



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ph N 2004/1
Double

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2004

FACULTE DE PHARMACIE

**L'OXYGENE A USAGE MEDICAL :
DISPENSATION, INDICATIONS, TOXICITE,
ROLE DU PHARMACIEN**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 janvier 2004

Pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Catherine CAILLOT

née le 11 avril 1956

76 24307

Membres du jury

Président : M. Pierre LABRUDE, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Christian CAMUZEUX, Docteur en Pharmacie

M. Jean-Jacques LEGRAND, Pharmacien

M. Long N'GUYENN, Pneumologue

BU PHARMA-ODONTOL



104 065074 8

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2004

FACULTE DE PHARMACIE

**L'OXYGENE A USAGE MEDICAL :
DISPENSATION, INDICATIONS, TOXICITE,
ROLE DU PHARMACIEN**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 janvier 2004

Pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Catherine CAILLOT

née le 11 avril 1956

DB 24387

Membres du jury

Président : M. Pierre LABRUDE, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Christian CAMUZEUX, Docteur en Pharmacie

M. Jean-Jacques LEGRAND, Pharmacien

M. Long N'GUYENN, Pneumologue

Membres du personnel enseignant 2003/2004

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie

Jeffrey ATKINSON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS EMLRITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

M. SCHWARTZBROD Louis

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain

M. ATKINSON Jeffrey

M. AULAGNER Gilles

M. BAGREL Alain

Mlle BATT Anne-Marie

M. BLOCK Jean-Claude

Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine

Mme FINANCE Chantal

Mme FRIANT-MICHEL Pascale

Mlle GALTEAU Marie-Madeleine

M. HENRY Max

M. LABRUDE Pierre

M. LALLOZ Lucien

M. LEROY Pierre

M. MAINCENT Philippe

M. MARSURA Alain

M. MORTIER François

M. NICOLAS Alain

M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard

M. RIHN Bertrand (Professeur associé)

Mme SCHWARTZBROD Janine

M. SIEST Gérard

M. SIMON Jean-Michel

M. VIGNERON Claude

Pharmacie clinique

Pharmacologie cardiovasculaire

Pharmacie clinique

Biochimie

Toxicologie

Santé publique

Pharmacologie cardiovasculaire

Bactériologie -Immunologie

Mathématiques, physique, audioprothèse

Biochimie clinique

Botanique, mycologie

Physiologie, orthopédie, maintien à domicile

Chimie organique

Chimie physique générale

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Pharmacognosie

Chimie analytique

Chimie Thérapeutique

Biochimie

Bactériologie, parasitologie

Biologie, pharmacologie moléculaire

Droit officinal, législation pharmaceutique

Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève Pratique officinale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
M.	LAMPRECHT Alf	Pharmacie galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A notre Président de thèse,

Monsieur Pierre LABRUDE

Professeur de physiologie, orthopédie, maintien à domicile à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Nous le remercions pour sa très grande bienveillance, sa
disponibilité et sa gentillesse et nous lui exprimons notre profond
respect.

A mes juges,

Monsieur Christian CAMUZEUX

Docteur en Pharmacie,

Qui m'a proposé ce sujet.
Je tiens à le remercier pour la confiance qu'il m'a accordée et pour son soutien régulier et ses conseils avisés tout au long de ce travail.
Que lui soit exprimé le témoignage de ma chaleureuse reconnaissance et de ma parfaite considération.

Monsieur Jean-Jacques LEGRAND

Pharmacien d'officine,

Qui m'a fait le très grand plaisir d'accepter de juger ce travail.
Je le remercie pour sa patience, sa compétence et son savoir qu'il me fait partager depuis si longtemps.
Qu'il soit assuré de ma sincère et reconnaissante sympathie.

Monsieur Long N'GUYENN

Pneumologue,

Qui me fait l'honneur de bien vouloir être membre de ce jury.
Je lui présente mes sincères remerciements.
Qu'il soit assuré de ma respectueuse considération.

A Monsieur Michel CARRON
Président-directeur-général de la société Locapharm,

Sans qui, cette thèse n'aurait pas vu le jour.
Qu'il trouve dans ces remerciements le témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur Michel GALLET
Médecin,

Qui m'a accordé un peu de son temps.
Je le remercie pour ses réponses éclairées.

A mes parents,

Pour les précieuses connaissances et les conseils en informatique de
Papa,
Pour l'amour sans faille qu'ils me témoignent depuis toujours,
Qu'ils reçoivent mes plus beaux et mes plus affectueux
remerciements.

A Pierre,

Pour son immense patience, sa grande ténacité, son
soutien quotidien,
Qu'il trouve dans l'aboutissement de ce travail le témoignage de
tout mon amour.

A ma famille, à mes amis, à mes collègues de travail,

Mes chaleureux remerciements pour leurs encouragements et leur
présence, ici et par la pensée.

A Gabriel et Alexandre,

« Omnia vincit amor »

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATA : Atmosphère absolue

AVF : Algie vasculaire de la face

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

BPDO : Bonnes pratiques de dispensation de l'oxygène

CI : Capacité inspiratoire

CPC : Cœur pulmonaire chronique

CPT : Capacité pulmonaire totale

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

CV : Capacité vitale

DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire

DDB : Dilatation des bronches

DME : Débit maximal expiratoire

DEP : Débit expiratoire de pointe

DHE : Dihydroergotamine

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

FiO₂ : Fraction inspirée d'oxygène

GRD : Groupe respiratoire dorsal

GRV : Groupe respiratoire ventral

HTA : Hypertension artérielle

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

ICD : Insuffisance cardiaque droite

ICG : Insuffisance cardiaque gauche

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IRA : Insuffisance respiratoire aiguë

IRC : Insuffisance respiratoire chronique

IRCG : Insuffisance respiratoire chronique grave

IRCO : Insuffisance respiratoire chronique obstructive

IRCR : Insuffisance respiratoire chronique restrictive

IVG : Insuffisance ventriculaire gauche

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LPPR : Liste des produits et prestations remboursables

MMH : Maladie des membranes hyalines

OAP : Oedème aigu du poumon

OCT : Oxygénothérapie à court terme

OLD : Oxygénothérapie de longue durée

OLT : Oxygénothérapie à long terme

OHB : Oxygène hyperbare

ONB : Oxygène normobare

PaCO₂ : Pression partielle du gaz carbonique dans le sang artériel

PaO₂ : Pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel

PiO₂ : Pression inspiratoire de l'oxygène

PPC : Pression positive continue

SaO₂ : Pourcentage de saturation de l'hémoglobine en oxygène

SAS : Syndrome d'apnée du sommeil

SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil

SOD : Superoxyde dismutase

TVO : Trouble ventilatoire obstructif

TVM : Trouble ventilatoire mixte

TVR : Trouble ventilatoire restrictif

VAD : Ventilation à domicile

VADT : Ventilation à domicile par trachéotomie

VEMS : Volume expiratoire maximum seconde

VIMS : Volume inspiratoire maximum seconde

VNI : Ventilation non invasive

VOHF : Ventilation par oscillation à haute fréquence

VPPI: Ventilation en pression positive intermittente

VPPIN: Ventilation en pression positive intermittente par voie nasale

VR : Volume résiduel

VRE : Volume de réserve expiratoire

VRI : Volume de réserve inspiratoire

VT : Volume courant

SOMMAIRE

INTRODUCTION

RAPPELS PHYSICO-CHIMIQUES

PREMIERE PARTIE : ASPECTS TECHNIQUES

1. STATUT ADMINISTRATIF DE L' OXYGENE

11. PRODUCTION DE L' OXYGENE A USAGE MEDICAL
12. DISTRIBUTION ET DISPENSATION DE L' OXYGENE
13. BONNES PRATIQUES DE DISPENSATION DE L' OXYGENE
14. DIFFERENTS RECIPIENTS AUTORISES
15. GAZ A USAGE MEDICAL ET DISPOSITIFS MEDICAUX

2. DIFFERENTES SOURCES D' OXYGENE

21. OXYGENE GAZEUX
22. OXYGENE LIQUIDE
23. AIR ENRICHI EN OXYGENE
24. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES 3 SOURCES D' OXYGENE
25. CAISSONS HYPERBARES
 251. CAISSON MULTIPLACE
 252. CAISSON MONOPLACE
 253. AIR DE COMPRESSION
 254. DEROULEMENT D' UNE SEANCE

3. MATERIEL ASSOCIE

31. MATERIEL DE DISPENSATION
 311. LUNETTES NASALES
 312. SONDAS NASALES
 313. MASQUES

314. CLOCHES DE HOOD ET TENTES A OXYGENE

315. CATHETER TRANSTRACHEAL

316. CANULE DE TRACHEOTOMIE

32. MATERIEL ANNEXE

321. TUYAU DE RACCORDEMENT

322. SYSTEMES ECONOMISEURS

3221. Valve économiseuse

3222. Lunettes avec réservoir

33. HUMIDIFICATEURS

34. DISPOSITIFS MEDICAUX ASSOCIES

341. RESPIRATEURS : L'ASSISTANCE VENTILATOIRE

3411. Ventilation en pression positive intermittente

3412. Pression positive continue

3413. Ventilation par oscillation à haute fréquence

342. GENERATEURS D' AEROSOL

4. UTILISATION DE L' OXYGENE

41. REGLES DE SECURITE

42. MODALITES DE MANIPULATION

421. BOUTEILLES D' OXYGENE

422. EVAPORATEURS ET RECIPIENTS CRYOGENIQUES

423. CONCENTRATEURS

424. HUMIDIFICATEURS

5. PRISE EN CHARGE A DOMICILE

51. OXYGENOTHERAPIE A LONG TERME (OLT)

52. OXYGENOTHERAPIE A COURT TERME (OCT)

53. VENTILATION ASSISTEE

DEUXIEME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RESPIRATION

1. RAPPELS ANATOMIQUES

2. DONNEES PHYSIOLOGIQUES

21. FONCTIONS RESPIRATOIRES

211. VENTILATION PULMONAIRE

- 2111. Pressions pulmonaires
- 2112. Cycle respiratoire
- 2113. Résistances
- 2114. Volumes et capacités pulmonaires
- 2115. Rapport Ventilation / Perfusion

