TOXICITÉ DE L'OXYGÈNE

(à propos de 5 observations anatomo-cliniques)

par

GOT Claude

Interne des Hôpitaux de Paris

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

GOT Claude

Né le 5 Mai 1936 à SARREGUEMINES (Moselle)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1965

TOXICITÉ DE L'OXYGÈNE

(A propos de 5 observations anatomo-cliniques)

Président de Thèse

Mr G. BROUET, Protesseur de Clinique Médicale

G. G. COLLET MAYENNE

Monsieur le Professeur G. BROUET a accepté de présider cette thèse et m'a confié une observation de son service. Monsieur le Professeur S. THIEFFRY a également bien voulu me confier une observation de son centre de réanimation respiratoire. L'expérimentation animale a été provoquée par l'utilisation d'un caisson d'oxygénothérapie hyperbare dans le centre de réanimation neuro-respiratoire du Professeur Agrégé M. GOULON à Garches, l'interprétation des lésions anatomiques des malades dont l'affection était au-delà des ressources de l'hyperbarisme nécessitant une bonne connaissance pratique de la toxicité de cette thérapeutique ; trois observations concernent de tels cas parmi 29 malades traités par l'oxygène hyperbare par les Professeurs Agrégés M. GOULON, M. RAPIN et leurs collaborateurs. Monsieur le Professeur C. NEZELOFF, Monsieur le Professeur Agrégé J. CHRETIEN et Monsieur LE TAN VINH m'ont conseillé dans l'interprétation des lésions anatomiques.

Mon plus grand désir est que ce travail sur un sujet passionnant et prêtant à discussion traduise l'enthousiasme, la modération et le sens critique que j'eusse aimé acquérir à leur contact.

PREMIERE PARTIE - ASPECT ACTUEL DE LA QUESTION

I/ BASES THEORIQUES DE L'OXYGENOTHERAPIE

Chez l'homme normal respirant de l'air à la pression atmosphérique moyenne de 760 mm de Hg :

- La pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré est de 159,3 mm de Hg (air sec).
- Au niveau de l'alvéole pulmonaire, elle est légèrement supérieure à 100 mm de Hg. La pression de gaz carbonique est en moyenne de 40 mm de Hg, celle de la vapeur d'eau de 46,6 mm de Hg (pression saturante pour la température de 38°).
- Les gaz du sang du capillaire alvéolaire sont en équilibre avec ceux de l'alvéole et leurs pressions partielles sont identiques.
- L'oxygène du sang quittant le capillaire pulmonaire pour gagner la circulation systémique existe sous deux formes :
  - 0,3 ml % d'oxygène dissous
  - environ 20 ml % d'oxygène combiné à l'hémoglobine dont 1 g peut fixer 1,34 ml d'oxygène.

L'inhalation d'oxygène pur entraîne un nouvel état d'équilibre une fois l'azote dissous dans l'organisme éliminé, la pression partielle d'oxygène dans l'alvéole et dans le sang veineux pulmonaire est de 673 mm de Hg, ce qui correspond à une quantité d'oxygène dissous de 2,1 ml %. La quantité d'oxygène liée à l'hémoglobine varie peu, la saturation étant totale quand la paO2 dépasse 200 mm de Hg.

Quand la pression partielle d'oxygène inhalé dépasse une atmosphère (oxygénothérapie hyperbare), la quantité de ce gaz en solution continue de s'accroître de 1 volume % pour une augmentation de la pression partielle de 320 mm de Hg. A partir d'un certain niveau variable avec le territoire envisagé et l'activité métabolique du sujet, la totalité de l'oxygène consommé provient de la fraction en solution et l'hémoglobine quitte ce territoire sans avoir été réduite.

Les pressions sont exprimées en valeur absolue ou en valeur relative à partir de la pression atmosphérique, cette dernière pratique est une source de confusions, et dans la mesure où le mode d'expression des résultats sera précisé par les auteurs, nous utiliserons seulement les valeurs absolues.

II/ EFFETS CLINIQUES DE L'HYPEROXIE

A. Effets cliniques de l'inhalation d'oxygène à des pressions partielles égales ou inférieures à une atmosphère.

1. Chez l'animal : L'inhalation d'oxygène pur à une atmosphère pendant quelques heures n'entraîne pas de modification du comportement, les variations de la fréquence respiratoire sont minimes ou absentes, la fréquence cardiaque est nettement abaissée (12).

Si l'exposition est prolongée, la fréquence respiratoire diminue et une dyspnée apparaît, "respiration des flancs", le rejet par la bouche d'une mousse sanglante témoigne de l'existence d'un oedème hémorragique, la mort survient après une durée d'exposition qui varie d'un animal à l'autre et d'une espèce à l'autre.

Chien (175) : 54 h 06 (32 à 83 h)
(151) : 60 h
Souris (43) : 140 à 150 h
(87) : 111 h
Cobaye (43) : 60 à 75 h
(1) : 64 à 75 h
Rat (174) : 63 h 8 $\pm$ 1,3
Pigeon (43) : 3 à 12 jours
Grenouille (46) : pas de mortalité.

Une diminution minime du taux d'oxygène augmente nettement la survie. Avec 80 % d'oxygène, elle est de 3 à 6 jours chez le lapin (38) et devient supérieure à 7 jours chez le chat et le chien (142). Si la proportion est inférieure à 50 %, la survie est constante quelle que soit la durée d'exposition. L'inhalation discontinue augmente également la durée de vie (43).

L'existence d'une accoutumance est discutée ; si l'exposition préalable a été de longue durée, une sélection des animaux les plus résistants a été opérée et il est difficile de comparer leur taux de mortalité, lors d'exposition ultérieure, à celui d'un groupe d'animaux pris au hasard. L'âge joue certainement un rôle important, les jeunes animaux paraissant plus aptes à s'accoutumer à la vie en oxygène pur.

Tous les auteurs ont remarqué la fréquence de la mort des animaux durant les minutes qui suivent leur retour à l'air.

2. Chez l'homme : Plusieurs expériences d'inhalation prolongée d'oxygène à une pression supérieure à celle qui existe dans l'air ont été réalisées :

258 mm de Hg d'oxygène (pAO2 = 171 mm de Hg) n'entraînent aucun trouble au cours d'une exposition de 30 jours (164).

Avec une pression partielle de 418 mm de Hg, obtenue en faisant respirer à des sujets normaux, à une pression totale de 523 mm de Hg, un mélange contenant 80 % d'oxygène (ce qui équivaut à 55 % à la pression atmosphérique normale), MICHEL et coll. (149) ont provoqué chez tous leurs patients une sensation de constriction rétro-sternale et chez certains d'entre eux une diminution de la capacité vitale pouvant atteindre 1 litre. La durée de l'exposition a été de 168 heures.

BECKER-FREYSENG et CLAMANN (59) ont respiré pendant 60 heures un mélange contenant 95 % d'oxygène ; après une première période de bradycardie, l'un d'entre eux a présenté une tachycardie et une ascension thermique avec dyspnée et leucocytose à 12 700/mm3. Des signes d'infections broncho-pulmonaires ont persisté plusieurs jours après la fin de l'expérience.

TINSLEY (195) a fait inhaler au masque de l'oxygène à des taux de 70, 80 et 100 % à des sujets dont il étudiait l'érythropoièse. La durée d'exposition a atteint dans un cas 8 jours avec de l'oxygène pur, entraînant de la fièvre et une toux productive qui, là encore, ont persisté plusieurs jours.

Plus récemment, DOLEZAL (69) a fait respirer de l'oxygène pur à 12 adultes jeunes ; il a noté une augmentation de la fréquence respiratoire, atteignant 53 % de sa valeur initiale à la fin de l'expérience. Les douleurs rétro-sternales et la toux sont apparues de 8 à 14 heures après le début de l'inhalation d'oxygène, puis des nausées sont survenues, parfois des vomissements, une asthénie importante et des vertiges. Trois hyperthermies à 38°8, 38°5 et 39°3 ont été observées. Ces symptômes ont fait interrompre l'exposition après des durées qui ont varié de 42 à 110 heures.

B. Effets cliniques de l'inhalation d'oxygène à des pressions partielles supérieures à 1 atmosphère.

1. Chez l'animal : Avant l'apparition des accidents neurologiques ou pulmonaires, le signe le plus net est le ralentissement du pouls, les mouvements respiratoires sont plus amples, leur fréquence est inchangée ou légèrement diminuée

Les complications pulmonaires ont la même traduction clinique que celles survenant avec de l'oxygène pur à 1 atmosphere, mais elles surviennent plus précocément. Parfois elles se manifestent seulement lors du retour a l'air

Les complications nerveuses apparaissent après un temps de latence variant avec la pression partielle d'oxygène. Il s'agit de crises convulsives généralisées, souvent précédées de quelques secousses musculaires isolées. Le seuil au-delà duquel cet effet Paul Bert apparaît est entre 2,5 et 4 atmosphères. Il varie non seulement d'un animal à l'autre, mais chez le même animal au cours d'expositions successives. Le temps de latence avant la survenue des convulsions est mesuré à partir de la fin de la période de compression. Les valeurs suivantes ont été obtenues par différents auteurs :

Rat	(23)	5,3 At.	: 22,8 mn
Chat	(189)	4,6 At.	: 2 h 45 à 3 h 14
	(187)	6 At.	: 2 à 10 mn
Souris	(168)	3 At.	: 31 mn
		3,8 At.	: 3,5 mn
		4,7 At.	: 3 mn

Souvent un animal qui n'a pas convulsé pendant une exposition limitée à une pression élevée d'oxygène convulsera au cours de la décompression ou lors du retour à l'air. Des troubles neurologiques sont fréquents au décours des crises :

- hypotonie ou hypertonie
- hyperexcitabilité ou au contraire torpeur
- troubles de l'équilibre.

Ils régressent en 1 heure environ ; cette régression est plus longue si l'animal a été exposé à plusieurs reprises à l'oxygène hyperbare ; ces expositions répétées permettent d'obtenir chez le rat des paralysies chroniques, atteignant surtout les pattes antérieures, donnant à l'animal une démarche de kangourou. De telles paralysies peuvent s'observer en l'absence de toute convulsion, elles sont cependant plus fréquentes chez les animaux qui ont convulsé.

Le temps de survie est également fonction de l'espèce et de la pression partielle d'oxygène :

Souris	(86)	6 At.	43,4 mn	± 1,3
Rat	(83)	6 At.	36,6 mn	
	(208)	5 At.	47 mn	
Cobaye	(153)	4 At.	172 mn	± 7,2
		5,5 At.	110 mn	± 32

La mort survient après une succession de crises convulsives, l'intervalle les séparant varie de 1 à 5 minutes pendant lesquelles l'animal reste dans le coma.

2. Chez l'homme : Les accidents neurologiques ont été particulièrement étudiés, leur survenue limitant une des applications de l'hyperoxie : la plongée sous-marine avec inhalation d'oxygène pur.

Le temps de latence avant ces accidents est, là encore, lié à la pression partielle d'oxygène et à des facteurs personnels. BEHNKE (34) a observé un temps de latence de 43 mn à 4 atmosphères (2 sujets), PERRIMOND-TROUCHET et RISPE (158) de 27 mn à 3,7 atmosphères chez un sujet, 7 autres ayant supporté cette pression d'oxygène pur de 30 à 45 mn sans complication nerveuse. DONALD (71), également chez des plongeurs de combat volontaires, a réalisé un grand nombre d'oxygénations hyperbares. A 3,7 atmosphères, il observe des signes neurologiques qui font interrompre l'exposition avec un temps de latence allant de 6 à 96 mn, 5 fois sur 36 il s'agit de convulsions. Dans une autre série, il obtient des convulsions 26 fois sur 100.

L'accident d'intolérance est soit une syncope (34), soit une crise convulsive dont le déroulement est identique à celui d'une crise d'épilepsie généralisée : l'incontinence est fréquente, l'amnésie persistera de 1/2 heure à 7 heures, une période de confusion avec parfois céphalées, nausées et vomissements est habituelle après la crise.

Tous les auteurs ayant réalisé ces expériences se sont attachés à reconnaître des signes annonçant l'accident grave. BEHNKE et coll. (35) ont noté une pâleur intense de la face avec dilatation des pupilles et accélération du pouls, un rétrécissement du champ visuel. DONALD (71) a également signalé des troubles oculaires (halos, micropsie, variations apparentes de luminosité), et surtout des fasciculations musculaires péribuccales ; une impression de malaise général avec nausées et vertiges est également fréquente.

Si la pression utilisée ne dépasse pas 3 atmosphères absolues, les accidents neurologiques deviennent très rares Au cours de 214 expositions à 3 atmosphères pendant 21 à 67 mn chez 49 sujets, FOSTER et CHURCHILL-DAVIDSON (80) n'ont observé qu'une crise convulsive.

La pression partielle d'oxygène et la durée d'exposition sont les facteurs intervenant avec le plus de netteté dans la production de ces accidents, la vitesse de compression n'intervient pas ; il n'est pas possible d'obtenir une élévation du seuil par des expositions successives et d'ailleurs la grande variabilité des résultats chez un même individu rendrait aléatoire de telles comparaisons. L'un des nageurs de DONALD pouvait convulser après 12 mn et, 15 jours après, supporter la même pression 100 mn sans signe neurologique. L'exercice musculaire favorise la survenue des convulsions.

III/ EFFETS BIOLOGIQUES DE L'HYPEROXIE

A. Fonction respiratoire.

Chez le chien (SMITH et coll. 175), l'inhalation d'oxygène pur diminue la fréquence respiratoire, mais augmente le volume courant et le volume mobilisé en une minute. La compliance pulmonaire est abaissée, comme en témoigne l'augmentation de la dépression pleurale inspiratoire et de la surpression expiratoire, plus importante que ne le nécessiterait la seule augmentation de la ventilation.

Chez l'homme, DOLEZAL (69) a observé, avec une inhalation d'oxygène pur, une augmentation de la fréquence respiratoire sans modification importante du volume courant sauf après une exposition prolongée qui le diminue. La ventilation par minute est augmentée en moyenne de 39 % ; à la fin de l'expérience l'abaissement de la capacité vitale a été de 16,2 %. Avec une pression de 3,5 atmosphères d'oxygène, les modifications de la fonction respiratoire chez les 6 sujets étudiés par LAMBERTSEN et coll. (136) ont associé : une augmentation de la ventilation par minute de 26 %, un léger ralentissement de la fréquence respiratoire et une augmentation du volume courant de 37 %. Ces modifications sont différentes si le sujet effectue un effort (139) ; à 2 atmosphères d'oxygène pour un travail de 768 kgm effectué en 1 minute, la polypnée est moins importante que si le même travail avait été fait à l'air et la ventilation alvéolaire est diminuée de 7,81 litres (37,99 l/mn au lieu de 45,8).

B. Le sang.

1. Gaz du sang et équilibre acido-basique : Plusieurs études ont précisé les variations de la pression partielle d'oxygène dans une artère systémique en fonction de la pression partielle de ce gaz dans l'alvéole pulmonaire. L'inhalation d'oxygène pur correspond à une paO2 variant de 637 à 664 mm de Hg suivant les auteurs, le gradient PAO2-paO2 allant de 8 à 57 mm de Hg. Récemment COLE et BISHOP (60) ont obtenu, pour des pAO2 de 107, 291 et 653 mm de Hg, des gradients de 8,7 - 23,5 et 6,1 mm de Hg. La mesure est évidemment moins précise si l'on établit la différence entre la pO2 du gaz inhalé et la paO2 ; RENNIE et coll. (163) ont obtenu chez le chien une paO2 de seulement 520 mm de Hg en faisant inhaler de l'oxygène pur à 760 mm de Hg, la paO2 atteignait 1680 mm de Hg pour une pO2 inhalée de 1900 mm de Hg et 1750 mm de Hg pour 2050 mm de Hg. Chez l'homme, les valeurs obtenues par LAMBERTSEN paraissent basses : paO2 à 2100 mm de Hg pour une pression d'oxygène inhalée de 2650 mm de Hg.

La paCO2 est abaissée lors de l'inhalation d'oxygène pur normobare ou hyperbare. La pCO2 veineuse est modifiée de façon variable suivant le siège du prélèvement. LAMBERTSEN (135) a insisté sur la légère augmentation de la pCO2 jugulaire chez l'homme (de 8 mm de Hg au cours d'une inhalation d'O2 pur à 3,5 atmosphères). Si un sujet effectue un travail sous oxygène hyperbare, les modifications habituelles du sang artériel sont amorties, l'augmentation de la pCO2 est minime et le pH ne s'abaisse pas (139).

2. Eléments figurés : L'oxygène à 1 atmosphère entraîne chez l'animal une diminution du nombre des globules rouges atteignant 30 % en quelques heures chez le cobaye (45) ; elle est transitoire, progressivement un retour aux valeurs antérieures est observé. Une augmentation du volume plasmatique sans modification du volume extra-cellulaire a été mise en évidence chez le chien (133).

Outre ces variations liées à l'hémodilution, il existe une diminution de l'érythropoièse, se traduisant par une baisse du taux des réticulocytes (105, 197), une érythroblastopénie médullaire (63) et une anémie plus tardive, facilement mise en évidence chez de jeunes animaux qui supportent mieux les hyperoxygénations prolongées (105) ; elle apparaît après 15 jours chez la souris, la valeur globulaire est augmentée. Chez l'homme, cette diminution de l'érythropoièse est également nette (195).

Si l'oxygène est utilisé à une pression supérieure à 1 atmosphère, une hémolyse apparaît dont l'importance varie beaucoup d'un individu à l'autre. Un sujet étudié par MENGEL et coll. (148) avait une diminution de son hématocrite de 47 à 35 % après une séance d'oxygène hyperbare, avec une élévation de sa bilirubinémie indirecte et une réticulocytose secondaire, sans déficit en catalase, glutathion réduit et glucose 6-phosphate déshydrogénase.

Les modifications des globules blancs accompagnent habituellement les complications pulmonaires.

3. Autres constituants du sang : Leurs modifications sont moins nettes et ont été signalées de façon irrégulière. L'acide lactique est augmenté, l'azote uréique également, mais à un stade plus tardif (43), la phosphorémie de la tanche s'élève si l'eau est saturée en oxygène à une atmosphère (6).

C. Hémodynamique.

La fréquence cardiaque est constamment diminuée, lors de l'inhalation d'oxygène normobare ou hyperbare. La tension artérielle est peu ou n'est pas modifiée, l'élévation de la pression diastolique puis systolique annoncerait les accidents neurologiques.

SMITH et coll. (175) ont étudié l'hémodynamique de chiens inhalant de l'oxygène à 97 %, au cours de la survie qui a varié de 32 à 83 heures, les pressions dans l'oreillette gauche ne se sont pas modifiées, elles se sont élevées dans l'artère pulmonaire pendant les 3/4 de l'expérience, puis se sont abaissées. Le débit cardiaque était augmenté, ne diminuant qu'à la période terminale.
L'électrocardiogramme n'est pas modifié par l'inhalation d'oxygène à 760 mm de Hg. Chez le chien, à 4 atmosphères (206), PR augmente progressivement, atteignant 25 à 35 % de sa valeur initiale à la fin de la première heure. Parfois un bloc auriculo-ventriculaire est obtenu. L'amplitude de P est diminuée, celle de T augmentée en durée et en amplitude dans 50 % des cas.

D. Lymphe.

Sa composition pouvant être considérée comme le résultat d'équilibres réalisés dans les espaces interstitiels, ses modifications sont peut-être un meilleur reflet des conditions de vie des cellules que celles du sang veineux ou artériel.
BERGOFSKY et coll. (39) ont montré que chez le chien cette composition est stable après 20 mn à 3 atmosphères. Pour une pAO2 de 2172 mm de Hg et une paO2 de 1975 mm de Hg, la pO2 dans le canal thoracique est de 588 mm de Hg. Les modifications de la pCO2 se font parallèlement dans le sang veineux et dans la lymphe, l'acide lactique a augmenté de façon plus importante dans la lymphe que dans le sang veineux.

