

# Intoxication aiguë au monoxyde de carbone et séquelles neurologiques : de la physiologie à la clinique

## Neurological sequelae after acute carbone monoxide poisoning: from physiology to clinical presentation

N. Brahmi · A. M'rad · H. El Ghord · N. Kouraichi · H. Thabet · M. Amamou

Reçu le 1<sup>er</sup> mars 2011 ; accepté le 18 avril 2011  
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** La prévalence des séquelles neurologiques suite à une exposition au monoxyde de carbone (CO) peut atteindre 50 %. Ces séquelles sont classées en deux catégories : persistantes et retardées. Leur genèse implique non seulement la survenue d'une anoxie prolongée, mais également l'inhibition de la cytochrome-oxydase a3 de la chaîne respiratoire, au sein surtout de la cellule endothéliale cérébrale. L'association de troubles mnésiques et d'anomalies du tonus et de la posture doit faire craindre l'apparition du syndrome neurologique retardé. Le meilleur traitement est la prévention ; l'intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) reste controversé et n'est justifié à ce jour que pour les formes graves initialement comateuses et chez la femme enceinte. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

**Mots clés** Intoxication au CO · Séquelles neurologiques · Oxygénothérapie hyperbare

**Abstract** Neuropsychiatric sequelae of carbon monoxide (CO) poisoning occur in up to 50% of all patients presenting with toxic CO levels. Neurological abnormalities include persistent (PNS) and delayed neurological sequelae (DNS) that occur after an asymptomatic period. Multiple hypotheses explain the mechanisms by which CO toxicity leads to cerebral injury including prolonged hypoxemia and dysfunction of intracellular mitochondrial cytochrome oxydase. Neurological examination shows impairments in memory and concentration as well as parkinsonism. Urinary and fecal incontinences represent common problems in severely CO-poisoned patients. No neuroprotective agents have yet demonstrated efficacy in preventing or improving delayed

post-anoxic encephalopathy. Data on the effects of hyperbaric oxygen are conflicting because of the absence of any consensual protocol to treat CO poisonings. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

**Keywords** Carbone monoxide poisoning · Neuropsychological sequelae · Hyperbaric oxygen

## Introduction

Les cellules cérébrales, du fait de leur sensibilité prononcée à toute forme d'hypoxie, sont parmi les premières cellules lésées au cours d'une intoxication au monoxyde de carbone (CO), avec une atteinte prédominante des cellules des zones les moins bien vascularisées [1–3]. Il est bien connu qu'une exposition significative au CO peut entraîner des conséquences neurologiques significatives au long cours. Ces effets neurotoxiques prolongés sont classés en deux catégories :

- toxicité persistante ou syndrome neurologique persistant (SNP) lorsque la neurotoxicité est présente dès le départ suite à l'exposition ;
- toxicité retardée ou syndrome neurologique retardé (SNR) lorsque les effets toxiques apparaissent après une période variable de latence de 2 à 40 jours [1,2] et persistent à l'origine d'un handicap social parfois grave [3].

Les séquelles neurologiques au cours d'une intoxication au CO sont liées à l'âge, à la sévérité de l'anoxie et à la durée du coma [1–4].

## Étiopathogénie et facteurs de risque des séquelles neurologiques

### Étiopathogénie

L'anoxie cérébrale est la conséquence la plus sérieuse d'une intoxication au CO ; mais l'anoxie prolongée ne peut

N. Brahmi (✉) · A. M'rad · H. El Ghord · N. Kouraichi · H. Thabet · M. Amamou

Service de réanimation médicale polyvalente et de toxicologie au centre d'assistance médicale urgente et de réanimation, 50, rue Abou-Kacem-Chebby, 1008, Montfleury Tunis, Tunisie  
e-mail : nozha.brahmi@rns.tn

expliquer à elle seule les séquelles neuropsychologiques [2]. Parallèlement à l'effet direct de l'hypoxie cérébrale, d'autres mécanismes jouent un rôle crucial dans l'apparition des lésions endothéliales. Parmi ces mécanismes figure l'hypothèse d'inhibition de la cytochrome-oxydase (cytochrome a3) qui représente l'enzyme finale de la chaîne de transport d'électrons au niveau mitochondrial. Le CO ne se lie pas au cytochrome a3 avec la même affinité que l'oxygène (O<sub>2</sub>) de sorte qu'il est probable que ce mécanisme exige une sévère hypoxie intracellulaire avant de pouvoir se produire. Cette liaison interfère avec le métabolisme aérobie pour une synthèse efficace d'adénosine triphosphate (ATP). Les cellules répondent par un passage en métabolisme anaérobie, à l'origine d'une acidose lactique, voire par la suite, d'une mort des cellules [5].