212. ECHANGES GAZEUX

- 2121. Propriétés physiques des gaz
- 2122. Echanges gazeux

213. TRANSPORT DES GAZ PAR LE SANG

- 2131. Transport de O₂
- 2132. Transport du CO₂
- 2133. Equilibre acido-basique

214. CONTROLE DE LA RESPIRATION

215. GAZ DU SANG

- 2151. Valeurs usuelles
- 2152. Variations pathologiques
- 2153. Troubles de l'équilibre acido-basique

22. FONCTIONS NON RESPIRATOIRES

221. FONCTION D' EPURATION PULMONAIRE

222. FONCTIONS METABOLIQUES

3. PATHOLOGIES

31. INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE GRAVE (IRCG)

311. DEFINITION

312. ETIOLOGIES

- 3121. IRCG d'origine obstructive
 - 31211. Bronchite chronique

31212. Emphysème

31213. Asthme à dyspnée continue

31214. Dilatation des bronches

3122. IRCG d'origine restrictive

31221. Maladies neuromusculaires

31222. Maladies de la paroi thoracique

31223. Atteintes du parenchyme pulmonaire

3123. IRCG d'origine centrale

313. COMPLICATIONS

3131. Conséquences de l'IRCG sur l'organisme

3132. Hypertension artérielle pulmonaire

3133. Cœur pulmonaire chronique

3134. Insuffisance respiratoire aiguë

314. CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES

32. SYNDROME D'APNEE DU SOMMEIL

33. MALADIE DES MEMBRANES HYALINES

TROISIEME PARTIE : INDICATIONS DE L' OXYGENOTHERAPIE

1. OXYGENE NORMOBARE (ONB)

11. PATHOLOGIES RESPIRATOIRES

111. INSUFFISANCES RESPIRATOIRES AIGUES

112. INSUFFISANCES RESPIRATOIRES CHRONIQUES GRAVES

1121. Oxygénothérapie à long terme

1122. Ventilation à domicile

113. SYNDROME D'APNEE OBSTRUCTIVE DU SOMMEIL

12. PATHOLOGIES NON RESPIRATOIRES

121. INSUFFISANCE CARDIAQUE

122. ALGIES VASCULAIRES DE LA FACE

2. OXYGENE HYPERBARE (OHB)

21. INDICATIONS EN URGENCE ET REANIMATION

22. INDICATIONS DANS LES AFFECTIONS CHRONIQUES

QUATRIEME PARTIE : EFFETS INDESIRABLES

1. ASSECHEMENT DES MUQUEUSES

2. APNEES

3. ATELECTASIES

4. BARO - TRAUMATISMES

5. COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES

CINQUIEME PARTIE : TOXICITE ET CONTRE-INDICATIONS

1. TOXICITE PULMONAIRE

2. TOXICITE NEUROLOGIQUE

3. TOXICITE CHEZ LE PREMATURE

4. MISE EN GARDE

SIXIEME PARTIE : MECANISMES DE LA TOXICITE DE L'OXYGENE

1. ETATS RADICALAIRES DE L' OXYGENE

11. ANION SUPEROXYDE

12. PEROXYDE D' HYDROGENE

13. RADICAL HYDROXYL

14. OXYGENE SINGULET

2. PEROXYDATION LIPIDIQUE

3. ORIGINES DES RADICAUX LIBRES OXYGENES

31. METAUX DE TRANSITION

32. XANTHINE - OXYDASE

33. CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE

34. CELLULES PHAGOCYTAIRES

4. CONSEQUENCES DE LA PRODUCTION DE RADICAUX LIBRES

41. EFFETS DIRECTS

42. EFFETS INDIRECTS

5. SYSTEMES ANTI -OXYDANTS

51. ANTI-OXYDANTS ENZYMATIQUES

52. ANTI-OXYDANTS NON ENZYMATIQUES

53. MOYENS DE DEFENSE EXOGENES

SEPTIEME PARTIE : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'oxygène, élément indispensable à la vie des Eucaryotes, est également un gaz médical très largement utilisé, seul ou en mélange avec d'autres gaz.

Historique

C'est à Joseph Priestley qu'il convient de reconnaître la découverte de l'oxygène. Il découvrit en 1772 qu'il pouvait régénérer de l'air dans une enceinte close où des bougies avaient brûlé jusqu'à extinction, en faisant pousser des plantes à l'intérieur. En 1774, il isola ce nouvel élément, à partir de la décomposition de l'oxyde de mercure par la chaleur. Quelques années plus tard, Lavoisier lui donna son nom et mit en évidence son rôle physiologique.

L'oxygénothérapie apparut au XIX^{ème} siècle avec Stanislas Limousin, qui recueillit l'oxygène produit par décomposition du chlorate de potassium en présence de dioxyde de manganèse dans un ballon de caoutchouc, qu'il fournit au malade.

Plus d'un siècle avant la découverte de Priestley, à Londres, le Docteur Henshaw eut l'idée d'utiliser la pression atmosphérique comme modalité thérapeutique. Mais ce fut le physiologiste français Paul Bert qui en 1878 établit les bases de l'hyperbarie. En 1895, Haldane utilisa l'oxygène hyperbare pour traiter les intoxications au monoxyde de carbone.

Aujourd'hui les indications de l'oxygénothérapie se sont considérablement élargies, tant dans la médecine normobare que dans la médecine hyperbare. A côté de la pneumologie et de la médecine d'urgence, d'autres spécialités médicales s'y sont intéressées. Son utilisation va parfois au-delà des autorisations de mise sur le marché.

Depuis 1997, le statut de l'oxygène a changé ; il est devenu un médicament à part entière, inscrit à la Pharmacopée française et européenne.

L'utilisation thérapeutique de l'oxygène n'est pas exempte de dangers, et l'oxygène peut révéler dans certaines circonstances des effets toxiques, notamment lorsqu'il est délivré à une concentration élevée ou à une pression importante. Louis Pasteur a sans doute été le premier à observer que l'oxygène pouvait tuer des micro-organismes. Depuis longtemps, la sensibilité à l'oxygène a été utilisée pour différencier les espèces bactériennes. Les organismes anaérobies meurent lorsqu'ils sont exposés au 20 % d'oxygène contenu dans l'air, alors que les organismes aérobies tolèrent des concentrations plus élevées.

Un homme placé dans une atmosphère d'oxygène pur, souffrira, au bout de quelques heures d'une inflammation trachéale, et décèdera en quelques jours des suites de lésions pulmonaires.

L'utilisation thérapeutique de l'oxygène date du début du XX^{ième} siècle, alors que la notion de toxicité clinique n'a été reconnue que dans les années 1950, à l'occasion de

nombreux cas de cécité, chez des enfants prématurés soumis à une oxygénothérapie prolongée.

L'oxygène hyperbare révèle principalement une neuro-toxicité par effet Paul Bert, qui se traduit par la crise hyperoxique et à un moindre degré une pneumo-toxicité avec l'effet Lorrain-Smith.

Gershman a été le premier à montrer, en 1954, que les lésions produites par l'oxygène étaient dues à la production de radicaux libres, dont les effets toxiques sont multiples. Mais l'organisme dispose de moyens de protection et de défense contre ces espèces toxiques formés à cause de l'oxygène.

(34-28-48-45-21)

RAPPELS PHYSICO - CHIMIQUES

RAPPELS PHYSICO-CHIMIQUES

L'oxygène est le plus abondant des éléments présents sur la terre, principalement sous forme combinée (silicates, carbonates, sulfates...). Il constitue environ 47 % du poids de l'écorce terrestre et 85 % des mers.

L'air que nous respirons contient 21% d'oxygène, 78% d'azote et 1% d'autres gaz et impuretés. L'oxygène atmosphérique est renouvelé par la photosynthèse.

Dans le corps humain, la teneur moyenne en oxygène est de l'ordre de 62 %. C'est un élément constitutif essentiel des matières organiques, qui joue un grand rôle dans les réactions chimiques et biochimiques. Il préside à la mise à disposition de l'énergie nutritionnelle.

L'oxygène est un gaz incolore, inodore, sans saveur et peu soluble dans l'eau.

C'est le 8^{ème} élément de la classification périodique. Son isotope le plus répandu est ^{16}O , ce qui signifie que son noyau est constitué de 8 protons et 8 neutrons. L'oxygène fait partie de la famille VI, sa couche électronique externe comprenant 6 électrons de valence, ce qui lui permet d'acquérir avec facilité 2 électrons supplémentaires. Il possède donc une grande activité chimique : il est fortement électronégatif et s'unit facilement aux éléments électropositifs (hydrogène, métaux).

