

Intoxication au monoxyde de carbone et place de l'oxygénothérapie hyperbare

Carbon monoxide poisoning: what about hyperbaric oxygen?

R. Favory · J. Poissy · E. Parmentier · D. Mathieu

Reçu le 5 juillet 2011 ; accepté le 18 octobre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le traitement par oxygénothérapie hyperbare (OHB) lors des intoxications au monoxyde de carbone est utilisé depuis plus de 50 ans. Néanmoins, le protocole à appliquer et le sous-groupe de patients pouvant bénéficier de l'OHB restent débattus. La physiopathologie de l'intoxication au monoxyde de carbone est complexe, expliquant la diversité des tableaux cliniques retrouvés neurologiques (troubles de la conscience et syndrome postintervalle) mais aussi cardiaques (ischémie à coronaires saines notamment). La physiopathologie fait intervenir une hypoxie anémique par formation de carboxyhémoglobine mais aussi une hypoxie hypoxique par blocage de la chaîne respiratoire au niveau de la cytochrome oxydase, un stress oxydatif et des lésions d'ischémie–reperfusion. La carboxyhémoglobine (veineuse ou artérielle) n'est pas à prendre en compte pour le traitement ; le dosage de la troponine Ic au moindre doute est souhaitable. Les bases de traitement par l'OHB reposent d'abord sur des arguments physiopathologiques : détoxification plus rapide des protéines héminiques, effet antioxydant et amélioration de la physiologie cérébrale (diminution de la pression intracrânienne, diminution de l'œdème et préservation de la zone de pénombre). Les autres arguments sont issus des essais thérapeutiques randomisés. Quatre des cinq études randomisées utilisant une OHB avec une pression supérieure à 2 ATA étaient positives. Deux études à 2 ATA étaient négatives. Ainsi, les recommandations européennes et américaines suggèrent l'utilisation d'OHB à 2,5 ATA au moins dans les situations à risque de séquelles neurologiques (tout signe neurologique objectif y compris perte de connaissance), en cas d'atteinte cardiaque ou de grossesse. Il faut insister sur un traitement par oxygénothérapie à fort débit pendant 8–12 heures en cas de non-indication de l'OHB. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Oxygénothérapie hyperbare · Intoxication au monoxyde de carbone

Abstract Hyperbaric oxygen (HBO) is used since more than 50 years for carbon monoxide poisoning. However, HBO protocols and indications are still debated. Neurological (coma and delayed neuropsychological sequelae) and cardiac (ischemic changes with normal coronary arteries) clinical scenarios are explained by complex mechanisms. Carboxyhemoglobin formation, cytochrome oxydase inhibition, oxidative stress, as well as ischemia-reperfusion phenomenon are among these mechanisms. Venous and arterial carboxyhemoglobin levels are not correlated with the patient's final prognosis and thus not mandatory for indicating the treatment. Conversely, troponin IC measurement is strongly recommended if myocardial involvement is suspected. HBO treatment relies on mechanistic bases: earlier detoxification, anti-oxidant properties, and improvement in cerebral physiology (decrease in intracranial pressure and oedema, and ischemic penumbra preservation). Clinical basis is assessed by the results of the randomized clinical trials (RCTs). Four among the 5 RCTs using > 2 ATA OHB protocols were positive. Two RCTs at 2 ATA level were negative. Therefore, international guidelines recommend OHB with at least 2.5 ATA in patients at risk of delayed neuropsychological sequelae, whatever the objective neurological signs are, in pregnant women, and patients with myocardial involvement. If OHB is not required, normobaric oxygen with high flow rates during at least 8–12 hours is mandatory. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords Hyperbaric oxygen · Carbon monoxide poisoning

Introduction

Proposée par Haldane au début du xx^e siècle sur des arguments théoriques, l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) est

R. Favory (✉) · J. Poissy · E. Parmentier · D. Mathieu
Pôle de réanimation, centre régional d'oxygénothérapie hyperbare, CHRU de Lille, université Lille Nord de France, Lille, France
e-mail : raphael.favory@chru-lille.fr

utilisée pour traiter l'intoxication au monoxyde de carbone (CO) depuis la fin des années 1950. Cependant, un débat parfois vif existe encore pour savoir si ce traitement est réellement bénéfique et si oui, pour quel type de patients. Les raisons de ce débat persistant sont à la fois :

- cliniques : l'intoxication au CO est trompeuse, les intoxications passent parfois inaperçues, les signes cliniques sont non spécifiques, la carboxyhémoglobine (HbCO) n'est pas le reflet fidèle de la gravité de l'intoxication, et des séquelles peuvent apparaître de façon retardée, alors que le suivi des patients n'est que rarement fait ;
- physiopathologiques :

Ainsi, chez l'homme, 99 protéines voient leur concentration sérique modifiée par l'intoxication au CO [1] : cytokines, chimiokines, hormones... Mais selon la présence de toxiques associés comme au cours de l'inhalation de fumées d'incendie, le niveau d'HbCO, la durée de l'intoxication et l'existence d'une perte de connaissance, les profils protéiques sont complètement différents. Ainsi, la concentration sérique de seulement 14 des 99 protéines se retrouve modifiée dans tous les types d'intoxication au CO. Cette complexité illustre la difficulté de recruter pour des études contrôlées randomisées, des patients ayant un profil comparable et répondant de la même façon au traitement.