Cette perturbation des niveaux énergétiques intramitochondriaux due au CO a pour conséquence la libération massive, par les cellules endothéliales et les plaquettes, de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate mais aussi d'acide nitrique et de monoxyde d'azote (NO) et la formation de radicaux libres dépourvus d'oxygène, y compris de peroxy-nitrites [5-13]. Cela aboutit à la peroxydation des lipides qui elle-même provoque une démyélinisation de la substance blanche du système nerveux central surtout dans les zones bipallidales [13,14], conduisant à un œdème et à la formation de nécrose focale, en particulier au niveau des ganglions de la base [15].

Le fait que les chaînes respiratoires intramitochondriales peuvent rester bloquées tant que les complexes CO-cytochrome a3 ne sont pas dissociés, explique que lors de la phase de réoxygénation, l'O<sub>2</sub> ne pouvant suivre sa voie métabolique normale, des radicaux libres oxygénés soient formés en excès et induisent une pathologie propre à cette phase de réoxygénation [9,12].

Par ailleurs et en réponse à l'anoxie cérébrale, il a été mis en évidence une diminution du flux sanguin cérébral au niveau du pallidum [16] ainsi que du cortex frontal et temporal [17].

### Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque impliqués dans la survenue de séquelles neuropsychiques à la suite d'une intoxication au CO, il y a la quantité de CO absorbée : celle-ci est fortement liée à la durée d'exposition au CO, aux concentrations relatives de CO et d'O<sub>2</sub> dans l'environnement ainsi qu'à la susceptibilité de l'individu en relation avec son état physiologique de départ. Aussi, les séquelles sont plus fréquentes et/ou plus sévères chez les sujets âgés, les enfants, la femme enceinte, en cas d'affections requérant des besoins accrus en O<sub>2</sub> (hyperthyroïdie) ou chez les sujets présentant une hypoxémie de départ (comme au cours d'une insuffisance respiratoire chronique) [18,19]. La profondeur du

coma, la durée de perte de conscience durant la phase d'intoxication aiguë, le retard d'administration d'O<sub>2</sub> et la présence d'anomalies à l'imagerie cérébrale initiale ont également été identifiés comme marqueurs prédictifs de survenue de séquelles neurologiques à long terme [3,20]. Aucune relation dose-effet n'a, à l'inverse, été retrouvée entre les niveaux de carboxyhémoglobine et les effets cliniques observés [21].

### Manifestations cliniques

Deux syndromes neurologiques sont décrits : le syndrome neurologique persistant (SNP) et le syndrome neurologique retardé (SNR). Dans la réalité, ces deux syndromes sont tellement intriqués qu'il serait très difficile de faire la part entre ces deux entités, d'autant plus que les effets toxiques neurologiques observés ne sont pas spécifiques [22].

Au cours du *syndrome neurologique persistant*, les signes cliniques décrits traduisent généralement l'atteinte du système nerveux central avec une exagération de la symptomatologie initiale comme les céphalées, la fatigue et l'irritabilité. Le manque de concentration et les troubles mnésiques doivent faire redouter ce syndrome [23].

En plus de l'atteinte centrale, une atteinte sensitivomotrice périphérique a été rapportée, mais à des degrés moindres. Les symptômes moteurs périphériques peuvent être de siège variable, mais habituellement intéressent les membres et sont plutôt distaux. Cliniquement, ils peuvent se traduire par une simple fatigue et faiblesse musculaire, comme être graves avec une parésie, voire une paralysie totale et flasque responsable d'une impotence fonctionnelle réversible. Les symptômes sensitifs se rencontrent lors de l'atteinte des fibres myélinisées. L'électromyogramme confirme l'atteinte neurogène [24,25].

Une attention particulière doit être accordée aux effets néfastes du CO sur le fœtus, ce dernier étant plus sensible que la mère à l'hypoxie. La gravité de son atteinte dépend du stade de son développement, de la durée et de la quantité de CO. Les altérations neuropathologiques sont non spécifiques et varient de la simple présence de neurones ischémiques à la destruction parenchymateuse complète [26]. Les noyaux lenticulaires sont touchés de façon constante avec des dépôts sidérocalsiques abondants. Les lésions du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle sont rares, accompagnant seulement les lésions hémisphériques massives [27]. En l'absence de mort fœtale, les complications neurologiques peuvent se traduire par une hypotonie, une aréflexie, des crises convulsives, un retard moteur ou mental et une microcéphalie [27].