La molécule d'oxygène est diatomique, par la mise en commun d'une paire d'électrons de la part des 2 atomes d'oxygène. Elle possède globalement un déficit de 2 électrons et les deux électrons célibataires de spins parallèles lui confèrent des propriétés paramagnétiques.

Formule chimique :	O_2
Numéro atomique :	$Z = 8$
Masse molaire :	31,999
Masse volumétrique :	$1,429 \text{ Kg.m}^{-3}$
Température d'ébullition :	$- 182,97 \text{ }^\circ\text{C}$

La notion de pression

L'unité de pression dans le système international est le Pascal (Pa), qui correspond à la pression qu'exerce une force de 1 N sur une surface de 1m^2 . On utilise habituellement le bar :

$$1 \text{ bar} = 1000 \text{ hPa}$$

La pression atmosphérique, qui est la pression exercée par la colonne d'air sur la surface de la mer, est égale à 1 Atmosphère ou 760 mmHg ou 1013 hPa. Elle diminue avec l'altitude.

La pression hydrostatique est la pression développée par le poids de la colonne d'eau. Elle augmente tous les 10 mètres de profondeur supplémentaire :

$$10 \text{ m d'eau} = 1 \text{ Atm}$$

La pression absolue est mesurée par rapport au vide. Les manomètres sont construits de telle manière qu'ils déterminent une pression relative par rapport à une pression de référence qui est la pression atmosphérique. La pression absolue ou pression totale est donc la somme de la pression relative et de la pression atmosphérique :

$$1 \text{ ATA} = 1 \text{ atmosphère absolue} = 760 \text{ mmHg} = 1013 \text{ hPa}$$

En hyperbarie, on utilise l'ATA.

Industriellement, l'oxygène est obtenu par distillation fractionnée de l'air liquide ; on abaisse la température vers -200°C ; l'azote s'élimine en tête à -195°C , puis l'oxygène à -183°C .

L'oxygène est livré, soit comprimé à l'état gazeux en tubes métalliques, soit liquide en cuves métalliques à double paroi, à l'intérieur de laquelle le vide a été fait.

(19-7-48-21-23)

PREMIERE PARTIE
ASPECTS TECHNIQUES

PREMIERE PARTIE : ASPECTS TECHNIQUES

1. STATUT ADMINISTRATIF DE L' OXYGENE (32-35-49)

En 1989, une directive européenne a étendu la définition de spécialité pharmaceutique aux gaz médicaux. La France est le premier pays à avoir transposé cette directive, par la loi du 8 décembre 1992. Les gaz à usage médical, fabriqués industriellement, sont donc, conformément à l'article L.5121-8 du code de la santé publique, soumis à la réglementation pharmaceutique. Ceci implique que :

- ces gaz doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- leur fabrication et leur distribution en gros sont réservées à des établissements pharmaceutiques dûment autorisés ;
- la dispensation de ces gaz est réservée aux pharmaciens d'officine ou à des organismes ayant obtenu une autorisation préfectorale à cette fin et effectuant cette activité sous la responsabilité d'un pharmacien.

11. PRODUCTION DE L' OXYGENE A USAGE MEDICAL

Depuis toujours, l'oxygène avait « l'usage d'un médicament ». En 1997, 23 AMM ont été octroyées pour l'oxygène à usage médical en France ; ces autorisations concernent différents gaziers dont les établissements sont devenus laboratoires pharmaceutiques. Ils sont soumis à des procédures de fabrication et de contrôle strictes, liées à la fabrication d'un médicament industriel et conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Celles-ci ont pour référentiel les GMP (« good manufacturing practices ») européennes dont la version définitive a été publiée en avril 2001.

Une fois isolé, l'oxygène est stocké sans que sa destination soit précisée. Si nécessaire pour l'usage médical, un lot est constitué et stocké séparément.

L'oxygène à usage médical doit satisfaire à certaines normes ; sa pureté doit être supérieure à 99,5 % et il ne doit pas renfermer plus de 300 ppm V/V de CO₂, 5 ppm V/V de CO et 67 ppm V/V de vapeur d'eau. Les autres impuretés (vapeurs acides ou alcalines, halogènes, substances oxydantes) ne doivent pas être dosables par les méthodes de la Pharmacopée française.

Les contrôles de fabrication sont sous la responsabilité d'un pharmacien et un numéro de lot est attribué.

L'établissement pharmaceutique est rarement une entité unique mais un ensemble de sites de production, de conditionnement et de stockage, dont la liste est certifiée par le pharmacien responsable.

Concernant le stockage et le transport des gaz à usage médical, l'AFSSAPS impose l'utilisation de réservoirs spécifiques à ces gaz. Les règles internationales concernant le transport de substances dangereuses doivent être appliquées par les fabricants de gaz médicaux.

La notion de lot

La notion de lot est difficile à appréhender. Sur le site de production, le réservoir dédié est rempli et contrôlé conformément à l'AMM et la quantité d'oxygène contenue constitue le lot de matière première. Ce lot est ensuite transféré dans les citernes mobiles qui à leur tour livrent leur contenu, soit aux sites de conditionnement, soit directement à l'hôpital (évaporateur fixe). Sur les sites de conditionnement, l'oxygène sera stocké dans de nouveaux réservoirs dédiés (produit semi-ouvert) servant au remplissage des bouteilles, des cadres ou des évaporateurs mobiles (produit fini). Le produit fini est à son tour contrôlé par le fabricant, conformément aux spécifications de l'AMM et le numéro de lot doit être apposé sur chaque contenant :

- le lot d'oxygène médical liquide correspond à l'oxygène contenu dans le réservoir de stockage du fabricant et destiné à être introduit dans les réservoirs ravitailleurs, puis dans les réservoirs patients par fractionnement ;
- le lot d'oxygène médical conditionné en bouteilles correspond à l'ensemble des bouteilles conditionnées pendant une même journée à partir du même lot de matière première et par les mêmes opérateurs.

Dans les établissements assurant la dispensation de l'oxygène à usage médical ou en milieu hospitalier, le réservoir dédié ou l'évaporateur fixe constitue une extension pharmaceutique de l'établissement fabricant, mais dont l'exploitation est sous la responsabilité du pharmacien assurant la dispensation ou du pharmacien hospitalier, ainsi que les bouteilles et les évaporateurs mobiles stockés dans ces établissements.

12. DISTRIBUTION ET DISPENSATION DE L' OXYGENE A USAGE MEDICAL

Un guide des bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène (BPDO) à usage médical a été publié au bulletin officiel solidarité- santé n°2000 / 12 bis, en annexe de l'arrêté du 17 novembre 2000. Ces BPDO régissent la dispensation, par une structure autorisée et sous la responsabilité d'un pharmacien, de l'oxygène à usage médical, fabriqué industriellement, sous forme liquide ou gazeuse, et conforme à son AMM, ainsi que la livraison à domicile de concentrateurs produisant de l'oxygène à usage médical.

Les structures dispensatrices

A coté des pharmacies d'officine et des pharmacies mutualistes, l'article L.4211-5 du code la santé publique prévoit que des personnes morales respectant les bonnes pratiques de

distribution peuvent être autorisées à dispenser à domicile des gaz à usage médical, sous la responsabilité d'un pharmacien.

Les structures dispensatrices sont organisées sur le modèle des établissements pharmaceutiques, bien qu'elles n'en aient pas le statut ; elles reçoivent une autorisation préfectorale qui s'apparente à l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique. Elles doivent mentionner l'ensemble des locaux dans lesquels elles exercent leur activité et préciser l'aire géographique desservie.

La sous-traitance de la dispensation à domicile d'oxygène n'est autorisée qu'entre structures satisfaisant aux obligations énoncées dans l'article L.4211-5.

Aujourd'hui la dispensation de l'oxygène à usage médical en France est principalement assurée, d'une part par des sociétés privées à caractère commercial, ayant entre autres pour donneurs d'ordre les pharmacies d'officine et d'autre part par un réseau associatif.

13. BONNES PRATIQUES DE DISPENSATION DE L' OXYGENE (BPDO)

Devenu médicament à part entière, l'oxygène est soumis à l'ensemble de la réglementation pharmaceutique, tant en ce qui concerne la production et la dispensation que la publicité, la communication ou la pharmacovigilance.

Les BPDO s'articulent autour de six chapitres :

- 1^{er} chapitre : L'assurance de la qualité, validée par une documentation écrite et des procédures d'auto-inspection

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que l'oxygène à usage médical est fabriqué et dispensé selon les qualités requises et s'appuie sur des procédures écrites et des documents permettant de suivre la réalisation de toutes les opérations de dispensation de l'oxygène. Une auto-inspection régulière doit permettre de vérifier le respect des bonnes pratiques.

- 2^{ème} chapitre : Le rôle et la responsabilité du pharmacien et du personnel de la structure dispensatrice

Le pharmacien responsable de la dispensation exerce sa responsabilité sur l'ensemble des activités conduisant à la délivrance de l'oxygène par la structure dispensatrice, depuis l'approvisionnement jusqu'à la dispensation au patient ; il doit vérifier, le cas échéant, qu'il n'y a pas d'interactions avec d'autres traitements, auprès du pharmacien d'officine ou du médecin. Le personnel de la structure dispensatrice doit être qualifié et avoir été habilité par le pharmacien responsable, à l'issue d'une formation appropriée.

