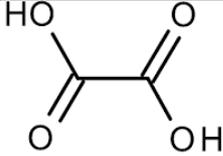
Ce produit est en effet actuellement composé d'eau, d'hydroxyde d'ammonium et d'acide oxalique, cette formule ne produisant qu'un effet irritant pour les muqueuses. La prise en charge reste symptomatique et consiste à appliquer un pansement gastrique par voie orale. C'est pourquoi il n'y a plus d'indication à réaliser une fibroscopie digestive haute, car depuis 2006, la Rubigine[®] ne contient plus de fluorures.

Depuis ces modifications de composition, l'incidence de l'intoxication par la Rubigine[®] a véritablement diminué. Cependant des cas sporadiques peu graves arrivent aux urgences des hôpitaux de l'île de temps en temps. On estime l'incidence à près de 1 à 4 cas par an. Les derniers cas sévères d'intoxication remontent aux années 2009-2010.



Figure 1: Flacon de Rubigine[®] actuellement en vente dans les grandes surfaces, non toxique.

Tableau 1 : Evolution de la composition de Rubigine®

Période limite de commercialisation	$\text{H}-\text{F}$ <p>Acide fluorhydrique</p>	 <p>Bifluorure d'ammonium</p>	 <p>Acide oxalique</p>
 <p>Fin en 1994</p>	10%	10%	1%
 <p>Fin en 2006</p>	0%	10%	1%
 <p>En vente 2016</p>	0%	0%	1%

2. Définition de l'assistance circulatoire :

L'*Extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) est une technique d'assistance circulatoire et respiratoire dérivée des circuits de circulation extracorporelle utilisés depuis plus de 50 ans maintenant en chirurgie cardiaque [5, 6].

Le circuit d'ECMO se compose d'une canule de décharge veineuse, d'une pompe centrifuge électrique qui génère un débit continu, d'un oxygénateur à membrane et d'une ligne de réinjection du sang oxygéné.

L'ECMO peut être implantée à visée de suppléance respiratoire exclusive, en utilisant un circuit veino-veineux (ECMO VV) ou de suppléance cardiaque ou cardiorespiratoire en utilisant un circuit veino-artériel (ECMO VA). C'est le cas des chocs cardiogéniques réfractaires d'étiologie médicale notamment dans les cas d'intoxications aiguës par substances cardiotoxiques avec effet stabilisant de membrane [7].

3. Caractéristiques chimiques

Acide fluorhydrique



Figure 2: Représentation chimique de l'acide fluorhydrique

L'acide fluorhydrique, connu dès le 19^{ème} siècle, a trouvé ses premiers débouchés commerciaux avec les solutions aqueuses. L'acide fluorhydrique gazeux a été mis sur le marché en 1930, essentiellement pour l'industrie des composés organiques fluorés. C'est

après la deuxième guerre mondiale que la production industrielle de cette substance a pris son essor.

La production industrielle de l'acide fluorhydrique est basée sur l'action de l'acide sulfurique sur le fluorure de calcium (CaF_2) que l'on trouve à l'état naturel dans le « spath fluor, ou fluorine ». Le spath fluor est préalablement réduit en poudre et doit contenir au minimum 97% de fluorure de calcium. Le mélange de fluorure de calcium - acide sulfurique, en léger excès pour assurer la conversion complète de la fluorine, est porté à la température de 100 à 300 °C. L'acide fluorhydrique gazeux formé est purifié par élimination des impuretés gazeuses plus lourdes que l'acide fluorhydrique et les particules solides, puis par distillation des gaz préalablement refroidis [8]. Il s'agit alors d'une solution aqueuse de fluorure d'hydrogène.

Les utilisations de l'acide fluorhydrique sont multiples, en électronique, biologie ou chimie (nettoyage de surfaces, gravure, digestion des minéraux, coloration, synthèse, produit détachant...). Il s'agit d'un acide extrêmement corrosif. Chez l'homme, l'acide fluorhydrique est rapidement absorbé par les trois voies : inhalation, orale et cutanée [9, 10, 11]. Il n'est pas métabolisé. Les fluorures sont majoritairement éliminés par voie urinaire. Chez l'animal, l'absorption serait de 100 % pour une exposition par inhalation. L'absorption cutanée a été mise en évidence mais n'a pas été quantifiée. Le passage sanguin est rapide, la distribution se fait majoritairement vers les os et les dents [8].

Bifluorure d'ammonium.

Le Bifluorure d'ammonium est un composé de formule NH_4HF_2 . Il est produit à partir d'ammoniac et de l'acide fluorhydrique. C'est un sel blanc à translucide qui peut être utilisé dans la gravure du verre, et les détachants antirouille.

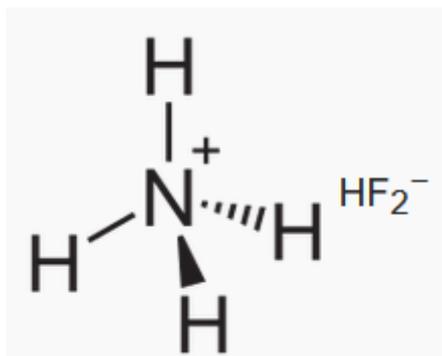


Figure 3: Représentation chimique du bifluorure d'ammonium.

Par chauffage, le bifluorure d'ammonium régénère l'acide fluorhydrique. Il représente une forme commode pour le transport et la manipulation de cet acide.

Chez l'homme l'exposition cutanée à ce produit pur entraîne une irritation cutanée du fait de son action abrasive. Il existe un risque de destruction de la couche graisseuse de l'épiderme, de sécheresse cutanée allant jusqu'à la gerçure. Un bref contact avec des poussières peut entraîner cette irritation.

En cas d'ingestion son action corrosive cause des douleurs et des brûlures buccales ainsi que dans l'ensemble du tractus digestif supérieur. Une fois ingérée au contact de l'acide chlorhydrique de l'estomac le bifluorure d'ammonium se dissocie avec formation de 2 molécules d'acide fluorhydrique [10].

Acide Oxalique.

L'acide oxalique anhydre se présente sous la forme de cristaux translucides, incolores, hygroscopiques, partiellement solubles dans certains solvants comme l'éthanol et l'oxyde de diéthyle. L'acide oxalique dihydraté - $(\text{COOH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -, que l'on rencontre généralement dans le commerce, se présente également sous forme de cristaux translucides, incolores,

partiellement solubles dans l'eau (12,5 % en poids à 25°C) et certains solvants comme l'éthanol et l'oxyde de diéthyle.

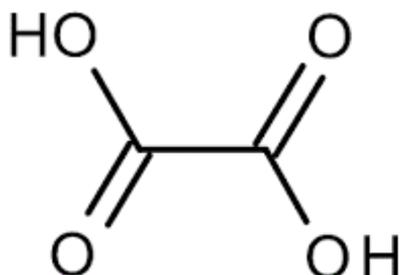


Figure 4: Représentation chimique acide oxalique.

Chauffé, l'acide oxalique se décompose, à partir de 160°C, en acide formique, en monoxyde et dioxyde de carbone et en eau. Les solutions aqueuses d'acide oxalique sont sensibles à l'action de l'air et de la lumière, avec formation de dioxyde de carbone. Sous l'influence de la lumière ultraviolette, l'acide oxalique, anhydre ou en solution, est décomposé en acide formique et en dioxyde de carbone. L'acide oxalique peut réagir de façon dangereuse avec les oxydants puissants.

Les utilisations sont les suivantes:

- Polissage et « dérouillage » des marbres et pierres tendres ;
- Blanchiment et impression des textiles ;
- Blanchiment et tannage du cuir ;
- Blanchiment du liège, de la paille et du papier ;
- Traitement des métaux : polissage, élimination de la rouille ;
- Produit détartrant ;
- Fabrication des encres, teintures et colorants ;
- Extraction de certaines terres rares ;

- Préparation des oxalates.

d. Physiopathologie de l'intoxication aiguë par les fluorures.

L'absorption digestive est excellente (>90%); cette absorption est très rapide pour l'acide fluorhydrique et le bifluorure d'ammonium, elle est retardée pour les fluorures minéraux [11]. Au contact de l'acide chlorhydrique présent dans l'estomac, le bifluorure d'ammonium se dissocie avec formation d'un ion ammonium et 2 molécules d'acide fluorhydrique ce qui en fait un produit aussi voire plus dangereux que l'acide fluorhydrique.

L'ion fluorure passe facilement les membranes cellulaires par diffusion passive et du fait de son coefficient de perméabilité équivalent à celui de l'eau [10]. La biodisponibilité varie de 75 à 90 % selon les dérivés, et le pic plasmatique est à 1 heure. La distribution se fait essentiellement au niveau osseux, l'ion fluorure se substitue au groupement hydroxyle de l'hydroxyapatite et forme de la fluoroapatite. Le volume de distribution est de 0,5 à 0,7 l/kg et la demi-vie plasmatique de 2 à 9 heures. L'élimination est rapide, 50 % sont excrétés dans les heures qui suivent l'ingestion, essentiellement par voie rénale.

Par contact cutané, la pénétration tissulaire est rapide, surtout pour l'acide fluorhydrique. Elle se fait par les follicules pileux ou par voie sanguine et se retrouve rapidement dans les couches sous-cutanées [12, 13].

Différents mécanismes d'action interviennent dans la toxicité des fluorures : la causticité, l'affinité pour les ions calcium et magnésium, l'inhibition des métallo-enzymes. Les fluorures sont des caustiques forts, mais à la différence des autres acides forts qui provoquent une nécrose avec coagulation en dénaturant les protéines, les fluorures créent une nécrose avec liquéfaction [14]. Cette action caustique immédiate est associée à une action retardée : la

destruction cellulaire secondaire serait due à la fibrose des pédicules vasculo-nerveux ; la dégénérescence du tissu conjonctif péri vasculaire et péri nerveux formerait une gaine entraînant une ischémie en aval et des excitations douloureuses.

Les fluorures ont la propriété de chélater les ions calcium et magnésium en formant des sels insolubles. De plus, l'ion fluorure se substitue au groupement hydroxyle de l'hydroxyapatite en formant de la fluoroapatite. Ces deux propriétés seraient responsables de l'hypocalcémie

Différents effets sont rattachés à l'hypocalcémie : les troubles de la coagulation, les troubles cardiaques. [10] Les fluorures inhibent de nombreuses métallo-enzymes donc différentes chaînes métaboliques: le métabolisme des glucides, la chaîne respiratoire cellulaire, le cycle de Krebs, la glycolyse anaérobie, le métabolisme cellulaire. Ces inhibitions enzymatiques permettent d'expliquer certaines manifestations cliniques : les signes neuromusculaires, les troubles cardiaques, l'acidose métabolique lactique, la nécrose et la mort cellulaire.