E. Modifications de la pO2 et de la pCO2 tissulaires.

Deux méthodes permettent leur étude :
1. Mesure des pressions partielles d'oxygène et de gaz carbonique dans des poches gazeuses réalisées en injectant de l'azote, de l'air ou tout autre mélange dans le tissu sous-cutané ou dans le péritoine. Il est difficile de savoir comment se réalise l'équilibre des gaz dans ces poches. Les résultats obtenus initialement (CAMPBELL 1929) indiquaient des taux très élevés de CO2, probablement liés à des altérations pulmonaires importantes. Plus récemment TAYLOR (189) a précisé que chez le chat l'équilibre se fait dans la bulle en 18 à 20 mn pour une pression de 3,6 At. ; la pO2 est de 301 à 430 mm de Hg, la pCO2 de 183 à 246 mm de Hg. Avec une pression supérieure (4,5 At.), mais en utilisant l'air comme mélange inhalé, la pO2 n'était que de 41 à 44 mm de Hg et la pCO2 de 44 à 54,3 mm de Hg. BAHNSON et MATTHEWS (5), étudiant l'équilibre de l'oxygène et du gaz carbonique dans le péritoine, ont obtenu des valeurs plus raisonnables ; avec 7 atmosphères d'oxygène chez le rat, la pCO2 dans le péritoine est de 65 mm de Hg (elle était de 50 à 1 atmosphère), après 12 à 15 mn se produit une augmentation rapide de la pCO2 qui atteint 290 mm de Hg

à la mort de l'animal. La première valeur correspond aux perturbations fonctionnelles entrainées par l'oxygène hyperbare, l'augmentation secondaire de la pCO2 est en rapport avec les lésions pulmonaires.

2. Mesure directe par des électrodes intratissulaires.
Elle a été utilisée au niveau du cerveau. Expérimentant sur des chats, PEROT, SONNENSCHEIN et STEIN (177) ont obtenu, lorsque la pO2 inhalée augmente, d'abord une faible élévation de la pO2 cérébrale, puis quand une pression de 3 à 5 atmosphères est atteinte, une augmentation assez brusque, précédant immédiatement la première crise électrique. La pO2 peut légèrement décroître après cette première crise, puis elle s'élève de nouveau avant la suivante. Des mesures du pH faites conjointement ont indiqué une plus grande acidité (0,25 à 0,53 unité de pH).
BEAN et coll. (26, 27, 28) ont également noté l'augmentation de la pO2 cérébrale précédant immédiatement la survenue des convulsions, en outre ils ont observé des fluctuations de la pO2 mesurée simultanément dans plusieurs territoires cérébraux, leur période est de l'ordre de 8 à 10 mn, et il n'y a pas de synchronisme entre les différents territoires étudiés. JAMIESON et VAN DEN BRENK (117) ont enregistré chez le rat une augmentation presque linéaire de la pO2 cérébrale en fonction de la pO2 inhalée jusqu'à 5 atmosphères ; à partir de cette pression, certains animaux (75 %) ont une augmentation lente de la pO2 cérébrale, puis très rapide jusqu'à la mort, les autres gardent (25 %) une pO2 en plateau.

F. Activité électrique cérébrale.

Des enregistrements électro-encéphalographiques des crises convulsives provoquées par l'oxygène hyperbare ont été faits par STEIN et coll. chez le chat (187) : la durée des crises électriques varie de quelques secondes à deux minutes, la crise suivante survient de 1 à 5 minutes après. L'activité électrique paroxystique a une origine sous-corticale, elle s'étend secondairement aux cortex (42). Les électro-encéphalogrammes enregistrés chez l'homme (71) étaient identiques à ceux obtenus dans le grand mal.

IV/ ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. Appareil respiratoire.

1. Lésions provoquées par des pressions partielles d'oxygène inférieures à 760 mm de Hg. Les variations d'aspect de ces lésions sont peu importantes d'une espèce à l'autre, si l'on se limite aux mammifères ; seule la rapidité de leur installation sera influencée.

A l'examen macroscopique, il est fréquent d'observer un épanchement pleural, parfois coagulé si l'animal est mort de l'hyperoxygénation. Les deux poumons ont une coloration rouge foncé identique à celle du foie, ils sont denses, coulent dans le fixateur. Si l'animal a été sacrifié plus précocément, l'atteinte est habituellement parcellaire, de petites plages rouge sombre alternant avec des zones de coloration normale.

Les lésions histologiques apparaissent dans l'ordre suivant : D'abord une légère stase capillaire accompagnant une réaction exsudative modérée dans l'alvéole. Puis la congestion capillaire s'accroît, élargissant la cloison inter-alvéolaire, la cavité alvéolaire contient des macrophages, un exsudat granuleux éosinophile, P.A.S. positif et quelques polynucléaires. Un oedème péribronchique et surtout périvasculaire apparaît. Quand la mort survient, la majorité des alvéoles est remplie d'une substance P.A.S. positive, de macrophages, de cellules de revêtement alvéolaire nécrosé, de leucocytes et souvent d'érythrocytes dont la colorabilité est diminuée. Un infiltrat inflammatoire est habituellement présent dans la cloison interalvéolaire, il serait surtout constitué de polynucléaires éosinophiles (43). A côté de ces alvéoles très modifiés, persistent des régions subnormales avec une simple stase capillaire sans modification du revêtement alvéolaire.

Il est fréquent d'observer des membranes hyalines au niveau des bronchioles respiratoires, des canaux alvéolaires et des alvéoles. Leur aspect n'est pas différent des membranes hyalines d'étiologie différente, elles sont éosinophiles, P.A.S. positives et ne prennent pas les colorants classiques de la fibrine bien qu'elles en contiennent. La présence d'un exsudat fibrineux intra-alvéolaire est fréquente, si l'animal est mort après un temps d'exposition prolongé. Si l'oedème interstitiel est très important, il peut également contenir de la fibrine. Des thromboses existent souvent au niveau des petits vaisseaux et surtout des capillaires ; l'aspect hyalin de ces capillaires thrombosés dont les noyaux des cellules endothéliales sont pycnotiques est proche de celui des membranes hyalines intra-alvéolaires qui contiennent également des noyaux pycnotiques provenant des cellules alvéolaires (160). Les lymphatiques sont dilatés, en particulier dans les zones sous-pleurales.

Au niveau des bronchioles de petit diamètre, les lésions sont prononcées si l'exposition a été longue, en particulier quand un taux d'oxygène allant de 60 à 80 % permet des expositions atteignant une semaine ; la sous-muqueuse est oedématiée, infiltrée de leucocytes, parfois l'épithélium est nécrosé.

Ces lésions peuvent être observées dans les grosses bronches où elles s'associent à une hypersécrétion muqueuse.

Des études en microscopie électronique ont été faites par SCHULZ (172), CEDERGREN et coll. (56) et TRECIOKAS (196). L'exsudat intra-alvéolaire a un aspect granuleux identique à celui qui est réalisé par la fixation du contenu intra-capillaire, cette granularité est liée à la richesse en protéines, parfois l'exsudat contient des fibrilles de 20 à 400 ANGSTROM sans striation visible. Les cellules alvéolaires sont fréquemment augmentées de volume, elles peuvent être partiellement mobilisées, une expansion mince les rattachant encore à la paroi. SCHULZ (172) a décrit des inclusions vacuolaires dans les cellules épithéliales du revêtement alvéolaire, elles refoulent le noyau en périphérie et ont une limite rappelant celle des mitochondries. Pour d'autres auteurs, il s'agit soit d'aspects rencontrés normalement dans certaines cellules alvéolaires (38), soit de lésions dégénératives banales (56). Des vacuoles et des granules osmophiles de 0,5 à 1 micron ont également été observés dans les cellules endothéliales. L'épaississement apparent de la paroi en microscopie optique est dû à la plicature des cellules épithéliales alvéolaires (56) et à l'oedème interstitiel qui s'accumule entre la paroi capillaire et le revêtement alvéolaire.

2. Lésions provoquées par l'oxygène hyperbare.
L'aspect macroscopique des poumons est identique, l'épanchement pleural peut être très important, parfois coagulé. A l'examen microscopique, la congestion des parois alvéolaires reste l'élément prédominant, empiétant sur la cavité alvéolaire. Après 60 à 90 mn à 4 atmosphères apparait chez le rat (56) un oedème interstitiel, périvasculaire et péribronchique, des hémorragies, un exsudat riche en érythrocytes comble les alvéoles ; même à ce stade les obstructions bronchiques seraient rares.

B. <u>Foie, reins, myocarde</u>.

Les lésions de ces organes sont secondaires aux lésions pulmonaires, à l'insuffisance ventriculaire droite et à l'hypoxie qu'elles entrainent. La dilatation des cavités cardiaques droites est évidente à l'autopsie d'animaux morts d'hyperoxie, elle s'accompagne d'une congestion du foie et des reins, se traduisant par une coloration rouge sombre et une augmentation du poids de ces organes dont l'examen histologique confirme l'intense congestion veineuse et capillaire. Il s'y ajoute parfois au niveau du foie une stéatose centro-lobulaire et un infiltrat leucocytaire (43, 159, 142). Les lésions des fibres musculaires, décrites par LIEBEGOTT (142), au niveau du ventricule gauche chez le lapin, après un séjour prolongé dans une

atmosphère à 95 % d'oxygène, évoquent également une hypoxie secondaire aux lésions pulmonaires : il s'agit de zones de dégénérescence des fibres myocardiques qui sont remplacées par une prolifération fibroblastique, accompagnée d'un infiltrat leucocytaire modéré.

C. Glandes endocrines.

L'inhalation, pendant deux jours, d'un mélange contenant 95 % d'oxygène à la pression atmosphérique provoque, chez le rat (194), une diminution des lipides de la couche fasciculée de la cortico-surrénale qui est hypertrophiée. BEAN (16), en exposant des rats nouveaux-nés 4 fois par jour pendant quelques minutes à 4,6 atmosphères, a obtenu en 2 semaines à 3 mois une hypertrophie des surrénales atteignant 90 % du poids initial dans les expériences les plus longues ; cette hypertrophie a persisté après l'arrêt des séances d'oxygénation hyperbare. EDSTROM et coll. (74) ont obtenu des résultats identiques, l'épaississement prédominait là encore au niveau de la fasciculée.

Les modifications thyroïdiennes sont moins nettes, l'hyperoxie normobare continue entraînerait chez le rat un aspect d'"hyperactivité" (194), l'oxygénothérapie hyperbare discontinue augmenterait le poids de l'organe sans modification de l'aspect histologique (74).

D. Système nerveux.

L'exposition continue à l'oxygène normobare ou hyperbare entraîne la mort, sans que l'examen puisse déceler de lésions du système nerveux. L'hyperoxie hyperbare discontinue a permis d'observer (74) une augmentation du diamètre des nucléoles des cellules du ganglion stellaire, et des noyaux et nucléoles des cellules de la médullo-surrénale. Ces signes ont été interprétés comme témoignant d'une stimulation du système sympathique.

Les lésions histologiques, accompagnant les paralysies définitives, provoquées par l'oxygénation hyperbare discontinue, sont discutées, seul BEAN (15) a observé des lésions dégénératives prédominant autour des vaisseaux de la substance blanche et de la substance grise corticale.

E. Testicules.

L'hyperoxie normobare ou hyperbare entraîne une atrophie des tubes séminifères chez le rat ; elle est responsable d'une stérilité définitive, des cellules de castration apparaissent dans l'antehypophyse. Ces lésions testiculaires débutent dès le deuxième jour (145).

V/ LESIONS OCULAIRES

La toxicité oculaire de l'oxygène ne se limite pas à la survenue de fibroplasies rétrolentales chez les nouveaux-nés hyperoxygénés, elle provoque des perturbations fonctionnelles et des lésions organiques pouvant survenir chez des sujets adultes.

Au cours d'exposition de courte durée à 1 atmosphère d'oxygène pur, les méthodes classiques de mesure du champ et de l'acuité visuelle ne révèlent pas de modifications de ces examens (150). Des enregistrements électrorétinographiques ont permis à PERDRIEL et coll. (156) d'observer, pour une durée d'inhalation d'oxygène pur inférieure à 1 heure, des altérations paraissant correspondre à une diminution de l'activité des cônes destinés à la réception des grandes longueurs d'onde, à une hyperactivité du système photopique si la stimulation est faite avec une lumière blanche et à une dépression de l'activité scotopique. L'examen des vaisseaux rétiniens, dans les mêmes conditions d'oxygénation, a révélé une vaso-constriction artérielle : la diminution du diamètre des artérioles est de 13 % pour DOLLERY et coll. (70).

Les lésions anatomiques, provoquées par l'oxygène pur à 1 atmosphère, chez le chien adulte, ont été étudiées par BEEHLER et coll. (32). Un séjour continu entraîne la mort en 2 à 3 jours, le décollement de la rétine est bilatéral, il s'y associe des hémorragies de la chambre antérieure, un oedème conjonctival et une diminution de la transparence de la cornée. Un décollement de la rétine a pu être obtenu par ces auteurs au cours d'expositions discontinues.

L'action de l'oxygène hyperbare sur la fonction visuelle de l'homme adulte est particulièrement nette si la pO2 inhalée atteint 3 atmosphères (35). Pendant les 3 premières heures, la baisse de l'acuité visuelle atteint 25 %, puis survient une réduction concentrique du champ visuel, aboutissant à une vision tunnellaire dans un champ de 10° environ, la perception du rouge est altérée. La diminution du diamètre des artérioles rétiniennes serait déjà de 42,3% à 2 atmosphères. L'augmentation de la pO2 au niveau de la rétine peut être déduite avec une assez grande précision de la mesure du temps de latence avant l'apparition de l'amaurose, quand une compression du globe oculaire supprime la circulation artérielle. Normalement ce temps de latence est de 5 à 8 secondes, à 4 atmosphères d'oxygène il atteint 1 minute (141) ; sa valeur serait liée, d'une part à la consommation d'oxygène par la rétine (8 ml/100 g de tissu/mn), d'autre part à la réserve d'oxygène utilisable au moment de l'interruption de la circulation.

Le premier élément ne variant pas, la durée de la "survision" est proportionnelle à la différence artério-veineuse du contenu en oxygène.

Les lésions oculaires provoquées par l'oxygénothérapie chez le nouveau-né peuvent se résumer de la façon suivante (2,4) : Très rapidement apparaît une vasoconstriction rétinienne qui est suivie d'une oblitération d'abord du capillaire artériel, puis des artérioles, enfin des veinules, aboutissant à une rétine avasculaire. Ces modifications apparaissent à la périphérie et progressent vers le pôle postérieur. L'artère hyaloïde et la circulation choroïdienne ne sont pas atteintes pour ASHTON (2), cependant HELLSTROM et NERGARDH (109) signalent, dès la période d'hyperoxygénation, une prolifération anormale des vaisseaux hyaloïdes.
Le retour à l'air entraîne une vasoprolifération exubérante débutant à partir de la papille, faite de nombreux vaisseaux (une vingtaine) irréguliers qui s'étendent, non seulement dans la rétine, mais aussi dans le vitré. Chez le chat, cette prolifération vasculaire ne s'accompagne pas d'un décollement de la rétine. Chez l'enfant nouveau-né (3) des modifications identiques à celles provoquées chez l'animal ont été observées ; la prolifération du tissu vasoformateur rompt la limitante interne, longe la rétine sous la membrane hyaloïde, puis envahit le vitré. La rétine est oedémateuse et se décolle parfois jusqu'à la pars ciliaris, des fibroblastes apparaissent dans le vitré, la néogénèse conjonctive forme une membrane dense, fibreuse au contact du cristallin (fibroplasie rétrolentale).

L'étude expérimentale des facteurs influençant ces lésions a confirmé la nécessité d'une exposition précoce : les lésions sont modérées après le quatorzième jour de la vie, minimes après le 21ème. La concentration en oxygène doit être supérieure à 35 % pour obtenir une oblitération sévère, elle est totale au-delà de 70 %. L'hypothermie est protectrice, si elle intervient pendant l'hyperoxygénation mais son action est minime si elle s'exerce au retour à l'air pendant la période de prolifération vasculaire (109).

VI/ CAUSES DE LA TOXICITE DE L'OXYGENE

PHARMACODYNAMIE - THEORIES PATHOGENIQUES

A. Causes dont le rôle est discutable ou secondaire.

1. La pression. La durée de la période de compression et la valeur absolue de la pression atteinte sont dépourvues de toxicité propre. Des animaux ont pu vivre sans incident à 90 atmosphères absolues (146) dans l'hélium, la pression partielle d'oxygène restant inférieure à 0,60 atmosphère.

Le principal effet des pressions élevées est l'augmentation de la densité du mélange gazeux inhalé ; sa conséquence est une diminution de la ventilation maximale et, pour certains auteurs, une perturbation des courants gazeux intra-alvéolaires qui favoriserait la rétention du gaz carbonique. Ces phénomènes n'interviennent pas aux pressions relativement basses pour lesquelles l'oxygène manifeste sa toxicité En théorie, la décompression peut être faite rapidement si l'oxygène est utilisé pur, la consommation tissulaire contribuant à réduire une éventuelle production de bulles. La plupart des expérimentateurs utilisent des vitesses de décompression dont l'ordre de grandeur est d'une atmosphère par minute. En fait, il n'est pas certain que la décompression ne joue pas un rôle dans la survenue des accidents neurologiques tardifs.

2. La température. Elle modifie la toxicité de l'oxygène probablement par l'intermédiaire d'une modification du métabolisme. Si l'oxygène pur à 1 atmosphère entraîne la mort de 50 % d'un lot de souris en 100 heures à la température ordinaire, 35 heures suffisent à une température ambiante de 37°8 C, alors que cette même température n'entraîne pas de mortalité si l'animal respire de l'air (95). L'hypothermie augmente la survie des animaux hyperoxygénés ; à 6 atmosphères d'oxygène, la survie moyenne d'un écureuil terrestre est de 30 mn : elle est de six heures si la température de l'animal est abaissée de 33° à 24° C (161).

3. L'humidité relative de l'oxygène inhalé. Ce facteur a une importance discutée, la sécheresse semble aggravante, cependant BRUNS et coll. (52) n'ont pas observé de différence dans la toxicité de l'oxygène à 1 atmosphère chez le cobaye pour des humidités relatives de 20 % et 90 %.

4. L'atélectasie pulmonaire. Plusieurs auteurs dont PENROD (153, 154) ont donné une interprétation mécanique des complications pulmonaires, l'irritation des voies aériennes par l'oxygène et l'hypersécrétion qu'elle provoque entraînent une obstruction bronchique, en amont la totalité de l'oxygène est absorbé et les alvéoles se collabent. Cependant les examens histologiques des poumons hyperoxygénés mettent rarement en évidence des obstructions bronchiques complètes ; des bronchographies, réalisées chez le rat par VAN DEN BRENK et JAMIESON (201), plaident également contre une origine bronchique des lésions pulmonaires.

5. Les modifications du surfactant, sous l'influence de l'oxygène, sont encore trop incertaines (50, 62, 119) pour que l'on puisse retenir leur rôle dans la production des lésions pulmonaires ; il est également tentant d'expliquer la survenue des membranes hyalines par une altération de la fibrinolyse intra-alvéolaire, comme le fait LEBERMAN pour

la maladie des membranes hyalines du nouveau-né, aucun argument expérimental n'est encore venu soutenir cette hypothèse.

B. Modifications vasculaires.

1. Pulmonaires. Les poumons des animaux morts d'hyperoxie ont une densité très augmentée, la congestion capillaire et l'oedème se partageant la responsabilité de cette modification. Si l'examen histologique reconnaît bien ces deux éléments, il n'apporte pas de précision quantitative et il faut avoir recours à d'autres méthodes pour mesurer leur part respective. AIKAWA et BRUNS (1) ont injecté par voie veineuse de l'albumine et des gamma globulines marquées à des cobayes qui ont été oxygénés à une pression d'une atmosphère jusqu'à leur mort ; l'augmentation de la radioactivité pulmonaire par rapport aux témoins était importante aussi bien avec l'albumine qu'avec les globulines, la concentration du sodium exprimée par rapport au poids sec était doublée, par contre celle de potassium n'était pas modifiée. Résultats en accord avec une accumulation interstitielle des composants du plasma. JAMIESON et VAN DEN BRENK (116), expérimentant chez le rat avec de l'oxygène à 4 atmosphères après injection intra-veineuse de bleu Evans, ont observé une diminution de 39 % de la concentration du colorant dans le plasma, alors qu'elle augmentait de 95 % dans le parenchyme pulmonaire ; parallèlement, une augmentation de 24 % de l'hématocrite pendant les 80 minutes d'exposition témoignait de l'importance de la fuite plasmatique. Si ces expérimentations prouvent son existence, elles n'en précisent pas le mécanisme qui associe plusieurs actions élémentaires.

CROPP (64) a insisté très récemment sur l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, accompagnant l'augmentation de la pO2 alvéolaire, même en l'absence de modification de la pO2 dans l'artère pulmonaire, ce qui évoque une action directe sur le capillaire, au niveau de la cloison inter-alvéolaire. La vagotomie, l'atropine et l'hexaméthonium ne modifient pas cette élévation de la résistance vasculaire pulmonaire qui est supprimée par un aérosol vasodilatateur d'iso-propyl-artérénol. L'extravasation plasmatique, au niveau du poumon, est également influencée par des modifications du système nerveux végétatif, des facteurs hormonaux et par de nombreuses substances, favorisantes ou au contraire inhibitrices ; leur action ne se limite habituellement pas aux poumons et leur étude sera faite séparément.