- 3^{ème} chapitre : Les règles de sécurité

La mise en œuvre de l'oxygène à usage médical comporte des risques importants qui nécessitent le respect impératif de règles de sécurité à tous les stades de sa dispensation (approvisionnement, fractionnement, maintenance, stockage, transport, nettoyage).

- 4^{ème} chapitre : Les conditions de dispensation à domicile et l'éducation du patient

Lors de l'installation au domicile du patient, il convient de s'assurer, que toutes les conditions sont réunies pour que l'administration d'oxygène puisse se dérouler normalement et d'éduquer le patient et son entourage sur les contraintes techniques et les risques du traitement.

- 5^{ème} chapitre : Les notions de matério- et pharmaco-vigilance

Comme pour tout médicament, la traçabilité est nécessaire afin qu'un rappel efficace de lot puisse être organisé si celui-ci se révèle défectueux, ainsi que pour tout le matériel associé à la délivrance de l'oxygène.

On peut noter, à ce sujet, que la législation se montre plus exigeante pour la délivrance de l'oxygène que pour la délivrance des médicaments (relevé des numéros de lot des lunettes fournies aux patients, par exemple).

- 6^{ème} chapitre : Les possibilités de sous-traitance

Elles sont autorisées entre structures dispensatrices satisfaisant aux obligations de l'article L.4211-5, entre officines et dispensateurs autorisés ou entre officines entre elles.

14. RECIPIENTS AUTORISES

Il existe pour l'administration de l'oxygène à usage médical, différents types de récipients, conformément aux exigences établies par la réglementation :

- Pour l'oxygène gazeux :
 - Les bouteilles : ce sont des récipients sous pression et transportables, dont la capacité ne dépasse pas 50 litres.
 - Les cadres : ce sont des assemblages de bouteilles maintenues dans une armature et reliées par une tubulure.
- Pour l'oxygène liquide :
 - Les réservoirs cryogéniques : ce sont des récipients destinés à stocker ou / et transporter de l'oxygène sous forme liquide, à basse température et sous une pression inférieure ou égale à 15 bars ; ils sont soit fixes, soit mobiles ; les réservoirs fixes ont une capacité variant de 1500 à 10000 litres et les mobiles de 160 à 600 litres.
 - Les évaporateurs : par rapport aux précédents, ils transforment le liquide en gaz, afin de permettre son utilisation ; ils sont également de deux types : les fixes, de grande capacité, sont ceux qui alimentent l'hôpital en oxygène ; les mobiles, plus communément appelés cuves, destinés à l'oxygénothérapie à domicile, ont une capacité qui varie de 20 à 65 litres, auxquels il faut ajouter les portables pour la déambulation, dont le volume varie de 0,5 à 1,2 litres, selon les modèles. Des cuves de 10 litres existent également, mais ne sont

pas, à ce jour, disponibles sur le marché français. Dans un but économique, des cuves de stockage de 40 litres ont été conçues pour être placées au domicile des patients ; elles ne délivrent de l'oxygène que pour remplir des portables qui sont utilisés avec des valves économiseuses.

15. GAZ A USAGE MEDICAL ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Les gaz à usage médical peuvent être, soit des gaz utilisés seuls, sous forme gazeuse ou liquéfiée, soit des mélanges dont certains sont préparés par l'industrie, tandis que d'autres sont préparés directement en milieu hospitalier.

Les gaz utilisés pour leurs propriétés physiques sont considérés comme des dispositifs médicaux (N_2 cryogénique servant à traiter les verrues ou CO_2 utilisé lors des coelioscopies). Ceux utilisés pour leur activité pharmacologique ont le statut de médicament, dont la commercialisation repose sur l'obtention d'une AMM. Dans cette catégorie, outre l' O_2 ou le protoxyde d'azote N_2O , on peut citer les mélanges oxygénés suivants : mélange He/ O_2 ou HélioX, utilisé pour abaisser le travail respiratoire dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives ou l'asthme aigu grave, mélange N_2O/O_2 , appelé Entonox ou Kalinox, utilisé comme analgésique dans les cancers en phase terminale, ainsi que les mélanges utilisés pour la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires ($O_2/N_2/CO_2/He$ ou $O_2/N_2/CO/He$).

Pour certains, le statut n'est pas clairement défini ; c'est le cas de l'air médical, utilisé pour la ventilation mécanique ou encore de l'oxygène délivré au patient au moyen d'un concentrateur. Dans les deux cas, l'appareil relève du statut de dispositif médical et l'air, comprimé ou reconstitué, ou l'air suroxygéné, produit, bien qu'administrés dans un but thérapeutique, n'ont pas reçu à ce jour d'AMM ; leur statut est en discussion.

Tout dispositif médical doit obtenir l'homologation européenne : marquage CE.

L'appellation « oxygène à usage médical » recouvre, d'une part, l'oxygène, sous forme gazeuse ou liquide, fabriqué industriellement dans un établissement pharmaceutique, répondant aux normes de la pharmacopée européenne et ayant reçu l'appellation « oxygène médical » et d'autre part, l'air enrichi en oxygène produit par un concentrateur.

2. DIFFERENTES SOURCES D' OXYGENE A USAGE MEDICAL (7-10-25-32-38-43-49)

L'administration médicale de mélanges gazeux suroxygénés peut se faire à partir de diverses sources provenant de stockages gazeux, liquides ou de concentrateurs d'oxygène. Ces sources reposent sur des principes physiques et des matériels différents.

L'oxygénothérapie consiste à enrichir en oxygène l'air inhalé. Même si le pourcentage d'oxygène délivré par ces différentes sources n'est pas rigoureusement identique, la fraction d'oxygène dans l'air inspiré (FiO_2) est proche.

La FiO_2 peut varier de 21% (FiO_2 de l'air) à 100% (correspondant à l'inhalation d'oxygène pur).

Au cours de la ventilation artificielle, il est également possible d'insuffler un mélange enrichi en oxygène.

Les trois sources étant équivalentes, le choix de l'une ou l'autre source d'oxygène s'effectuera plus accessoirement en fonction de critères tels que la facilité d'emploi, la sécurité, la possibilité de déambulation ou le coût. La délivrance est encadrée par la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR).

21. OXYGENE GAZEUX

L'oxygène gazeux est stocké sous pression dans des bouteilles de différents volumes. Celles-ci sont soit en acier, soit en alliage léger à base d'aluminium. Ce sont des emballages réutilisables. L'oxygène gazeux est pur à 99,5 %.

L'AMM est délivrée à l'oxygène dans sa bouteille. Chaque bouteille d'oxygène et son contenu doivent être conforme à l'AMM et certifiée par l'établissement pharmaceutique. Elle est livrée sertie prouvant ainsi son origine et l'intégrité de son contenu. Aucun reconditionnement par un tiers n'est par la suite autorisé. Les bouteilles restent la propriété de l'établissement pharmaceutique fabricant, seul le contenu est acheté.

La réglementation française impose la réépreuve, c'est-à-dire le contrôle de chaque bouteille tous les dix ans par une société agréé par le service des Mines. Chaque pays a ses normes en terme de volumes et de couleur des bouteilles ; ainsi la bouteille française d'oxygène gazeux à usage médical doit être de couleur blanche sur toute sa surface.

La pression à l'intérieur des bouteilles, lorsqu'elles sont pleines, est de 200 bars à 15°C. Un manodétendeur placé sur la bouteille permet de réduire la pression de l'oxygène à 3,5 bars pour la délivrance au patient.

Le manodétendeur ou détendeur-débitre

Le manodétendeur est soit indépendant et vissable sur la bouteille, soit directement intégré à celle-ci. Il est constitué de trois parties : une partie assurant la détente de l'oxygène, un manomètre de pression gradué jusqu'à 300 ou 350 bars, selon les modèles, et un débitmètre en L / mn ou débitlitre permettant de régler et de vérifier le débit d' O_2 selon la prescription médicale. L'oxygène gazeux permet d'utiliser la plus large gamme de débit en fonction du débitmètre utilisé ; ceux-ci sont de trois types, gradués, de 0 à 6 L / mn, de 0 à 15 L / mn ou de 0 à 1,5 L / mn, pour un usage pédiatrique. Une révision, tous les cinq ans, de ces dispositifs est exigée par la législation. Un manodétendeur à oxygène ne peut servir qu'à distribuer de l'oxygène et ne peut pas se fixer sur des bouteilles délivrant un autre gaz.

La pression de 200 bars lorsque la bouteille est pleine, diminue au fur et à mesure de son utilisation. On peut ainsi estimer la quantité de gaz restant dans la bouteille, en appliquant la loi de Mariotte, dont la formule est : $V = P \times n$,

V indique le volume de gaz résiduel dans la bouteille, P la pression en bars donnée par le manomètre et n le volume en eau de la bouteille à la pression atmosphérique.