Depuis l'étude de Weaver et al. [2], le traitement par OHB, dans le cadre de l'intoxication au CO, est considéré comme une recommandation de type IB par la conférence de

consensus de 2004 du Comité européen de médecine hyperbare pour les patients victimes d'une intoxication au CO depuis moins de 24 heures et présentant un risque élevé de complications immédiates ou à distance de l'intoxication. Ces patients dits « à haut risque » sont :

- les patients ayant présenté une perte de connaissance (niveau de preuve B) ;
- les patients avec signe neurologique objectif, signe cardiaque, respiratoire ou psychologique (niveau B) ;
- les femmes enceintes (niveau de preuve C).

De façon similaire, le niveau de recommandation est IIA avec un niveau de preuve A pour la société américaine de médecine hyperbare, l'*Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS).

Nous nous intéresserons dans cette revue aux intoxications au CO « pures », les intoxications mixtes (fumées d'incendies et gaz d'échappement) posant d'autres problèmes diagnostiques et/ou thérapeutiques qui ne seront pas discutés ici. Nous présentons ci-dessous une proposition de diagramme pour l'utilisation de l'OHB au cours des intoxications au CO que nous commenterons dans la suite de l'article (Fig. 1).

Physiopathologie

Pour rappel, le CO, incolore, inodore, sans saveur (parfois appelé le « tueur silencieux ») provient de la combustion

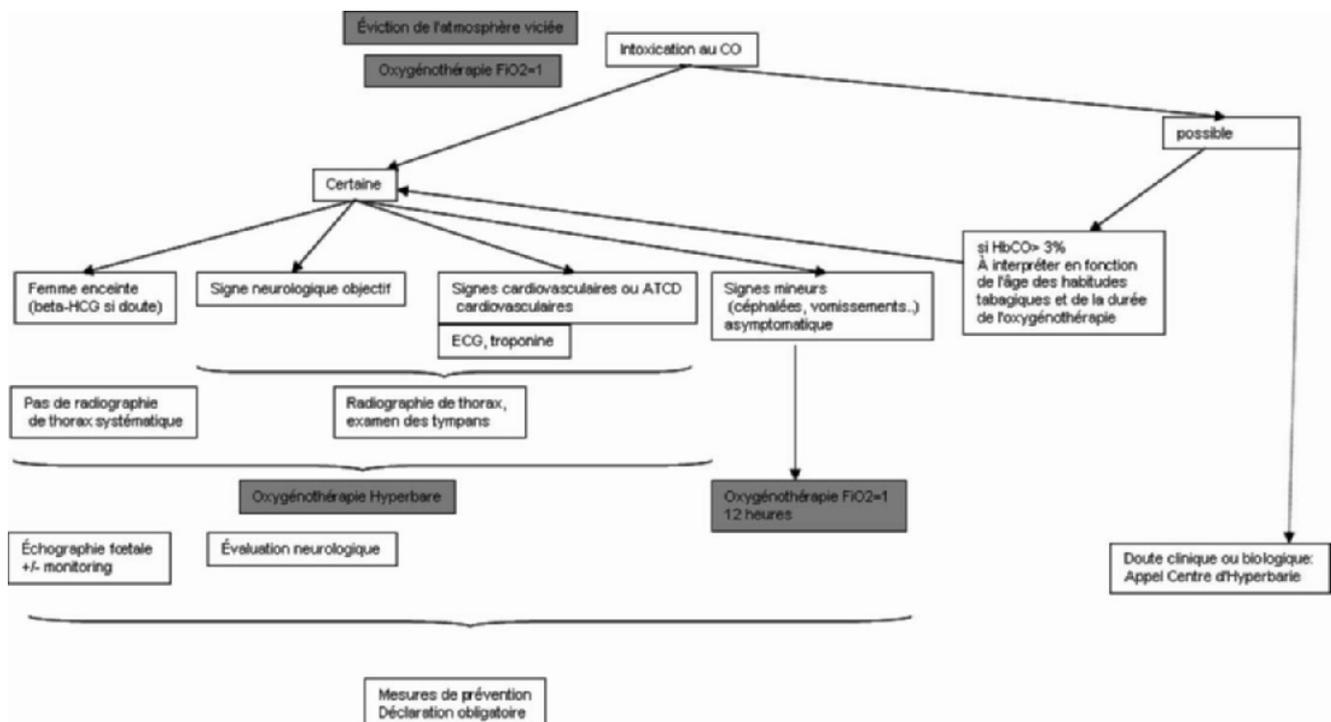


Fig. 1 Proposition de prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'intoxication au CO ATCD : antécédents ; bêta-HCG : fraction bêta de l'hormone chorionique gonadotrope ; ECG : électrocardiogramme ; HbCO : carboxyhémoglobininémie