L'intoxication systémique :

Elle se traduit par une hypocalcémie et une hypomagnésémie apparaissant dans l'heure suivant l'ingestion; elles sont responsables de paresthésies, de fasciculations, de myoclonies et de convulsions [10, 15, 16]. L'ECG montre un allongement du QT, et des ondes T amples et pointues, dues à l'hypocalcémie. L'hypomagnésémie est également responsable d'un allongement du QT, elle produit en outre un sous décalage ST et une hyperexcitabilité myocardique.

La nécrose tissulaire est responsable d'une acidose métabolique et d'une hyperkaliémie qui majore le risque de trouble de l'excitabilité cardiaque [15, 16]. L'insuffisance rénale qui est parfois observée, semble plutôt consécutive aux troubles hémodynamiques qu'à la précipitation tubulaire de fluorures insolubles. De même, les œdèmes aigus du poumon

rarement observés, ne sont pas dus à la toxicité alvéolaire du fluor mais à une surcharge volémique où à une pneumopathie d'inhalation.

Lors d'ingestions volontaires, l'évolution vers le décès est décrite et avoisine dans les différentes séries près de 50% [10,17, 18]. Le décès est survenu généralement au cours des 24 premières heures, il est parfois secondaire à une perforation digestive ou à une hémorragie digestive massive [10]. Plus souvent, il est dû à une fibrillation ventriculaire classiquement associée à l'hypocalcémie. Dans la littérature, une déplétion calcique produirait plutôt une asystolie, des troubles du rythme imputables à l'hypomagnésémie et à l'hyperkaliémie, ou bien, suite à une injection intra veineuse directe trop rapide de sels de calcium [19].

Tableau 2: Manifestations cliniques

<u>Atteinte digestive</u>	Douleurs buccales, douleurs retro sternales, douleurs épigastriques, hémorragie digestive, nécrose tissulaire, perforation, diarrhée.
<u>Atteinte cardiaque</u>	Allongement du QT, ondes T amples et pointues, sous décalage ST, hyper excitabilité myocardique, Choc cardiogénique.
<u>Atteinte neurologique</u>	Paresthésies, fasciculations, myoclonies, convulsions
<u>Atteinte rénale</u>	Insuffisance rénale aigue, anurie

e. Analyse toxicologique.

L'ion fluor peut être dosé dans le plasma, les urines et le liquide gastrique. Les concentrations plasmatiques usuelles sont inférieures à 100µg/L (0,9-1,5µmol/L). L'intoxication est confirmée par le dosage des fluorures dans le sang veineux si celui-ci est supérieur à 1mg/L.

Des décès sont rapportés au-delà de 2.5mg/L[19]. Des prélèvements à titre conservatoire peuvent être réalisés. Le taux plasmatique de fluorure augmente rapidement après ingestion [11].

Le dosage de fluorure sanguin et urinaire permet de confirmer le diagnostic en cas de doute sur la composition du toxique ingéré. On peut être amené à réaliser également un dosage de fluor dans le liquide gastrique, mais cet examen n'est pas supérieur au dosage sanguin. La fluorémie reste l'examen de prédilection [19,20].

f. Prise en charge

La prise en charge des intoxications par la Rubigine[®], avant 2008, n'était pas codifiée. Il n'existait pas de protocole validant pour la prise en charge de ce type d'intoxications. Elle était laissée à la discrétion et l'expérience du médecin en charge du patient.

1. Prise en charge pré-hospitalière

La procédure en régulation consiste à conseiller d'installer la victime en position latérale de sécurité, en attente des secours. En cas d'arrêt cardio circulatoire, il faut débiter rapidement un massage cardiaque externe, appeler à l'aide en attendant l'arrivée du SMUR.

Le régulateur médical a pour rôle de déterminer l'âge, le sexe, l'heure de l'intoxication, la DSI, les antécédents, la composition du produit, le mode d'intoxication (contact, ingestion, inhalation), le motif du geste tout en s'appuyant sur les recommandations du Centre Antipoison de Paris etc.

Traitement pré-hospitalier:

Il consiste à conditionner et stabiliser le patient, à sécuriser ses voies aériennes, à évaluer son état hémodynamique, et son niveau de conscience, puis rechercher des troubles

cardiovasculaires et digestifs. La pose d'une voie veineuse périphérique est primordiale pour le remplissage. Le patient doit être monitoré puis scopé.

Un électrocardiogramme initial est à réaliser sur place, en raison des troubles de la conduction et du rythme que font les patients intoxiqués par la Rubigine®. Surveillance électrocardioscopique continue (recherche de signes d'hypocalcémie ou d'hypomagnésémie).

Le traitement spécifique doit être réalisé le plus tôt possible. Il comporte une injection de 2g de sulfate de Magnésium, et 4g de gluconate de calcium dans 500ml de soluté à passer dans un délai d'une heure environ.

Le lavage gastrique par eau de chaux n'a aucun intérêt dans la prise en charge [21, 22]. Il n'existe pas de preuves scientifiques quant à l'utilisation de cette méthode. Une fois l'état du patient stabilisé, le transfert médicalisé avec monitoring continu par scope doit s'effectuer vers un centre hospitalier de référence spécialisé, doté de moyens permettant de mesurer fréquemment les cations plasmatiques, de corriger les troubles métaboliques et cardiaques et de mettre en route une dialyse en urgence.

2. Prise en charge hospitalière

L'intoxication aiguë par les fluorures est une urgence thérapeutique. L'urgence est de conditionner le patient, protéger ses voies aériennes, maintenir une stabilité hémodynamique, et assurer une réanimation des troubles du rythme ventriculaire. Dans ce cas, la prise en charge intra-hospitalière consiste à une réévaluation clinique du patient à son arrivée au déchocage ou en réanimation, avec un monitoring continu de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, la poursuite du remplissage vasculaire et la correction des troubles hydro-électrolytiques.

Le bilan initial comprend un ECG 12 dérivations, un ionogramme (Na, K, Cl, RA, Mg), une protidémie, une calcémie corrigée, et calcium ionisé, une fluorémie plasmatique et urinaire, une gazométrie artérielle, une lactatémie, un bilan hépatique, un bilan rénal, une numération sanguine et un bilan de coagulation. L'analyse toxicologique consiste à réaliser une concentration d'acide fluorhydrique dans le sang et dans les urines. La supplémentation par gluconate de calcium et sulfate de magnésium doit être poursuivie et adaptée au résultat du bilan initial. Des bilans biologiques doivent être réalisés toutes les 4 heures ainsi qu'un électrocardiogramme. Une surveillance clinique régulière, des signes de gravité, des troubles de l'hémodynamique, de la fréquence respiratoire, de la conscience, et de la diurèse, est hautement demandée.

En cas de choc cardiogénique réfractaire ou d'arrêt cardiaque réfractaire résultant de l'intoxication par la Rubigine[®], l'assistance circulatoire par ECMO-VA pourrait être envisagée. L'épuration extra-rénale doit être débutée en cas de défaillance rénale ou d'hyperkaliémie. Tous les patients devraient bénéficier d'une fibroscopie digestive haute précoce à la recherche de lésions caustiques, de perforation digestive etc. L'endoscopie tardive pourrait avoir un intérêt particulier, en cas de suspicion de péritonite ou de perforation digestive. Cet examen pourrait aider à la prise de décision chirurgicale [23]

g. Traitement :

1. Traitement symptomatique

Il a été démontré que les injections intra-artérielles de gluconate de calcium sont efficaces pour soulager la douleur dans les brûlures des extrémités, puisqu'elles ont un effet antalgique. On peut aussi être amené à utiliser un antalgique comme le paracétamol par voie parentérale.

Le paracétamol est utilisé en première intention puis un antalgique de palier II ou III en absence de soulagement : néfopam (Acupan[®]), nalbuphine (Nubain[®]) ou morphine associés aux inhibiteurs de la pompe à protons et aux pansements gastriques locaux.

2. Traitement spécifique/ antidote

Le traitement consiste à effectuer une injection de 2g de sulfate de Magnésium, et de 4g de gluconate de calcium dans 500ml de soluté à passer sur une période d'une heure. Une hospitalisation dans un service de soins intensifs doit être envisagée.

Deuxième partie : L'Etude

a. Objectifs de l'étude

L'objectif Principal de notre étude était de **décrire les caractéristiques cliniques et les complications** qui peuvent survenir au décours d'une ingestion de Rubigine[®] ainsi que de **déterminer les facteurs pronostiques de décès**.

Les objectifs secondaires sont :

1. Décrire l'incidence des intoxications par la Rubigine[®] en Martinique.
2. Décrire les caractéristiques socio-démographiques des patients victimes des intoxications par la Rubigine[®] en Martinique.
3. D'établir un protocole qui servira à la prise en charge en charge pluridisciplinaire des intoxications par la Rubigine[®].

b. Matériel et méthode

1. Type d'étude, population étudiée et données recueillies

Nous avons réalisé une étude rétrospective à partir des dossiers recueillis sur une période de 16 ans qui s'étend de Janvier 2000 à Décembre 2016, incluant tous les patients admis aux urgences et en réanimation du CHU de Martinique, pour une intoxication aiguë par la Rubigine[®]. Les patients admis dans les services des urgences et de la réanimation du CHU de Martinique, dont le diagnostic principal ou secondaire était une intoxication aiguë par la Rubigine[®] ont été sélectionnés à partir des archives du Département d'Information Médicale (DIM) et du logiciel Centaure du SAMU 972. Les données recueillies à partir des dossiers peuvent être regroupées en plusieurs axes : les caractéristiques démographiques et épidémiologiques (âge, sexe lieu de résidence, antécédents des patients), les caractéristiques de l'intoxication (composition du produit, DSI, toxiques associés) les caractéristiques

cliniques au cours de la prise en charge(symptômes digestifs, neurologiques, cardiologiques, rénaux, arrêt cardio circulatoire, intubation et décès etc...), les caractéristiques biologiques (calcémie, magnésémie, kaliémie, pH, lactates, fonction rénale, TP).

2. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée au moyen du logiciel JMP Statistical software (SAS). Les tests utilisés pour les comparaisons étaient les suivants :

- Tests de Mann-Whitney pour les données quantitatives
- Tests de Chi-2 pour les données qualitatives

Une valeur de P inférieure à 0.05 est considérée comme significative.

c. Résultats.

1. Caractéristiques épidémiologiques et démographiques.

Au total 55 patients ont été inclus. Il s'agissait de 29 individus de sexe masculin et 26 de sexe féminin dont 1 enfant âgé de 15 ans. L'âge moyen était de 43 ans (+/- 14,2), l'âge minimal 15 ans et l'âge maximal était de 82 ans.