2. Cardiaques. Une étude directe de la circulation coronarienne, réalisée par SOBOL et coll. (176) chez le chien, à 1 atmosphère d'oxygène pur, a confirmé la diminution du flux sanguin coronaire que la pratique d'angiographies avait déjà fait connaitre.

3. Cérébrales. L'inhalation d'oxygène entraîne une vasoconstriction des artères cérébrales ; la pression artérielle variant peu, la conséquence de cette augmentation des résistances est une diminution du flux sanguin cérébral. Il était particulièrement important de connaître la valeur de cette réduction de débit qui, en privant le cerveau d'une quantité d'oxygène supérieure à celle que l'augmentation de l'oxygène dissous lui apporte en supplément, pouvait être responsable de la toxicité cérébrale de l'oxygène. Plusieurs résultats expérimentaux ont été proposés par LAMBERTSEN et coll. : diminution du flux sanguin cérébral chez l'homme de 15 % à 1 atmosphère, de 25 % à 3,5 atmosphères (135), de 16 à 23 % à 3 atmosphères (137).

Malgré cette diminution de la perfusion du cerveau, toutes les mesures directes utilisant des méthodes polarographiques de la pO2 intratissulaire sont qualitativement concordantes : la pO2 intracérébrale est élevée, aussi bien au niveau du cortex que dans les régions profondes et cette augmentation est grossièrement proportionnelle à celle de la paO2. Il est cependant très difficile de savoir à quoi correspondent ces mesures directes, 2 ou 3 atmosphères de paO2 n'empêchent pas la pO2 de la veine jugulaire ou celle du sinus longitudinal supérieur d'être inférieure à 100 mm de Hg ; il existe donc bien des cellules du parenchyme cérébral, au contact de capillaires veineux, ayant une pO2 normale (81), cela n'est pas exprimé par les mesures intratissulaires, ni par la valeur de la pO2 capillaire moyenne pour le calcul de laquelle plusieurs formules ont été proposées. Ces incertitudes, concernant les variations de la pO2 à l'échelle de la cellule, ne doivent pas masquer ce qui est acquis : La réduction du flux sanguin cérébral, provoquée par l'inhalation d'oxygène à une pression élevée, est incapable de protéger totalement les cellules neryeuses de l'hyperoxie, et encore moins de les léser par un processus anoxique.

C. Rôle du gaz carbonique.

Il est de ceux qui ont été discutés avec le plus de passion, bien que les bases théoriques de sa responsabilité paraissent inébranlables.

1. L'absence de réduction de l'hémoglobine dans le sang veineux si la totalité de l'oxygène consommé est apportée aux tissus en solution dans le plasma gêne l'élimination du gaz carbonique qui s'accumule dans les tissus. En fait, les mesures de l'élimination du gaz carbonique, au cours d'hyperoxies prolongées, n'ont pas montré de diminution de sa valeur, en l'absence de lésions pulmonaires, et les variations du métabolisme étant négligeables, il est difficile d'invoquer une rétention tissulaire de gaz carbonique. Il est cependant indiscutable que l'absence de réduction de l'hémoglobine entraîne une légère augmentation de la pCO2

veineuse. LAMBERTSEN (135) a obtenu chez l'homme, par inhalation d'oxygène à 3,5 atmosphères, une augmentation de la pCO2 de la veine jugulaire de 19 mm de Hg par rapport à la paCO2, correspondant à une différence artério-veineuse de CO2 supérieure de 8 mm de Hg aux valeurs obtenues avec l'inhalation d'air. En tenant compte des variations du débit sanguin, il attribue 5 de ces 8 mm à l'absence de réduction de l'hémoglobine et 3 à la diminution du flux sanguin cérébral.

2. Les modifications du débit vasculaire cérébral ont également été attribuées aux perturbations de l'élimination du gaz carbonique par le mécanisme suivant (135, 138) : la faible augmentation de la pCO2 dans la veine jugulaire au cours de l'hyperoxie et l'abaissement du pH qui l'accompagne existent également au niveau des centres respiratoires, ils sont responsables de l'hyperventilation observée expérimentalement et de l'hypocapnie artérielle qui en est la conséquence. Cette diminution de la paCO2 entraînerait à son tour la réduction du flux vasculaire cérébral, l'action vaso-dilatatrice permanente d'une pCO2 normale étant diminuée.

Il est assez séduisant d'expliquer du même coup l'hyperventilation et la vaso-constriction, mais les expériences de JACOBSON et coll. (114), mettant en évidence la persistance de l'augmentation des résistances vasculaires cérébrales sous l'influence d'une hyperoxie artérielle isolée, la paCO2 étant maintenue constante par une ventilation artificielle, ne s'accordent pas avec cette théorie. La réduction du flux sanguin cérébral, observée par ces auteurs chez le chien, était de 12 % à 1 atmosphère et de 21 % à 2 atmosphères.

3. Si le rôle du gaz carbonique dans la survenue de manifestations toxiques de l'hyperoxie isolée est incertain, il possède indiscutablement le pouvoir de modifier cette toxicité, s'il est ajouté à l'oxygène inhalé. La période de latence précédant les convulsions est raccourcie (189), et la durée de survie est diminuée (144). Cette action semble sous la dépendance d'une augmentation du flux sanguin cérébral qui serait de 75 % chez l'homme avec 5 % de CO2 dans le mélange inhalé (125). Si la pression partielle du gaz carbonique atteint 120 mm de Hg, son action dépressive au niveau du cortex compense l'hyperoxie cellulaire provoquée par la vaso-dilatation et les convulsions ne surviennent pas plus tôt qu'avec l'oxygène seul, au-delà de 120 mm de Hg de gaz carbonique inhalé la fréquence des convulsions diminue. Cette potentialisation de la toxicité de l'oxygène par le gaz carbonique est nette en hyperbarisme ; à 1 atmosphère, le temps de survie du rat serait au contraire légèrement allongé par des taux de gaz carbonique allant de 4 à 12 % (173). WALKER (203) a bien montré la complexité du problème, en prouvant qu'une accoutumance à des taux

croissants de gaz carbonique, par exemple une augmentation de 2 % par jour pendant 5 jours, allongeait le temps de latence précédant les convulsions provoquées par l'oxygène à 5 atmosphères de 8,3 minutes à 21,4 minutes.

D. Facteurs hormonaux.

1. Surrénaliens. L'action de l'hyperoxie sur la cortico-surrénale a été comparée à celle d'un stress, elle entraîne une diminution des lipides de la fasciculée (194) et de la teneur en acide ascorbique de la glande qui traduisent son hyperactivité. Cette stimulation est manifestement nocive. La surrénalectomie augmente nettement la survie (86, 83, 190), et le temps de latence avant les convulsions (190). L'A.C.T.H. et la cortisone favorisent la survenue des complications pulmonaires et nerveuses, elles diminuent le temps de survie (190, 18, 204, 83, 86, 52) et neutralisent la protection apportée par la surrénalectomie.

2. Thyroïdiens. Leur influence a été étudiée en comparant la survie d'animaux recevant dans leur alimentation des antithyroïdiens de synthèse ou au contraire de la poudre de thyroïde à des groupes témoins. L'hypothyroïdie augmente la survie, l'hyperthyroïdie la diminue, (102, 174, 20, 103).

3. Hypophysaires. Il est difficile de faire la part de la suppression de la sécrétion d'A.C.T.H. et de celle de T.S.H., entraînée par l'hypophysectomie dont l'action protectrice est très importante, en particulier au niveau des poumons (17, 21, 18, 19).

4. Autres hormones. Elles ont été peu étudiées. BRUNS et SHIELDS (52) signalent une diminution de la survie de la femelle du cobaye sous l'influence des oestrogènes et des cobayes des deux sexes avec l'association progestérone-gonadotrophine. Leurs expériences étaient menées avec de l'oxygène à 1 atmosphère.

E. Rôle du système nerveux végétatif.

Les accidents neurologiques aigus de l'hyperoxie sont souvent précédés de signes cliniques évoquant une stimulation sympathique (mydriase, pâleur de la face, accélération du pouls). Ces faits ont provoqué de nombreuses études de l'influence du système nerveux végétatif et des drogues qui modifient son action sur ces accidents.

1. L'adrénaline, à la dose de 0,5 mg/kg ou 0,25 mg/kg, favorise les crises convulsives et les lésions pulmonaires, provoquées chez le rat par 5,3 atmosphères d'oxygène (22, 23). La noradrénaline a la même action (86).

2. Parmi les sympatholytiques expérimentés, la dibénamine et la dibenzyline protègent légèrement les poumons et

augmentent la survie, les convulsions ne sont pas influencées, le SKF 501 (N (9 fluoroenyl) N éthyl beta chloréthylamine) préviendrait surtout les lésions pulmonaires, provoquées par l'oxygène potentialisé par le gaz carbonique (120, 122, 121).

3. Les ganglioplégiques ont également une action protectrice, plus marquée pour l'hexaméthonium que pour le tetraéthylammonium (120, 122, 101).

4. L'atropine supprime le ralentissement du rythme cardiaque et la diminution de l'index cardiaque, provoquée chez l'homme par l'oxygène pur à 1 atmosphère (65) ; elle diminue la survie (86). La vagotomie retarde l'apparition de la bradycardie, provoquée par l'oxygène à 4 atmosphères chez le chien ; l'augmentation de l'espace PR est également retardée.

5. Les parasympathomimétiques (doryl, mécholyl) ont une action protectrice (86).

F. Modifications du métabolime par atteinte enzymatique.

Les mesures globales in vivo du métabolisme au cours de l'hyperoxie sont assez décevantes (186) ; il faut attendre la survenue des lésions pulmonaires pour observer une diminution de la consommation d'oxygène qui est alors dépourvue de signification quant à une éventuelle altération des métabolismes ; d'autre part, si la pression utilisée est supérieure à 1 atmosphère, la dissolution de l'oxygène augmente la consommation apparente et fausse les mesures (36).

Les études analytiques des différents métabolismes et des altérations de leurs systèmes enzymatiques peuvent être effectuées :

- en mesurant l'activité enzymatique de coupes minces de tissus ou d'émulsion de cellules exposées à l'oxygène
- en réalisant la même mesure après l'extraction de l'enzyme
- en soumettant l'animal à une hyperoxygénation qui sera suivie d'une mesure de l'activité des enzymes extraits de différents organes.

1. Hyperoxie in vitro. La consommation d'oxygène par un poids connu de tissu homogénéisé ou divisé en coupes minces est diminuée si la pression partielle d'oxygène est élevée. Pour STADIE et coll. (180), la différence est minime après 8 minutes à 8 atmosphères, elle est de 50 % par rapport à la consommation à l'air si l'exposition est de 1 heure. DICKENS (67), utilisant des pressions de 2,9 et 3,86 atmosphères, a également observé une diminution tardive de la consommation d'oxygène, elle ne devenait importante qu'après la 2ème heure et variait avec le tissu utilisé, le système nerveux

étant le plus sensible suivi du foie, des testicules, des reins, des poumons et des muscles.

Ces mesures apportaient peu d'éléments en faveur d'une explication métabolique des complications de l'hyperoxie, les accidents neurologiques apparaissant après une durée d'exposition qui ne diminuait pratiquement pas la consommation d'oxygène. Les expériences plus récentes de THOMAS et coll. (192) permettent au contraire de conclure à l'existence d'altérations métaboliques précoces. L'utilisation de glucose marqué avec du carbone 14 par des cellules émulsionnées de cerveau de rat rend possible la mesure du gaz carbonique marqué produit à partir de ce glucose. Cinq atmosphères d'oxygène pendant 30 minutes le réduisent de 20 à 33 % ; si l'acide pyruvique du substrat est marqué, la diminution est de 50 à 70 % ; elle est de 45 à 70 % avec l'acide alpha-ceto-glutarique.

L'étude des enzymes intervenant dans la glycolyse a prouvé la sensibilité particulière des systèmes diastasiques responsables de la décarboxylation de l'acide pyruvique qui permet la formation d'acétyl-coenzyme A. Ce blocage entraîne une accumulation d'acide lactique (180) qui est très nette à 5 atmosphères, mais n'a pas été observée avec 1 atmosphère d'oxygène. La décarboxylation de l'acide alpha ceto glutarique est un autre siège électif de l'atteinte enzymatique. Dans les deux cas, les coenzymes sont l'acide lipoïque qui est réduit de sa forme disulfure en sa forme dithiol et le coenzyme A. STADIE (182) a insisté sur l'atteinte du système succino-oxydasique, capable de transformer l'acide succinique en acide fumarique et qui contient des groupes SH indispensables à son activité. Il peut être protégé de l'action de l'oxygène par l'acide malonique dont la formule est proche de l'acide succinique et qui bloque l'enzyme par inhibition compétitive, il est également protégé par le manganèse et le cobalt. Il faut cependant signaler que THOMAS et coll. (192) n'ont pas observé de diminution de la production de gaz carbonique à partir d'acide succinique marqué après 30 minutes d'oxygénation à 5 atmosphères.

Les autres enzymes dont l'activité est diminuée à un degré moindre sont la triose phosphate déshydrogénase, la phosphoglucomutase et la fructose 6 phosphorylase (68). La malicodéshydrogénase est inactivée pour HAUGAARD (106), alors que DICKENS (68) considère que son activité n'est pas modifiée. La lacticodéshydrogénase n'est pas modifiée ce qui est en accord avec l'augmentation de l'acide lactique favorisé par l'altération du métabolisme aérobie de l'acide pyruvique.

Les enzymes du métabolisme protidique sont également modifiés par l'oxygène hyperbare, la choline oxydase (68) et la xanthine oxydase (184) seraient les plus sensibles,

la d amino oxydase est inactivée si le tissu a été homogénéisé, elle ne l'est pas si le tissu est utilisé en coupes minces, l'uricase (184) et la cholinestérase ne sont pas altérées (183).

2. Hyperoxie in vivo. Elle est la plus utilisée pour l'étude des modifications du métabolisme des substances aminées au niveau du système nerveux central. Après une exposition à 6 atmosphères d'oxygène pendant 33 minutes, le taux d'acide gamma amino butyrique dans le cerveau du rat est abaissé de 19 à 35 %, les diminutions les plus importantes étant observées chez les animaux qui ont convulsé (209). Il est possible de relier ce fait aux perturbations du cycle tricarboxylique : l'acide alpha céto glutarique ne pouvant être décarboxylé en acide succinique subit, avec l'acide gamma amino butyrique, une transamination qui conduit à la formation de semi-aldéhyde succinique et d'acide glutamique, cette utilisation de l'acide gamma amino butyrique abaisserait son taux au niveau du système nerveux central et jouerait un rôle dans la survenue des accidents neurologiques. Ceux-ci peuvent être prévenus ou retardés par l'injection intra-péritonéale d'acide gamma amino butyrique (208). Il n'est cependant pas exclu que la diminution du taux de cet acide soit due à une altération de la décarboxylase qui permet sa production à partir d'acide glutamique. L'hyperoxie est également responsable d'une augmentation de l'ammonium dans le cerveau (91, 58, 90). GERSHENOVICH l'explique par une inhibition de la glutamine-synthetase qui forme de la glutamine à partir de l'acide glutamique, entraînant l'augmentation du taux de ce dernier ; l'amination réductrice de l'acide alpha céto glutarique joue peut-être aussi un rôle dans cette modification de la concentration cérébrale en acide glutamique.

Des mesures globales de l'activité déshydrogénasique et du contenu en groupes sulphydriles et disulfures du poumon de rat ont été faites par D. JAMIESON (115, 116), leur diminution est importante après une exposition à cinq atmosphères pendant 25 minutes.
La multiplicité des enzymes atteints et les intrications entre les différents métabolismes compliquent l'étude de l'empoisonnement des systèmes enzymatiques par l'oxygène ; il est cependant possible de résumer les faits observés en insistant sur la sensibilité des coenzymes contenant des fonctions SH, leur atteinte altérant principalement la dégradation de l'acide pyruvique et celle de l'acide alpha céto glutarique.

G. <u>Modificateurs de la toxicité de l'oxygène</u> (en dehors des hormones et des produits agissant sur le système nerveux végétatif).

1. Les antioxydants ont une activité très variable (118) :
   - la dimethyl propyl hydroquinone augmente le temps de latence avant la survenue des convulsions

- le N propyl gallate est moins actif
- l'acétate d'alpha tocophérol n'augmente pas la survie (118), mais il supprime l'hémolyse provoquée par l'hyperoxie chez des animaux carencés en alpha tocophérol (123, 78)
- le succinate d'alpha tocophérol polyéthylène glycol augmente la survie chez la souris.

2. Plusieurs corps simples modifient la toxicité de l'oxygène :
- le cuivre aggrave l'altération des enzymes à groupes SH (107), il vitro l'addition d'E.D.T.A. supprime son action
- le fer a également le pouvoir de potentialiser l'action de l'oxygène (96)
- le magnésium, le manganèse et le cobalt habituellement prooxydants agissent comme effecteurs de plusieurs systèmes enzymatiques altérés par l'oxygène et sont de ce fait protecteurs. L'action la plus nette est celle du manganèse, vérifiée in vitro par DICKENS (67) et in vivo par BERTHARION et coll. (40, 41). Le cobalt et le magnésium sont nettement moins actifs et plus toxiques
- le calcium est légèrement protecteur.

3. Modificateurs de l'équilibre acido-basique.
Le T.H.A.M. et le bicarbonate ont une action protectrice à la fois en ce qui concerne la survie, les complications pulmonaires et les convulsions (25, 44, 145). L'acétazolamide exagère la toxicité de l'oxygène probablement en augmentant le flux vasculaire cérébral. Ces faits peuvent être rapprochés de la potentialisation de l'action de l'oxygène par le gaz carbonique, cependant des incertitudes persistent sur le mode d'action du T.H.A.M., son effet favorable peut être supprimé par l'addition de chlorure de potassium ou de chlorure de sodium (98). L'hypoglycémie provoquée par de fortes doses de ce produit s'oppose également à son action protectrice.

4. Protecteurs des groupements SH.
Le glutathion, la cystéine, la cystéamine ont été utilisés in vivo et in vitro pour prévenir les effets de l'oxygène. La protection est nette si la pression est élevée, l'action est nulle ou devient défavorable à 1 atmosphère.
La cystéamine est habituellement la plus efficace.

5. Autres substances protégeant des accidents aigus.
Parmi les nombreux produits testés, on peut retenir pour leur action protectrice : les barbituriques (116, 200), la chlorpromazine (24, 99, 101), la réserpine (24), la thiourée (168), la sérotonine, la novocaïne, l'acide glutamique (131), la pyridoxine, le 4 hydroxybutyrate de sodium (42), l'arginine (89).

- le N propyl gallate est moins actif
- l'acétate d'alpha tocophérol n'augmente pas la survie (118), mais il supprime l'hémolyse provoquée par l'hyperoxie chez des animaux carencés en alpha tocophérol (123, 78)
- le succinate d'alpha tocophérol polyéthylène glycol augmente la survie chez la souris.

2. Plusieurs corps simples modifient la toxicité de l'oxygène :
- le cuivre aggrave l'altération des enzymes à groupes SH (107), il vitro l'addition d'E.D.T.A. supprime son action
- le fer a également le pouvoir de potentialiser l'action de l'oxygène (96)
- le magnésium, le manganèse et le cobalt habituellement prooxydants agissent comme effecteurs de plusieurs systèmes enzymatiques altérés par l'oxygène et sont de ce fait protecteurs. L'action la plus nette est celle du manganèse, vérifiée in vitro par DICKENS (67) et in vivo par BERTHARION et coll. (40, 41). Le cobalt et le magnésium sont nettement moins actifs et plus toxiques
- le calcium est légèrement protecteur.

3. Modificateurs de l'équilibre acido-basique.
Le T.H.A.M. et le bicarbonate ont une action protectrice à la fois en ce qui concerne la survie, les complications pulmonaires et les convulsions (25, 44, 145). L'acétazolamide exagère la toxicité de l'oxygène probablement en augmentant le flux vasculaire cérébral. Ces faits peuvent être rapprochés de la potentialisation de l'action de l'oxygène par le gaz carbonique, cependant des incertitudes persistent sur le mode d'action du T.H.A.M., son effet favorable peut être supprimé par l'addition de chlorure de potassium ou de chlorure de sodium (98). L'hypoglycémie provoquée par de fortes doses de ce produit s'oppose également à son action protectrice.

4. Protecteurs des groupements SH.
Le glutathion, la cystéine, la cystéamine ont été utilisés in vivo et in vitro pour prévenir les effets de l'oxygène. La protection est nette si la pression est élevée, l'action est nulle ou devient défavorable à 1 atmosphère.
La cystéamine est habituellement la plus efficace.