incomplète de matières carbonées. Le CO inhalé traverse facilement la membrane alvéolocapillaire et se fixe à l'hémoglobine ou reste sous forme dissoute. L'hémoglobine a 250 fois plus d'affinité pour le CO que pour l'oxygène (O₂). Une fois qu'une molécule de CO se fixe sur une des quatre sous-unités de l'hémoglobine (formant ainsi l'HbCO), la coopération allostérique des sous-unités de l'hémoglobine est compromise, expliquant un déplacement de la courbe de dissociation de l'O₂ de l'hémoglobine vers la gauche (effet Haldane), ressemblant à la courbe de dissociation de l'O₂ de la myoglobine. Cela réalise une hypoxie « anémique ». Cependant, on estime que 10 à 15 % du CO se fixe en dehors du secteur intravasculaire [3]. Dans les tissus, le CO se fixe sur toutes les autres protéines héminiques de l'organisme (qui contiennent un noyau fer en leur centre), ajoutant d'autres manifestations toxiques (Tableau 1). La fixation au niveau de la cytochrome oxydase bloque la chaîne respiratoire et crée une hypoxie hypoxique par diminution de la production aérobie d'ATP. Cette inhibition persiste, restant proche de 50 %, jusqu'au troisième jour après une intoxication au CO modérée (HbCO de 0 à 25 %) [4]. Un stress oxydatif résulte de ce blocage de la chaîne respiratoire, puisque l'O₂ non utilisable est détourné en radicaux libres de l'oxygène (RLO). En effet, des stigmates de peroxydation lipidique ont été mis en évidence, n'apparaissant seulement que lors de la phase de réoxygénation [5] et sont prévenus en partie par le blocage de la xanthine oxydase [6]. Une autre équipe a montré une diminution de l'activité catalase cérébrale [7], témoignant d'une hyperproduction de peroxyde d'hydrogène et d'une diminution du rapport glutathion réduit/glutathion oxydé et s'accompagnant d'une augmentation des produits d'hydroxylation salicylés témoignant d'une hyperproduction de radicaux hydroxyl. Des lésions endothéliales

témoignant d'un stress oxydatif augmenté ont été également montrées [8]. Ces lésions sont liées à une augmentation de monoxyde d'azote (NO) induisant une hyperproduction de peroxy-nitrite avec formation de nitrotyrosyl-protéines [9]. Le leucocyte est un acteur central du stress oxydatif rencontré lors des intoxications au CO. En effet, une séquestration microcirculatoire de leucocytes apparaît après une intoxication au CO, avec activation leucocytaire et libération de RLO. Ainsi, la peroxydation lipidique n'apparaît pas si des rats sont rendus leucopéniques, ou traités par des anticorps anti-CD18, ou encore si la xanthine oxydase leucocytaire est inhibée [10]. Le NO plaquettaire, déplacé de ses sites par le CO, active l'agrégation des plaquettes et neutrophiles ainsi que la dégranulation des leucocytes. L'adhésion leucocytaire, via les bêta-2 intégrines, est inhibée par ce NO [11].

Un stress oxydatif a aussi été souligné récemment chez l'homme [12]. Des données récentes issues de l'étude de soixante patients atteints d'intoxication au CO renforcent le lien entre cette atteinte cytopathique et le stress oxydatif qui lui est relié d'une part et le risque de développement d'un syndrome postintervalle, d'autre part [13].

De surcroît, un cercle vicieux d'induction de l'hème oxygénase (HO-1) et donc de production de CO endogène a récemment été montré chez l'animal, lors de l'intoxication au CO [14].

Atteinte cardiocirculatoire

L'inhibition de la chaîne respiratoire myocardique a été prouvée à plusieurs reprises chez l'animal [15,16]. Une

Tableau 1 Cibles de toxicité du monoxyde de carbone

	Affinité/activation	Mécanisme de toxicité	Conséquences
Protéine héminique			
Hémoglobine	250 fois plus que l'O ₂	Diminution du transport en O ₂ Altération de la coopération allostérique	Hypoxie « anémique »
Cytochrome aa3	Supérieure à celle de l'O ₂	Blocage de la chaîne respiratoire formation de ONOO-péroxy-nitrite	Hypoxie cellulaire Stress oxydatif
Catalase		Inhibition	Stress oxydatif
Myoglobine	60 fois plus que l'O ₂	Diminution du transport intracellulaire de l'O ₂ au niveau des muscles (squelettes et myocarde)	Rhabdomyolyse/atteinte myocardique
Guanylate cyclase	Action 30 à 100 fois moindre qu'avec le monoxyde d'azote	Activation	Inhibition de l'agrégation plaquettaire Vasoconstriction (?)
NO synthase		Inhibition	Vasoconstriction
Hème-oxygénase		Activation	Production de CO (cercle vicieux)
Canaux potassiques ATP dépendants K _{ATP}		Activation	Vasodilatation

étude récente de médecine légale retrouve des marqueurs de toxicité cardiaque récente (anticorps antifibronectine) lors d'autopsies de patients décédés d'intoxication au CO, essentiellement au niveau du ventricule droit [17]. L'existence d'une toxicité cardiaque a aussi été démontrée pour des intoxications modérées. Pour mieux caractériser cette toxicité myocardique par de faibles quantités de CO, nous avons développé un modèle d'intoxication au CO chez le rat. Nous avons retrouvé l'inhibition de la chaîne respiratoire déjà rapportée. Par contre, nous avons observé une augmentation de la contractilité myocardique intrinsèque (dP/dtmax). Cependant, cette augmentation de contractilité s'accompagnait d'une vasoconstriction coronaire et notamment d'une altération majeure de la réponse vasodilatatrice endothélium-dépendante et d'une diminution de la vasodilatation endothélium-indépendante. L'hypothèse que nous avons formulée, est celle d'une vasodilatation diminuée par une activation moindre de la guanylate cyclase. L'augmentation de la MVO₂ liée à l'augmentation de contractilité associée à une vasoconstriction coronaire alors qu'il existe une inhibition de la chaîne respiratoire, expose au risque ischémique coronaire. Cette hypothèse paraît renforcée par l'étude prospective de Satran et al. [18]. Sur une cohorte de 230 patients, 37 % des patients présentaient soit une élévation des marqueurs d'ischémie myocardique (troponine ou créatine phosphokinase [CPK] MB), soit des anomalies électrocardiographiques. De plus, ces patients présentaient un risque de mortalité accru d'un facteur 2,1 [1-3,7] par rapport aux patients n'ayant pas eu d'anomalies myocardiques [19].