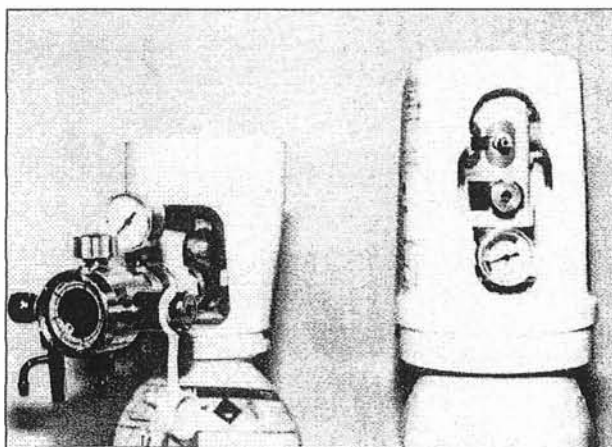


Fig. 1 - A gauche, bouteille classique avec mano-détendeur débitlire, à droite, bouteille intégrée (43)

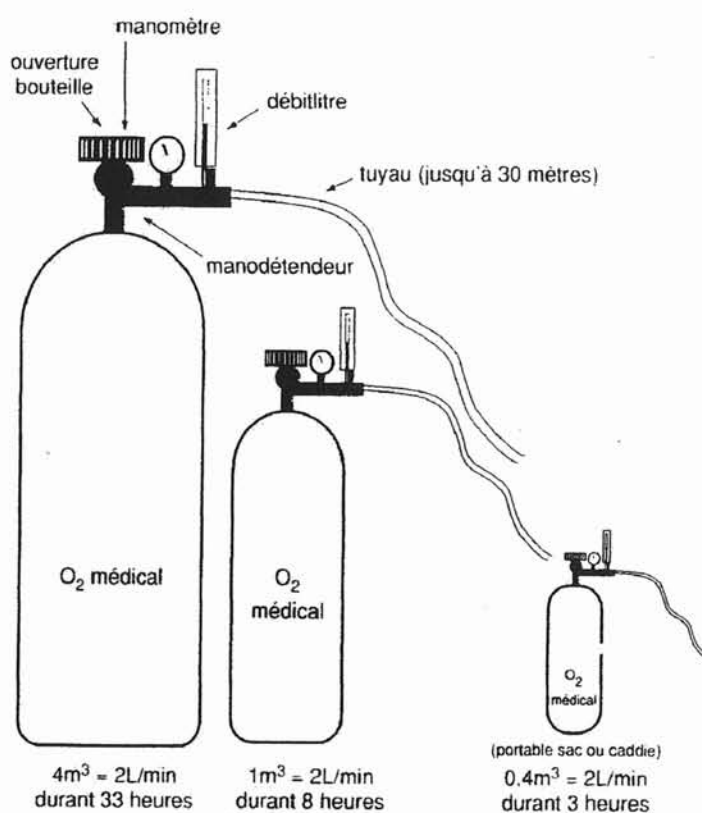


Fig. 2 – Schémas de bouteilles d'oxygène gazeux et de leur détendeur-débitlire (49)

Les bouteilles placées au domicile des patients ont des volumes relativement modestes, ce qui oblige ceux-ci à détenir plusieurs bouteilles de réserve, lourdes et encombrantes et à les faire changer souvent.

Les volumes, en France, les plus utilisés sont 0,4 , 1 et 3 m³, ce qui correspond à des poids respectifs de l'ordre de 3,3 , 9, 20 Kg pour des bouteilles pleines en alliage léger. Les plus petites bouteilles peuvent servir à la déambulation, portées dans un sac en bandoulière ou placées sur un chariot approprié. Le patient est autorisé à transporter dans une voiture, les bouteilles de 0,4 et 1 m³ sans aménagement particulier du véhicule.

22. OXYGENE LIQUIDE

L'oxygène peut être stockée en très grande quantité, sous forme liquide, à la température de - 183°C, sous faible pression (1,4 bars) et sous volume réduit, dans des récipients à doubles parois, séparées par du vide et des feuilles de matières isolantes.

1 litre d'oxygène liquide libère en se vaporisant environ 850 litres d'oxygène gazeux, à pression et à température ambiante.

L'oxygène est pur à 99,9 % et conforme à la Pharmacopée.

Pour une oxygénothérapie à domicile, le patient reçoit en général deux réservoirs:

- Une cuve, de forme cylindrique, munie de roulettes, qui reste au domicile du patient. Son volume varie de 10 à 65 litres, selon les modèles, pour des poids variant de 25 à 80 Kg. Les plus couramment utilisés sont les cuves de 32 et 42 litres d'oxygène liquide, permettant la libération de 17 à 55 m³ d'oxygène gazeux. Une jauge permet de savoir quel est le niveau de remplissage de la cuve et une valve de sécurité assure la mise à l'air rapide en cas de surpression. Un serpentin réchauffe l'oxygène vaporisé et un débitmètre permet d'adapter le débit en fonction de la prescription. La cuve est soit échangée, soit remplie périodiquement par le distributeur, une fois vide.
- Un réservoir portable, pour la déambulation, qui peut se porter en bandoulière ou être placé sur un chariot. Son volume varie de 0,5 à 1,2 litres d'oxygène liquide, ce qui représente entre 400 et 1000 litres d'oxygène gazeux, et peut assurer une autonomie de plusieurs heures selon le débit prescrit. Son poids varie de 2,2 à 4,5 Kg. Le patient le remplit lui-même à partir de la cuve.

Certains modèles de cuves permettent de fournir de l'oxygène jusqu'à des débits de 15 L / mn ; ceci dit, les débits supérieurs à 10 L / mn sont rarement prescrits et le phénomène de givre lié à l'utilisation de l'oxygène liquide impose de travailler en dessous de 10 L / mn.

La pression du gaz à la sortie étant trop faible, ce type de dispositif ne permet pas le branchement sur certains respirateurs ou nébuliseurs.

Les cuves et les récipients d'oxygène liquide sont des dispositifs médicaux, disposant d'une homologation européenne et contrôlés régulièrement. Le portable, s'il est présent, doit

être de même marque que la cuve, pour des raisons de connectique, même si une tendance à l'universalité apparaît.

L'établissement pharmaceutique fabricant certifie que l'oxygène liquide livré est bien conforme à son AMM. Il est interdit de mélanger dans une même cuve de l'oxygène liquide provenant de plusieurs établissements pharmaceutiques. Lors du remplissage des récipients, le numéro de lot de l'oxygène livré en vrac sera celui de la cuve qui assure le remplissage. Le remplissage ne se faisant jamais cuve totalement vide, le mélange de lots successifs nécessite d'observer un suivi attentif des procédures de transvasement de la part du pharmacien responsable et de garder la trace des précédentes livraisons. La législation impose de conserver pendant cinq ans les documents relatifs à un lot, après la fin de la dispensation du dit lot.

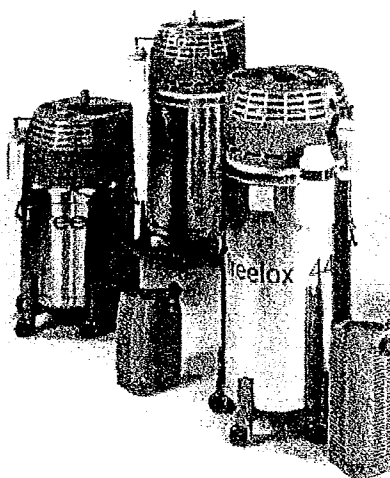


Fig. 3 - Cuves d'oxygène liquide et portables (49)

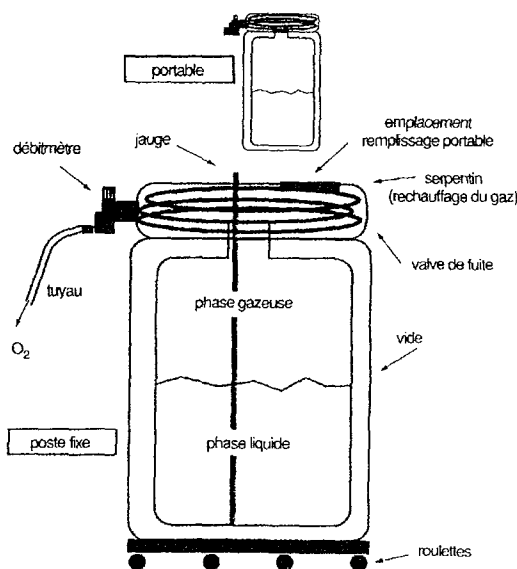


Fig. 4 - Schéma d'une cuve d'oxygène liquide et de son portable (49)

Les dispositifs mis au domicile des patients sont dispensés de l'étiquetage transport de matières dangereuses. Le transport du réservoir portable par le patient est autorisé aussi bien sur la voie publique, en voiture personnelle, que dans les autobus.

Les établissements qui assurent le remplacement ou le remplissage des cuves au domicile des patients doivent aménager leurs véhicules selon la réglementation. En fonction du poids total transporté, les contraintes sont différentes, la limite se situant à 1000 Kg.

A l'hôpital, l'oxygène des prises murales provient d'un grand évaporateur d'oxygène liquide. Le lot d'oxygène de la cuve doit être identifié et le pharmacien hospitalier doit vérifier, lors de toute modification du circuit de distribution, que l'oxygène délivré aux prises est bien conforme à l'AMM. La prise murale d'oxygène normalisée à trois crans est de couleur blanche ; la pression à la sortie est de 3,5 bars et elle permet le branchement d'un débitlitre ou du tuyau d'alimentation d'un respirateur.