5. Autres substances protégeant des accidents aigus.
Parmi les nombreux produits testés, on peut retenir pour leur action protectrice : les barbituriques (116, 200), la chlorpromazine (24, 99, 101), la réserpine (24), la thiourée (168), la sérotonine, la novocaïne, l'acide glutamique (131), la pyridoxine, le 4 hydroxybutyrate de sodium (42), l'arginine (89).

6. Substances modifiant les atteintes neurologiques tardives. La même drogue peut à la fois protéger contre les accidents aigus et favoriser les complications neurologiques tardives ; c'est le cas du penthiobarbital. Le protoxyde d'azote, le paraldéhyde, la cyclohexylpipéridine, l'acétazolamide, le chlorure d'ammonium favorisent l'apparition des lésions tardives. Le bicarbonate et surtout le T.H.A.M. suppriment l'effet favorisant des barbituriques, la sérotonine également. Le 2-4-dinitrophenol est protecteur alors que cette drogue diminue la survie. L'histamine, la cystéine, l'amino éthyl thiouronium, la morphine, l'insuline, la cortisone sont dépourvus d'action (202).

VII/ RAPPORTS ENTRE LA TOXICITE DE L'OXYGENE ET CELLE DES RADIATIONS IONISANTES

La diminution de la sensibilité aux radiations des tissus anoxiques et son augmentation par l'hyperoxie, l'existence de substances protégeant à la fois des radiations et de la toxicité de l'oxygène ont fait envisager un mécanisme d'action commun (86), fondé sur la production de peroxydes sous l'influence de radicaux libres instables.

Ces peroxydes ont été cherchés dans les tissus hyperoxygénés. DICKENS (67) n'a pu mettre en évidence d'eau oxygénée dans le cerveau de rats exposés à 2,9 et 3,86 atmosphères pendant plusieurs heures. GILBERT, GERSCHMAN et coll. (168) en ont obtenu en faisant agir de l'oxygène sur du glutathion, ce qui est assez surprenant, ce corps ayant une activité protectrice in vivo contre l'oxygène. Il semble qu'une même substance puisse avoir une action antioxydante ou prooxydante suivant les conditions dans lesquelles s'effectue l'oxydation (87, 93).
Ainsi le glutathion est :

- antioxydant si : $2\ GSH + RO2^{\bullet} \longrightarrow 2\ GS^{\bullet} + RO2\ H$
  $2\ GS^{\bullet} \longrightarrow GSSG$

- il est prooxydant si : $GSH + O2 \longrightarrow HO2^{\bullet} + GS^{\bullet}$
  $H\ O2^{\bullet} + RH \longrightarrow R^{\bullet} + H2\ O2$

L'addition d'ions divalents (Co, Mn, Ni, Zn) diminue la quantité d'eau oxygénée formée, sa décomposition est augmentée par la thiourée, le manganèse et le cobalt (168). Un fait s'accorde mal avec un rôle important de la production d'eau oxygénée dans l'hyperoxie : l'effet toxique n'est pas inversement proportionnel au taux de catalase dans les différents tissus.

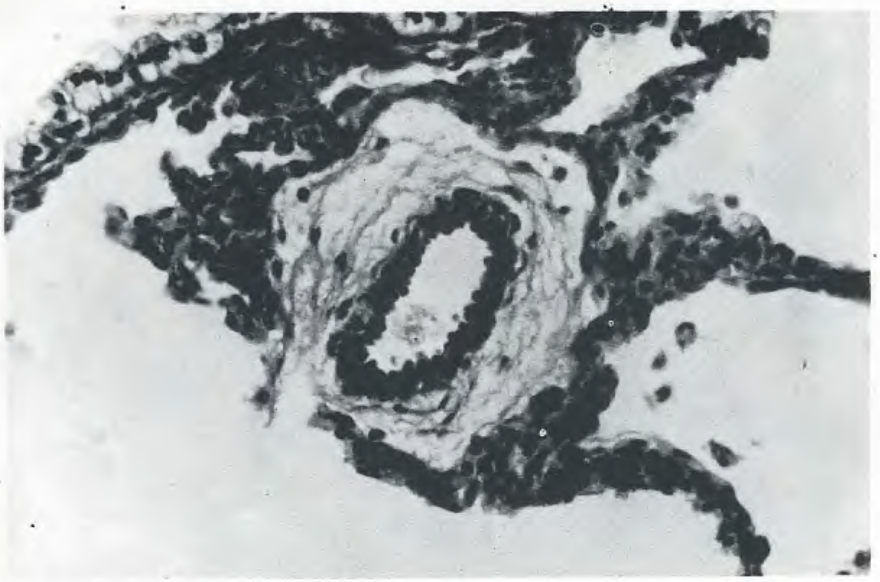

Fig. 1 : Chat nouveau-né - Oedème périvasculaire - Exposition de 5 heures à 2,5 atmosphères d'oxygène.

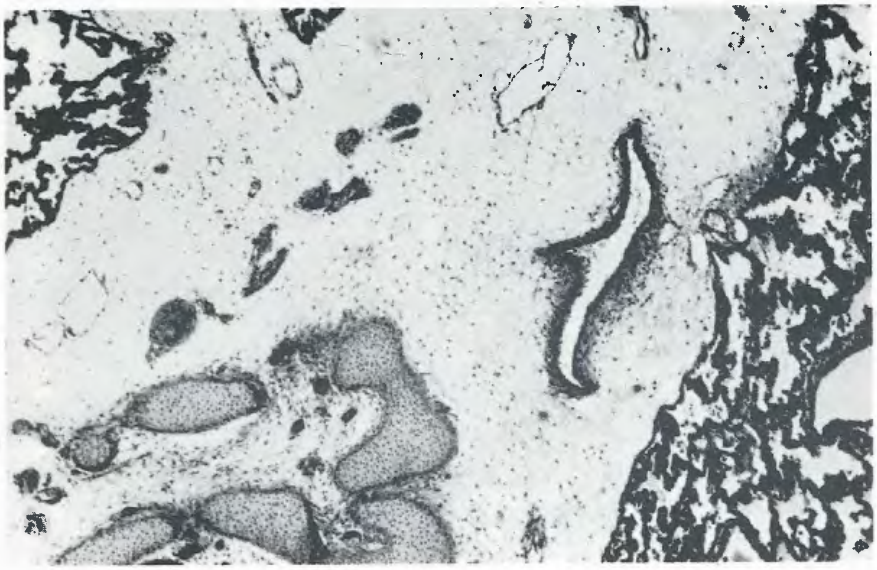

Fig. 2 : Chat nouveau-né - Oedème périvasculaire et péribronchique dans un pédicule lobaire - Exposition de 24 heures à 2,5 atmosphères d'oxygène.

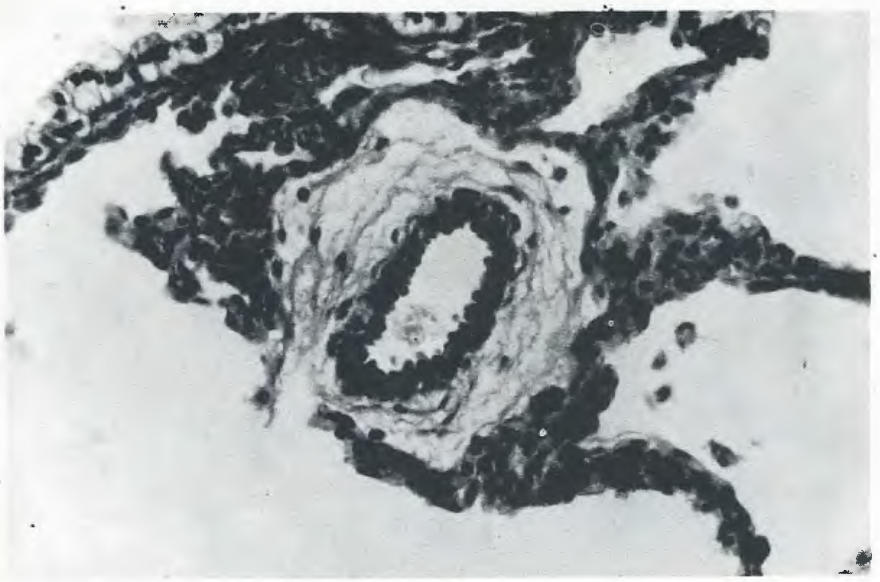

Fig. 1 : Chat nouveau-né - Oedème périvasculaire - Exposition de 5 heures à 2,5 atmosphères d'oxygène.

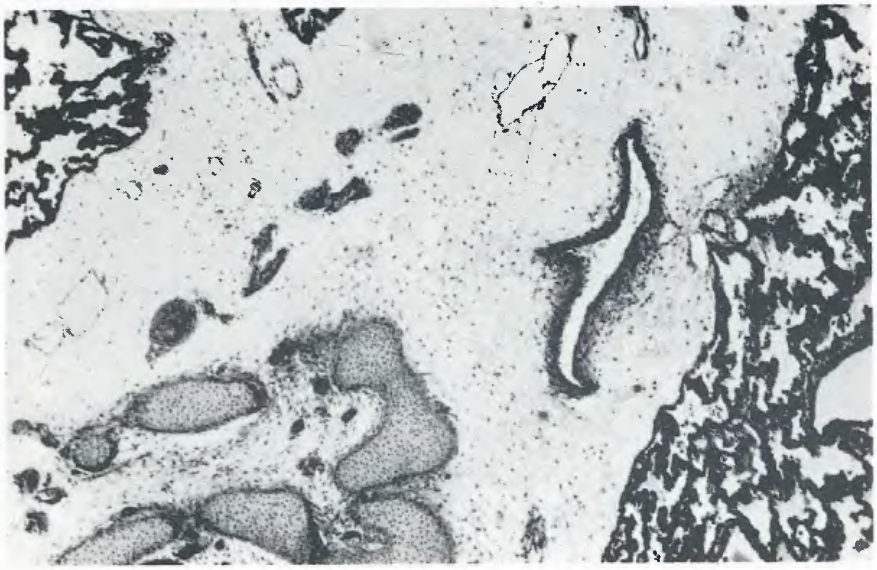

Fig. 2 : Chat nouveau-né - Oedème périvasculaire et péribronchique dans un pédicule lobaire - Exposition de 24 heures à 2,5 atmosphères d'oxygène.

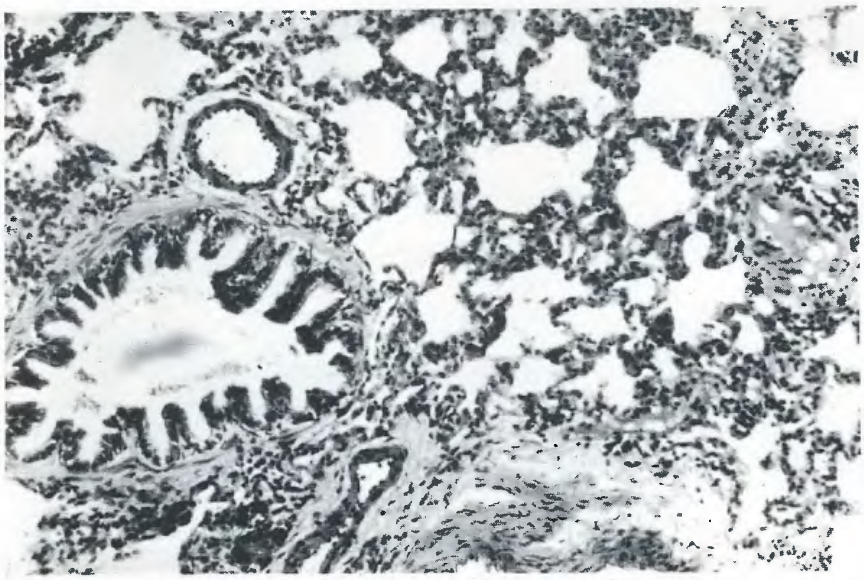

Fig. 3 : Rat adulte - Discret oedème périvasculaire et épaississement des cloisons interalvéolaires - Exposition quotidienne de 5 heures à 2,75 atmosphères d'oxygène pendant 8 jours.

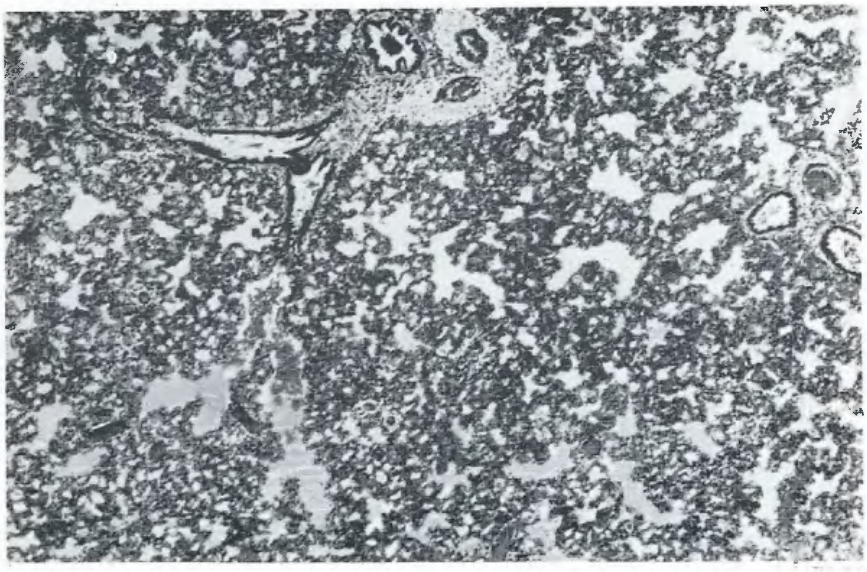

Fig. 4 : Rat adulte - Oedème hémorragique intraalvéolaire, congestion capillaire et oedème périvasculaire - Trois expositions de 8 heures à 2,5 atmosphères d'oxygène, séparées par 8 heures à l'air libre.

Fig. 5 :
Observation I.
Radiographie
thoracique 7 jours
après l'intervention

Fig. 6 :
Observation I.
Radiographie
thoracique 16 jours
après l'intervention

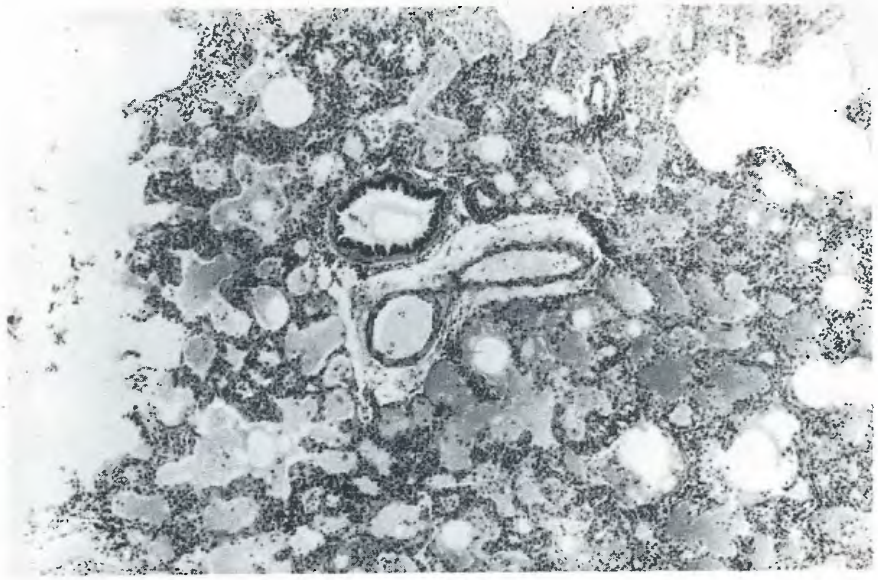

Fig. 7 : Observation I. Lingula, oedème périvasculaire, exsudat éosinophile dans les alvéoles, épaississement des cloisons interalvéolaires.

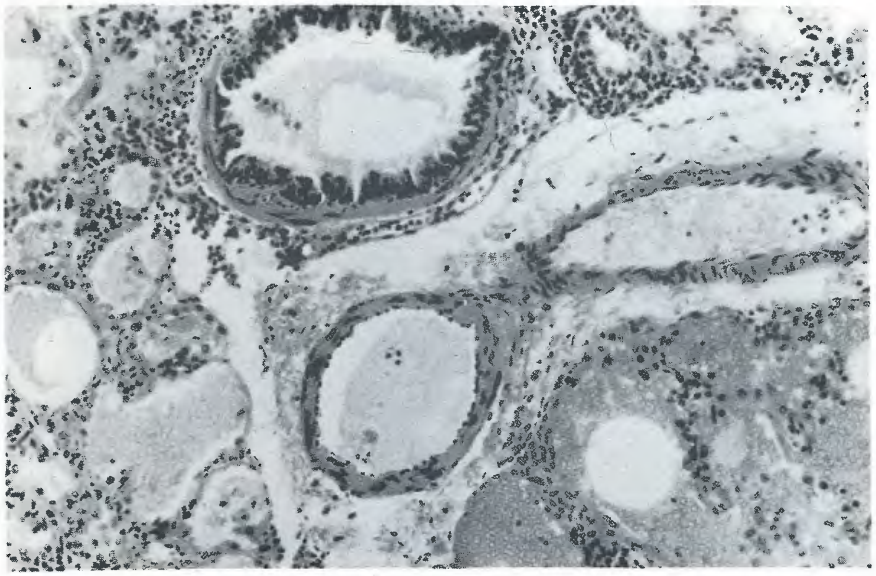

Fig. 8 : Observation I. Même région à un grossissement supérieur.

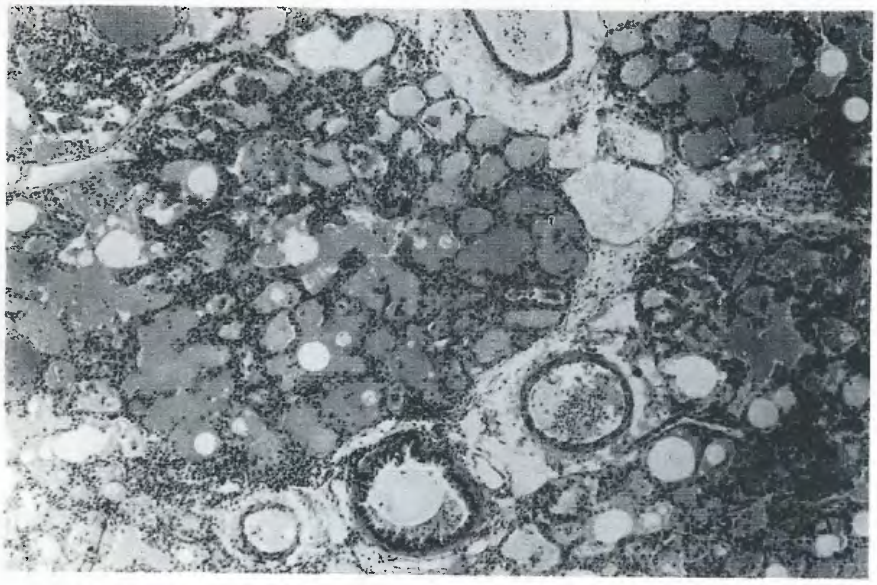

Fig. 9 : Observation I. Lingula.

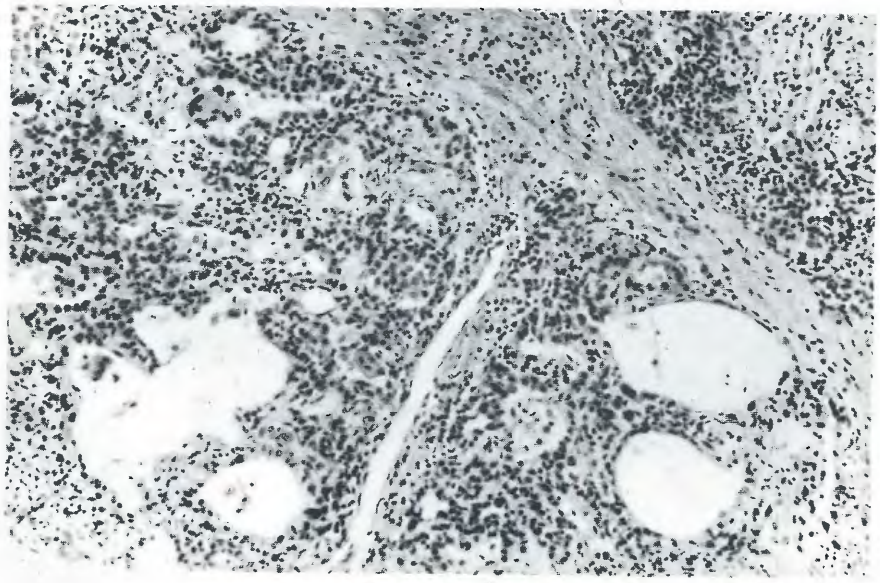

Fig. 10 : Observation I. Lobe supérieur droit.