Concernant le *syndrome neurologique retardé* ou « *syndrome postintervallaire* », son histoire naturelle est mal connue, et il n'existe aucune variable clinique ou para-clinique permettant de prédire de façon fiable quels patients

seront susceptibles de développer ces complications. Son incidence varie de 0,2 à 40 % selon les études; cette variabilité est due à la diversité des critères d'inclusion, l'hétérogénéité des populations étudiées et le niveau d'exposition au CO [2]. Contrairement aux séquelles graves, ces troubles apparaissent quelle que soit la gravité initiale de l'intoxication oxycarbonée ; la réapparition dans les 48 heures à quelques jours qui suivent l'intoxication oxycarbonée de troubles cognitifs et mnésiques [28], d'incontinence sphinctérienne urinaire et fécale [1,29] et des anomalies du tonus doit faire craindre l'apparition de ce syndrome.

Les anomalies du tonus résultent surtout par une atteinte de la marche et de la posture avec une rigidité axiale et faciale, rentrant dans le cadre d'un syndrome parkinsonien [1,14,30–33]. D'autres manifestations comme une chorée ou des myoclonies ont également été rapportées [34]. Quant aux troubles cognitifs et mnésiques, ils affectent particulièrement l'attention, la concentration et la résolution des problèmes [23]. Des troubles du comportement en rapport avec un syndrome frontal peuvent apparaître : il peut s'agir aussi bien d'un état d'inactivation (clinophilie), avec absence de la moindre initiative et émoussement affectif [35], que d'une libération d'activités stéréotypées pseudocompulsives mentales ou motrices [36]. Les symptômes neuropsychologiques de nature affective sont fréquents et peuvent persister jusqu'à une année après l'exposition [37].

Dans cette situation, et pour l'identification des séquelles neurologiques, il est possible que les tests psychométriques soient plus sensibles que l'imagerie médicale. Parmi ces tests, le Mini Mental State (MMS) score de Folstein est le plus utilisé pour l'identification des troubles cognitifs [38].

## Apport de l'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale peut être normale initialement ou révéler des anomalies transitoires [39]. Quel que soit l'examen, il n'existe aucun aspect radiologique pathognomonique. La tomodensitométrie cérébrale peut suggérer la présence de lésions de démyélinisation en montrant une hypodensité diffuse de la substance blanche, particulièrement au niveau du globus pallidus [40], ou l'aggravation des lésions antérieures comparativement à l'examen initial [20,39].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) offrirait une plus grande sensibilité et spécificité pour la détection des lésions en comparaison à la tomodensitométrie [19]. Elle met en évidence des lésions de démyélinisation ainsi que des lésions pétéchiales hémorragiques, siégeant préférentiellement au niveau de la substance blanche notamment en périventriculaire [41–44] et au niveau des ganglions de la base, avec une prédilection plus marquée pour le globus pallidum et l'hippocampe [40,44] que pour les lobes temporaux

médians et frontaux [37,45]. Une atrophie du fornix à l'IRM cérébrale a aussi été rapportée [46,47].

## Évolution et pronostic

Le pronostic des symptômes moteurs neurologiques est dans la majorité des cas favorable. Pour les cas de faible intensité, la grande majorité des patients récupèrent en deux mois, et pour les cas plus sévères, environ 75 % récupèrent en un an [1,23]. Les troubles sphinctériens et le mutisme akinétique disparaissent généralement en moins d'un an. Au contraire, les troubles cognitifs mettent beaucoup plus de temps avant de disparaître, et certains patients gardent des séquelles définitives [36]. En imagerie, il a été rapporté que les lésions de la substance blanche disparaissent beaucoup plus rapidement que celles du globus pallidum [2,14,19].

## Traitement et prévention

Aucune thérapeutique autre que la rééducation n'est efficace une fois les signes neurologiques apparus : c'est dire l'importance de la prévention. Les agents dopaminergiques comme la lévodopa, les anticholinergiques ainsi que les thérapies électroconvulsives n'améliorent pas les symptômes parkinsoniens [30]. La bromocriptine à la dose de 5 à 30 mg/j a été décrite comme efficace sur le syndrome extrapyramidal, mais son efficacité sur les troubles cognitifs reste controversée [48].