Au niveau vasculaire, le CO active les canaux potassiques ATP-dépendants K_{ATP}, induisant une vasodilatation. L'augmentation du débit cardiaque qui s'en suit augmente la demande d'O₂ myocardique et peut être un facteur supplémentaire d'ischémie myocardique.

Cette multiplicité des mécanismes physiopathologiques explique que les patients peuvent présenter divers tableaux cliniques : ischémie à coronaires saines, crise d'angor chez un patient coronarien, œdème aigu du poumon cardiogénique lié à une dysfonction myocardique temporaire [20]. Au lit du patient, l'OHB dans ce contexte amène de façon spectaculaire les signes cliniques.

Les enfants sont également victimes d'atteinte myocardique comme le confirme une étude récente [21]. Les enfants ayant un taux d'HbCO inférieur à 10 % ont eu un dosage de troponine Ic. Sur 107 enfants, 16 avaient une élévation enzymatique. L'électrocardiogramme était normal. Sur l'échographie cardiaque en revanche, neuf enfants avaient une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les facteurs prédictifs d'avoir une atteinte cardiaque étaient dans cette étude un score de Glasgow inférieur à 14 ou une hypotension artérielle.

Atteinte neurologique

Les anomalies neurologiques retrouvées vont des anomalies neurologiques persistantes au syndrome postintervallaire. La physiopathologie est de mieux en mieux connue mais aussi de plus en plus complexe. Ainsi, un bas débit cérébral (lié entre autres à une activation des canaux potassiques ATP-dépendants), une baisse du transport en O₂ mais aussi un stress oxydatif (peroxydation lipidique [5] et formation de peroxynitrite [9]), une accélération des processus d'apoptose [22], une modification du turn over de la dopamine ainsi que diverses anomalies immunologiques ont été incriminées dans la survenue d'atteintes neurologiques liées à l'intoxication au CO et peuvent en expliquer la diversité. Le stress oxydatif lié aux modifications des interactions entre l'endothélium et les polynucléaires avec synthèse de myéloperoxydases et dont témoignent la peroxydation lipidique, la diminution de la catalase et la formation de protéines nitrosylées, semble d'une importance capitale dans la genèse des lésions cérébrales.

Ainsi, il a été montré que la peroxydation lipidique entraîne une modification de la protéine basique de la myéline (MBP) qui entraîne à son tour des anomalies immunologiques participant à la dysfonction neurologique [23]. Des lymphocytes issus de rats intoxiqués au CO prolifèrent quand ils sont exposés à la MBP. De même, la microglie devient activée dans les cerveaux des rats exposés au CO. À l'inverse, des rats rendus immunotolérants à la MBP avant exposition au CO gardent une réponse biochimique due à la peroxydation lipidique mais ne présentent plus de prolifération lymphocytaire et d'activation de leur microglie : ils ne montrent plus dès lors de difficultés d'apprentissage lors de l'épreuve de sortie d'un labyrinthe.

Marqueurs biologiques

Même si les valeurs élevées d'HbCO sont la plupart du temps associées à des signes cliniques évidents, l'inverse n'est pas vrai [24]. Ainsi, l'HbCO n'a une valeur indicative de gravité que si elle est prélevée sur le site de l'exposition, notamment parce qu'elle dépend de la quantité et de la durée d'administration d'O₂ avant sa mesure. De plus, l'HbCO ne suffit pas à elle seule pour prédire le risque de développer des séquelles neurologiques [25]. Une HbCO est considérée comme anormale au-dessus de 3 % chez le non-fumeur et dépend de la consommation tabagique chez le fumeur. La mesure dans le sang veineux est équivalente à celle du sang artériel, rendant inutile la réalisation d'un gaz du sang artériel chez l'enfant par exemple. La plupart des autres anomalies biologiques ne sont pas spécifiques comme l'acidose métabolique, l'hyperlactacidémie ou l'augmentation des CPK dans le cadre d'une rhabdomyolyse. Par contre, si le patient a des antécédents cardiaques ou que des signes

cliniques ou électrocardiographiques orientent vers une dysfonction myocardique ou ischémique, le dosage de la troponine Ic peut s'avérer utile. Par ailleurs, il faut rappeler la normalité de la PaO₂ (sauf complications).