Fig. 11 :
Observation II.
Radiographie
thoracique
préopératoire.

Fig. 12 :
Observation II.
Radiographie
thoracique 12 jours
après l'intervention

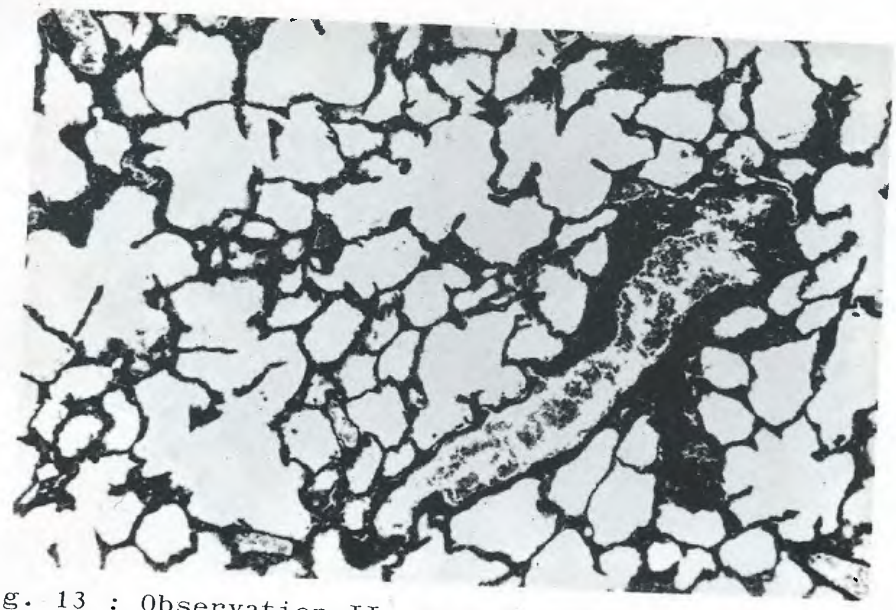

Fig. 13 : Observation II. Aspect normal du poumon droit en dehors de la tumeur.

Fig. 14 : Observation II. Lobe supérieur gauche, fibrose et membranes hyalines.

Fig. 15 : Observation V. Lobe inférieur droit, alvéolite leucocytaire.

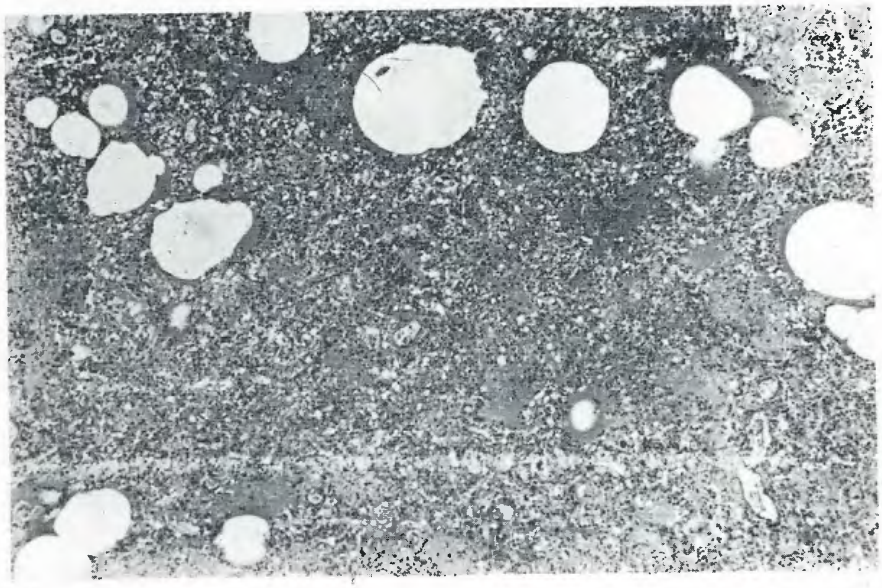

Fig. 16 : Observation V. Autre aspect du lobe inférieur droit.

La formation de lipo-peroxydes serait un autre aspect du même processus, BECKER et GALVIN (31) ont rapporté des augmentations importantes des lipo-peroxydes cérébraux chez le rat exposé pendant 4 à 6 heures à 4 atmosphères d'oxygène ; la modification obtenue n'est plus significative si l'animal est surrénalectomisé ou même si une intervention simulant la surrénalectomie a été faite. La peroxydation des lipides se produirait également dans les érythrocytes et serait responsable de l'hémolyse des animaux hyperoxygénés après une carence en vitamine E (123)

Il est actuellement difficile de connaître l'importance du rôle de ces peroxydations dans la toxicité de l'oxygène, il est en tous cas compatible avec ce que l'on connaît des altérations enzymatiques de l'hyperoxie, les diastases à groupes SH pouvant être "empoisonnées", soit directement par l'oxygène, soit par l'intermédiaire des peroxydes.

DEUXIEME PARTIE - EXPERIMENTATION.

Matériel et méthodes.

- Les animaux utilisés étaient des rats blancs adultes, pesant de 150 à 200 g, des lapins de 1900 à 2500 g, âgés de 3 mois et des chats nouveaux-nés.
- L'oxygénation était réalisée dans une enceinte d'une capacité de 22 litres, à l'intérieur de laquelle la pression pouvait être stabilisée entre 1 et 3 atmosphères.
- L'humidité relative était maintenue entre 75 et 80°, la température entre 17 et 21° C.
- Comme dans le caisson de la compagnie Vickers utilisé en thérapeutique humaine, l'élimination du gaz carbonique a été assurée par un débit élevé d'oxygène maintenant le taux de ce gaz inférieur à 1 %.
- La durée des périodes de compression et de décompression a varié de 5 à 10 minutes suivant les expériences.
- Les animaux étaient sacrifiés par décapitation pour éviter les oedèmes pulmonaires produits par les contusions cervicales simples. Les tissus prélevés ont été fixés soit avec du formol à 10 % soit avec le fixateur de Duboscq-Brazil.

Résultats.

Le but de l'expérimentation réalisée était d'obtenir des documents anatomiques, compléments indispensables des nombreuses descriptions et de l'iconographie utilisable dans la littérature, et il n'est pas nécessaire d'entreprendre une description des lésions que nous avons obtenues qui sont en tous points semblables à celles observées antérieurement.

Cependant les expériences que nous avons faites nous permettent d'insister sur les deux points suivants :

1. L'oedème péribronchique et surtout périartériel est certainement l'aspect anatomique le plus évocateur d'une intoxication par l'oxygène (Fig. 1, 2, 3, 4). Son apparition est précoce, moins de 5 heures après le début d'une exposition à 2,5 atmosphères chez le chat nouveau-né qui supporte cette pression plus de 24 heures. Il est plus important chez les jeunes animaux que chez les adultes. Il diminue progressivement après la mort de l'animal, devenant minime si l'exposition a été de courte durée et si le prélèvement est fait après la 12ème heure.

Par contre si l'hyperoxygénation hyperbare a été prolongée jusqu'à la mort de l'animal, la réduction post-mortem de l'oedème laissera subsister un mince cercle périartériel éosinophile identique à l'exsudat granuleux précipité dans les alvéoles par le fixateur.

2. Les séquelles neurologiques peuvent être obtenues avec des pressions d'oxygène inhalé nettement plus basses que celles utilisées par BEAN et par VAN DEN BRENK et JAMIESON. Chez des rats, recevant avant chaque séance d'hyperoxie 1 cg de Phénobarbital sodique sous-cutané (dose parfaitement tolérée par les témoins), une exposition quotidienne à 2,5 atmosphères pendant 5 heures permet d'obtenir des paralysies persistantes en 7 jours environ chez les animaux qui ne sont pas morts du fait de lésions pulmonaires. Etant donné l'aggravation manifeste de ces paralysies pendant les heures qui suivent la décompression, il n'est pas exclu que celle-ci puisse jouer un rôle dans leur production.

TROISIEME PARTIE - OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

I/ OXYGENOTHERAPIE NORMOBARE

Observation I.

C... Patricia s'est brûlé la commissure labiale droite avec une prise électrique à l'âge de 10 mois. Deux mois plus tard, la cicatrisation entraînant une microstomie, une intervention chirurgicale est pratiquée pour rétablir une esthétique normale et corriger le trouble fonctionnel. Le lendemain, l'enfant est fébrile et tousse.

Du 2ème au 8ème jour après l'intervention, la température est anormalement élevée, entre 38° et 39°, la toux est moins fréquente, la plaie opératoire a un aspect inflammatoire, elle se désunit le 5ème jour. Pendant cette période, le traitement a associé un million d'unités de Pénicilline et un million d'unités de Colimycine par voie intramusculaire.

Le 9ème jour, des signes d'insuffisance respiratoire apparaissent et un pneumothorax droit est découvert ; l'enfant est alors hospitalisée dans l'unité de réanimation respiratoire du service du Professeur Thieffry ; la pose d'un drain permet d'obtenir très rapidement le retour du poumon droit à la paroi. Dès ce moment existe un pneumomédiastin de faible importance, l'état de l'enfant s'est amélioré sous l'influence du drainage pleural, mais une polypnée à 80 cycles respiratoires par minute persiste, la température est de 38°, à l'antibiothérapie intra-veineuse (Colimycine et Bristopen) s'ajoute l'oxygène administré sous une tente.

Le 11ème jour, le pneumomédiastin est toujours visible sur les radiographies, l'aspect de la trachée et des grosses bronches est normal à l'endoscopie.

Le 14ème jour, ablation du drain pleural droit ; il n'y a pas eu d'épanchement pleural et la culture de ce drain restera stérile.

Du 15ème au 21ème jour après l'intervention, l'état de l'enfant s'aggrave légèrement, la dyspnée est plus importante, elle s'accompagne de cyanose si la tente à oxygène est ouverte ; la température varie entre 37° et 38°.

Les radiographies mettent en évidence l'apparition progressive d'une diminution de la transparence des deux champs pulmonaires, prédominant légèrement à gauche, l'aspect est discrètement réticulé et micro-nodulaire (Fig. 6). Les numérations et les formules sanguines ne se modifient pas, il n'y a pas d'anémie, les leucocytes sont au nombre de 15 400 dont 64 % de polynucléaires neutrophiles. La Colimycine a été remplacée par de l'Erythromycine et du Solnicol. A la fin de cette période, une mesure de la concentration en oxygène sous la tente a révélé une valeur élevée : 70 %, une sonde nasale a alors été utilisée avec un débit d'oxygène de 1 litre/minute. L'aspect micro-nodulaire a fait envisager une tuberculose malgré l'absence de bacille dans les produits d'aspiration bucco-pharyngés et les réactions tuberculiniques négatives et un traitement associant Rimifon, Sulfate de Streptomycine et Hemisuccinate d'hydrocortisone s'est ajouté au traitement en cours.

Le 22ème jour, apparaît brutalement un pneumothorax à gauche accompagné d'un emphysème médiastinal et sous-cutané et peut-être d'un pneumothorax localisé du sommet droit. Le drainage de la plèvre gauche supprime rapidement le pneumothorax de ce côté, mais le droit se complète et doit être également drainé. L'enfant est replacée sous une tente à oxygène dont le taux est maintenu aux environs de 50 %.

Le 24ème jour, l'emphysème médiastinal qui s'est brutalement aggravé est drainé avec un trocart souple.

Le 28ème jour, les deux drains pleuraux peuvent être enlevés, leur culture restera stérile, par contre l'emphysème médiastinal persiste et il doit être drainé une nouvelle fois le 32ème jour.

Le 34ème jour, un petit pneumothorax droit est révélé par la radiographie.

Le 35ème jour, reproduction brutale d'un pneumothorax bilatéral entraînant un arrêt cardiaque qui sera définitif malgré une intubation permettant l'assistance respiratoire et un massage cardiaque par voie externe, puis interne, le premier se révélant inefficace.

L'autopsie a confirmé l'existence d'une emphysème médiastinal et interstitiel. L'insufflation à basse pression des deux poumons n'a pas mis en évidence de fistule au niveau de la plèvre viscérale à gauche ; à droite il existait une petite communication entre les voies aériennes et la cavité pleurale dont l'origine traumatique post-mortem ne peut être complètement exclue. La densité des poumons et leur consistance étaient augmentées.

L'examen histologique révèle des lésions du parenchyme pulmonaire, importantes et diffuses.

Observation II

Monsieur C..., 41 ans, ancien camionneur devenu chef d'équipe dans une brasserie depuis 3 ans est surveillé radiologiquement depuis 1958, les opacités réticulo-nodulaires du sommet droit remarquées à cette époque ne se sont pas modifiées jusqu'en Janvier 1960 et peuvent être interprétées comme étant des séquelles d'une tuberculose ancienne.

En Décembre 1960, il est hospitalisé dans le service du Professeur Brouet, une opacité dense arrondie du poumon droit s'étant ajoutée aux anomalies déjà connues. Des tomographies et une bronchographie précisent sa localisation dans le segment apical du lobe inférieur droit. Une bronchoscopie avec examen histologique des produits de broncho-aspiration est normale, il n'y a pas de bacille de Koch dans l'expectoration, cependant l'existence à côté de l'anomalie nouvellement apparue d'opacités réticulo-nodulaires évoquant une tuberculose ancienne fait entreprendre un traitement d'épreuve d'un mois, associant Isoniazide, P.A.S. et Streptomycine.

Au cours de ce traitement, l'opacité pulmonaire droite devient plus importante (Fig. 11), et malgré une nouvelle bronchoscopie normale, une thoracotomie exploratrice est faite le 2.2.61 par le Docteur Dubost. "Tumeur du poumon droit périphérique, à cheval sur la grande scissure. La biopsie extemporanée montre qu'il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne". (L'examen histologique confirmera qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde différencié). L'opérateur pratique une pneumectomie droite avec curage de gros ganglions pédiculaires siégeant sur la bifurcation trachéale. La recoupe bronchique paraît saine. Il n'y a pas de ganglion perceptible le long de la veine cave.

Le jour de l'intervention et le jour suivant se constitue un hémothorax droit, la perte qu'il représente est compensée par des transfusions de 2,5 litres par jour auxquelles s'est ajouté 1 litre de sérum glucosé isotonique.

Le 3ème jour apparaît un encombrement bronchique, l'expectoration est mousseuse, il y a des opacités nodulaires dans le champ droit, prédominant au niveau des régions périhilaires. L'hémothorax ne pouvant être évacué à l'aiguille ou avec un drain de Monod, une nouvelle thoracotomie est faite qui permet l'évacuation de 4 litres de caillots. Une trachéotomie permettra une ventilation par appareil d'Engström (18 litres/minute dont 7 d'oxygène). L'apport liquidien sera constitué pour ce 3ème jour par 3 litres de sang et 1,5 litre de sérum glucosé. L'hématocrite était à 37 %, la tension artérielle maxima à 10.

Du 4ème au 6ème jour, la ventilation varie de 16 à 20 litres/minute avec 5 à 8 litres d'oxygène, les aspirations trachéo-bronchiques doivent être fréquentes, la température varie de 37°2 à 38°2, la T.A. ne dépasse pas 12. Le fait le plus inquiétant est l'accentuation des opacités radiologiques du poumon gauche, opacités très diffuses micronodulaires et réticulées occupant tout le poumon gauche. Les perfusions se sont limitées à 1 à 2 litres par jour de sérum glucosé. A la fin de cette période, le pH du sang artériel était à 7,37

- CO_2 total : 61 volumes
- pCO_2 : 29 mm de Hg
- pO_2 : 72 mm de Hg

Du 7ème au 12ème jour, l'état clinique reste inchangé, mais les modifications radiologiques du poumon gauche s'aggravent (Fig. 12), l'assistance respiratoire est maintenue (16 à 20 litres/minute dont 8 litres d'oxygène).

A partir du 13ème jour, la T.A. devient irrégulière, l'adaptation à l'appareil est moins bonne, l'encombrement respiratoire est plus important.

Le décès survient 15 jours après l'intervention dans un tableau d'asphyxie.

Autopsie. Cavités pleurales :

- à droite, l'hémothorax ne s'est pas reproduit, l'épanchement habituel post-opératoire se limite à 500 ml de liquide séro-hématique.
- à gauche, épanchement de 300 ml de liquide jaunâtre.

Le poumon gauche est anormalement dense, rougeâtre, de consistance ferme et très lourd (1,6 kg avec la trachée).
L'artère pulmonaire et sa branche gauche sont libres de tout caillot, les cavités cardiaques également. Il n'y a pas d'hypertrophie des parois ventriculaires, ni d'athérosclérose coronarienne.
Le reste de l'autopsie n'apportait pas d'autre élément important pour l'explication des faits.

L'examen histologique a mis en évidence :

1. L'absence de lésion carcinomateuse au niveau du poumon gauche, de la trachée, de la bronche souche droite, et des ganglions lymphatiques médiastinaux.

2. La présence de lésions très importantes du poumon gauche, dont l'aspect varie d'un segment à l'autre et à l'intérieur d'un même segment.
Dans les zones les moins modifiées, il s'agit d'une alvéolite oedémateuse et macrophagique, les cloisons interalvéolaires sont épaissies, leur cellularité est augmentée et leurs capillaires sont congestifs, de nombreux macrophages encombrent la lumière alvéolaire, parfois les cellules intra-alvéolaires forment des placards en continuité avec le

revêtement hyperplasié. Les aspects de membrane hyaline sont également nombreux et caractéristiques (Fig. 14).
Dans les territoires les plus atteints, l'évolution s'est faite vers une fibrose interstitielle, les cellules des cloisons interalvéolaires sont surtout des fibroblastes et de nombreuses fibres collagènes s'organisent en faisceaux parallèles dont l'épaisseur en certains endroits aboutit à une mutilation de la structure alvéolaire préexistante.
Parfois cette fibrose a également porté sur le contenu de l'alvéole réalisant un aspect d'alvéolite végétante.
La fibrose est également nette au niveau des cloisons interlobulaires et des axes broncho-artériels (il n'y a pas d'oedème périartériel et péribronchique).
L'aspect général est celui d'une fibrose interstitielle de constitution rapide.

Discussion.

L'existence d'un parenchyme pulmonaire, histologiquement normal, à droite, en dehors de la tumeur (Fig. 13), et l'absence d'anomalie radiologique à gauche permettent de supposer que le poumon gauche était normal au moment de l'intervention. Deux facteurs ont pu jouer un rôle dans le développement particulièrement rapide de la fibrose :

1. L'oedème pulmonaire, cliniquement très probable deux jours après l'intervention, accompagnant des transfusions importantes (8 litres en 3 jours). Cependant ces quantités ne paraissent pas avoir été excessives, étant donné l'existence d'un hémothorax de 4,5 litres ; l'hématocrite était à 37 % à la fin de ces transfusions, ce qui n'est pas en faveur d'une surcharge sanguine.

2. L'hyperventilation (16 à 20 litres par minute) avec un taux élevé d'oxygène (60 % le premier jour et jusqu'à 67 % pendant les jours suivants).

Il n'est pas possible d'affirmer la responsabilité exclusive de l'oxygène dans la production de ces lésions sans s'exposer à deux critiques :

1. Les modifications histologiques, observées chez ces deux malades, ne sont pas identiques, l'épaississement extraordinaire des cloisons interalvéolaires est le résultat d'une prolifération cellulaire chez le premier d'entre eux, d'une sclérose riche en cellules conjonctives mais surtout en fibres collagènes chez le second. Il n'est cependant pas surprenant que le poumon d'une enfant d'un an réagisse différemment de celui d'un homme ayant atteint la quarantaine avec, en simplifiant, plus de prolifération cellulaire dans le premier cas, plus de sclérose dans le second.
L'absence d'oedème périvasculaire dans un de nos cas ne peut être retenue contre l'étiologie hyperoxique des lésions,

cet oedème disparaît si la fixation a été tardive et seul le fragment de lingula prélevé peu après la mort chez l'enfant C... permettait de l'observer.

2. Les aspects décrits sont assez différents de ceux provoqués expérimentalement. Cela n'est vrai en fait que pour les lésions de toxicité aiguë, produites par l'oxygène pur, normo ou hyperbare, dans lesquelles les modifications vasculaires dominent (congestion capillaire, oedème hémorragique intra-alvéolaire) ; si un taux d'oxygène plus bas ou des expositions discontinues sont utilisés, il est possible d'obtenir un épaississement des cloisons interalvéolaires par prolifération cellulaire et formation de collagène.

Il nous paraît raisonnable de soutenir que le facteur pathogène le moins discutable chez ces deux malades était l'inhalation d'oxygène à un taux capable de léser expérimentalement un poumon de mammifère.

II/ OXYGENOTHERAPIE HYPERBARE

Observation III.