Les principales caractéristiques démographiques et épidémiologiques des patients sont rapportées dans le tableau n° 3, et le flow-chart est ci-dessous.

Tableau 3 : Caractéristiques épidémiologiques et démographiques

Age (années)	43,8 ± 14,2
Hommes	n=29 (52,7%)
Femmes	n=26 (47,2%)
Sex-ratio homme/femme	1,1
Antécédents cardiologiques	n= 5 (9,1%)
Antécédents psychiatriques	n=35 (63,6%)
Antécédents de tentative de suicide	n=21 (38,0%)
Zone urbaine	n=18 (34,6%)
Zone rurale	n=34 (65,3%)
Durée d'hospitalisation (jour)	n=3,3 (1-37)
DSI (ml)	69,3 ± 58,1
Mortalité	n= 6 (10,9%)

L'âge des patients

La majorité des intoxications aiguës par la Rubigine[®] était observée dans la tranche d'âge allant de 41 à 50 ans avec 24 patients (43,6%).

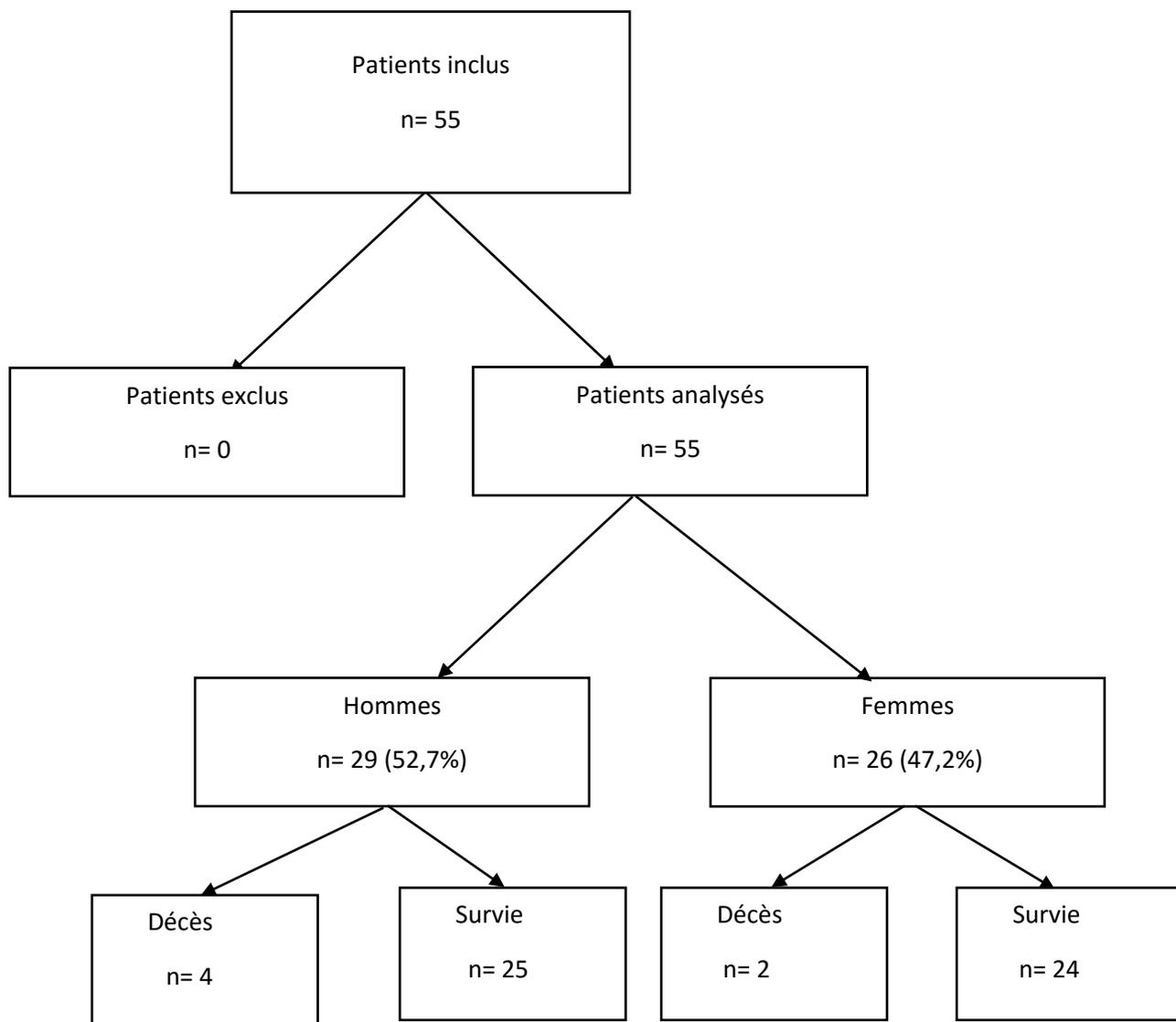
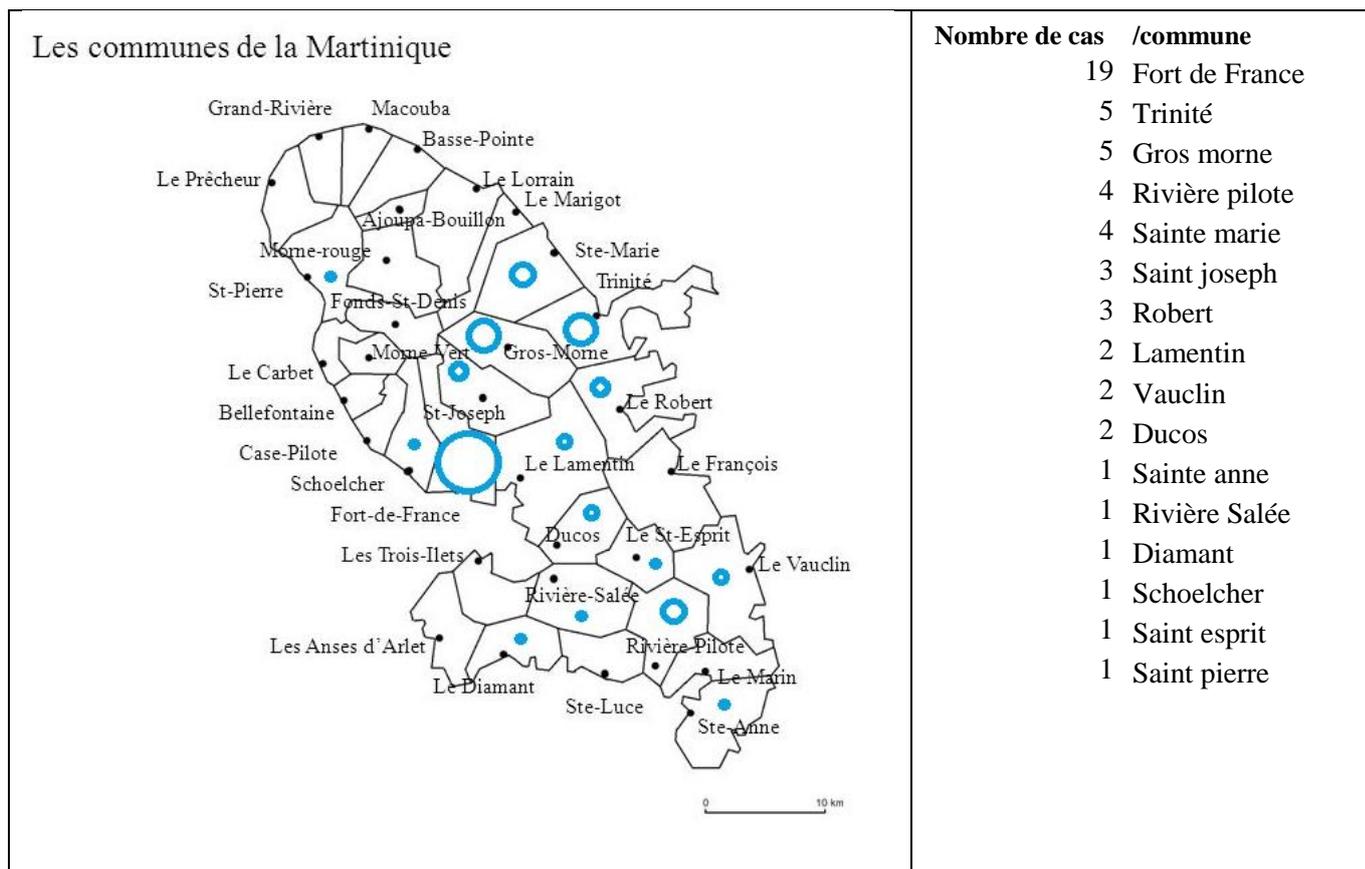
Flow chart

Tableau 4: Cartographie des intoxications aiguës par la Rubigine® en Martinique.**Prévalence des intoxications aiguës par la Rubigine®**

La majorité des intoxications aiguës par la Rubigine® contenant des fluorures a eu lieu entre 2005 et 2011 ; alors que ce produit était retiré du marché. Plus récemment, en 2015, il a été constaté une augmentation du nombre de cas d'intoxication par la Rubigine® avec environ 4 cas. Par contre, un seul cas a été enregistré depuis 2016.



Figure 5: Courbe de prévalence des cas d'intoxication par la Rubigin®

Intoxication aiguë par la Rubigin® et décès

L'intoxication aiguë par la Rubigin® a fait six décès en Martinique soit 10,9% des cas, 49 patients ont survécu soit 89,1%. Dans notre série, six décès ont été observés chez les 9 patients ayant présenté un état de choc soit 66,7% des cas, six décès chez huit patients ayant présenté une excitabilité myocardique soit 75% des cas, cinq décès chez les 10 patients présentant une diarrhée soit 50% des cas, quatre décès chez les 11 patients qui ont présenté une insuffisance rénale aiguë soit 36,6% des cas, trois décès chez les 3 patients ayant bénéficié une assistance circulatoire par ECMO-VA soit 100% des cas, deux décès chez les 7 patients ayant présenté un coma soit 28,5% des cas ayant présenté cette caractéristique.