Le rôle de l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) dans la prévention de ces troubles neurologiques reste controversé. Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, cela justifie son utilisation systématique dans les formes initialement comateuses et chez la femme enceinte. Son intérêt dans la réduction significative du risque des séquelles neurologiques a fait l'objet d'une méta-analyse publiée par la Cochrane Database en 2005 [49]. Cette méta-analyse a regroupé six études contrôlées et randomisées, dont celle de Raphael et al., publiée sous forme d'abstract en 2004. L'intérêt de l'OHB dans la réduction significative des troubles cognitifs n'a été prouvé que par Weaver et al. en 2002 [50] ; au contraire, sa supériorité n'a pas été démontrée par les autres [51–53]. Le bénéfice qu'avaient montré Weaver et al. serait lié à la multiplication du nombre de séances d'OHB au cours des 12 premières heures entrecoupées de séances d'oxygénothérapie normobare (ONB), avec augmentation du niveau de pression à 3 ATA durant la première séance. Récemment, Annane et al. ont confirmé dans une étude randomisée, contrôlée, l'absence de supériorité de l'OHB par rapport à l'ONB dans la réduction des séquelles neuropsychiatriques à un mois chez les patients modérément atteints (perte de connaissance transitoire). Ces auteurs ont également

démontré l'absence de supériorité de deux séances d'OHB par rapport à une seule séance chez les patients comateux, et qu'un niveau de pression de 3 ATA était significativement meilleur que 2 ATA pour une seule séance d'OHB [54]. Les discordances quant à l'intérêt de l'OHB sont essentiellement dues à l'hétérogénéité des patients inclus, à la variabilité des objectifs et des critères de jugement ainsi qu'à la divergence des protocoles utilisés [49,54].

## Conclusion

L'intoxication oxycarbonée demeure fréquente et responsable d'une morbidité élevée dans le monde entier. La connaissance actuelle de sa physiopathologie et la maîtrise des techniques d'oxygénothérapie incitent à mettre en place une large étude multicentrique, afin de standardiser les protocoles d'OHB et d'optimiser la prise en charge de l'intoxication au CO.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Choi IS (1983) Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 40:433–5
- Shprecher D, Mehta L (2010) The syndrome of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. *NeuroRehabilitation* 26:65–72
- Borras L, Constant E, De Timary P, et al (2009) Intoxication au monoxyde de carbone : quelles séquelles neuropsychiatriques ? À propos d'un cas clinique et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 30:43–8
- Myers R, Snyder SK, Emhoff TA (1985) Subacute sequelae of carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 14:1163–7
- Alonso JR, Cardellach F, Lopez S, et al (2003) Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol* 93:142–6
- Raub JA, Benignus VA (2002) Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 26:925–40
- Thom SR, Fisher D, Manevich Y (2001) Roles for platelet-activating factor and NO-derived oxidants causing neutrophil adherence after CO poisoning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 28:H923–H30
- Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H (1997) Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem Res Toxicol* 10:1023–31
- Thom SR (1992) Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 73:1584–9
- Bell JD (2007) Molecular cross talk in traumatic brain injury. *J Neurosci* 27:2153–4
- Zhang J, Piantadosi CA (1991) Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest* 90:1193–9
- Thom SR (1990) Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 68:997–1003
- Hardy KR, Thom SR (1994) Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol* 32:613–29
- Krystkowiak P, Delval A, Dujardin K, et al (2006) Gait abnormalities induced by acquired bilateral pallidal lesions: a motion analysis study. *J Neurol* 253:594–600
- Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C (2003) The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* 187:25–38
- Okeda R, Funata N, Song SY, et al (1982) Comparative study on pathogenesis of selective cerebral lesions in carbon monoxide poisoning and nitrogen hypoxia in cats. *Acta Neuropathol* 56:265–72
- De Reuck J, Decoo D, Lemahieu I, et al (1993) A positron emission tomography study of patients with acute carbon monoxide poisoning treated by hyperbaric oxygen. *J Neurol* 240:430–4
- Gale SD, Hopkins RO (2004) Effects of hypoxia on the brain: neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc* 10:60–71
- Tuchman R, Moser F, Moshe S (1990) Carbon monoxide poisoning: bilateral lesions in the thalamus on MR imaging of the brain. *Pediatr Radiol* 20:478–9
- Lee MS, Marsden CD (1994) Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning clinical course and outcome according to the clinical types and brain-computed tomography scan findings. *Mov Disord* 9:550–8
- Hardy KR, Thom SR (1994) Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol* 32:613–29
- Weaver LK (1999) Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 15:297–317
- Boone M, Sini V, Dupuya D, et al (2010) Des troubles neurologiques persistants. *Rev Med Interne* 31: 643–4
- Pankow D, Glatzel W, Tietze K, Ponsold W (1975) Motor nerve conduction velocity after carbon monoxide or m-dinitrobenzene poisoning following elimination of the poisons. *Arch Toxicol* 34:325–30
- García A, Maestro I (2005) Reversible motor and sensory peripheral neuropathy in a patient following acute carbon monoxide intoxication. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 45:19–21
- Gabrielli A, Layon AJ (1995) Carbon monoxide intoxication during pregnancy: a case presentation and pathophysiologic discussion, with emphasis on molecular mechanisms. *J Clin Anesth* 7:82–7
- Van Hoesen KB, Camporesi EM, Moon RE, et al (1989) Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review. *JAMA* 261:1039–43
- Laplane D, Baulac M, Pillon B, Panayotopoulou-Achimastos I (1982) Loss of psychic self activation. Compulsive activity of obsessional type. Bilateral lenticular lesion. *Rev Neurol* 138:137–41
- Lam SP, Fong SYY, Kwok A, et al (2004) Delayed neuropsychiatric impairment after carbon monoxide poisoning from burning charcoal. *Hong Kong Med J* 10:428–31
- Choi IS (2002) Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 48:30–3
- Bhatt MH, Obeso JA, Marsden CD (1993) Time course of post anoxic akinetic rigid and dystonia syndrome. *Neurology* 43:314–7
- Choi IS, Cheon HY (1999) Delayed movement disorders after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 42:141–4
- Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, et al (2002) White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology* 58:1525–32
- Song IU, Chung SW (2010) Chorea as the first neurological symptom of delayed encephalopathy after carbon monoxide intoxication. *Interne Med* 49:1037–9