Différents biomarqueurs d'atteinte cérébrale ont été étudiés, notamment pour prédire la survenue du syndrome postintervallaire. La protéine S-100β et la *neuron specific enolase* (NSE) ont été étudiées lors d'intoxications au CO. Sur le plan expérimental, les concentrations de S-100β sont mieux corrélées chez le rat au pronostic que la perte de connaissance [26]. Les études cliniques sont, par contre, discordantes. Rasmussen et al. ne trouvaient aucune corrélation avec l'atteinte neurologique liée au CO [27]. En revanche, dans l'étude de Cakir et al. [28], la S-100β était significativement corrélée au score de Glasgow et diminuait dans le groupe OHB mais pas dans le groupe traité par O₂ normobare. Une autre étude montrait que les concentrations de S-100β étaient significativement plus élevées chez les patients inconscients en comparaison aux patients conscients [29]. De même, les concentrations initiales d'interleukine (IL)-6 [30] et de MBP [31] dans le LCR semblaient intéressantes pour prédire l'évolution vers un syndrome postintervallaire.

Bases de l'utilisation de l'OHB

Arguments expérimentaux

Détoxification plus rapide

La «*détoxification*» de l'HbCO suit une loi de type exponentielle avec une demi-vie de 230–320 minutes en air ambiant. En O₂ normobare à 100 %, la demi-vie passe à 90 minutes. Elle passe à 35 minutes à 2 ATA et à 22 minutes à 3 ATA en O₂ pur [32]. Il est bien sûr plus délicat d'étudier la détoxification des autres protéines hémiques, mais des études animales ont montré une détoxification plus rapide (notamment de la cytochrome oxydase) grâce à l'OHB [7].

- Amélioration de la physiologie cérébrale

Amélioration de la perfusion

L'hyperoxie induite par l'OHB augmente le transport en O₂ en augmentant l'O₂ dissout. Ainsi, à 3 ATA en FiO₂ = 1, l'augmentation du transport est de 6 ml/min, ce qui correspond en état stable, à la différence artérioveineuse. Le rayon de diffusion de l'O₂ augmente de 65 à 250 μm entre 1 et 3 ATA en FiO₂ = 1, augmentant alors la probabilité pour des cellules situées loin des capillaires de pouvoir être oxygénées. La redistribution vasculaire liée à la vasoconstriction hyperoxique améliore la perfusion des zones pauvres en O₂ (effet «*Robin des bois*») et pour finir, l'augmentation de la déformabilité érythrocytaire améliore le transport microcirculatoire de l'O₂. Ainsi, pour toutes ces raisons, la zone de

«*pénombre cérébrale*», si elle existe, a toutes les chances d'être maintenue viable, voire de s'amoinrir grâce à l'OHB.

Diminution de la pression intracrânienne (PIC)

L'OHB diminue la PIC grâce notamment à une vasoconstriction hyperoxique qui diminue le volume sanguin cérébral mais sans s'accompagner d'hypoxémie. Cette diminution de la PIC est observée tant chez l'animal [33] que chez l'homme, lors d'une étude randomisée dans le contexte du traumatisme crânien fermé [34].

Diminution de l'œdème cérébral

L'intoxication au CO initie des processus périvasculaires nécessaires à la physiopathologie de l'atteinte neurologique liée au CO, comprenant un stress oxydatif qui déclenche l'activation de la voie du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et la NO synthase neuronale (nNOS) [35]. Une autre étude a montré que le syndrome postintervallaire pourrait être relié à une augmentation de la peroxydation lipidique et la diminution du statut antioxydant au niveau plasmatique, du cortex cérébral et de l'hippocampe [36].

L'équipe de Thom et al. a montré que l'OHB après exposition au CO pouvait prévenir la sensibilisation des lymphocytes à la MBP, l'activation subséquente de la microglie et les performances d'apprentissage de sortie du labyrinthe [37].

- Diminution des lésions d'ischémie–reperfusion

Dans les modèles animaux d'ischémie–reperfusion cérébrale, la littérature rapporte nombre d'effets bénéfiques de l'OHB grâce à une diminution de l'accumulation des polynucléaires neutrophiles [38], à une diminution du relargage de la dopamine [39], à une prévention de la diminution de l'activité Na⁺/K⁺-ATPase et à une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) [40].

Études cliniques

L'utilisation de l'OHB pour traiter les intoxications au CO a été assez large jusqu'aux années 1990. L'étude de Raphael et al. entraîna une remise en question de l'utilisation systématique de l'OHB, quelle que soit la gravité des patients [41]. Depuis lors, plusieurs études comparatives ont été publiées, avec des résultats divergents dont l'interprétation est toujours la source de controverses (Tableau 2). Ainsi, la pression appliquée lors des études de l'équipe de Raphael et al. n'était que de 2 ATA, soit significativement plus basse que celle couramment utilisée en pratique. La pression en O₂ atteinte au niveau tissulaire étant le principal facteur d'élimination du CO, l'inefficacité de l'OHB dans cette étude pouvait dès lors être liée à une quantité administrée d'O₂ insuffisante [42]. Cette objection a été, de plus, renforcée par le fait qu'une pression supérieure à 2 ATA est nécessaire pour permettre une inhibition optimale des molécules d'adhésion

Tableau 2 Études randomisées sur l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) lors de l'intoxication au monoxyde de carbone