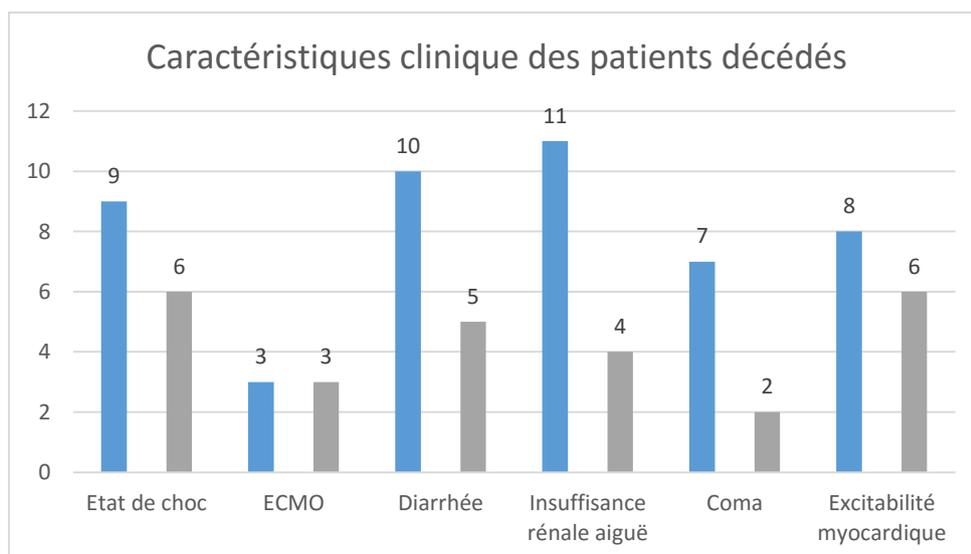


Figure 6: Analyse de la mortalité dans les intoxications aiguës par la Rubigine®.

2. Caractéristiques cliniques

Les principales caractéristiques cliniques des patients et leurs fréquences sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5: Fréquence des caractéristiques cliniques dans les intoxications aiguës par la Rubigine®.

Caractéristique	Fréquence (%)
Atteinte digestive	
Douleur épigastrique	41 (74,5)
Douleurs pharyngés	32 (58)
vomissements	27 (52,9)
hématomèse	14 (25,4)
Diarrhée	10 (19,6)
Hypersialorrhée	10 (19,6)
Perforation digestive	1 (1,8)
Atteinte rénale	
Insuffisance rénale aiguë	11 (20,3)
Epuration extra rénale	6 (10,9)

Atteinte cardiaque	
Modifications ECG	42 (79,2)
Ondes T amples/pointues	21 (40,3)
Sous décalage du ST	19 (36)
Amélioration ECG après calcium IV	15 (27,7)
Elargissement du QRS	12 (21)
Etat de choc	9 (16,3)
Troubles du rythme ventriculaire	6 (10,9)
ECMO VA	3 (5,5)
Allongement du QT	2 (3,6)
Atteinte neurologique	
Glasgow 15/15	38 (69)
Coma	7 (12,7)
Fasciculations	7 (12,7)
myoclonies	4 (7)
paresthésies	2 (3)
convulsions	2 (3)
Prise en charge	
Supplémentation précoce par calcium	35 (63,6)
intubation	12 (22)
Décontamination digestive	35 (63)
Choc électriques externes	6 (10,9)
Adrénaline	4 (7,4)
Infection nosocomiale	3 (5,4)
Dobutamine	2 (3,7)
Noradrénaline	2 (3,7)

3. Caractéristiques biologiques.

L'hypocalcémie après la première supplémentation en calcium en administration intraveineuse lente était l'atteinte biologique la plus fréquente. Elle a été observée chez 22 patients (40,7%). Nous avons observé une hypercalcémie chez 3 patients après la première

supplémentation en calcium IV (5,4%) ; une hypomagnésémie chez 15 patients (27,2%). Nous avons aussi observé une hyperkaliémie chez 1 patient (1,8%). La réserve alcaline était diminuée chez 17 patients (30,9%) ; une acidose chez 16 patients (29,1%) ; une élévation des lactates chez 12 patients (21%) ; et une défaillance coaguloatoire était constatée chez 8 patients (15%).

Tableau 6: Résultats biologiques.

Donnée	moyenne
Kaliémie (mmol/L)	3,9 ± 0,5
Creatinine (µmol/L)	100,6 ± 41,6
Calcémie corrigée par les protides après supplémentation IV (mmol/L)	2,17 ± 0,4
Phosphorémie (mmol/L)	1,15 ± 0,33
Magnésémie (mmol/L)	0,79 ± 0,22
Réserve alcaline (mmol/L)	22,2 ± 3,5
Protidémie (G/L)	71,1 ± 10
Hémoglobine (G/dL)	13,2 ± 2,0
Leucocytes (giga/L)	7,1 ± 2,8
Plaquettes (giga/L)	227,8 ± 62
Lactates (mmol/L)	5,15 ± 5,9
pH	7,34 ± 0,13
PaO2 (mmHg)	136,7 ± 69,7
PaCO2 (mmHg)	38,8 ± 14,5
TP (%)	77,9 ± 17,01
Fibrinogène (G/L)	3,6 ± 1,1
ASAT (UI/L)	49 ± 52
ALAT (UI/L)	33,9 ± 36,7
Alcoolémie (G/L)	0,33 ± 0,7

4. Analyse univariée des facteurs prédictifs de décès.

L'analyse univariée des facteurs prédictifs de décès nous a permis de trouver un lien statistiquement significatif pour l'âge, la présence d'acide fluorhydrique dans la solution ingérée, les antécédents cardiologiques, l'atteinte cardiaque, l'atteinte digestive, l'atteinte rénale, la présence de troubles métaboliques, le syndrome inflammatoire biologique, le taux de plaquettes $<220/\text{mm}^3$, et la présence d'une atteinte hépatique biologique. Tandis que, le sexe, la présence d'une atteinte neurologique, des vomissements mêmes sanglants et d'antécédents psychiatriques n'influençaient pas le devenir.

Tableau 7: Analyse univariée du lien entre les caractéristiques quantitatives et le décès.

Caractéristiques quantitatives	n vivant	n décès	survie	décès	P
Age (années)	49	6	41 ± 12,8	60 ± 15	0,01
Durée d'hospitalisation (jours)	49	6	3,5 ± 5,17	1,1 ± 0,4	0,001
Durée de jour d'intubation	47	6	0,7 ± 2,6	1 ± 0	<0,0001
Atteinte cardiaque					
Fréquence cardiaque(BPM)	49	6	83 ± 16,6	104 ± 16,2	0,007
TA systolique minimale (mmHg)	44	5	117 ± 22,5	80,4 ± 42,5	0,04
Troubles biologiques					
Kaliémie (mmol/L)	45	6	3,7 ± 0,29	5,0 ± 0,7	0,0009
Créatinine (µmol/L)	43	6	97,3 ± 41	124 ± 40	0,02
Calcémie corrigée sur les protides après supplémentation IV (mmol/L)	47	6	2,2 ± 0,37	1,6 ± 0,21	0,0003
Phosphorémie (mmol/L)	43	5	1,1 ± 0,34	1,35 ± 0,06	0,04
Magnésémie (mmol/L)	40	5	0,83 ± 0,16	0,53 ± 0,4	0,03
Reserve alcaline (mmol/L)	42	6	23 ± 2,9	16 ± 1,2	0,0002
Protidémie (G/L)	42	5	72 ± 9	57 ± 9,53	0,004
Leucocytes (Giga/L)	40	5	6,76 ± 2,7	10,5 ± 1,1	0,0034
Plaquette (giga/L)	41	5	236 ± 59	156 ± 21,9	0,0017
Lactates (mmol/L)	27	6	2,9 ± 2,8	15,2 ± 5,99	0,0003
pH	32	6	7,38 ± 0,04	7,17 ± 0,28	0,04
PaO2 (mmHg)	31	5	120 ± 48	239 ± 97	0,03
TP (%)	38	5	81,3 ± 14	51 ± 4,3	0,001
Fibrinogène (G/L)	32	5	3,27 ± 0,78	5,92 ± 0,63	0,0008
ASAT (UI/L)	36	6	34,6 ± 35,6	135,3 ± 57	0,0005
ALAT (UI/L)	36	6	28,4 ± 35,9	66,8 ± 21,6	0,0006

Tableau 8:Analyse univariée du lien entre les caractéristiques qualitatives et le décès.

Caractéristiques qualitatives	Fréquences chez les vivants(%)	Fréquence chez les décédés(%)	P
Antécédent cardiaque	4 (6,1)	2 (30)	0,02
Présence d'acide fluorhydrique.	0	6 (100)	<0,0001
Hypocalcémie malgré supplémentation	16 (32)	6 (100)	0,0017
Atteinte digestive			
Hypersialorrhée	5 (11)	5 (83)	<0,0001
Diarrhée	5 (11)	5 (83)	<0,0001
Perforation digestive	1 (2)	0	0,7
Atteinte neurologique			
Coma	5 (10)	2 (33)	0,1
Atteinte cardiaque			
Etat de choc	3 (6)	6 (100)	<0,0001
Excitabilité myocardique	2 (4,26)	6(100)	<0,0001
Atteinte rénale			
Insuffisance rénale aiguë	7 (14)	4 (66,6)	0,0028
Prises en charges			
Epuration extra rénale	3 (6,25)	3 (50)	0,0013
ECMO VA	0	3 (50)	<0,0001
Adrénaline	0	4 (66,6)	<0.0001
Dobutamine	0	2 (33,3)	<0,0001
Intubation	6 (12,6)	6 (100)	<0,0001

Quant à l'analyse multivariée, elle sera réalisée ultérieurement avec un plus grand nombre de patients de la Guadeloupe et plus particulièrement de la Guyane.

Description des patients traités par ECMO

Trois cas graves compliqués d'un choc cardiogénique réfractaire sur véritable orage rythmique, ont nécessité la mise sous assistance circulatoire.

Cas clinique 1 :

Notre premier cas concerne un homme de 61ans, aux antécédents psychiatriques lourds connus, victime d'une tentative de suicide par ingestion d'un flacon de 100 ml de Rubigine® contenant 10% d'acide fluorhydrique, 10% de bifluorure d'ammonium et 1% d'acide oxalique. A l'arrivée du Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR), deux heures après l'ingestion, il présentait des vomissements sanglants associés à une diarrhée, une hypersialorrhée et des douleurs épigastriques et pharyngées.

La prise en charge pré-hospitalière a consisté en un lavage gastrique associé à une décontamination digestive par 50g de charbon activé, ainsi qu'une supplémentation de 10g de gluconate de calcium intraveineux (IV).

Il est transporté vers le service de réanimation du CHU de Martinique. Trois heures après l'ingestion, il présentait un coma, avec un score de Glasgow à 6 associé à un collapsus (pression artérielle : 87/57 mmHg). L'électrocardiogramme (ECG) initial montrait un élargissement des QRS à la suite de sa première supplémentation en calcium, une excitabilité myocardique, et sur le plan biologique. La calcémie totale était de 1.48 mmol/L requérant une nouvelle supplémentation calcique.