D... Maurice, 59 ans, est hypertendu depuis plusieurs années, sa tension artérielle maximale variant de 20 à 24 cm de Hg. En 1960 s'est produit un premier accident vasculaire cérébral qui ne lui a pas laissé de séquelle importante, puis sont apparus des signes d'artérite des membres inférieurs. Ce n'est qu'en octobre 1964 que cette maladie artérielle a été reliée à un diabète à l'occasion d'une nouvelle complication cérébrale se traduisant par une hémiplégie apparue brutalement le 19 octobre. L'artériographie carotidienne droite, faite le 24, a révélé des sténoses étagées de cette artère, atteignant principalement sa bifurcation et le siphon de la carotide interne.

L'aggravation de l'état clinique a rendu nécessaire une trachéotomie et une assistance respiratoire par appareil d'Engström. Un traitement par l'oxygène hyperbare a été tenté, son début s'est accompagné d'une amélioration des troubles de la conscience, puis l'aggravation a été progressive et le décès a eu lieu le 31 octobre. Les séances d'oxygénothérapie ont eu les caractéristiques suivantes : pression : 2 atmosphères, durée : 1 heure, fréquence : 7 en 5 jours. Les radiographies pulmonaires ne se sont pas modifiées au cours de ce traitement, en particulier il n'y a pas eu d'atélectasie.

L'examen anatomique a confirmé l'existence de sténoses multiples de la carotide primitive et de la carotide interne à droite. Le tronc basilaire était totalement oblitéré.

Les poumons, peu modifiés macroscopiquement, étaient le siège de lésions histologiques également discrètes, associant des plages d'alvéolite macrophagique à des zones plus congestives aux cloisons épaissies par la distension capillaire. Il n'a pas été vu de membrane hyaline et la seule sclérose présente portait sur les cloisons interlobulaires et la région sous-pleurale, elle était tatouée d'anthracose et manifestement ancienne.

Il est impossible, chez un malade trachéotomisé 7 jours avant sa mort, de dire si l'oxygénothérapie hyperbare a pu jouer un rôle dans la production de lésions aussi banales en pareilles circonstances.

Observation IV.

B... Belkacem, 37 ans, plombier, est intoxiqué le 4 novembre 1964 par un appareil de chauffage. Au moment de l'hospitalisation, le coma est profond et il existe un collapsus cardio-vasculaire. Il est alors oxygéné pendant 1 heure à 2 atmosphères. Dix minutes après la fin de ce traitement, arrêt respiratoire, puis cardiaque irréversible, malgré l'intubation et la ventilation assistée, associées à un massage cardiaque par voie externe.

A l'examen anatomique, les poumons sont denses, leur coloration est rouge violacée. Cet aspect correspond histologiquement à une alvéolite leucocytaire très importante et à des foyers de suppuration broncho-pneumoniques. La profondeur du coma et l'exposition prolongée à l'oxyde de carbone expliquent facilement la survenue de telles lésions.

Observation V.

J... Jacqueline, 41 ans, est atteinte depuis l'âge de 20 ans par une sclérodermie dont la première manifestation a été une nécrose brutale du 5ème doigt de la main gauche. Elle a perdu ensuite la 3ème phalange de l'index gauche et en 1961 l'index droit. A cette époque les artères digitales ne sont pas opacifiées par une artériographie et une sympathectomie thoracique n'influence pas l'atrophie progressive de la peau des autres doigts.

En janvier 1964 apparaissent une dyspnée à l'effort et des lésions sclérodermiques de la face ; le foie est augmenté de volume, douloureux, il y a un galop à l'auscultation cardiaque et la pression veineuse atteint 19 cm d'eau. Les modifications de l'électrocardiogramme s'accordent également avec une surcharge ventriculaire droite. Les épreuves fonctionnelles respiratoires étudiant les volumes et les débits ne sont pas altérées, mais la diffusion de l'oxyde de carbone est réduite au quart de sa valeur normale Les modifications des gaz du sang indiquent une hypoxie avec hypocapnie (Hb O2 : 85 % - paCO2 22 mm de Hg).

L'aggravation rapide de son état cardio-respiratoire a conduit à utiliser l'oxygénothérapie hyperbare à la période terminale de l'évolution de sa maladie, au rythme de 1 à 2 séances par jour. En tout 31 séances de 30 minutes en 25 jours à la pression de 2 atmosphères. L'état fonctionnel était évidemment transformé au cours de ce traitement, mais cette amélioration ne persistait pas. Le 25 août est apparu un foyer de condensation du lobe inférieur droit et la malade est décédée le lendemain.

A l'examen anatomique, le lobe inférieur droit était densifié et de coloration rouge violacée, les autres lobes n'étaient pas modifiés macroscopiquement. L'étude histologique a permis d'observer de très importantes lésions des branches lobaires et segmentaires des artères pulmonaires, atteignant également leurs branches de division jusqu'aux artérioles de petit calibre. Elles associaient une prolifération conjonctive sous-intimale rétrécissant la lumière vasculaire à une fibrose de l'adventice. Les cloisons interalvéolaires n'étaient pas modifiées et la sclérodermie pulmonaire se limitait à la présence de blocs fibreux partiellement hyalinisés, dans les régions sous-pleurales et aux lésions artérielles. Le lobe inférieur droit était le siège d'une alvéolite hémorragique et nécrotique, qui en certains endroits, avait totalement détruit les structures préexistantes (Fig. 15, 16).

Les lésions vasculaires et les zones de fibrose localisée s'expliquent facilement par la sclérodermie ; le rôle de l'hyperoxie dans la production du foyer de condensation de la base droite est plus difficile à éliminer, l'absence de lésions inflammatoires et de modifications des cloisons interalvéolaires dans les autres lobes n'est pas un argument de grande valeur, l'oxygène étant capable expérimentalement de produire des lésions localisées.

Ces trois observations mettent en évidence les difficultés d'interprétation des lésions pulmonaires accompagnant une oxygénothérapie hyperbare si ce traitement est utilisé au cours d'états pathologiques ou associé à des manoeuvres thérapeutiques capables par eux-mêmes d'endommager l'appareil respiratoire.

Il n'est pas surprenant d'observer chez un malade dans le coma, trachéotomisé et ventilé artificiellement, des foyers d'alvéolite catarrhale voire suppurée associés à une bronchite ; il est probable qu'une oxygénation à des pressions élevées peut aggraver de telles lésions, mais la morphologie nous paraît incapable de préciser sa part de responsabilité.

L'aggravation rapide de son état cardio-respiratoire a conduit à utiliser l'oxygénothérapie hyperbare à la période terminale de l'évolution de sa maladie, au rythme de 1 à 2 séances par jour. En tout 31 séances de 30 minutes en 25 jours à la pression de 2 atmosphères. L'état fonctionnel était évidemment transformé au cours de ce traitement, mais cette amélioration ne persistait pas. Le 25 août est apparu un foyer de condensation du lobe inférieur droit et la malade est décédée le lendemain.

A l'examen anatomique, le lobe inférieur droit était densifié et de coloration rouge violacée, les autres lobes n'étaient pas modifiés macroscopiquement. L'étude histologique a permis d'observer de très importantes lésions des branches lobaires et segmentaires des artères pulmonaires, atteignant également leurs branches de division jusqu'aux artérioles de petit calibre. Elles associaient une prolifération conjonctive sous-intimale rétrécissant la lumière vasculaire à une fibrose de l'adventice. Les cloisons interalvéolaires n'étaient pas modifiées et la sclérodermie pulmonaire se limitait à la présence de blocs fibreux partiellement hyalinisés, dans les régions sous-pleurales et aux lésions artérielles. Le lobe inférieur droit était le siège d'une alvéolite hémorragique et nécrotique, qui en certains endroits, avait totalement détruit les structures préexistantes (Fig. 15, 16).

Les lésions vasculaires et les zones de fibrose localisée s'expliquent facilement par la sclérodermie ; le rôle de l'hyperoxie dans la production du foyer de condensation de la base droite est plus difficile à éliminer, l'absence de lésions inflammatoires et de modifications des cloisons interalvéolaires dans les autres lobes n'est pas un argument de grande valeur, l'oxygène étant capable expérimentalement de produire des lésions localisées.

Ces trois observations mettent en évidence les difficultés d'interprétation des lésions pulmonaires accompagnant une oxygénothérapie hyperbare si ce traitement est utilisé au cours d'états pathologiques ou associé à des manoeuvres thérapeutiques capables par eux-mêmes d'endommager l'appareil respiratoire.

Il n'est pas surprenant d'observer chez un malade dans le coma, trachéotomisé et ventilé artificiellement, des foyers d'alvéolite catarrhale voire suppurée associés à une bronchite ; il est probable qu'une oxygénation à des pressions élevées peut aggraver de telles lésions, mais la morphologie nous paraît incapable de préciser sa part de responsabilité.

Le problème est différent si l'oxygène hyperbare est utilisé chez un malade aux poumons indemnes. BROWN a rapporté le premier cas indiscutable d'effet Lorrain Smith chez l'homme au Symposium de New York de 1964 sur l'oxygénation hyperbare ; son malade était exposé depuis trois jours à des pressions de 3 atmosphères d'oxygène, à un rythme de 2 à 3 séances par jour d'une durée égale ou inférieure à 2 heures. La dernière séance à une pression de 2,5 atmosphères a provoqué une crise convulsive et la mort du malade dont les lésions pulmonaires étaient comparables à celles obtenues expérimentalement.

CONCLUSIONS

1. La toxicité de l'oxygène est connue depuis Lavoisier, les progrès récents concernant ce problème ont précisé les détails de "l'empoisonnement" des systèmes enzymatiques et des altérations métaboliques qu'il provoque. Mais si ces phénomènes initiaux sont mieux connus, l'importance des différentes perturbations qu'ils entraînent ne l'est pas. Les lésions pulmonaires sont-elles surtout d'origine neuro-végétative ? L'action directe de l'oxygène sur la paroi alvéolaire est-elle plus importante ? Quel est le rôle du trouble du transport du gaz carbonique ? de la vaso-constriction artérielle ? Il est facile d'accumuler ces incertitudes qui ne doivent pas faire oublier que l'oxygène tue un rat en 2 à 3 jours si la pression est d'une atmosphère, en 47 minutes si elle est de 5 atmosphères.

2. L'expérimentation que nous avons faite était destinée à nous donner une connaissance pratique des lésions provoquées par l'oxygène. Elle nous a permis de préciser deux détails : la régression de l'oedème pulmonaire périvasculaire sur les prélèvements effectués tardivement et la possibilité d'obtenir des paralysies durables chez le rat en utilisant des pressions inférieures à 3 atmosphères.

3. L'application de ces notions à la pathologie humaine est difficile. Deux des cinq observations que nous rapportons concernent des altérations pulmonaires probablement provoquées par l'oxygénothérapie classique. Les trois autres mettent en évidence l'insuffisance de l'étude morphologique pour juger de la toxicité pulmonaire de l'oxygénothérapie hyperbare si d'autres facteurs capables de léser ce parenchyme sont associés.

Vu, le Président de Thèse

Professeur G. BROUET

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie est incomplète, elle concerne principalement les travaux expérimentaux effectués depuis les revues générales de STADIE (178) et BEAN (12) qui contiennent les références antérieures.

1 AIKAWA J.K., BRUNS P.D. Pulmonary lesions in experimental oxygen poisoning. Amer. J. Dis. Child., 91 : 614-620, 1956.

2 ASHTON N., WARD B., SERPELL G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. Brit. J. Ophtal., 38 : 397-432, 1954.

3 ASHTON N. Pathological basis of retrolental fibroplasia Brit. J. Ophtal., 38 : 385-396, 1954.

4 ASHTON N., COOK C. Direct observation of the effect of oxygen on developing vessels. Brit. J. Ophtal., 38 : 433-440, 1954.

5 BAHNSON H.T., MATTHEWS C.M. Blood and tissue gases of animals exposed to one and seven atmospheres of oxygen or air. Amer. J. Physiol., 175 : 87-92, 1953.

6 BANGE C., BARNOUD R. Premières recherches sur la phosphorémie de la tanche (Tinca Tinca L.) au cours de l'hyperoxie. J. Physiol. (Paris), 55 : 188-189, 1963.

7 BEAN J.W., BOHR D.F. High effects of oxygen on isolated striated muscles. Amer. J. Physiol., 124 : 576-582,1938.

8 BEAN J.W., BOHR D.F. Anoxic effects of high oxygen pressure on smooth muscle. Amer. J. Physiol., 130 : 445-453, 1940.

9 BEAN J.W., SIEGFRIED E.C. Residual effects of oxygen at barometric pressure. Fed. Proc., 2 : 2, 1943.

10 BEAN J.W., WAPNER S. Effects of exposure to oxygen at high barometric pressure on higher functions of the C.N.S. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 54 : 134-135, 1943.

11 BEAN J.W., BOHR D.F. The response of mammalian smooth muscle to oxygen at high pressure and its possible relationship to oxygen poisoning of respiratory enzyme systems. Amer. J. Physiol., 142 : 378-390, 1944.

12 BEAN J.W. Effects of oxygen at increased pressure. Physiol. Rev., 25 : 1-147, 1945.

13 BEAN J.W., WAPNER S., SIEGFRIED E.C. Residual disturbances in the higher functions of the C.N.S. induced by oxygen at high pressure. Amer. J. Physiol., 143 : 206-213, 1945.

14 BEAN J.W., SIEGFRIED E.C. Transient and permanent after effects of exposure to oxygen at high pressure.

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie est incomplète, elle concerne principalement les travaux expérimentaux effectués depuis les revues générales de STADIE (178) et BEAN (12) qui contiennent les références antérieures.

1 AIKAWA J.K., BRUNS P.D. Pulmonary lesions in experimental oxygen poisoning. Amer. J. Dis. Child., 91 : 614-620, 1956.

2 ASHTON N., WARD B., SERPELL G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. Brit. J. Ophtal., 38 : 397-432, 1954.

3 ASHTON N. Pathological basis of retrolental fibroplasia Brit. J. Ophtal., 38 : 385-396, 1954.

4 ASHTON N., COOK C. Direct observation of the effect of oxygen on developing vessels. Brit. J. Ophtal., 38 : 433-440, 1954.

5 BAHNSON H.T., MATTHEWS C.M. Blood and tissue gases of animals exposed to one and seven atmospheres of oxygen or air. Amer. J. Physiol., 175 : 87-92, 1953.

6 BANGE C., BARNOUD R. Premières recherches sur la phosphorémie de la tanche (Tinca Tinca L.) au cours de l'hyperoxie. J. Physiol. (Paris), 55 : 188-189, 1963.

7 BEAN J.W., BOHR D.F. High effects of oxygen on isolated striated muscles. Amer. J. Physiol., 124 : 576-582,1938.

8 BEAN J.W., BOHR D.F. Anoxic effects of high oxygen pressure on smooth muscle. Amer. J. Physiol., 130 : 445-453, 1940.

9 BEAN J.W., SIEGFRIED E.C. Residual effects of oxygen at barometric pressure. Fed. Proc., 2 : 2, 1943.

10 BEAN J.W., WAPNER S. Effects of exposure to oxygen at high barometric pressure on higher functions of the C.N.S. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 54 : 134-135, 1943.

11 BEAN J.W., BOHR D.F. The response of mammalian smooth muscle to oxygen at high pressure and its possible relationship to oxygen poisoning of respiratory enzyme systems. Amer. J. Physiol., 142 : 378-390, 1944.

12 BEAN J.W. Effects of oxygen at increased pressure. Physiol. Rev., 25 : 1-147, 1945.

13 BEAN J.W., WAPNER S., SIEGFRIED E.C. Residual disturbances in the higher functions of the C.N.S. induced by oxygen at high pressure. Amer. J. Physiol., 143 : 206-213, 1945.

14 BEAN J.W., SIEGFRIED E.C. Transient and permanent after effects of exposure to oxygen at high pressure.

Amer. J. Physiol., 143 : 656-665, 1945.
15 BEAN J.W. Alterations in C.N.S. associated with chronic motor disabilities induced by O2 at high pressure. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 58 : 20-21, 1945.
16 BEAN J.W. Adrenal alteration induced by oxygen at high pressure. Fed. Proc., 10 : 11, 1951.
17 BEAN J.W. The hypophysis as a determinant in the reaction of the mammals to oxygen at high pressure. Amer. J. Physiol., 170 : 508-517, 1952.
18 BEAN J.W., JOHNSON P.C. Influence of hypophysis on pulmonary injury induced by exposure to oxygen at high pressure and by pneumococcus. Amer. J. Physiol., 171 : 451-458, 1952.
19 BEAN J.W., JOHNSON P. Hypophyseal involvement in response to O2 at high pressure. Fed. Proc., 11 : 9, 1952.
20 BEAN J.W., BAUER R. Thyroid in pulmonary injury induced by O2 in high concentration at atmospheric pressure. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 81 : 693-694, 1952.
21 BEAN J.W., SMITH C.W. Hypophyseal and adrenocortical factors in pulmonary damage induced by oxygen at atmospheric pressure. Amer. J. Physiol., 172 : 169-174, 1953
22 BEAN J.W., JOHNSON P., SMITH C.W. Adrenocortical and medullary factors in O2 at high pressure. Fed. Proc., 13 : 9, 1954.
23 BEAN J.W., JOHNSON P.C. Epinephrine and neurogenic facfors in the pulmonary edema and C.N.S. reactions induced by O2 at high pressure. Amer. J. Physiol., 180 : 438-444, 1955.
24 BEAN J.W. Reserpine, chlorpromazine and the hypothalamus in reactions to oxygen at high pressure. Amer. J. Physiol., 187 : 389-394, 1956.
25 BEAN J.W. Tris buffer, CO2, and sympatho-adrenal system in reaction to O2 at high pressure. Amer. J. Physiol., 201 : 737-739, 1961.
26 BEAN J.W. Cerebral O2 in exposures to O2 at atmospheric and higher pressure, and influence of CO2. Amer. J. Physiol., 201 : 1192-1198, 1961.
27 BEAN J.W. Brain pO2 in exposures to O2 at high pressures (O.H.P.) Fed. Proc., 20 : 100, 1961.
28 BEAN J.W., SULLIVAN L. Brain O2 in exposures to O2 at high pressures (O.H.P.). Physiologist, 5 : 104, 1962.
29 BEAN J.W. Problems of oxygen toxicity. Clinical applications of hyperbaric oxygen (1 vol. 427 p. Elshevier Pub. Company) : 277-283, 1964.
30 BEAN J.W. Factors influencing clinical oxygen toxicity. Annals NY Acad. Sci., 117 : 745-754, 1965.
31 BECKER N.H., GALVIN J.F. Effect of oxygen rich atmospheres on cerebral lipid peroxides. Aerospace Med., 33 : 985-987, 1962.
32 BEEHLER C.C., NEWTON N.L., CULVER J.F., TREDICI J. Retinal detachment in adult dogs resulting from oxygen toxicity. Arch. Ophtal. (Chicago), 71 : 665-670, 1964.
33 BEHNKE A.R., SHAW L.A., SHILLING C.W., THOMSON R.M., MESSER A.C. Effect of high oxygen pressure upon the

carbon dioxide and oxygen content, the acidity, and the carbon dioxide combining power of the blood.

34 BEHNKE A.R., JOHNSON F.S., POPPEN J.R., PREBLE MOTLEY E The effect of oxygen on man at pressures from 1 to 4 atmospheres. Amer. J. Physiol., 110 : 565-572, 1935.

35 BEHNKE A.R., FORBES H.S., PREBLE MOTLEY E. Circulatory and visual effects of oxygen at 3 atmospheres pressure. Amer. J. Physiol., 114 : 436-442, 1936.

36 BEHNKE A.R. High atmospheric pressures : physiological effects of increased and decreased pressure ; application of these findings to clinical medicine. Ann. Intern. Med., 13 : 2217-2228, 1940.

37 BEHNKE A.R., STEPHENSON C.S. Applied physiology. Ann. Rev. Physiol., 4 : 575-598, 1942.

38 BERFENSTAM R., EDLUND T., ZETTERGREN L. The hyaline membrane disease. A review of earlier clinical and experimental findings and some studies on the pathogenesis of hyaline membranes in 02 intoxicated rabbits. Acta Paediat. (Stockholm), 47 : 82-100, 1958.

39 BERGOFSKY E.H., WANG M.C.H., TAKASHI YAMAKI, JACOBSON J.H. Tissue oxygen and carbone dioxide tensions during hyperbaric oxygenation. J.A.M.A., 189 : 841-844, 1964.

40 BERTHARION G., GIBERT G. Action protectrice du sulfate de manganèse sur les accidents convulsifs provoqués par l'oxygène en pression chez le rat (note préliminaire). Rev. Med. Aero. (Paris), 3 : 517, 1963.