	Suivi complet	Nombre de patients	Aveugle	Protocole OHB	Traitement témoin	Critère principal	Résultats	Perte de connaissance	Suicide
Weaver et al. (2002)	97 %	76/76	Double	1 session 3 ATA 60 minutes puis 2 ATA 60 minutes, 2 sessions à 2 ATA sur 24 heures	Environ 6 heures d'O ₂ (dont 1 session 1 ATA FiO ₂ 1)	Séquelles cognitives à 6 semaines	25 vs 46 % à 6 semaines	50 %	31 %
Scheinkestel et al. (1999)	46 %	104/87	Patient évaluateur	2,8 ATA 60 minutes	72 heures d'O ₂ ; 100 %	Test psychométrique à 1 mois		50 %	69 %
Annan et al. (2011)	84 %	93/86 ; 105/101	Évaluateur	2 ATA 60 minutes	6 heures d'O ₂ ; 1 session 2 ATA	Guérison complète à 1 mois (autoévaluation et examen neurologique)	58 vs 61 % ; 47 vs 68 %	100 % ; 100 % (coma)	0 %
Raphael et al. (1989)	88 %	173/170 ; 141/145	Évaluateur	2 ATA 60 minutes ; ou 2 sessions	6 heures d'O ₂ ; 1 session 2 ATA 60 minutes	Guérison complète à 1 mois (autoévaluation et examen neurologique)	68 vs 66 % ; 52 vs 53,5 %	0 % ; 100 %	0 %
Mathieu (1996)		299 vs 276	Évaluateur	2,5 ATA 90 minutes	O ₂ 12 heures	SPI à 3 mois	9 vs 15 % à 3 mois	43 %	0 %
Thom et al. (1995)	92 %	33/32	Évaluateur	2,8 ATA 30 minutes puis 2 ATA 90 minutes	O ₂ jusqu'à résolution des symptômes	SPI à 1 mois	0 vs 23 % à 6 semaines		
Ducasse et al. (1995)		13/13		2,5 ATA 120 minutes	O ₂ 10 heures	EEG, débit sanguin cérébral		65 %	0 %

EEG : électroencéphalogramme ; SPI : syndrome postintervalle

sur les leucocytes humains et prévenir ainsi les lésions cérébrales [43]. Cependant, il faut rappeler qu'aucune étude clinique n'a comparé les niveaux de pression dans ce contexte.

Quatre des cinq essais thérapeutiques utilisant des pressions supérieures à 2 ATA sont positifs [2,44,45]. Le seul essai négatif [46] comprend un nombre important de suicides et un taux de perdus de vue important et utilise comme traitement témoin, un protocole d'oxygénothérapie normobare jamais utilisé en pratique. La différence de pression et de quantité d'O₂ utilisée dans ces essais rend a priori risquée toute méta-analyse incorporant les patients issus d'essais comportant une pression différente. Ainsi, de manière peu surprenante, une méta-analyse de la Cochrane Database, publiée d'abord en 2005 [47] puis actualisée en 2011 [48] par la même équipe, rapportait un résultat non concluant, à partir d'ailleurs des mêmes essais randomisés en 2005 et en 2011. Par contre, il semble exister un effet seuil : si les études utilisant une pression supérieure à 2 ATA sont positives, une étude randomisée de faible effectif ne trouvait pas de différence entre 2,5 et 2,8 ATA [49].

L'étude incontournable sur le traitement de l'intoxication au CO est celle de Weaver et al. [2]. La randomisation a été stratifiée selon la présence d'une perte de connaissance et le traitement est administré en double insu, à une pression suffisante, avec un délai de traitement court. L'évaluation des conséquences neurologiques s'était faite par une batterie extensive de tests neuropsychologiques validés dans la littérature, même s'il n'y avait pas d'évaluation basale. Le nombre de perdus de vue était faible. Elle montrait une réduction très significative du nombre de séquelles neuropsychologiques à six semaines (25 vs 46 % ; $p = 0,007$). Il faut cependant souligner que le nombre de suicidants était important (30 %), ce qui pouvait altérer l'évaluation neuropsychologique, même s'il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des suicidants entre les deux groupes à la randomisation. De plus, les patients inclus avaient été victimes d'intoxications « modérées » et il n'y avait pas d'évaluation médicoéconomique. Une partie des patients issus de cette étude ont eu une analyse génotypique. Il apparaît ainsi que le traitement par OHB pourrait n'être bénéfique que chez des patients avec un terrain génétique particulier, notamment ceux n'étant pas porteurs de l'allèle ApoE 4 ε4 [50]. Cette protéine est impliquée dans le transport du cholestérol, la synthèse membranaire et la croissance et réparation neuronale. Elle a déjà été impliquée dans la maladie d'Alzheimer et le pronostic des accidents vasculaires cérébraux et des traumatismes crâniens.

Une étude monocentrique, enregistrée sur trials.gov (NCT00465855) est en cours de réalisation par la même équipe et compare une à trois séances d'OHB. Ils incluent des patients vus dans les 24 heures après une exposition accidentelle au CO. Le critère de jugement est l'incidence

de séquelles cognitives à six semaines. Elle exclut les tentatives de suicide par rapport à la première étude.