35. Lévy R (2004) Le réseau neural de la motivation chez l'homme. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2:241–55
36. Dunham MD, Johnstone B (1999) Variability of neuropsychological deficits associated with carbon monoxide poisoning: four case reports. *Brain Injury* 13:917–25
37. Rahmani M, Bennani M, Benabdeljlil M, et al (2006) Neuropsychological and magnetic resonance imaging findings in five patients after carbon monoxide poisoning. *Rev Neurol* 162:1240–7
38. Messier LD, Myers RA (1991) A neuropsychological screening battery for emergency assessment of carbon monoxide-poisoned patients. *J Clin Psychol* 47:675–84
39. Siver DA, Cross M, Fox B, Paxton RM (1996) Computed tomography of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 51:480–3
40. Hopkins RO, Fearing MA, Weaver LK, et al (2006) Basal ganglia lesions following carbon monoxide poisoning. *Brain Injury* 20:273–81
41. Sohn YH, Jeong Y, Kim HS, et al (2000) The brain lesions responsible for Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Arch Neurol* 57:1214–8
42. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ (2000) The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 55:273–80
43. Prockop LD (2005) Carbon monoxide brain toxicity: clinical, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, and neuropsychological effects in 9 people. *J Neuroimaging* 15:144–9
44. Gale SD, Hopkins RO, Weaver LK, et al (1999) MRI, quantitative MRI, SPECT, and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 13:229–43
45. Chang KH, Han MH, Kim HS, et al (1992) Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology* 184:117–22
46. Kesler SR, Hopkins RO, Weaver LK, et al (2001) Verbal memory deficits associated with fornix atrophy in carbon monoxide poisoning. *J Int Neuropsychol Soc* 7:640–6
47. Porter SS, Hopkins RO, Weaver LK, et al (2002) Corpus callosum atrophy and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Arch Clin Neuropsychol* 17:195–204
48. De Pooter MC, Leys D, Godefroy O, et al (1991) À propos d'un syndrome parkinsonien causé par intoxication au monoxyde de carbone. Premiers résultats de traitement par bromocriptine. *Rev Neurol* 147:399–403
49. Juurlink D, Buckley N, Stanbrook MB, et al (2005) Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* CD002041
50. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al (2002) Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 347:1057–67
51. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, et al (1989) Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 2:414–9
52. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al (1995) Delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 25:474–80
53. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, et al (1999) Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *Med J Aust* 170:203–10
54. Annane D, Chadda K, Gajdos P, et al (2011) Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 37:486–92