41 BERTHARION G. Toxicité de l'oxygène sous pression. Action protectrice du sulfate de manganèse sur les convulsions provoquées par l'oxygène en pression chez le rat. Clinical applications of hyperbaric oxygen, 1 vol. 427 p. Elshevier Pub. Company, 288-290, 1964.

42 BERTHARION G., BARTHELEMY L. Effet aigu de l'oxygène hyperbare. Agressologie, 5 : 583-594, 1964.

43 BINET L., BOCHET M., BRYSKIER A. Les atmosphères suroxygénées. J. Physiol. et Path. Géné., 37 : 524-535, 1939.

44 BINET L., BOCHET M. Le séjour prolongé dans l'oxygène pur. Biologie Médicale, 40 : 85-95,

45 BINET L., BOCHET M. Hyperoxygénation et hypoglobulie. Le sang, 14 : 433-440, 1941.

46 BINET L., BOCHET M. Résistance à l'hyperoxie de la grenouille Rana Esculenta maintenue dans l'oxygène à 100 % durant 52 jours. J. Physiol. (Paris), 55 : 405-412, 1963.

47 BOHR D.F., BEAN J.W. Oxygen poisoning in cardiac tissue Amer. J. Physiol., 126 : 188-195, 1939.

48 BOHR D.F., BEAN J.W. Dehydrogenase inactivation in oxygen poisoning. Amer. J. Physiol., 131 : 388-393, 1940.

49 BOHR D.F., BEAN J.W. Hyperventilation as a retarding factor in oxygen poisoning. Fed. Proc., 1 : 8, 1942.

50 BONDURANT S., SMITH C. Effect of oxygen intoxication on the surface characteristics of lung extracts.

carbon dioxide and oxygen content, the acidity, and the carbon dioxide combining power of the blood.

34 BEHNKE A.R., JOHNSON F.S., POPPEN J.R., PREBLE MOTLEY E The effect of oxygen on man at pressures from 1 to 4 atmospheres. Amer. J. Physiol., 110 : 565-572, 1935.

35 BEHNKE A.R., FORBES H.S., PREBLE MOTLEY E. Circulatory and visual effects of oxygen at 3 atmospheres pressure. Amer. J. Physiol., 114 : 436-442, 1936.

36 BEHNKE A.R. High atmospheric pressures : physiological effects of increased and decreased pressure ; application of these findings to clinical medicine. Ann. Intern. Med., 13 : 2217-2228, 1940.

37 BEHNKE A.R., STEPHENSON C.S. Applied physiology. Ann. Rev. Physiol., 4 : 575-598, 1942.

38 BERFENSTAM R., EDLUND T., ZETTERGREN L. The hyaline membrane disease. A review of earlier clinical and experimental findings and some studies on the pathogenesis of hyaline membranes in O2 intoxicated rabbits. Acta Paediat. (Stockholm), 47 : 82-100, 1958.

39 BERGOFSKY E.H., WANG M.C.H., TAKASHI YAMAKI, JACOBSON J.H. Tissue oxygen and carbone dioxide tensions during hyperbaric oxygenation. J.A.M.A., 189 : 841-844, 1964.

40 BERTHARION G., GIBERT G. Action protectrice du sulfate de manganèse sur les accidents convulsifs provoqués par l'oxygène en pression chez le rat (note préliminaire). Rev. Med. Aero. (Paris), 3 : 517, 1963.

41 BERTHARION G. Toxicité de l'oxygène sous pression. Action protectrice du sulfate de manganèse sur les convulsions provoquées par l'oxygène en pression chez le rat. Clinical applications of hyperbaric oxygen, 1 vol. 427 p. Elshevier Pub. Company, 288-290, 1964.

42 BERTHARION G., BARTHELEMY L. Effet aigu de l'oxygène hyperbare. Agressologie, 5 : 583-594, 1964.

43 BINET L., BOCHET M., BRYSKIER A. Les atmosphères suroxygénées. J. Physiol. et Path. Géné., 37 : 524-535, 1939.

44 BINET L., BOCHET M. Le séjour prolongé dans l'oxygène pur. Biologie Médicale, 40 : 85-95,

45 BINET L., BOCHET M. Hyperoxygénation et hypoglobulie. Le sang, 14 : 433-440, 1941.

46 BINET L., BOCHET M. Résistance à l'hyperoxie de la grenouille Rana Esculenta maintenue dans l'oxygène à 100 % durant 52 jours. J. Physiol. (Paris), 55 : 405-412, 1963.

47 BOHR D.F., BEAN J.W. Oxygen poisoning in cardiac tissue Amer. J. Physiol., 126 : 188-195, 1939.

48 BOHR D.F., BEAN J.W. Dehydrogenase inactivation in oxygen poisoning. Amer. J. Physiol., 131 : 388-393, 1940.

49 BOHR D.F., BEAN J.W. Hyperventilation as a retarding factor in oxygen poisoning. Fed. Proc., 1 : 8, 1942.

50 BONDURANT S., SMITH C. Effect of oxygen intoxication on the surface characteristics of lung extracts.

Physiologist, 5 : 111, 1962.
51 BRONOVITSKAYA Z.G., GERSHENOVICH Z.S. Fermentativnii sintez glioukozamina v mozgou pri giperoksii. Ukr. Biokhim. Zh., 34 : 81-85, 1962.
52 BRUNS P.D., SHIELDS L.V. High oxygen and hyaline-like membranes. Amer. J. Obstet. Gynec., 67 : 1224-1236, 1954.
53 BUTLER J.A.V., ROBINS A.B. Effects of oxygen on the inactivation of enzymes by ionizing radiations : solid trypsin and deoxyribonuclease. Radiat. Res., 17 : 63-73, 1962.
54 CALDWELL J. Effect of high pressure of pure oxygen on tissues. Nature, 201 : 514-515, 1964.
55 CARLISLE R., LANPHIER E.H., RAHN H. Hyperbaric oxygen and persistence of vision in retinal ischemia. J. Appl. Physiol., 19 : 914-918, 1964.
56 CEDERGREN B., GYLLENSTEN L., WERSALL J. Pulmonary damage caused by oxygen poisoning. An electron microscopic study in mice. Acta Paediat. (Stockholm), 48 : 477-494, 1959.
57 CHAPIN J.L. Anticonvulsivant threshold of CO2 in oxygen under high pressure. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 90 : 663-664, 1955.
58 CHERUVIMOVA V.A. Ammiak , glioutaminovaia kislota i glioutamin v golovnom mozgou, v ontogeneze pri deĭstvii na organizm kisloroda pod davleniem. Ukr. Biokhim. Zh., 34 : 230-235, 1962.
59 CLAMANN H.G., BECKER FREYSENG H. Einwirkung des Sauerstoffs auf den Organismus bei höherem als normalen Partialdruck unter besonderen Berücksichtigungen des Menschen. Luftfahrt Med., 4 : 1, 1939.
60 COLE R.B., BISHOP J.M. Effect of varying inspirated O2 tension on alveolar-arterial O2 tension difference in man. J. Appl. Physiol., 18 : 1043-1048, 1963.
61 COMROE J.H., DRIPPS R.D., DUMKE P.R., DEMING M. Oxygen toxicity. J.A.M.A., 128 : 710-717, 1945.
62 COLLIER C.R. Pulmonary surface activity in O2 poisoning Fed. Proc., 22 : 339, 1963.
63 COOPERBERG A., SINGER K. The reaction of the bone marrow to high oxygen tension in normal and anemic guinea pigs. J. Lab. Clin. Med., 37 : 936-947, 1951.
64 CROPP G.J.A. Effect of high intra alveolar O2 tensions on pulmonary circulation in perfused lungs of dogs. Amer. J. Physiol., 208 : 130-138, 1965.
65 DALY W.J., BONDURANT S. Effects of oxygen breathing on the heart rate, blood pressure and cardiac index of normal men, resting, with reactive hyperemia and after atropine. J. Clin. Invest., 41 : 126-132, 1962.
66 DALY W.J., CLINE D., BONDURANT S. Effects of breathing oxygen on atrioventricular conduction. Amer. Heart. J., 66 : 321-324, 1963.
67 DICKENS F. The toxic effects of oxygen on brain metabolism and on tissue enzymes : 1/ Brain metabolism. Biochem. J., 40 : 145-171, 1946.

68 DICKENS F. The toxic effects of oxygen on brain metabolism and on tissue enzymes : 2/ Tissue enzymes. Biochem. J., 40 : 171-186, 1946.
69 DOLEZAL V. The effect of longlasting oxygen inhalation upon respiratory parameters in man. Physiol. Bohemoslov., 11 : 149-158, 1962.
70 DOLLERY C.T., HILL D.W., MAILER C.M., SOUSA RAMALHO P. High oxygen pressure and the retinal blood vessels. Lancet, 7354 : 291-292.
71 DONALD K.W. Oxygen poisoning in man. Brit. Med. J., 4506 : 667-672, 1947 ; 4507 : 712-717, 1947.
72 DUBOIS A. Oxygen toxicity. Anesthesiology, 23 : 473-477, 1962.
73 DUMKE P.R., SCHMIDT C.F. Quantitative measurements of cerebral blood flow in the Macacque monkey. Amer. J. Physiol., 138 : 421-431, 1943.
74 EDSTROM J.E., ROCKERT H. The effect of oxygen at high pressure on the histology of the central nervous system and sympathetic and endocrinous cells. Acta Physiol. Scand., 55 : 255-263, 1962.
75 ELDJARN L., PIHL A. The cysteine, cysteamine group of protective agents. Chemical structure, protective ability and mixed disulfide formation. Radiat. Res., 9 : 110, 1958.
76 ERNSTING S. Some effects of oxygen breathing on man. Proc. Roy. Soc. Med., 53 : 96-96, 1960.
77 ERNSTROM U., LARSSON B. The postnatal development of the mitochondrial contents in blood lymphocytes of normal and oxygen exposed mice. Acta Path. Microbiol. Scand., 59 : 481-484, 1963.
78 FELIG P., GOLDMAN J.K., LEE W.L. Protein bound iodine in serum of rats breathing 99 % oxygen. Science, 145 : 601-602, 1964.
79 FENN W.O. Physiological effects of high pressures of nitrogen and oxygen. Circulation, 26 : 1134-1143, 1962.
80 FOSTER C.A., CHURCHILL DAVIDSON I. Response to high pressure oxygen of conscious volunteers and patients. J. Appl. Physiol., 18 : 492-496, 1963.
81 FOSTER R.A. Oxygenation of the tissue cell. Ann. NY Acad. Sci., 122 : 730-735, 1965.
82 FRANK G.M., SNEZHKO A.D. The rhythm of oxidative processes and its disturbance under the action of radiation. The initial effects of ionizing radiations on cells. Academic Press (London), 269-285, 1961.
83 GERSCHMAN R., NADIG P.W. Stress and oxygen poisoning. Fed. Proc.. 12 : 50-51, 1953.
84 GERSCHMAN R., FENN W.O. Ascorbic acid content of adrenal glands of rat in oxygen poisoning. Amer. J. Physiol., 176 : 6-8, 1954.
85 GERSCHMAN R., GILBERT D.L., NYE S.W., DWYER P., FENN W. Oxygen poisoning and X irradiation : a mechanism in common. Science, 119 : 623-626, 1954.

86 GERSCHMAN R., GILBERT D.L., NYE S.W., PRICE W.E., FENN W.O. Effects of autonomic drugs and of adrenal glands on oxygen poisoning.
Proc. Soc. Exp. Biol., 88 : 617-621, 1955.

87 GERSCHMAN R., GILBERT D.L., CACCAMISE D. Effect of various substances on survival times of mice exposed to different high oxygen tensions.
Amer. J. Physiol., 192 : 563-571, 1958.

88 GERSHENOVICH Z.S., KRICHEVSKAYA A.A. Amide and carboxyl groups of cerebral proteins during intoxication.
Biochemistry, 25 : 233-237, 1960.

89 GERSHENOVICH Z.S., KRICHEVSKAYA A.A. The protective role of arginine in oxygen poisoning.
Biochemistry, 25 : 608-612, 1960.

90 GERSHENOVICH Z.S., KRICHEVSKAYA A.A., KOLOUSHEK Y. The action of oxygen under pressure and methionine sulfoxime on the activity of glutamine synthetase in rat brains. Biochemistry, 28 : 242-245, 1963.
(Traduit de Biokhimiia, 28 : 303, 1963).

91 GERSHENOVICH Z.S., KRICHEVSKAYA A.A., KOLOUSEK J. The effect of raised oxygen pressure and of methionine sulphoximine on the glutamine synthetase activity of rat brain. J. Neuro-chem., 10 : 79-82, 1963.

92 GILBERT D.L., GERSHMAN R., RUHM K.B., PRICE W.E. The production of hydrogen peroxide by high oxygen pressures. J. Gen. Physiol., 41 : 989-1003, 1958.

93 GILBERT D.L. The role of prooxidants and antioxidants in oxygen toxicity. Radiat. Res., Suppl. 3 : 44-53, 1963.

94 FILLEN H.W. Neurologic hazards of high pressures. Clinical applications of hyperbaric oxygen. 1 vol. 427 p. Elshevier Pub. Company : 284-287, 1964.

95 GOLD A.J., ELAINE P.D., SILVER C., HANCE H.E. Influence of environmental temperature on the toxicity of oxygen. Aerospace Med., 35 : 563-567, 1964.

96 GOLDFARD B., TOBIAN L. Effect of high oxygen concentrations on erythropoietin and the renal juxta glomerular cell. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 113 : 35-36, 1963.

97 GORDON E.R., TINKER D.O., WATSON W.J. A study of intermediate carbohydrate metabolism in rats exposed to high oxygen pressures. Canad. J. Biochem., 41 : 327-333, 1963.

98 GOTTLIEB S.F., JAGODZINSKI R.V. Role of T.H.A.M. in protecting mice against convulsive episodes caused by exposure to oxygen under high pressure.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 112 : 427-430, 1963.

99 GRANDPIERRE R., GROGNOT P. Sur le mécanisme de production des lésions pulmonaires provoquées par l'inhalation d'oxygène pur. J. Physiol. (Paris), 46 : 375-377, 1954.

100 GRAY L.H. Oxygenation in radiotherapy. 1/ Radiobiological considerations. Brit. J. Radiol., 30 : 403-406, 1957.

101 GROGNOT P., CHOME J. Action de la chlorpromazine et du tétrylammonium sur les réactions pulmonaires provoquées par inhalation d'oxygène pur.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 148 : 1474-1475, 1954.

102 GROSSMAN M.S., PENROD K.E. The thyroïd and high oxygen poisoning in rats.
Amer. J. Physiol., 156 : 182-184, 1949.

103 GUZMAN-BARRON E.S. Oxidation of some oxidation-reduction systems by oxygen at high pressures.
Arch. Biochem., 59 : 502-510, 1955.

105 GYLLENSTEN L., SWANBECK G. Influence of concentrated oxygen on the circulating erythrocytes in growing mice.
Acta Path. Microbiol. Scand., 45 : 229-236, 1959.

106 HAUGAARD N. Oxygen poisoning : 11/ The relation between inactivation of enzymes by oxygen and essential sulf-hydryl groups. J. Biol. Chem., 164 : 265-270, 1944.

107 HAUGAARD N., HESS M.E., ITSKOVITZ H. The toxic action of oxygen on glucose and pyruvate oxidation in heart homogenates. J. Biol. Chem., 227 : 605-616, 1957.

108 HAUGAARD N. Poisoning of the cellular reactions by oxygen. Ann. NY. Acad. Sci., 117 : 736-744, 1965.

109 HELLSTROM B., NERGARDH A. The protective effect of hypothermia on the oxygen-induced changes in the eye of immature mice. Exp. Eye Res., 2 : 331-338, 1963.

110 HELVEY W.M. A problem of man and milieu : prolonged exposure to pure oxygen.
Fed. Proc., 22 : 1057-1059, 1963.

111 HEMINGWAY A., WILLIAMS W.L. Pulmonary edema in oxygen poisoning. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 80 : 331-334, 1952.

112 HEPPLESTON A.G., SIMNETT J.D. The tissue reaction to hyperbaric oxygen. Lancet, 7343 : 1135-1136, 1964.

113 HERLOCHER J.E., QUIGLEY D.G., BEHAR V.S., SHAW E.G., WELCH B.E. Physiologic response to increased oxygen partial pressure ; clinical observations.
Aerospace Med., 35 : 613-617, 1964.

114 JACOBSON J., HARPER A.M., McDOWALL D.G. The effect of oxygen under pressure on cerebral blood-flow and cerebral venous oxygen tension. Lancet, 2 : 549, 1963.

115 JAMIESON D., VAN DEN BRENK H.A.S. Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in rats : 2/ Changes in dehydrogenase activity of rat lung.
Aust., J. Exp. Biol. Med. Sci., 40 : 51-56, 1962.

116 JAMIESON D., VAN DEN BRENK H.A.S. Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in rats : 3/ Quantitative analysis of fluid changes in rats lungs.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 40 : 309-314, 1962.

116 bis JAMIESON D., LADNER K., VAN DEN BRENK H.A.S. Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in rats : 4/ Quantitative analysis of sulphydryl and disulphide groups in rats lungs.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 41 : 491-497, 1963.

117 JAMIESON D., VAN DEN BRENK H.A.S. Measurement of oxygen tensions in cerebral tissues of rats exposed to high pressures of oxygen.
J. Appl. Physiol., 18 : 869-876, 1963.
118 JAMIESON D., VAN DEN BRENK H.A.S. The effects of anti-oxidants on high pressure oxygen toxicity.
Biochem. Pharmac., 13 : 159-164, 1964.
119 JAMIESON D., VAN DEN BRENK H.A.S. Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in rats : 5/ Changes in the surface active lung alveolar lining.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 42 : 483-490, 1964.
120 JOHNSON P.C., BEAN J.W. Sympathetic nervous activation as a contributor to the adverse effects, particularly pulmonary damage and edema induced by O2 at high pressure. Amer. J. Physiol., 179 : 648, 1954.
121 JOHNSON P.C., BEAN J.W. Carbon dioxide and the sympatho-adrenal system in O2 at high pressure (O.H.P.).
Fed. Proc., 14 : 81, 1955.
122 JOHNSON P.C., BEAN J.W. Effect of sympathetic blocking agents on the toxic action of O2 at high pressure.
Amer. J. Physiol., 188 : 593-598, 1957.
123 KANN H.E., MENGEL C.E., SMITH W., HORTON B. Oxygen toxicity and vitamine E.
Aerospace Med., 35 : 840-844, 1964.
124 KETY S.S., SCHMIDT C.F. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. Amer. J. Physiol., 143 : 53-66, 1945.
125 KETY S.S., SCHMIDT C.F. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. J. Clin. Invest., 27 : 484-492, 1948.
126 KOUGH R.H., LAMBERTSEN C.J., STROUD M.W., GOULD R.A., EWING J.H. Role of carbon dioxide in acute oxygen toxicity of 3,5 atmospheres inspired oxygen tension.
Fed. Proc., 10 : 76, 1961.
127 KUCHLER G., NEUDEL J., ZETT L. Einflusz des Sauerstoffs in verschiedenen Druckbereichen (0-10 At.) auf Funktionsfähigkeit und Ionengehalt isolierter Froschskeletmuskeln. Pflugers Archiv für die gesamte Physiologie, 278 : 383-407, 1963.
128 KUHN H.A., PICHOTKA J. Uber die Morphogenese der Lungenveränderungen bei der Sauerstoffvergiftung.
Archiv für experiment. Path. u. Pharmac., 205 : 667-683 1948.
129 KYDD G.H., KOWALSKI L.R., MAC GOWAN R.J. Specificity of chronic oxygen toxicity. Aerospace Med., 34 : 259, 1960
130 LABORIT H., BROUSSOLLE B., PERRIMOND-TROUCHET R. Convulsions dues à l'oxygène sous pression. Action protectrice du Fumarate neutre de (N Méthyl-pipéridyl 2')-2-éthyl-3-indole hydraté.
J. Physiol., 49 : 937-951, 1957.
131 LABORIT H., BROUSSOLLE B., PERRIMOND-TROUCHET R. Essais pharmacologiques concernant le mécanisme des convulsions dues à l'oxygène pur en pression chez la souris.