L'étude qui vient de paraître de l'équipe d'Annane [51] ne remet pas en cause les résultats de l'étude marquante de Weaver et al. Le protocole à 2 ATA a été repris avec, cette fois, une distinction pour la perte de connaissance, d'une séance vs zéro et pour le coma, d'une séance vs deux. L'étude est négative avec même un effet potentiellement néfaste pour les patients ayant reçu deux séances d'OHB. Cependant, si on reprend les patients des deux études de cette équipe ayant utilisé le même protocole avec une OHB à 2 ATA et si on rassemble leurs données sur la récupération complète, on ne trouve plus de différence significative en défaveur de deux séances par rapport à une ($p = 0,23$ test de Fischer). Il faut aussi avoir à l'esprit que dans l'étude d'Annane et al., le groupe comateux traité par une séance d'OHB, 10 % des patients n'avaient en fait pas présenté de coma et donc étaient probablement moins graves [51].

Concernant les patients graves, une seule étude non randomisée et rétrospective retrouvait dans le sous-groupe de patients intoxiqués intubés et ventilés, une mortalité deux fois moindre (30 %) avec un traitement par OHB à 2,8 ATA, en comparaison aux patients traités par normobarie [52].

Effets secondaires de l'OHB

Quand les conditions de sécurité sont scrupuleusement respectées, les effets secondaires de l'OHB sont très peu fréquents et sans conséquences majeures.

Situations particulières

Femme enceinte

Le CO traverse passivement [53] ou par transport facilité [54] la barrière placentaire. La capacité de diffusion du CO à travers la barrière fœtoplacentaire est corrélée à l'âge gestationnel et au poids du fœtus [55]. L'hémoglobine fœtale possède une affinité pour le CO encore plus élevée que pour l'hémoglobine « adulte ». Les taux d'HbCO sont de 10 à 15 % plus élevés que chez la mère [56]. De plus, l'absence d'examen clinique qui pourrait guider l'indication, en font des arguments forts pour une utilisation systématique de l'OHB dans cette indication. L'intoxication au CO (et non pas l'OHB comme on l'entend parfois), entraîne un risque de fausse couche et de mort fœtale in utero justifiant un contrôle obstétrical urgent après la séance d'OHB.

Syndrome postintervallaire

Une étude récente reporte 50 % d'amélioration du syndrome postintervallaire par OHB [57]. Une autre étude rapporte une

amélioration clinique (notamment du score MMS) ainsi qu'une amélioration des potentiels évoqués, de l'électroencéphalogramme et de la perfusion cérébrale par PET-scan chez des patients traités par OHB [58].

Conclusion

Au total, on peut conclure que le traitement par OHB a montré sa supériorité sur l'oxygénothérapie normobare en ce qui concerne les séquelles cognitives après intoxication symptomatique au CO. Cependant, le traitement par OHB de toutes les formes d'intoxication au CO n'est probablement pas justifié. L'existence de signes neurologiques objectifs, la perte de connaissance et l'atteinte myocardique sont pour le Comité européen de médecine hyperbare, et pour l'UHMS, des indications formelles d'OHB, quel que soit le taux d'HbCO. Un traitement par au moins 2,5 ATA semble être nécessaire. Le nombre nécessaire de sessions et les sous-groupes bénéficiant du traitement par OHB sont encore imparfaitement caractérisés.

Enfin, il ne faut pas oublier qu'une oxygénothérapie normobare avec un débit d'O₂ (12 à 15 l/min chez l'adulte) et une durée suffisante (8–12 heures) est nécessaire lorsque l'indication n'est pas retenue. À défaut, le patient, insuffisamment traité, retrouve le risque de séquelles d'une intoxication au CO non traitée.

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

Références

1. Thom SR, Bhopale VM, Milovanova TM, et al (2010) Plasma biomarkers in carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 48(1):47–56
2. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al (2002) Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 347(14):1057–67
3. Luomanmaki K, Coburn RF (1969) Effects of metabolism and distribution of carbon monoxide on blood and body stores. *Am J Physiol* 217(2):354–63
4. Miro O, Casademont J, Barrientos A, et al (1998) Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbon monoxide poisoning. *Pharmacol Toxicol* 82(4):199–202
5. Thom SR (1990) Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 68(3):997–1003
6. Thom SR (1992) Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 73(4):1584–9
7. Brown SD, Piantadosi CA (1992) Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest* 89(2):666–72
8. Thom SR (1993) Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 123(2):234–47
9. Thom SR, Fisher D, Xu YA, et al (1999) Role of nitric oxide-derived oxidants in vascular injury from carbon monoxide in the rat. *Am J Physiol* 276(3 Pt 2):H984–H92
10. Thom SR (1993) Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 123(2):234–47
11. Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H (1994) Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophil B2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 128(1):105–10
12. Kavakli HS, Erel O, Delice O, et al (2011) Oxidative stress increases in carbon monoxide poisoning patients. *Hum Exp Toxicol* 30(2):160–4
13. Garrabou G, Inoriza JM, Moren C, et al (2011) Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 29(1):32–51
14. Cronje FJ, Carraway MS, Freiberger JJ, et al (2004) Carbon monoxide actuates O(2)-limited heme degradation in the rat brain. *Free Radic Biol Med* 37(11):1802–12
15. Favory R, Lancel S, Tissier S, et al (2006) Myocardial dysfunction and potential cardiac hypoxia in rats induced by carbon monoxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 174(3):320–5
16. Iheagwara KN, Thom SR, Deutschman CS, Levy RJ (2007) Myocardial cytochrome oxidase activity is decreased following carbon monoxide exposure. *Biochim Biophys Acta* 1772(9):1112–6
17. Fracasso T, Pfeiffer H, Michaud K, et al (2011) Immunohistochemical expression of fibronectin and C5b-9 in the myocardium in cases of carbon monoxide poisoning. *Int J Legal Med* 125(3):377–84
18. Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al (2005) Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol* 45(9):1513–6
19. Henry CR, Satran D, Lindgren B, et al (2006) Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA* 295(4):398–402
20. Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, et al (2007) Cardiovascular effects of carbon monoxide poisoning. *Am J Cardiol* 99(3):322–4
21. Teksam O, Gumus P, Bayrakci B, et al (2010) Acute cardiac effects of carbon monoxide poisoning in children. *Eur J Emerg Med* 17(4):192–6
22. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, et al (1997) Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* 147(1):103–14
23. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, et al (2004) Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(37):13660–5
24. Hampson NB, Hauff NM (2008) Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med* 26(6):665–9
25. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO (2007) Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 176(5):491–7
26. Brvar M, FINDERLE Z, Supt D, Bunc M (2006) S100B protein in conscious carbon monoxide-poisoned rats treated with normobaric or hyperbaric oxygen. *Crit Care Med* 34(8):2228–30
27. Rasmussen LS, Poulsen MG, Christiansen M, Jansen EC (2004) Biochemical markers for brain damage after carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand* 48(4):469–73
28. Cakir Z, Aslan S, Umudum Z, et al (2010) S-100beta and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury. *Am J Emerg Med* 28(1):61–7
29. Yardan T, Cevik Y, Donderici O, et al (2009) Elevated serum S-100beta protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 27(7):838–42