Neuf heures après l'ingestion, le patient présentait un premier épisode de tachycardie ventriculaire (TV) suivi d'une fibrillation ventriculaire (FV) récidivante malgré plusieurs chocs électriques externes et une supplémentation continue en calcium et magnésium. Devant la persistance d'un orage rythmique et d'un état de choc cardiogénique réfractaire, le patient

était mis sous assistance circulatoire par *Extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) veino artérielle (VA). Le patient présentait néanmoins plusieurs épisodes de TV, malgré l'ECMO en place et évoluait rapidement vers un état de défaillance multiviscérale, conduisant au décès du patient à H18, malgré ces moyens thérapeutiques lourds et exceptionnels.

Cas clinique 2 :

Notre deuxième cas concerne un homme de 67 ans aux antécédents de psychose chronique pour lequel, le SMUR avait été appelé au domicile pour ingestion volontaire de 150 ml de Rubigine[®], composée de 10% d'acide fluorhydrique, 10% de bifluorure d'ammonium et 1% d'acide oxalique.

A l'arrivée du SMUR 20 min après l'ingestion, il présentait une agitation, des douleurs abdominales associées à une diarrhée. Le traitement IV mis en route consistait en 2g de sulfate de magnésium, 2g de chlorure de calcium, associés à un lavage gastrique par 1L de sérum salé suivi d'une décontamination digestive au charbon activé.

Ceci n'empêchait pas l'apparition de troubles du rythme sous forme d'ESV, motivant son transfert dans le service de réanimation polyvalente, après instauration d'un traitement à base de sulfate de magnésium à 15% en IV à la Seringue Electrique (IVSE).

A son arrivée, le bilan biologique montrait une calcémie corrigée à 1.45 mmol/L, une hyperkaliémie à 6 mmol/L, une hypomagnésémie à 0.5 mmol/L et une insuffisance rénale aiguë avec une élévation de la créatinine à 200 µmol/L. Le patient présentait aussi une acidose métabolique lactique avec un pH à 6.9 et une hyperlactatémie à 20 mmol/L.

L'installation progressive d'une dyspnée laryngée avec signes de détresse respiratoire associés à des troubles de conduction cardiaque conduisait à une intubation trachéale. Celle-ci était suivie rapidement d'une dissociation électromécanique, justifiant un massage cardiaque

externe et l'administration de 2mg, d'ADRENALINE en bolus puis en IVSE jusque 10 mg/h. Devant ce tableau d'arrêt cardiaque réfractaire, le patient était mis sous ECMO VA mais évoluait rapidement vers la défaillance multi-viscérale conduisant à son décès 5 h après son admission.

Cas clinique 3 :

Notre troisième cas est celui d'une jeune femme de 41 ans aux antécédents d'hypertension artérielle (HTA) traitée par ACEBUTOLOL, syndrome dépressif traité par FLUOXETINE et AMISULPRIDE et obésité morbide. La patiente avait ingéré un flacon de 100 ml de Rubigine[®], contenant 10% d'acide fluorhydrique,, 10% de bifluorure d'ammonium et 1% d'acide oxalique, dans un but suicidaire pour déception amoureuse.

Deux heures après l'intoxication, le SMUR arrivait sur place et retrouvait une patiente somnolente avec un score de Glasgow à 14, présentant des vomissements et des douleurs abdominales. La prise en charge pré-hospitalière consistait à stabiliser l'hémodynamique et à corriger les troubles hydro-électrolytiques avec un remplissage vasculaire (1 l de sérum salé) et l'administration systémique de 4 g de chlorure de Calcium et de 2g de sulfate de magnésium, associés à un lavage gastrique par 7 litres (sérum salé + eau de chaux). Une décontamination digestive par du charbon activé à raison de 50g, était aussi réalisée.

A son admission aux urgences, le bilan montrait une calcémie corrigée à 1.32 mmol/L, une hypomagnésémie à 0.32 mmol/L ainsi qu'une acidose métabolique lactique avec un pH à 7.36 et une lactatémie à 17mmol/L. L'électrocardiogramme mettait en évidence un sous-décalage diffus du segment ST. Le patient était transféré par la suite en réanimation. A son arrivée, 2h30 après l'ingestion, elle présentait un collapsus (pression artérielle à 92/47 mmHg), un trouble de conscience avec un score de Glasgow à 10 puis un arrêt cardio-circulatoire avec FV

nécessitant un choc électrique. Malgré la récupération initiale d'une activité cardiaque, elle présenta 3 h après l'ingestion, trois épisodes FV nécessitant 3 chocs électriques, avec choc cardiogénique réfractaire. La patiente bénéficiait alors de l'implantation d'une ECMO VA et d'une hémofiltration pour défaillance rénale. Quatorze heures plus tard, la patiente présentait un nouvel épisode de FV, non récupéré par les manœuvres classiques de réanimation et conduisant au décès.

Ces cas cliniques démontrent clairement que l'assistance circulatoire périphérique ne représente pas une alternative pour les patients admis pour intoxication par la Rubigine[®] avec effet stabilisant de membrane grave et présentant un choc ou arrêt cardiaque réfractaire aux traitements conventionnels. Il apparaît que la Rubigine[®] possède un effet stabilisant de membrane, même si une large étude prospective multicentrique reste néanmoins nécessaire.

d. Discussion.

Depuis plus de deux décennies, les caractéristiques pronostiques et la prise en charge des intoxications par ingestion d'acide fluorhydrique posent un problème au monde médical du fait de leur incidence irrégulière et de l'absence de conférence de consensus [17, 18, 20]. Pourtant, cette intoxication devient de plus en plus fréquente du fait de sa grande polyvalence et son utilisation dans des industries de plus en plus nombreuses [12, 24].

L'intoxication à l'acide fluorhydrique reste néanmoins grave et fréquemment mortelle. Dans la série historique de Wei-Fong Kao, publiée en 1998, sur un total de 135 cas d'ingestion, tous ceux qui mourraient, étaient ceux qui auraient ingéré plus de 88 ml d'acide fluorhydrique [17].

1. Données sociodémographiques et épidémiologiques

Nous observons une décroissance importante de l'incidence de cette intoxication en Martinique depuis les différentes modifications apportées aux formules de la Rubigine®. Cependant, comme le montre notre travail, cette intoxication n'a pas complètement disparu dans notre département, et nous devons rester prudents.

Contrairement à la littérature, notre étude montre que dans l'immense majorité des cas, les patients ingéraient le produit. Il n'existait pas de cas d'intoxications par contact ni par autres voies [12, 13, 17, 18].

En ce qui concerne l'intoxication par acide fluorhydrique, nos résultats concordent avec ceux des précédentes études, à savoir, une tentative de suicide dans la majorité des cas [2, 3, 17, 25]. Cependant nous n'avons pas relevé d'exposition accidentelle par ce produit. L'incidence de l'intoxication par la Rubigine® a fortement diminué en Martinique. A titre d'exemple, 39 cas d'intoxications aiguës par la Rubigine® ont été enregistrés en 1993, tandis que, durant les 16 dernières années, nous avons observé en moyenne seulement 3 à 4 cas par an (0-8).

Beaucoup d'auteurs s'accordent à dire que l'intoxication par les fluorures à but suicidaire est un facteur de mauvais pronostic [17, 18, 26]. En Martinique les intoxications aiguës par acide fluorhydrique sont exclusivement volontaires à but d'autolyse [3, 25]. Ce travail montre clairement que ce produit est toujours en voie de commercialisation ou d'importation en Martinique. L'une des explications c'est que, ce produit est en vente libre dans les deux îles sœurs voisines, La Dominique et Sainte-Lucie.

2. Facteurs pronostiques de survie

Profil démographique :

L'âge supérieur à 55 ans est un facteur de risque de décès dans ce type d'intoxication. La présence d'antécédent cardiaque s'est aussi avérée être un facteur de risque de décès dans les intoxications aiguës par la Rubigine[®]. Les quelques études présentant des patients ayant un antécédent cardiaque allant aussi dans notre sens [27, 28].

Atteinte digestive :

Notre travail montre que les vomissements et les douleurs du tractus digestif haut sont les symptômes digestifs les plus fréquemment retrouvés [17, 18]. Cependant, dans notre série, un seul patient a présenté une perforation digestive et il a survécu. La diarrhée et l'hypersialorrhée étaient considérées comme facteurs pronostiques de décès.

Atteinte cardiaque:

La présence d'une excitabilité myocardique était considérée comme un facteur de mauvais pronostic. L'existence d'ondes T négatives, l'allongement du QT et du QRS étaient les modifications les plus fréquentes. Notre travail montre que l'atteinte cardiaque aboutit souvent au décès. La présence d'une fibrillation ventriculaire et d'un choc cardiogénique réfractaire étaient considérés comme des facteurs de mauvais pronostic de décès [17, 27, 28].

Dans notre série, nous avons constaté un élargissement des QRS chez 12 (21%) patients, il était associé à une hypotension chez 4 (7%) patients. S'agit-il d'un effet stabilisant de membrane ou non ? Dans tous les cas de figures, il est logique d'évoquer un effet stabilisant de membrane devant toute intoxication aiguë par les fluorures. Néanmoins, aucune étude

clinique faisant clairement le lien entre cette intoxication et un effet stabilisant de membrane n'existe [29].

Caractéristiques pronostiques biologiques.

Les différentes études montrent que l'hypocalcémie est la conséquence biologique la plus fréquente dans ce type d'intoxication [30, 31].

L'hyperkaliémie est aussi un trouble fréquemment retrouvé dans les intoxications graves aux fluorures [10,27, 32, 33]. Dans notre étude, un seul patient avait présenté une hyperkaliémie à 6 mmol/l.

L'acidose constitue aussi un facteur pronostique. Il s'agissait d'une acidose métabolique et lactique. Les taux de lactates sont en moyenne de 15mmol/l chez les patients décédés.

En effet, il existe un lien significatif entre la présence d'un syndrome inflammatoire biologique, d'une atteinte hépatique et d'une thrombopénie avec la survenue d'un décès. Ces complications biologiques constituaient des critères de mauvais pronostiques chez les patients intoxiqués par la Rubigine[®].

Dose supposée ingérée

Dans les intoxications par acide fluorhydrique, la dose létale est estimée à 20mg/kg[34] ; ce qui correspond à une dose létale théorique estimée entre 16 et 20 ml (chez l'adulte) d'une solution composée de 10% d'acide fluorhydrique et environ 10 ml d'une solution composée de 10% de bifluorure d'ammonium et de 10% d'acide fluorhydrique.

Notre étude montre que la dose létale était supérieure à celle décrite dans la littérature dans environ 39 cas soit 70%. Elle dépasse fréquemment 10 fois la dose létale à savoir 160 ml

d'une solution contenant 10% de bifluorure d'ammonium, et 100 ml d'une solution contenant 10 % d'acide fluorhydrique et 10% de bifluorure d'ammonium.