J. Physiol., 49 : 953-962, 1957.
132 LABORIT H., BRUE F. Oxygène en pression et processus d'oxydo-réduction. Clinical applications of hyperbaric oxygen. 1 vol. 427 p. Elshevier Pub. Company, 305-318, 1964.
133 LAMARCHE M., ARNOULD P. Modification des valeurs de la masse sanguine et des liquides interstitiels au cours de l'inhalation d'oxygène à 100 %.
J. Physiol., 49 : 677-684, 1957.
134 LAMBERTSEN C.J., STROUD M.W., EWING J.H., MACK C. Oxygen toxicity : Effects of oxygen breathing at increased ambient pressure upon pCO2 of subcutaneous gas depots in men, dogs, rabbits and cats.
J. Appl. Physiol., 6 : 358-368, 1953.
135 LAMBERTSEN C.J., KOUGH R.H., COOPER D.Y., EMMEL G.L., LOESCHCKE H.H., SCHMIDT C.F. Oxygen toxicity : Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3,5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism.
J. Appl. Physiol., 5 : 471-485, 1953.
136 LAMBERTSEN C.J., STROUD M.W., GOULD R.A., KOUGH R.H., EWING J.H., SCHMIDT C.F. Oxygen toxicity : Respiratory responses of normal men to inhalation of 6 and 100 % oxygen under 3,5 atmospheres pressure.
J. Appl. Physiol., 5 : 487-494, 1953.
137 LAMBERTSEN C.J., KOUGH R.H., COOPER D.Y., EMMEL G.L., LOESCHCKE H.H., SCHMIDT C.F. Comparison of relationship of respiratory minute volume to pCO2 and pH of arterial and internal jugular blood in normal man during hyperventilation produced by low concentrations of CO2 at 1 atmosphere and by O2 at 3 atmospheres.
J. Appl. Physiol., 5 : 803-813, 1953.
138 LAMBERTSEN C.J., EWING J.H., KOUGH R.H., GOULD R., STROUD M.W. Oxygen toxicity : Arterial and internal jugular blood gas composition in man during inhalation of air, 100 % O2 and 2 % CO2 in O2 at 3,5 atmospheres ambient pressure.
J. Appl. Physiol., 8 : 255-263, 1955.
139 LAMBERTSEN C.J., OWEN S.G., WENDEL H., STROUD M.W., LURIE A.A., LOCHNER W., CLARK G.F. Respiratory and cerebral circulatory control during exercise at 0,21 and 2,0 atmospheres pO2.
J. Appl. Physiol., 14 : 966-982, 1959.
140 LAMBERTSEN C.J., HALL P., WOLLMAN H., GOODMAN M.W. Quantitative interactions of increased pO2 and pCO2 upon respiration in man.
Ann. NY Acad. Sci., 109 : 731-742, 1963.
141 LANPHIER E.H. Determinants of oxygenation. Clinical applications of hyperbaric oxygen. 1 vol. 427 p. Elshevier Pub. Company, 277-283, 1964.
142 LIEBEGOTT G. Uber Organveränderungen bei langer Einwirkung von Sauerstoff mit erhöhtem Partialdruck im Tierexperiment.
Beitr. Path. Anat., 105 : 412-431, 1941.

143 MANN P.J.G., QUASTEL J.H. Toxic effects of oxygen and of hydrogen peroxide on brain metabolism. Biochem. J., 40 : 139-144, 1946.
144 MARSHALL J.R., LAMBERTSEN C.J. Interactions of increased pO2 and pCO2 effects in producing convulsions and death in mice. J. Appl. Physiol., 16 : 1-7, 1961.
145 MATTEO R.S., NAHAS G.G. Sodium bicarbonate : Increase in survival rate of rats inhaling oxygen. Science, 141 : 719-720, 1963.
146 MEMBERY J.H., LINK E.A. Hyperbaric exposure of mice to pressures of 60 to 90 atmospheres. Science, 144 : 1242-1242, 1964.
147 MENGEL C.E., KANN H.E., SMITH W.W., HORTON B.D. Effects of in vivo hyperoxia on erythrocytes : 1/ Hemolysis in mice exposed to hyperbaric oxygenation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 116 : 259-261, 1964.
148 MENGEL C.E., KANN H.E., HORTON B.D. Studies of the hemolytic effect of in vivo hyperoxia. Clinical Res., 12 : 60, 1964.
149 MICHEL E.L., LANGEVIN R.W., FELL C.F. Effect of continuous human exposure to oxygen tension of 418 mm Hg for 168 hours. Aerospace Med., 31 : 138-144, 1960.
150 MILLER E.F. Effect of breathing 100 % oxygen upon visual field and visual acuity. Aerospace Med., 29 : 598-602, 1958.
151 PAINE J.R., KEYS A., LYNN D. Manifestations of oxygen poisoning in dogs confined in atmospheres of 80 to 100 % oxygen. Amer. J. Physiol., 133 : 406-407, 1941.
152 PENROD K.E. A possible metabolic factor in oxygen toxicity. Fed. Proc., 12 : 108, 1953.
153 PENROD K.E. Effect of intermittent nitrogen exposure on tolerance to oxygen at high pressures. Amer. J. Physiol., 186 : 149-151, 1956.
154 PENROD K.E. Nature of pulmonary damage produced by high oxygen pressures. J. Appl. Physiol., 9 : 1-4, 1956.
155 PENROD K.E. Lung damage by oxygen using differential catheterization. Fed. Proc., 17 : 123, 1958.
156 PERDRIEL G., SOUSSEN G., DESBORDES P., LEBLANC M. Oxygène et électrorétinogramme. Rev. Med. Aéro. (Paris), 3 : 603-607, 1963.
157 PEROT P.L., STEIN S.N., SONNENSCHEIN R.R. Relation of cortical pH to hyperoxic convulsions. Amer. J. Physiol., 173 : 158-160, 1953.
158 PERRIMOND-TROUCHET R., RISPE R. Vérification sur l'homme du pouvoir protecteur du fumarate neutre de (N méthyl-pipéridyl 2')-2-éthyl-3-indole hydraté ou 7065 RP contre les convulsions provoquées par des pressions partielles d'oxygène élevées et recherche d'un signe prévenant de l'imminence de la crise. C.R. Soc. Biol. (Paris), 156 : 114-117, 1962.
159 PICHOTKA J. Uber die histologischen Veränderungen der Lunge nach Atmung von hochkonzentriertem Sauerstoff im Experiment. Beitr. Path. Anat., 105 : 381-412, 1941.

160 PICHOTKA J., KUHN H.A. Untersuchungen über die langfristige Einwirkung einer hochprozentigen Sauerstoffatmosphäre bei vermindertem Gesamtdruck.
Archiv für experiment. Path.u. Pharmakol., 205 : 667-683, 1948.
161 POPOVIC V., GERSCHMAN R., GILBERT D.L. Effect of high oxygen pressure on ground squirrels in hypothermia and hibernation. Amer. J. Physiol., 206 : 49-50, 1964.
162 PRATT P.C. Pulmonary capillary proliferation induced by oxygen inhalation.
Amer. J. Path., 24 : 1033-1049, 1958.
163 RENNIE D.W., PAPPENHEIMER J.R. Arterial oxygen pressure in dogs breathing oxygen at 2,5 atmospheres pressure.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 99 : 515-517, 1958.
164 ROBERTSON W.G., HARGREAVES J.J., HERLOCHER J.E., WELCH B.E. Physiologic response to increased oxygen partial pressure respiratory studies.
Aerospace Med., 35 : 618-621, 1964.
165 ROBINS A.B., BUTLER J.A.V. Effects of oxygen on the inactivation of enzymes by ionizing radiations.
1/ Dilute solutions of trypsin and deoxyribonuclease.
Radiat. Res., 16 : 7-17, 1962.
166 SAID S.I., BANERJEE C.M. Venous admixture to the pulmonary circulation in human subjects breathing 100 % oxygen. J. Clin. Invest., 42 : 507-515, 1963.
167 SALTZMAN H.A., HART L., SIEKER H.O., DUFFY E.J. Retinal vascular response to hyperbaric oxygenation.
J.A.M.A., 191 : 290-292, 1965.
168 SANGER C., NAHAS G.G., GOLDBERG A.R., d'ALESSIO G.M. Effects of 2 amino-2 hydroxymethyl 1-3 propane diol on oxygen toxicity in mice.
Ann. NY Acad. Sci., 92 : 710-723, 1961.
169 SCHAFFNER F., LEE W.L., SCHILDKRAUT H.S. Hepatic changes after breathing pure oxygen.
Fed. Proc., 23 : 522, 1964.
170 SCHMIDT C.F. The present status of knowledge concerning the intrinsic control of cerebral circulation and the effects of functional derangements in it.
Fed. Proc., 3 : 131-139, 1943.
171 SCHMIDT C.F., KETY S.S., PENNES H.H. The gaseous metabolism of the brain of the monkey.
Amer. J. Physiol., 143 : 33-52, 1945.
172 SCHULZ H. Die Pathologie der Mitochondrien im Alveolarepithel der Lunge.
Beitr. Path. Anat., 119 : 45-70, 1958.
173 SMITH C.W., BEAN J.W. Influence of CO2 on toxicity of O2 at atmospheric pressure.
Amer. J. Physiol., 183 : 662, 1955.
174 SMITH C.W., BEAN J.W., BAUER R. Thyroïd influence in reactions to O2 at atmospheric pressure.
Amer. J. Physiol., 199 : 883-888, 1960.
175 SMITH C.W., LEHAN P.H., MONKS J.J. Cardio-pulmonary manifestations with high O2 tension at atmospheric pressure. J. Appl. Physiol., 18 : 849-853, 1963.

160 PICHOTKA J., KUHN H.A. Untersuchungen über die langfristige Einwirkung einer hochprozentigen Sauerstoffatmosphäre bei vermindertem Gesamtdruck.
Archiv für experiment. Path.u. Pharmakol., 205 : 667-683, 1948.
161 POPOVIC V., GERSCHMAN R., GILBERT D.L. Effect of high oxygen pressure on ground squirrels in hypothermia and hibernation. Amer. J. Physiol., 206 : 49-50, 1964.
162 PRATT P.C. Pulmonary capillary proliferation induced by oxygen inhalation.
Amer. J. Path., 24 : 1033-1049, 1958.
163 RENNIE D.W., PAPPENHEIMER J.R. Arterial oxygen pressure in dogs breathing oxygen at 2,5 atmospheres pressure.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 99 : 515-517, 1958.
164 ROBERTSON W.G., HARGREAVES J.J., HERLOCHER J.E., WELCH B.E. Physiologic response to increased oxygen partial pressure respiratory studies.
Aerospace Med., 35 : 618-621, 1964.
165 ROBINS A.B., BUTLER J.A.V. Effects of oxygen on the inactivation of enzymes by ionizing radiations.
1/ Dilute solutions of trypsin and deoxyribonuclease.
Radiat. Res., 16 : 7-17, 1962.
166 SAID S.I., BANERJEE C.M. Venous admixture to the pulmonary circulation in human subjects breathing 100 % oxygen. J. Clin. Invest., 42 : 507-515, 1963.
167 SALTZMAN H.A., HART L., SIEKER H.O., DUFFY E.J. Retinal vascular response to hyperbaric oxygenation.
J.A.M.A., 191 : 290-292, 1965.
168 SANGER C., NAHAS G.G., GOLDBERG A.R., d'ALESSIO G.M. Effects of 2 amino-2 hydroxymethyl 1-3 propane diol on oxygen toxicity in mice.
Ann. NY Acad. Sci., 92 : 710-723, 1961.
169 SCHAFFNER F., LEE W.L., SCHILDKRAUT H.S. Hepatic changes after breathing pure oxygen.
Fed. Proc., 23 : 522, 1964.
170 SCHMIDT C.F. The present status of knowledge concerning the intrinsic control of cerebral circulation and the effects of functional derangements in it.
Fed. Proc., 3 : 131-139, 1943.
171 SCHMIDT C.F., KETY S.S., PENNES H.H. The gaseous metabolism of the brain of the monkey.
Amer. J. Physiol., 143 : 33-52, 1945.
172 SCHULZ H. Die Pathologie der Mitochondrien im Alveolarepithel der Lunge.
Beitr. Path. Anat., 119 : 45-70, 1958.
173 SMITH C.W., BEAN J.W. Influence of CO2 on toxicity of O2 at atmospheric pressure.
Amer. J. Physiol., 183 : 662, 1955.
174 SMITH C.W., BEAN J.W., BAUER R. Thyroïd influence in reactions to O2 at atmospheric pressure.
Amer. J. Physiol., 199 : 883-888, 1960.
175 SMITH C.W., LEHAN P.H., MONKS J.J. Cardio-pulmonary manifestations with high O2 tension at atmospheric pressure. J. Appl. Physiol., 18 : 849-853, 1963.

176 SOBOL B.J., WANLASS S.A., JOSEPH E.B., AZARSHAHY I. Alteration of coronary blood flow in the dog by inhalation of 100 % oxygen.
Circulation Res., 11 : 797-802, 1962.
177 SONNENSCHEIN R.R., STEIN S.N., PEROT P.L. Oxygen tension of the brain during hyperoxic convulsions.
Amer. J. Physiol., 172 : 161-163, 1953.
178 STADIE W.C., RIGGS B.C., HAUGAARD N. 1/ Oxygen poisoning. Amer. J. Med. Sci., 207 : 84-114, 1944.
179 STADIE W.C., RIGGS B.C. 2/ Microtome for the preparation of tissue slices for metabolic studies of surviving tissues in vitro.
J. Biol. Chem., 154 : 687-690, 1944.
180 STADIE W.C., RIGGS B.C., HAUGAARD N. 3/ The effect of high oxygen pressures upon metabolism of brain.
J. Biol. Chem., 160 : 191-208, 1945.
181 STADIE W.C., RIGGS B.C., HAUGAARD N. 4/ The effect of high oxygen pressures upon the metabolism of liver, kidney, lung and muscle tissue.
J. Biol. Chem., 160 : 209-216, 1945.
182 STADIE W.C., HAUGAARD N. 5/ The effect of high oxygen pressure upon enzymes succinic dehydrogenase and cytochrome oxydase.
J. Biol. Chem., 161 : 153-174, 1945.
183 STADIE W.C., RIGGS B.C., HAUGAARD N. 6/ The effect of high oxygen pressure upon enzymes : pepsin, catalase, cholinesterase, and carbonic anhydrase.
J. Biol. Chem., 161 : 175-180, 1945.
184 STADIE W.C., HAUGAARD N. 7/ The effect of high oxygen pressure upon enzymes : uricase, xanthine oxidase, and d-amino acid oxydase.
J. Biol. Chem., 161 : 181-188, 1945.
185 STADIE W.C., RIGGS B.C., HAUGAARD N. 8/ The effect of high oxygen pressure on enzymes : the system synthesizing acetylcholine.
J. Biol. Chem., 161 : 189-196, 1945.
186 STADIE W.C., HAUGAARD N. 10/ The effect of oxygen at eight atmospheres upon the oxygen consumption of the intact mouse. J. Biol. Chem., 164 : 257-263, 1946.
187 STEIN S.N., SONNENSCHEIN R.R. Electrical activity and oxygen tension of brain during hyperoxic convulsions.
J. of Aviation Med., 21 : 401-404, 1950.
188 STROUD M.W., LAMBERTSEN C.J., KOUGH R.H., GOULD R.A., EWING J.H. Effect of oxygen inhalation at increased ambient pressures upon tissue carbon dioxide tension.
Fed. Proc., 10 : 338, 1951.
189 TAYLOR H.J. The role of carbon dioxide in oxygen poisoning. J. Physiol., 109 : 272-280, 1949.
190 TAYLOR D.W. Effects of high oxygen pressures on adrenalectomized, treated and untreated rats.
J. Physiol., 125 : 46-47, 1954.
191 TAYLOR D.W. Changes in cardiac and respiratory function and in blood carbon dioxide pressure and pH, in cats

exposed to O2 under high pressure. J. Physiol., 152 : 506-514, 1960.
192 THOMAS J.J., NEPTUNE E.M., SUDDUTH H.C. Toxic effects of oxygen at high pressure on the metabolism of d-glucose by dispersions of rat brain.
Biochem. J., 88 : 31-45, 1963.
193 THOMLINSON R.H. The oxygen effect in mammals.
Brookhaven Symposia in Biol., 14 : 204-219, 1961.
194 TIISALA R. Endocrine response to hyperoxia and hypoxia in the adult and newborn rat.
Ann. Acad. Sci. Fenn. (Med.), 95 : 1-141, 1962.
195 TINSLEY J.C., MOORE C.V., DUBACH R., MINNICH V., GRINSTEIN M. The role of oxygen in the regulation of erythropoiesis. Depression of the rate of delivery of new red cells to the blood by high concentrations of inspired oxygen.
J. Clin. Invest., 28 : 1544-1564, 1949.
196 TRECIOKAS L.J. The effect of oxygen poisoning on the alveolar cell mitochondria as revealed by electron microscopy. Aerospace Med., 30 : 674-677, 1959.
197 TRIBUKAIT B. Der Einflusz anhaltender hoher O2 Konzentration der Einatmungsluft (30-100 %) auf die Erythropoiese der Ratte.
Acta Physiol. Scand., 57 : 407-418, 1963.
198 VAN DER BERG A. Acidose et action du fluoracétate sur le taux d'acide citrique du rein. Bulletin de la Société de Chimie Biologique, 40 : 665-670, 1958.
199 VAN DEN BRENK H.A.S., JAMIESON D. Effect of high pressure oxygen on radio-protection in vivo and its relationship to oxygen poisoning.
Int. J. Rad. Biol., 4 : 379-402, 1962.
200 VAN DEN BRENK H.A.S., JAMIESON D. Potentation by anaesthetics of brain damage due to breathing high pressure oxygen in mammals.
Nature, 194 : 777-778, 1962.
201 VAN DEN BRENK H.A.S., JAMIESON D. Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in rats.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 40 : 37-49, 1962.
202 VAN DEN BRENK H.A.S., JAMIESON D. Brain damage and paralysis in animals exposed to high pressure oxygen. Pharmacological and biochemical observations.
Biochem. Pharmac., 13 : 165-182, 1964.
203 WALKER I.G. The involvement of carbon dioxide in the toxicity of oxygen at high pressure.
Canad. J. Biochem., 39 : 1803-1809, 1961.
204 WARSHAW L.J., MOLOMUT N., SPAIN D.M. Cortisone effect on pneumonitis produced in mice by exposure to a high oxygen atmosphere. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 80 : 341-344, 1952.
205 WELCH B.E., MORGAN T.E., CLAMANN H.G. Time concentrations effects in relation to oxygen toxicity in man.
Fed. Proc., 22 : 1053-1056, 1963.
206 WHITEHORN W.V., BEAN J.W. Cardiac changes induced by O2 at high pressure, CO2 and low O2, as manifest by the

electrocardiogramm. Amer. J. Physiol., 168 : 528-537, 1952.

207 WOOD J.D., WATSON W.J. Protective action of gamma-aminobutyric acid against oxygen toxicity. Nature, 195 : 296, 1962.

208 WOOD J.D., WATSON W.J., CLYDESDALE P.M. Gamma-aminobutyric acid and oxygen poisoning. J. Neurochem., 10 : 625-633, 1963.

209 WOOD J.D., WATSON W.J. Gamma-aminobutyric acid levels in the brain of rats exposed to oxygen at high pressures, Canad. J. Biochem., 41 : 1907-1913, 1963.

210 ZALUSKY R., ULVEDAL F., HERLOCHER J.E., WELCH B.E. Physiological response to increased oxygen partial pressure hematopoiesis. Aerospace Med., 35 : 622-626, 1964.

PLAN

PREMIERE PARTIE : ASPECT ACTUEL DE LA QUESTION.

I. Bases théoriques de l'oxygénothérapie. 9

II. Effets cliniques de l'hyperoxie. 10
A. Effets cliniques de l'inhalation d'oxygène à des pressions partielles égales ou inférieures à une atmosphère. 11

III. Effets biologiques de l'hyperoxie. 14
A. Fonction respiratoire. 14
B. Le sang. 14
C. Hémodynamique. 15
D. Lymphe 16
E. Modifications de la pO2 et de la pCO2 tissulaires. 16
F. Activité électrique cérébrale. 17

IV. Anatomie Pathologique. 17
A. Appareil respiratoire. 17
B. Foie, Rein, Myocarde. 19
C. Glandes endocrines. 20
D. Système nerveux. 20
E. Testicules. 20

V. Lésions oculaires. 21

VI. Causes de la toxicité de l'oxygène. Pharmacodynamie. Théories pathogéniques. 22
A. Causes dont le rôle est discutable ou secondaire. 22
B. Modifications vasculaires. 24
C. Rôle du gaz carbonique. 25
D. Facteurs hormonaux. 27
E. Rôle du système nerveux végétatif. 27
F. Modifications du métabolisme par atteinte enzymatique. 28
G. Modificateurs de la toxicité de l'oxygène. 30

VII. Rapports entre la toxicité de l'oxygène et celle des radiations ionisantes. 32

DEUXIEME PARTIE : EXPERIMENTATION. 34

TROISIEME PARTIE : OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES. 36

I. Oxygénothérapie normobare. 36

II. Oxygénothérapie hyperbare. 42

CONCLUSIONS. 46

BIBLIOGRAPHIE. 48