30. Ide T, Kamijo Y (2009) The early elevation of interleukin 6 concentration in cerebrospinal fluid and delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 27(8):992–6
31. Ide T, Kamijo Y (2008) Myelin basic protein in cerebrospinal fluid: a predictive marker of delayed encephalopathy from carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 26(8):908–12
32. Pace N, Strajman E, Walker EL (1950) Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science* 111(2894):652–4
33. Rogatsky GG, Kamenir Y, Mayevsky A (2005) Effect of hyperbaric oxygenation on intracranial pressure elevation rate in rats during the early phase of severe traumatic brain injury. *Brain Res* 1047(2):131–6
34. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, et al (1992) Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg* 76(6):929–34
35. Thom SR, Fisher D, Zhang J, et al (2004) Neuronal nitric oxide synthase and N-methyl-D-aspartate neurons in experimental carbon monoxide poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 194(3):280–95
36. Wang P, Zeng T, Zhang CL, et al (2009) Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. *Neurochem Res* 34(7):1293–8
37. Thom SR, Bhople VM, Fisher D (2006) Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 213(2):152–9
38. Atochin DN, Fisher D, Demchenko IT, Thom SR (2000) Neutrophil sequestration and the effect of hyperbaric oxygen in a rat model of temporary middle cerebral artery occlusion. *Undersea Hyperb Med* 27(4):185–90
39. Yang ZJ, Camporesi C, Yang X, et al (2002) Hyperbaric oxygenation mitigates focal cerebral injury and reduces striatal dopamine release in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion. *Eur J Appl Physiol* 87(2):101–7
40. Mrcic-Pelcic J, Pelcic G, Vitezic D, et al (2004) Hyperbaric oxygen treatment: the influence on the hippocampal superoxide dismutase and Na^+ , K^+ -ATPase activities in global cerebral ischemia-exposed rats. *Neurochem Int* 44(8):585–94
41. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, et al (1989) Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 2(8660):414–9
42. Brown SD, Piantadosi CA (1992) Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest* 89(2):666–72
43. Thom SR, Mendiguren I, Hardy K, et al (1997) Inhibition of human neutrophil beta2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O_2 . *Am J Physiol* 272(3 Pt 1):C770–C7
44. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al (1995) Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 25(4):474–80
45. Ducasse JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP (1995) Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea Hyperb Med* 22(1):9–15
46. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, et al (1999) Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomized controlled clinical trial. *Med J Aust* 170:203–10
47. Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB, et al (2005) Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD002041
48. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, et al (2011) Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002041
49. Hampson NB, Dunford RG, Ross DE, et al (2006) A prospective, randomized clinical trial comparing two hyperbaric treatment protocols for carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 33(1):27–32
50. Hopkins RO, Weaver LK, Valentine KJ, et al (2007) Apolipoprotein E genotype and response of carbon monoxide poisoning to hyperbaric oxygen treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 176(10):1001–6
51. Annane D, Chevret S, Raphael JC (2011) Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials: reply to comment by Birmingham and Hoffman. *Intensive Care Med*
52. Hawkins M, Harrison J, Charters P (2000) Severe carbon monoxide poisoning: outcome after hyperbaric oxygen therapy. *Br J Anaesth* 84(5):584–6
53. Ginsberg MD, Myers RE (1974) Fetal brain damage following maternal carbon monoxide intoxication: an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 53(4):309–17
54. Caravati EM, Adams CJ, Joyce SM, Schafer NC (1988) Fetal toxicity associated with maternal carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 17(7):714–7
55. Cramer CR (1982) Fetal death due to accidental maternal carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 19(3):297–301
56. Longo LD (1977) The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 129(1):69–103
57. Hu H, Pan X, Wan Y, et al (2011) Factors affecting the prognosis of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 29(3):261–4
58. Chang DC, Lee JT, Lo CP, et al (2010) Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 37(1):23–33