49 patients soit 89% ont survécu, contrairement aux autres séries décrites dans la littérature où près de 50% des patients décèdent [17, 18]. Dans notre série, les décès sont exclusivement observés dans des cas d'intoxications aux formules contenant 10% d'acide fluorhydrique et 10% de bifluorure d'ammonium.

Tableau 9: Facteurs de mauvais pronostics dans les intoxications aiguës par la Rubigine®

Cliniques	Biologiques
Dose supposée ingérée > 88 mL	Hyperkaliémie > 5,5 mmol/L
Age > 55 ans	Hypocalcémie corrigée < 2 mmol/L
Suicide intentionnel.	Hypomagnésémie < 0.7 mmol/L
Troubles de conduction ou de la repolarisation à l'ECG	Acidose métabolique lactique. (pH < 7,38, Lactates > 2,9 mmol/L)
Fibrillation ventriculaire	Syndrome inflammatoire biologique (leucocytes > 10 G/L, Fibrinogène > 5,92 g/L)
Troubles digestifs précoces (diarrhée hypersialorrhée)	Cytolyse hépatique (ASAT > 135 UI/L, ALAT > 66,8 UI/L)
Insuffisance rénale aiguë	Baisse du TP < 70%
	Thrombopénie < 150 G/L

3. Prise en charge des intoxications aiguës par les fluorures.

Prise en charge pré-hospitalière :

La phase de régulation consiste à prodiguer les premiers conseils de secourisme aux appelants, confirmer le diagnostic et rechercher les principales caractéristiques du patient. Dès la confirmation du diagnostic, le régulateur doit engager une équipe SMUR et le responsable de l'unité de toxicologie clinique doit être averti.

Lors de la prise en charge par le SMUR, le médecin doit stabiliser et sécuriser les voies aériennes du patient, corriger l'hémodynamique, et évaluer le niveau de conscience du patient, puis rechercher les signes et symptômes surtout cardiaques et digestifs. La DSI et le délai d'apparition du toxidrome sont primordiaux. Ensuite, il est nécessaire de poser une VVP en vue d'une expansion volémique par soluté cristalloïde ou colloïde (60ml/kg), puis réaliser un ECG initial et procéder à un monitoring continu du patient par scope. Nous recommandons de débiter une supplémentation par une injection de 2g de sulfate de Magnésium, et 4g de gluconate de calcium dans 500ml de soluté à faire passer lentement (environ 1 heure).

Tous les patients recevaient une décontamination digestive soit par lavage gastrique soit par charbon activé. Mais, aujourd'hui, cette pratique est critiquable et questionnable. La conférence de consensus de la Société de Réanimation de la Langue Française (SRLF) de 2006 n'avait pas retenu l'indication de la décontamination digestive dans les intoxications par des produits caustiques. De même, d'autres auteurs montraient que cette pratique ne permettait pas d'améliorer la survie dans les intoxications aiguës par les fluorures [21, 22].

L'absorption de l'acide fluorhydrique au niveau de l'estomac est très rapide et son action toxique principale se fait au niveau sanguin avec des effets chélateurs [10, 19].

Prise en charge hospitalière.

L'intoxication par acide fluorhydrique est une urgence thérapeutique, sa prise en charge est multidisciplinaire et fait intervenir les médecins urgentistes, régulateurs, toxicologues réanimateurs, gastroentérologues ainsi que les chirurgiens cardiaques.

Les patients doivent être orientés vers un centre de référence dotée de compétences. La première mesure consiste à corriger les troubles métaboliques, à supplémenter les ions et à contrôler régulièrement l'ECG et le bilan biologique notamment la calcémie corrigée et la fluorémie[20]. Ce bilan biologique doit être répété toutes les 4h, ainsi que l'ECG. Une consultation psychiatrique doit être réalisée avant la sortie du service.

Correction des troubles ioniques :

Les études prouvent que le traitement précoce de l'hypocalcémie et de l'hypomagnésémie est corrélé à un meilleur facteur pronostic de survie [16, 30, 31, 35, 36].

Durant la période de 2000 à 2016, ce traitement était laissé à la discrétion et à l'expérience des médecins, par manque de d'information et de protocole établi. Il faut donc corriger les troubles métaboliques et ioniques le plus précocement, par 2g de sulfate de Magnésium et 4g de gluconate de calcium. Dans notre étude, 40% des patients ont présenté une hypocalcémie. L'hypocalcémie et l'hypomagnésémie sont les troubles ioniques les plus fréquemment rencontrés [30, 31]. L'hyperkaliémie est plus fréquente dans les cas d'intoxications graves par les fluorures[26, 32, 33]. Des études montrent que l'hyperkaliémie serait associée à la présence de troubles du rythme ventriculaire tels que la fibrillation ventriculaire [32, 27].

Certaines autres études décrivent l'inefficacité de l'insuline, ou bicarbonate dans le traitement de cette hyperkaliémie [32]. Une épuration extra rénale est recommandée en présence d'une hyperkaliémie.

A ce jour, il est impossible de réaliser un dosage de fluor ($n= 0,9-1,5\mu\text{mol/L}$ ou $<100\mu\text{g/L}$) en Martinique faute de laboratoire toxicologique disponible. Le dosage du calcium ionisé n'était aussi pas réalisé pour des raisons indéterminées. Alors même que, ces dosages auraient pu permettre de mieux apprécier le niveau de chélation ionique, la sévérité de l'intoxication et de traiter au mieux les patients [19,20].

Prise en charge des troubles du rythme :

La prise en charge des troubles électrocardiographiques consiste à corriger au mieux les troubles ioniques, l'acidose métabolique, et les autres troubles ioniques. Une hospitalisation en soins intensifs s'avère indispensable pour la prise en charge de ces patients intoxiqués.

Cependant, ces modifications électrocardiographiques aident à poser le diagnostic d'intoxication par les fluorures [29]. A l'admission des patients, une surveillance continue de l'ECG doit être effectuée ; elle doit permettre de dépister précocement les troubles caractéristiques dans ce type d'intoxication, la présence d'ondes T pointues, d'un sous décalage du segment ST, d'un allongement du QT ainsi que des complexes QRS. Une excitabilité myocardique aboutissant souvent à un arrêt cardio circulatoire par fibrillation ventriculaire réfractaire a été souvent observée [10, 17, 32, 37].

En présence d'un orage rythmique, il faut recourir à d'autres techniques ou traitements exceptionnels, car les chocs électriques externes répétés ne permettent pas renverser ou de traiter la fibrillation ventriculaire. Différentes études n'ont pas montré l'intérêt quant à

l'utilisation de cette technique. Pas d'amélioration sur la survie des malades [17, 26-28]. Le recours à l'assistance circulatoire pourrait être une alternative, mais cette technique n'est pas encore validée dans les intoxications par l'acide fluorhydrique.

Place de l'endoscopie digestive précoce.

L'acide fluorhydrique est un caustique pouvant causer des lésions de nécroses digestives ainsi que des perforations [10]. C'est pourquoi certains auteurs recommandent de réaliser une fibroscopie digestive haute précoce dans les 12 premières heures qui suivent l'intoxication [23]. Malheureusement, en Martinique, peu de patients en ont bénéficié, faute de protocole bien établi et de consensus. Cette prise en charge aurait permis une amélioration des patients et d'éviter des complications graves telles que les perforations digestives.

Place de l'épuration extra rénale.

Certains auteurs proposent cette technique comme alternative thérapeutique notamment dans le but de corriger rapidement des troubles électrolytiques, et d'épurer rapidement l'ion fluorure de l'organisme[38, 39].

Dans notre étude, les patients qui en ont bénéficié, présentaient plusieurs défaillances d'organes. Cependant, notre travail montre que chez 6 patients qui avaient bénéficié d'une dialyse, 3 sont décédés.

Nous n'avons pas eu recours à cette thérapeutique de façon précoce dans les intoxications aiguë par la Rubigine®.

Les ouvrages de références de toxicologie française et certains études indiquent qu'une correction trop rapide et brutale des troubles ioniques pourrait être délétère et pourrait favoriser l'apparition d'autres troubles du rythme ventriculaire [9, 19, 29].

L'épuration extrarénale ne nous semble donc pas être indiquée dans la prise en charge précoce des intoxications aiguës par l'acide fluorhydrique. Cette technique devrait être utilisée selon les recommandations reconnues et validées en réanimation, notamment en cas d'hyperkaliémie [40].

Place de l'assistance circulatoire

L'assistance Circulatoire périphérique a été proposée pour la première fois dans notre série.

Les trois patients mis sous ECMO-VA pour choc cardiogénique réfractaire d'une part, et arrêt cardiaque réfractaire aux traitements conventionnels d'autre part, sont décédés suite aux défaillances d'organe bien connues au cours d'une intoxication aiguë :

Choc hémorragique dans un cas, choc cardiogénique associant avec une défaillance multiviscérale dans les deux autres cas. L'intoxication aiguë peut engager le pronostic vital.

L'assistance circulatoire n'a donc pas montré d'intérêt dans la prise des chocs cardiogéniques ou des arrêts cardio-circulatoires réfractaires secondaires à une intoxication à la Rubigine®.

e. Perspectives d'avenir et problèmes à résoudre

Il apparaît nécessaire de mener une campagne pour sensibiliser les gens à se débarrasser des anciennes formes de la Rubigine®. Il est vrai que notre situation géographique ne favorise pas l'éradication des produits caustiques dangereux pour la santé de l'homme. Certains de ces produits sont en vente libre dans les îles avoisinantes (Sainte Lucie, et La Dominique). L'adhésion de la Martinique à l'Organisation des Etats de la Caraïbe Orientale (OECS), depuis 2015, devrait favoriser la libre circulation de certains produits commerciaux, mais il

est un peu tôt pour savoir si cela aurait un impact sur l'arrivée de certains produits interdits en Martinique.

Dans le cadre de la coopération inter-régionale, il serait intéressant de travailler ensemble sur les problématiques communes dont la Rubigine[®] fait partie.

f. Limites de l'étude

Les limites de notre étude sont articulées dans un premier temps autour de la qualité des données recueillies à partir des dossiers des patients consultés. Ces dossiers ne sont pas tous complets, les renseignements sur l'état clinique sont parfois sommaires et certains éléments pertinents ne sont pas notés, notamment, la dose supposée ingérée, la réalisation d'une fibroscopie digestive précoce ainsi que l'heure à laquelle un traitement par la décontamination digestive a été effectuée. Ces variables n'ont donc pas pu être étudiées. Certaines lacunes en termes d'information sont aussi liées au fait qu'une partie du recueil des données a été réalisée à partir du compte-rendu d'hospitalisation, l'ensemble des dossiers ne pouvant être sortis pour consultation dans les délais impartis.