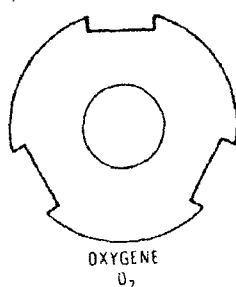


Fig. 5 - Prise murale d'oxygène dans les établissements hospitaliers (43)

23. AIR ENRICHI EN OXYGENE

Les concentrateurs sont des dispositifs médicaux capables de fournir de l'air suroxygéné. Un compresseur absorbe l'air ambiant, filtre les impuretés et retient l'azote sur un double tamis moléculaire constitué de zéolithe ou d'une résine équivalente. Les deux colonnes fonctionnent alternativement. Un débitmètre permet de régler le débit. Ce type d'appareil n'autorise guère des débits supérieurs à 5 L / mn.

Selon le débit souhaité et la performance de l'appareil, la teneur en oxygène du gaz formé est de l'ordre de 95 %. Les dispositifs possèdent tous aujourd'hui une alarme qui se déclenche si la concentration en oxygène est insuffisante. Il est indispensable de placer l'appareil dans une pièce sèche et bien ventilée.

Le concentrateur branché sur le courant électrique est utilisable après quelques secondes, mais produit son plein rendement en quelques minutes. Il s'agit d'un appareil sur roulettes qui peut facilement se déplacer d'une pièce à l'autre.

Le gaz suroxygéné qui sort d'un concentrateur n'a pas d'AMM ; il a un usage de médicament, mais il ne correspond pas à la définition de la Pharmacopée. Il est propre et sec.

Une révision périodique, tous les trois mois environ, par le distributeur, au domicile du patient, permet le contrôle du bon fonctionnement du concentrateur, le changement de certains filtres et l'analyse de la concentration en O₂ (FiO₂).

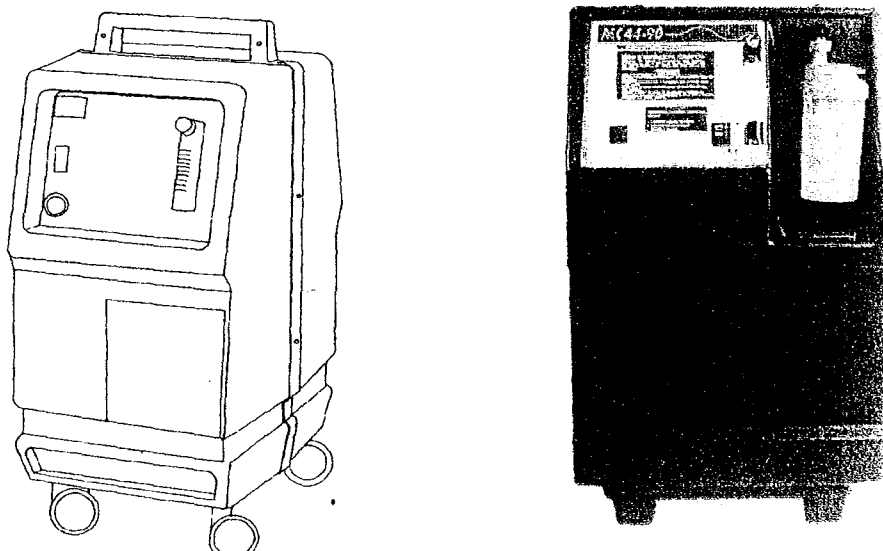


Fig. 6 – Concentrateur d'oxygène (7,49)

24. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES TROIS SOURCES D' OXYGENE

Techniquement, les trois sources sont utilisables à domicile. La liste des produits et prestations remboursables (LPPR) encadre la délivrance et le choix de la source en fonction de l'indication, du débit requis et de la durée du traitement (voir : « Prise en charge »).

- Oxygène gazeux :

L'oxygène gazeux est de moins en moins utilisé, en raison de la LPPR, qui ne l'envisage que pour une délivrance de courte durée. Les risques inhérents à tout gaz sous pression (risque d'explosion) existent par ailleurs. Les bouteilles sont lourdes et n'assurent qu'une autonomie réduite. La manipulation des robinets est parfois difficile pour des sujets âgés.

Il est prévu comme élément de secours en cas de panne de concentrateur. On trouve également des bouteilles d'oxygène gazeux dans les véhicules du SAMU, des pompiers, dans les ambulances et dans les postes de secours et cabinets médicaux.

Il peut être intéressant lorsque de très faibles débits sont requis. L'avantage principal de cette forme tient dans la bonne maîtrise de cette technique depuis des dizaines d'années et dans son coût relativement faible pour des utilisations de courte durée.

- Concentrateur :

Ce dispositif est très répandu et constitue la forme la plus économique pour l'utilisation à domicile. C'est une source permanente d'oxygène, sans aucun danger de stockage. Le transport dans le coffre d'une voiture, aisé et sans risques, permet au patient d'envisager des déplacements de courte durée.

L'électricité constitue l'inconvénient majeur de cette source d'oxygène. Elle ne permet pas la déambulation et les concentrateurs cessent de fonctionner en cas de panne de courant. Une bouteille d'oxygène gazeux doit être prévue en dépannage, le volume de cette bouteille n'étant pas précisé !

La structure dispensatrice qui a l'obligation de mettre à la disposition des patients une permanence téléphonique 24 H / 24 et 7 J / 7, doit intervenir dans les 12 H, en cas de panne.

Les concentrateurs conviennent parfaitement aux malades qui ont peu d'autonomie. Cependant, ils restent encore bruyants et encombrants. Mais il est possible de les placer dans une autre pièce, la LPPR accordant un tuyau de raccordement jusqu'à 30 mètres. Toutefois, en dehors du fait qu'une telle rallonge peut se couder ou être écrasée, le débit d'oxygène peut aussi être interrompu par la condensation de l'humidité produite par l'humidificateur ; cet incident peut être évité en branchant l'humidificateur entre l'extrémité distale de la rallonge et les lunettes.

- Oxygène liquide :

Le principal avantage de l'oxygène liquide réside dans la facilitation offerte pour la déambulation. Le patient peut en quelques minutes remplir lui-même le réservoir portable à partir de la cuve. Il n'y a pas de gaz sous pression, donc pas de danger d'explosion.

La capacité de stockage est grande pour un faible volume. En revanche, la déperdition d'oxygène est importante, même en l'absence de fonctionnement. C'est la source la plus coûteuse à mettre en oeuvre. Elle est réservée en priorité aux gros consommateurs ou aux malades souhaitant déambuler.

Par ailleurs, il est difficile d'envisager des déplacements de plusieurs jours ; le transport de la cuve n'est pas autorisé.

L'oxygène liquéfié est très froid et peut être à l'origine de brûlures en cas de mauvaises manipulations ; le patient doit être éduqué pour le remplissage du portable et savoir quelle conduite suivre en cas de givrage, provoquant le blocage du portable sur la cuve.

Tableau 1 - Avantages et inconvénients des 3 sources d'oxygène (49)

Source oxygène	coût élevé	adaptée à déambulation 1 heure/24	adaptée à déambulation 8h/24	départ week end	gêne par le bruit	danger incendie & explosion	danger en cas panne électrique
gazeux	+++	++	+	+	-	++++	-
liquide	++++	++	++++	-	-	++	-
concentrateur	+	-	-	+++	++	+/-	++

25. LES CAISSONS HYPERBARES (28-34-48)

Les caissons ou chambres hyperbares sont des enceintes étanches et résistantes, à l'intérieur desquelles on peut faire varier la pression ambiante au-dessus de 1 ATA dans un but thérapeutique.

Les caissons peuvent être monoplace ou multiplace.

L'effort a porté au cours des dernières décennies sur la sécurité et la fiabilité des installations. Les règles et les contraintes imposées aux constructeurs et aux utilisateurs sont sévères et précises en ce qui concerne le risque incendie. Une harmonisation européenne est en cours de réalisation.

251. CAISSON MULTIPLACE

Il comporte soit des banquettes avec places assises, soit des emplacements pour brancards pour les malades alités, soit le plus souvent les deux, grâce à un système de conversion entre les deux formules. L'existence d'un sas attenant permet l'intervention de l'équipe soignante et l'apport de matériel médical. On peut y continuer les soins : perfusions, monitoring, assistance ventilatoire...

L'éventail du champ d'application de la médecine hyperbare s'étant considérablement élargi, on a cherché à améliorer la fonctionnalité des installations. Il est difficile de traiter simultanément, dans le même caisson, un patient en état critique et un patient ambulatoire qui poursuit un traitement de cicatrisation. Aussi, aujourd'hui rencontre-t-on différents caissons articulés autour d'un même sas.

Ce caisson est mis en pression à l'air comprimé uniquement, mais les patients peuvent y respirer de l'O₂ pur ou des mélanges suroxygénés par l'intermédiaire d'un masque avec ballon de réserve ou d'un respirateur et d'un déverseur, qui rejette à l'extérieur de la chambre, les gaz expirés, de façon à limiter les risques d'incendie ou d'explosion. Le taux d'oxygène dans la chambre hyperbare, ne doit pas dépasser le taux limite imposé actuellement par la réglementation, qui est de 25 %. L'approvisionnement en oxygène se fait par branchement sur le réseau de l'établissement hospitalier.