Dans notre série, l'analyse multi-variée n'a pas pu être réalisée, elle sera effectuée ultérieurement avec un plus grand nombre de patients incluant ceux de la Guadeloupe et plus particulièrement ceux de la Guyane Française.

Par ailleurs, le nombre d'intoxication grave par la Rubigine[®] a pu être sous-estimé dans cette étude. Certes il s'agit d'une étude rétrospective qui a permis de mettre en évidence les carences en termes de données épidémiologiques. Il gagnerait à être complété par un travail descriptif sur les intoxications aiguës graves par la Rubigine[®] en Martinique. Cette étude

prospective qui définirait en détails les principales caractéristiques et la dose supposée ingérée ainsi que les concentrations de Rubigine[®] dans le sang et dans les urines à l'admission.

g. Conclusion

L'intoxication par la Rubigine[®] est toujours responsable d'une morbi-mortalité importante. Son incidence a heureusement fortement diminuée à la Martinique, durant ces dernières années grâce à une très forte mobilisation et sensibilisation de la population de la part des autorités sanitaires, à la mise en place d'un système d'information émanant de l'unité de toxicologie clinique et toxicovigilance du CHUM, et aussi aux dispositions prises par les autorités locales et sanitaires. Il est donc urgent de doter les DFA d'un centre Antipoison dédié à la prise en charge des spécificités Antillaises.

Références.

1. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. *Rev Prat.* 2008; 58(8):825-31.
2. Oxybel O. Caractéristiques et particularités des intoxications aiguës graves en Martinique : Toxiques incriminés et devenir. *Thèse de doctorat en médecine générale. Martinique : UAG, 2012 ; P39.*
3. Sobesky G. Acute poisoning by rust preventives. an epidemic of suicides in Martinique. *Presse Med.* 1965;73:1227-9.
4. Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses | Legifrance.
5. Combes A, Leprince A, Luy CE, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for cardiopulmonary support. *SRLF.* 2009; 18, 420-427.
6. Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, et al. Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA.* 2000; 283(7):904-8.
7. Holzer M, Sterz F, Schoerhuber W, et al. Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1999; 27(12):2818-23.
8. Bisson M. Acide fluorhydrique. *Université de Sherbrooke. Fiche de sécurité chimique fluorure d'hydrogène et acide fluorhydrique. INERIS. 2011.*
9. Barnoux T, Coates T, Fougrousse AC. Brûlure à l'antirouille (fluorure d'hydrogène ou acide fluorhydrique). *Presse méd.* 2015; 44: 1087-1088.
10. Arditti J, De Haro L, Tichadou L, et al. Exposition aux fluorures et à l'acide fluorhydrique. *Conf méd SFMU.* 2003 ; p3-8.
11. Buzalaf MAR, Whitford GM. Fluoride Metabolism. *In: Buzalaf MAR, éditeur.*

Monographs in Oral Science. Basel: KARGER. 2011.

- 12.** Wang X, Zhang Y, Ni L, et al. A review of treatment strategies for hydrofluoric acid burns: Current status and future prospects. *Burns*. 2014; Volume 40, Issue 8, P 1447-57.
- 13.** Wu M-L, Deng J-F, Fan J-S. Survival after hypocalcemia, hypomagnesemia, hypokalemia and cardiac arrest following mild hydrofluoric acid burn. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010; 48(9):953-5.
- 14.** Dibbell DG, Iverson RE, Jones W, Laub DR, Madison MS. Hydrofluoric acid burns of the hand. *J Bone Joint Surg Am*. 1970; 52(5):931-6.
- 15.** Hatzifotis M, Williams A, Muller M, Pegg S. Hydrofluoric acid burns. *Burns*. 2004; 30(2):156-9.
- 16.** Su M. Goldfrank's toxicologic emergencies, 8th ed., *New York: McGraw-Hill*. 2006; p. 1417.
- 17.** Kao WF, Dart RC, Kuffner E, et al. Ingestion of low-concentration hydrofluoric acid: an insidious and potentially fatal poisoning. *Ann Emerg Med*. 1999; 34(1):35-41.
- 18.** Whiteley PM, Aks SE. Case Files of the Toxikon Consortium in Chicago: Survival after Intentional Ingestion of Hydrofluoric Acid. *J Med Toxicol*. 2010; 6(3):349-54.
- 19.** Bismuth. C, Baud. F, Conso. F, et al. Toxicologie Clinique. 5^e édition. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences 2000 ; p706-11.
- 20.** Bédry R, Gromb-Monnoyeur S. Intoxication à l'acide fluorhydrique (HF) : doser le calcium ionisé. *ToxAC*. 2016; 28(3):219-23.
- 21.** Heard K, Delgado J. Oral Decontamination with Calcium or Magnesium Salts Does Not Improve Survival Following Hydrofluoric Acid Ingestion. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2003; 41(6):789-92.

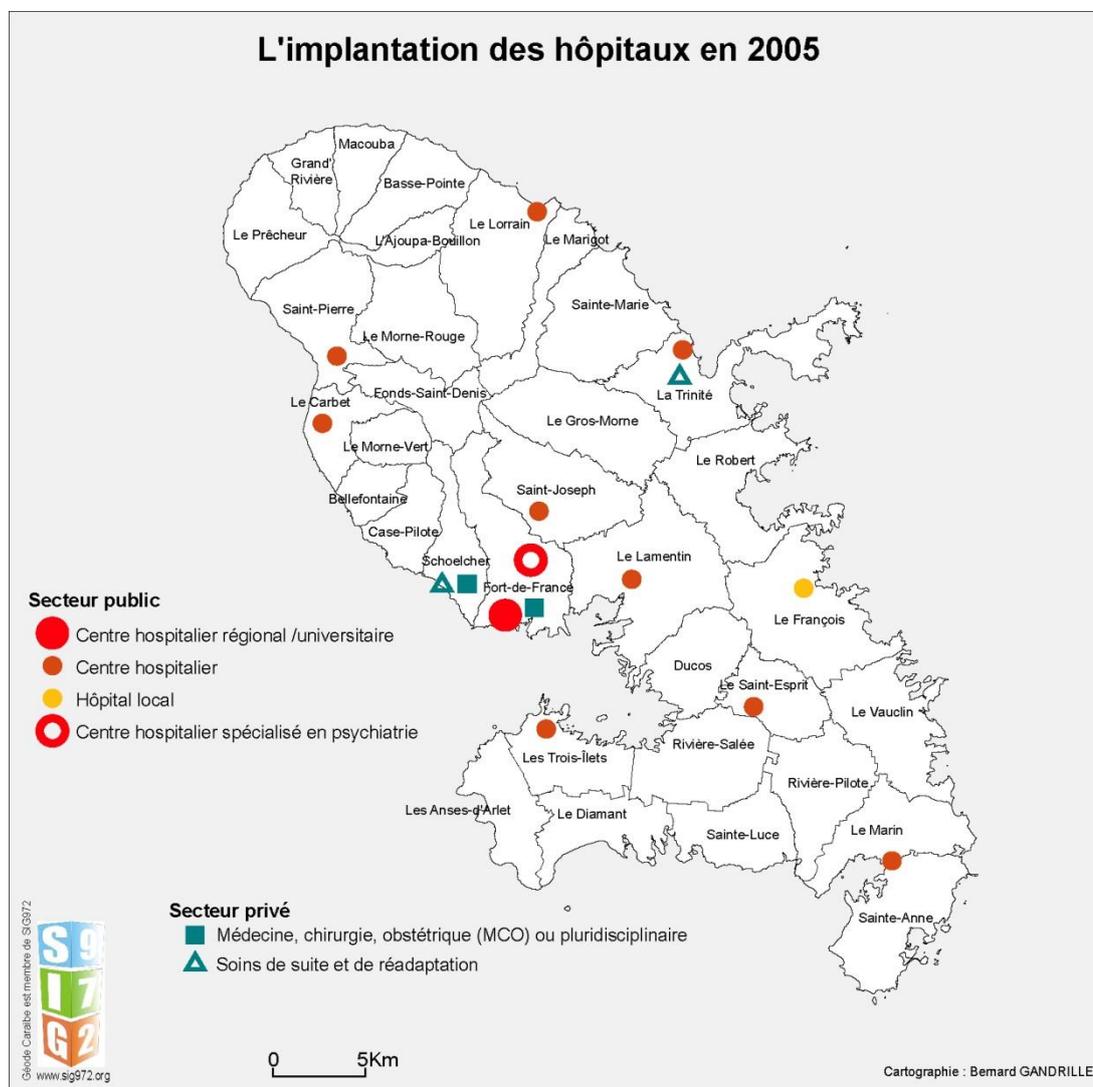
22. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, et al. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation*. 2006; 15(5):332-42.
23. Rabinowitch IM. Acute Fluoride Poisoning. *Can Med Assoc J*. 1945; 52(4):345-9.
24. Zhang Y, Wang X, Sharma K, et al. Injuries following a serious hydrofluoric acid leak: First aid and lessons. *Burns*. 2015; 41(7):1593-8.
25. Abdallah FB. Les tentatives de suicide à la Martinique: étude épidémiologique des observations recueillies en 1993. *Thèse de doctorat en médecine, psychiatrie Université de Nancy I. Faculté de médecine*. 1994 ; Abstract.
26. Su YJ, Lu LH, Choi WM, et al. Survival after a massive hydrofluoric acid ingestion with ECG changes. *Am J Emerg Med*. 2001; 19(5):458-60.
27. Baltazar RF, Mower MM, Reider R, et al. Acute fluoride poisoning leading to fatal hyperkalemia. *Chest*. 1980; 78(4):660-3.
28. Arnoult F, Védière B, Fraisse F. Intoxication aiguë par acide fluorhydrique. *Réanimation Urgences* 1993.
29. Holstege C, Baer A, Brady WJ. The electrocardiographic toxidrome: the ECG presentation of hydrofluoric acid ingestion. *Am J Emerg Med*. 2005; 23(2):171-6.
30. Dalamaga M, Karmaniolas K, Nikolaidou A, et al. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and hypokalemia following hydrofluoric acid chemical injury. *J Burn Care Res*. 2008; 29(3):541-3.
31. Greco RJ, Hartford CE, Haith LR, Patton ML. Hydrofluoric acid-induced hypocalcemia. *J Trauma*. 1988; 28(11):1593-6.
32. McIvor ME, Cummings CE, Mower MM, et al. Sudden cardiac death from acute fluoride intoxication: the role of potassium. *Ann Emerg Med*. 1987; 16(7):777-81.
33. McIvor M, Baltazar RF, Beltran J, et al. Hyperkalemia and cardiac arrest from fluoride exposure during hemodialysis. *American Journal of Cardiology*. 1983;

51(5):901-2.

- 34.** Greendyke RM, Hodge HC. Accidental death due to hydrofluoric acid. *J Forensic Sci.* 1964; 9(3):383-90.
- 35.** Caravati EM. Acute hydrofluoric acid exposure. *Am J Emerg Med.* 1988; 6(2):143-50.
- 36.** Chan BS, Duggin GG. Survival after a massive hydrofluoric acid ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35(3):307-9.
- 37.** Manoguerra AS, Neuman TS. Fatal poisoning from acute hydrofluoric acid ingestion. *Am J Emerg Med.* 1986; 4(4):362-3.
- 38.** Antar-Shultz M, Rifkin SI, McFarren C. Use of hemodialysis after ingestion of a mixture of acids containing hydrofluoric acid. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49(11):695-9.
- 39.** Tual L, Sudrial J, Marteau A et al. What is the best management in of a fluorhydrique acid ingestion? *Ann Fr Anesth Réanim.* 2008. p862-863.
- 40.** Vinsonneau, E. Allain-Launay, C. Blayau. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. *SRLF Recommandations formalisées d'experts. Paris: Lavoisier.* 2014.
- 41.** Branday J, Arscott GD, Smoot EC, et al. Chemical burns as assault injuries in Jamaica. *Burns.* 1996; 22(2):154-5.
- 42.** Mégarbane B, Baud F. Une conférence d'experts sur les intoxications graves par médicaments et substances illicites admises en réanimation : pour quoi faire ? *Réanimation.* 2006; 15(5):329-31.
- 43.** Bertolini JC. Hydrofluoric acid: a review of toxicity. *J Emerg Med.* 1992; 10(2):163-8.
- 44.** Boink AB, Wemer J, Meulenbelt J, et al. The mechanism of fluoride-induced hypocalcaemia. *Hum Exp Toxicol.* 1994; 13(3):149-55.

45. Vuylsteke A. L'acide fluorhydrique : un toxique méconnu. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1994 ; 13 : 429-432.
46. Matsuno K. The treatment of hydrofluoric acid burns. *Occup Med (Lond)*. 1996; 46(4):313-7.
47. Zhang Y, Ni L, Ye C. A rare case of chemical burns caused by a mixture of sulphuric acid and hydrofluoric acid. *Clinical Toxicology*. 2015; Volume 53, Issue 7: 785.
48. Miyamoto K, Shimizu M, Tanaka K, et al. [Case of continuous trans-arterial calcium gluconate infusion using a direct arterial sphygmomanometry line that exhibited dramatic improvement of chemical burns on the fingers caused by hydrofluoric acid]. *Chudoku Kenkyu*. 2014; 27(4):343-7.
49. Larsen MJ, Jensen SJ. Inactivation of Hydrofluoric Acid by Solutions Intended for Gastric Lavage. *Pharmacology & Toxicology*. 1990; 67(5):447-8.
50. Takase I, Kono K, Tamura A, et al. Fatality due to acute fluoride poisoning in the workplace. *Legal Medicine*. 2004; 6(3):197-200.
51. Kao W-F, Deng J-F, Chiang S-C, Heard K, et al. A Simple, Safe, and Efficient Way to Treat Severe Fluoride Poisoning—Oral Calcium or Magnesium. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*. 2004; 42(1):33-40.
52. Yamamoto R, Morita S, Aoki H, et al. Acute renal failure and metabolic acidosis due to oxalic acid intoxication: a case report. *Tokai J Exp Clin Med*. 2011; 36(4):116-9.

Annexes



Annexe 1: Centres de santé en Martinique

PROTOCOLE MEDICAL DE PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS AIGUËS PAR LA RUBIGINE® EN MARTINIQUE.		
	Pôle RASSUR Urgences Urgences pédiatriques Médecins généralistes	Création : 10/02/2017 Applicable au
DESTINATAIRES		
Médecins généralistes, médecins régulateurs du SAMU centre 15, médecins urgentistes, médecins anesthésistes et réanimateurs, médecins de l'Agence régionale de santé (ARS), infirmiers de l'IAO.		
SOMMAIRE		
<u>Objectifs :</u>		
Préciser les modalités de prise en charge du patient de la régulation du SAMU centre 15 à son orientation à la sortie du service des urgences.		
Etablir une conduite médicale à tenir par les médecins généralistes, régulateurs et urgentistes.		
Favoriser l'harmonisation des pratiques de soins.		
Coordonner la prise en charge entre les différents acteurs de santé.		
<u>L'intoxication</u>		
L'intoxication par les fluorures est une urgence diagnostique et thérapeutique, la dose létale dans la Rubigine® est de 16 à 20 ml pour un adulte. Le décès survient généralement par choc cardiogénique réfractaire sur fibrillation ventriculaire.		
En Martinique il existe 3 compositions différentes de la Rubigine® la formule la plus toxique (flacon de 100ml avec un bouchon vert) se compose de 10% d'acide fluorhydrique, 10% de bifluorure d'ammonium et de 1% d'acide oxalique, sa commercialisation s'est arrêtée en 1994, la seconde version (image) contient 10% de bifluorure d'ammonium, elle n'est plus commercialisée depuis 2006. La Rubigine® actuellement en vente ne contient pas de fluorures et n'est pas dangereuse, elle provoque uniquement une irritation des muqueuses.		
<u>Physiopathologie :</u> Les fluorures sont des chélateurs du calcium et du magnésium. Ils sont rapidement absorbés par l'estomac et traversent librement les membranes cellulaires. Ils interagissent aussi avec les principales chaînes métaboliques de l'organisme (cycle de Krebs, glycolyse).		
<u>Les signes généraux :</u> douleur buccale et retro sternale, troubles digestifs (nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhées), malaises.		
<u>Les signes de gravité :</u> troubles du rythme ventriculaires, troubles digestifs précoces, insuffisance rénale aigue, hypocalcémie réfractaire, hyperkaliémie, acidose métabolique lactique.		

**PROTOCOLE MEDICAL
DE PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS AIGUËS PAR LA RUBIGINE®**

PRISE EN CHARGE

A prise en charge pré hospitalière

Procédure en régulation : Installer la victime en position latérale de sécurité, en attente des secours, si arrêt cardio circulatoire débiter un massage cardiaque externe.

Orientation du patient : déterminer l'âge, le sexe, l'heure de l'intoxication, la DSI, la composition du produit type d'intoxication (contact, ingestion, inhalation), si l'ingestion est à but suicidaire, si le patient a un antécédent psychiatrique et si il y a un toxique associé. engager une équipe SMUR. Le médecin responsable de l'unité de toxicologie clinique doit être averti si possible.

Traitement pré-hospitalier: ABCDE, rechercher des symptômes cardiaques et digestifs, ainsi que leur délai d'apparition.

Pose d'une voie veineuse, avec remplissage vasculaire à 60ml/kg par soluté cristalloïde ou colloïde puis réalisation d'un ECG initial. Débiter le traitement curatif par une injection de 2g de sulfate de Magnésium, et 4g de gluconate de calcium dans les premiers 500ml de remplissage vasculaire. Une fois le patient stabilisé transfert médicalisé avec monitoring par scope vers un centre spécialisé de référence.

B Procédure hospitalière.

- Urgence thérapeutique, monitoring continu de la pression artérielle, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, la saturation. Pose d'un ou deux cathéters veineux périphériques pour effectuer un remplissage vasculaire et corriger les troubles hydro électrolytiques.
- Hospitalisation en réanimation.
- Pas de décontamination digestive : aucun intérêt prouvé.
- Ventilation mécanique en cas de défaillance respiratoire, cardiovasculaire et neurologique et autres défaillances.
- Bilan initial : ECG 12dérivations, ionogramme (Na, K, Cl, RA, Mg), Protidémie, calcémie corrigée, et calcium ionisé, fluorémie plasmatique ($n=0,9-1,5\mu\text{mol/L}$) et urinaire, gazométrie artérielle, lactatémie, bilan hépatique, bilan rénal, numération sanguine et bilan de coagulation.
- Endoscopie digestive.
- La supplémentation par gluconate de calcium et sulphate de magnésium doit être poursuivie et adaptée au résultat du bilan initial [Gluconate de calcium=4g+Sulphate de magnésium=2g en IVL].
- Surveillance clinique régulière de la fréquence respiratoire, des modifications de l'ECG, des troubles de l'hémodynamique, de la conscience, et de la diurèse.
- En cas de choc cardiogénique réfractaire au traitement conventionnel, l'assistance circulatoire n'aurait pas d'intérêt. Epuration extra rénale si défaillance rénale, hyperkaliémie et/ou anurie.
- Avis psychiatrique avant la sortie du patient

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Annexe G

**UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Spécialité Médecine Générale - Médecine Spécialisée)

Présentée par : M. FLORENTIN Jonathan
Né(e) le 17/06/1988 à GONNERS (95)
Département 95 Pays FRANCE

Et
Intitulée Intoxication aiguë par la Pibidine® à la Martinique
Cars de véhicules Cliniques et facteurs pneumotiques de série

Jury proposé

Président : Mme ou M le Professeur MEGAR BANE Brune
Juges : Mme ou M le Professeur CESAIRE Raymond
Mme ou M le Professeur NEVIERE Remi
Mme ou M le Professeur
Mme ou M le Professeur

<p>Vu Pointe-À-Pitre, le <u>05/04/2012</u> Le Président de l'Université des Antilles <i>MEGAR BANE</i> REANIMATION MEDICALE ET TOXICOLOGIQUE HOPITAL CARBOISIERE 2, rue Ambroise PARE 75475 Paris Cedex 10 Tél. : 01 49 95 89 61 Professeur <i>Brune MEGAR BANE</i></p>	<p>Pour accord Pointe-À-Pitre, le Le Doyen de la Faculté de Médecine <i>Raymond CESAIRE</i> Professeur Raymond CESAIRE</p>
<p align="center">AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE</p> <p align="center">Pointe-À-Pitre, le</p> <p align="center">Le président de l'Université des Antilles <i>Eustase Janky</i> Professeur EUSTASE Janky</p>	

(1) Cet imprimé doit être obligatoirement dactylographié

FLORENTIN Jonathan

Intoxication aiguë par la Rubigine® en Martinique : présentation clinique et facteurs pronostiques

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecine générale.

ANNEE : 2017

NUMERO D'IDENTIFICATION :2017ANTI0119

MOTS CLEFS : Acide fluorhydrique, bifluorure d'ammonium, antirouille, fluorures, facteurs pronostiques de survie, complications, Martinique, Département Français d'Amérique, Rubigine®.

JURY : Président : Pr MEGARBANE Bruno

Juges : Pr CESAIRE Raymond

: Pr NEVIERE Rémi

: Dr MEHDAOUI Hossein

: Dr GUEYE Papa

: Dr VILLA Antoine

: Dr RESIERE Dabor