La durée habituelle des séances est de 1 H, dont 45 mn de palier de compression à 2,7 ATA en respirant, au masque, de l'O₂ pur ou un mélange gazeux. Des séances à 2 ou 2,5 ATA sont parfois pratiquées, comportant alors 90 mn ou 1 heure de palier de compression.

On peut atteindre au maximum la pression de 6 ATA lors d'incursions brèves dans le traitement des accidents de surpression pulmonaire ou d'embolies gazeuses.

La durée maximale d'une séance est de 7 heures selon la table de décompression utilisée en cas d'accident de plongée.

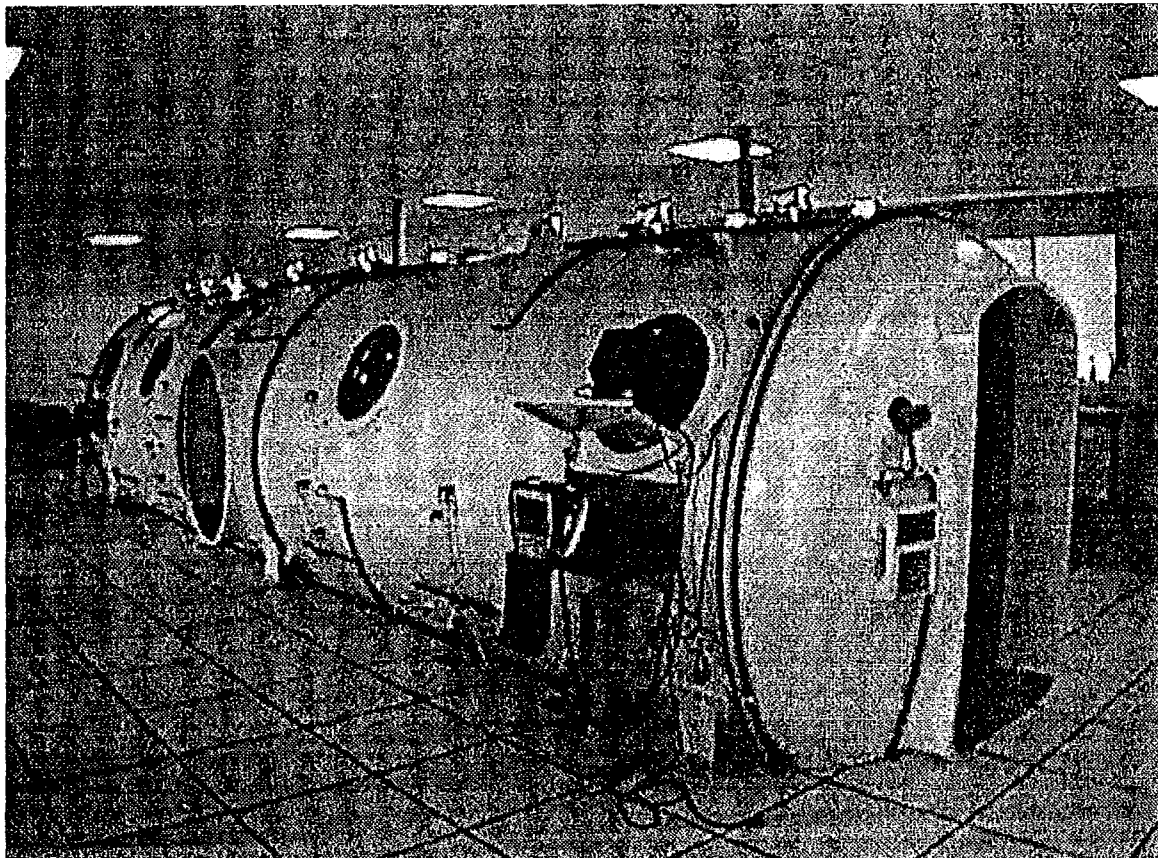


Fig. 7 – Installation hyperbare du centre hospitalier de Papeete, comprenant deux chambres multiplaces reliées par un sas intermédiaire (48)

252. CAISSON MONOPLACE

Il est approvisionné en O_2 pur ; cela permet un rendement maximum d'apport en oxygène dans les tissus.

La séance dure une heure au maximum et la pression maximale autorisée est de 2,7 ATA ; ces limites sont imposées par la toxicité de l' O_2 par effet Paul BERT.

Ce type de caisson ne permet pas l'intervention de personnel soignant.

L'inconvénient majeur est le risque d'incendie et d'explosion accru et l'impossibilité d'un accès immédiat pour des soins d'urgence. A l'intérieur du caisson, les corps gras (pansements gras, cosmétiques...) sont proscrits, de même que les vêtements synthétiques ou en laine, qui sont susceptibles de produire des étincelles par phénomène électrostatique. Compte tenu des risques importants, ce type de caisson n'est plus guère utilisé aujourd'hui en France en milieu hospitalier ; il reste cependant bien adapté comme moyen de premier secours pour le transport en pression, de patients, principalement accidentés de plongée, vers un centre de thérapie hyperbare.

253. AIR DE COMPRESSION

A partir du moment où est envisagé une utilisation soutenue de la chambre hyperbare, il faut prévoir une station de compression d'air. Celle-ci devra être installée dans un endroit où l'air environnant n'est pas pollué et l'air comprimé sera filtré pour éliminer les impuretés puis séché.

254. DEROULEMENT D' UNE SEANCE

Une séance d'oxygénothérapie hyperbare comprend trois phases : une phase de compression lente (1 à 1,5 m/mn), une phase de palier où le patient respire de l'oxygène pur, une phase de décompression, lente également. La pression et le temps de palier varient en fonction des indications. En règle générale, pour éviter une éventuelle hyperoxie, la durée de l'administration d'oxygène n'excède pas 90 mn en palier, à une pression maximale de 3 ATA.

Une surveillance permanente est nécessaire pendant toute la séance. L'accélération du rythme cardiaque est un signe d'hyperoxie aiguë et commande d'interrompre transitoirement l'inhalation d'oxygène.

Toute mise à pression supérieure à la pression atmosphérique constitue une situation potentiellement à risque, à la fois pour les patients qui respirent l'oxygène en hyperbarie et pour le personnel soignant soumis aux variations de pression lorsqu'il accompagne les malades pendant les séances.

Un intervalle libre de 4 heures minimum doit être respecté entre deux séances en caisson hyperbare.

3. MATERIEL ASSOCIE (7-9-15-20-25-26-37-38-39-40-43-49)

31. MATERIEL DE DISPENSATION

Il existe divers types de raccordement du patient à la source d'oxygène ; le choix dépend de la tolérance et du confort du malade. Les différents dispositifs peuvent apporter, pour un même débit d'O₂ et une même ventilation, des fractions inspirées d'O₂ (FiO₂) très différentes.

311. LUNETTES NASALES

C'est le système le plus utilisé pour l'oxygénothérapie à domicile. Elles sont d'un emploi facile par les patients qui peuvent les mettre et les retirer aisément.

Les lunettes sont constituées de deux embouts narinaires fixés sur un même tuyau, relié à la source d'oxygène. Il y a le choix entre deux systèmes de fixation : les lunettes avec branches, semblables à des lunettes optiques, et les lunettes avec coulant. Plusieurs modèles d'embouts narinaires existent, se différenciant par leur taille, leur forme, plus ou moins évasée, ou leur matière.

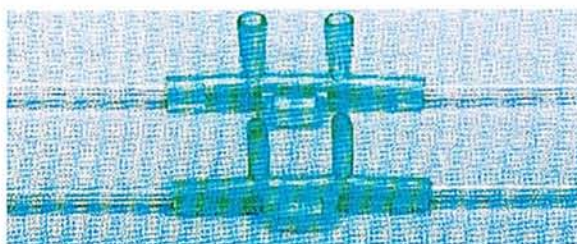


Fig. 8 – Deux types de lunettes nasales (9)



Les lunettes sont idéales pour de faibles débits, de l'ordre de 2 à 4 L / mn. La FiO_2 réellement inhalée par le patient est très variable (entre 20 et 40%), selon le débit et la ventilation du sujet. L'oxygène délivré pendant l'expiration est entièrement perdu.

Elles ne gênent ni la parole, ni la prise alimentaire. Par contre, la facilité à les enlever peut être un inconvénient dans le cadre d'une oxygénothérapie devant être la plus suivie possible. Le patient aura tendance à les retirer facilement, lors des nombreux gestes quotidiens, et la nuit, période vulnérable, elles peuvent être rendues inefficaces par suite de mouvements involontaires ou de respiration par la bouche.

Chez le nourrisson, on peut réaliser une fente dans le tuyau sous le nez, évitant d'avoir des extrémités qui pénètrent dans les narines ; la fixation est assurée par deux sparadraps hypoallergéniques placés de part et d'autre.

312. SONDES NASALES

Les sondes nasales (40 cm environ) sont enfoncées jusqu'au pharynx. La longueur de la sonde à introduire est égale à la distance du nez à la partie antérieure de l'oreille du patient. La technique de pose doit être rigoureuse de façon à positionner l'extrémité au-delà des fosses nasales mais sans dépasser le cavum. Pour cette raison, elles sont principalement utilisées en milieu hospitalier et sont le mode d'administration d'oxygène le plus fréquent au cours des assistances ventilatoires d'urgence. Elles assurent une FiO_2 plus importante qu'avec les lunettes (de l'ordre de 40% environ). Il est conseillé de les changer tous les jours afin d'éviter les infections.

313. MASQUES

On y a recours lorsque le patient ne supporte ni les lunettes, ni la sonde et dans certaines hypoxémies majeures. Les masques permettent l'inhalation à la fois par le nez et la bouche et sont munis de trous pour l'expiration. Ils sont en PVC et peuvent être irritants pour la peau. Il se produit à l'intérieur du masque une rétention de CO_2 , qui majore l'espace-mort anatomique et limite son emploi chez les patients hypercapniques.

Les masques sont parfois munis d'une bague appelée bague de Venturi, calibrée pour une certaine FiO_2 ; l'apport en oxygène est alors plus précis et stable (pouvant atteindre 60%).

En médecine d'urgence, on utilise des masques équipés d'un ballon de réserve, permettant d'atteindre des FiO_2 proche de 100 %. Il est indispensable de laisser la poche se gonfler avant de positionner le masque sur le patient. Ce type de masque, dit à haute concentration, est utilisé lors des détresses ventilatoires avec hypoxémie intense, lorsqu'une ventilation artificielle n'est pas nécessaire.

314. CLOCHES DE HOOD ET TENTES A OXYGENE

Les cloches sont des bulles en Plexiglas réservées à la pédiatrie. Une ventilation à l'intérieur de l'enceinte est nécessaire.

Les tentes se placent autour du lit et l'enveloppent en totalité. Elles ne sont plus guère utilisées.

315. CATHETER TRANSTRACHEAL

Le cathéter transtrachéal est un petit tuyau souple introduit entre les premiers anneaux trachéaux. Permettant d'administrer l'oxygène directement dans la trachée, il assure une correction de l'hypoxémie de bien meilleure qualité qu'avec les lunettes, tout en diminuant le débit de moitié. L'enrichissement en oxygène de l'espace-mort anatomique en fin de phase expiratoire explique en grande partie l'efficacité de cette méthode. La consommation d'oxygène est diminuée d'environ 45%.

La pose du cathéter, faisant appel à une technique invasive (micro-trachéotomie), sera réalisé à l'hôpital, sous anesthésie locale. Il est réservé à des malades chroniques ayant besoin d'une oxygénothérapie à haut débit et 24 heures sur 24. Il n'a pas de place en urgence, ni en pédiatrie.

Le cathéter étant un tuyau à section très fine, il peut se boucher facilement ; aussi un humidificateur est-il toujours nécessaire pour éviter les obstructions. Le cathéter demande des soins réguliers (irrigation avec du sérum physiologique plusieurs fois par jour) et doit être changé souvent.

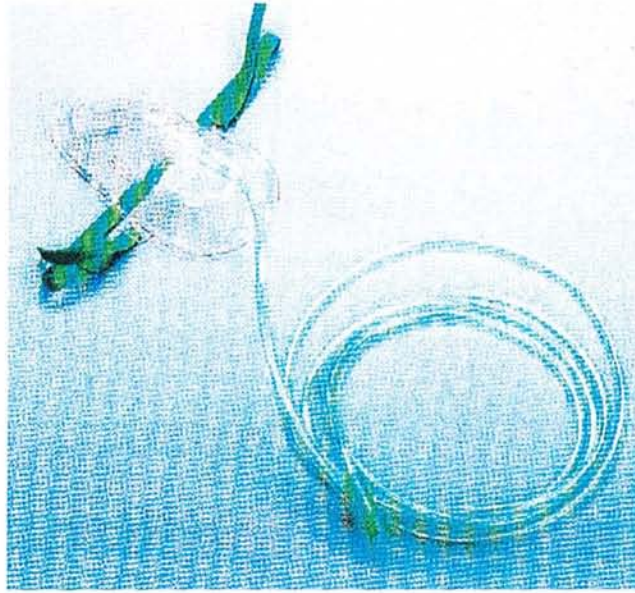


Fig. 9 – Masque à oxygène moyenne concentration (9)



Fig. 10 – Masque avec buses Venturi (9)

316. CANULE DE TRACHEOTOMIE

La trachéotomie est une ouverture faite dans la trachée, au niveau du cou, dans laquelle on place une canule sur laquelle peut être branché un respirateur. Le recours à la trachéotomie concerne essentiellement des patients ventilés la nuit et placés sous O₂ le jour.

La trachéotomie est le plus souvent pratiquée au cours d'un épisode aigu et maintenue à domicile selon l'autonomie du patient. Dans les pathologies chroniques, compte tenu de son caractère invasif et de ses inconvénients, elle n'est envisagée qu'après échec de la ventilation nasale.

Comme pour le cathéter, la canule doit être changée régulièrement et demande des soins quotidiens. L'usage d'un humidificateur chauffant est obligatoire.

32. MATERIEL ANNEXE

321. TUYAU DE RACCORDEMENT

Ce tuyau est nécessaire à tous les appareils de dispensation. En PVC souple, il doit répondre aux normes CE et permettre une certaine autonomie de déplacement. Pour que l'oxygénation reste efficace, il est préférable qu'il n'excède pas 15 mètres.

322. SYSTEMES ECONOMISEURS

L'économie des sources disponibles n'est vraiment intéressante que lors des déplacements avec une source d'oxygène gazeuse et à un moindre degré, avec les réservoirs portables d'oxygène liquide.

3221. Valve économiseuse

Le principe de la valve économiseuse est de ne délivrer l'oxygène que pendant l'inspiration et ainsi de limiter la consommation, théoriquement de l'ordre de 35 %. La détection de l'inspiration est indispensable. Toutes les valves, actuellement, détectent la dépression inspiratoire transmise à travers la lunette. Elles fonctionnent sur le secteur ou à l'aide d'une batterie. Ces appareils, indépendants ou intégrés dans les dispositifs, demandent une maintenance suivie et restent pour l'instant onéreux.

3222. Lunettes avec réservoir

Un système de réservoir qui se remplit d'oxygène pendant l'expiration, puis est inspiré au début de l'inspiration suivante, est un moyen de limiter la consommation. Le réservoir peut être situé au niveau de la lunette, mais il a l'inconvénient d'être visible, ou, pendant sur la poitrine comme une médaille, dissimulé sous les vêtements. En pratique, malgré sa simplicité ce dispositif est peu utilisé.

33. HUMIDIFICATEURS

L'oxygène médical est un gaz sec qui peut irriter les muqueuses ; son humidification semble nécessaire pour des débits supérieurs à 2 L / mn ou des durées d'utilisations journalières supérieures à 12 H.

On utilise un humidificateur ou barboteur qui contient de l'eau destinée à enrichir l'oxygène en humidité. Il s'agit d'un récipient en plastique, dont le couvercle vient s'adapter sur le manodétendeur de la bouteille d'oxygène ou sur le tuyau de sortie du gaz de la cuve ou du concentrateur.

Son utilisation est contestée par certains médecins qui la juge inutile et présentant un risque de prolifération microbienne, l'humidification se faisant naturellement lors du passage par les voies nasales.

Il existe, par ailleurs des dispositifs de conception totalement différente assurant le rôle d'humidificateur chauffant, qui reproduisent la fonction du nez, réchauffement de l'air et saturation en vapeur d'eau. Ces humidificateurs sont indispensables lors de l'administration d'oxygène au moyen d'un cathéter trans-trachéal ou d'une trachéotomie ou si une ventilation artificielle est associée.

34. DISPOSITIFS MEDICAUX ASSOCIES A L' OXYGENOTHERAPIE

341. RESPIRATEURS : L' ASSISTANCE VENTILATOIRE

L'assistance ventilatoire mécanique est une technique utilisée pour assurer la ventilation d'un malade, dont le soufflet thoracique est défaillant.

Plusieurs moyens thérapeutiques existent pour prendre en charge toute ou partie de la ventilation du patient, allant de l'assistance respiratoire totale à un support de pression.

3411. Ventilation en pression positive intermittente (VPPI)

Elle a pu apparaître comme une alternative à l'oxygénothérapie ; ce n'est plus le cas aujourd'hui, ou les deux techniques sont le plus souvent associées. Si la teneur en oxygène de

l'air ambiant insufflé est insuffisante pour normaliser la pression artérielle en O₂ du patient, une source d'O₂ est alors branchée sur le respirateur. L'oxygène n'est délivré que pendant la phase inspiratoire.

Il est parfois nécessaire d'avoir recours à l'intubation ou la trachéotomie, techniques invasives réalisées en milieu hospitalier, le plus souvent en urgence. En dehors de ces cas, le raccordement du patient au respirateur se fait plus simplement par l'intermédiaire d'un masque facial ou plus rarement d'un embout buccal.

Les respirateurs sont aujourd'hui simples, fiables et portatifs.

Ils sont de deux types, soit volumétriques, délivrant un volume défini, soit barométriques, administrant une pression définie. Certains combinent les deux fonctions.

Les respirateurs volumétriques sont les plus utilisés pour la ventilation à domicile (VAD). Les respirateurs barométriques le sont de plus en plus aujourd'hui, surtout depuis l'introduction de la ventilation non invasive par voie nasale. Ils présentent l'avantage d'être plus faciles à cycler avec la ventilation spontanée du patient.

La ventilation à domicile peut être utilisée de façon continue ou de façon discontinue, le plus souvent durant la nuit.

Dans certains cas, on utilisera un appareil pouvant se régler sur deux niveaux de pression constants, l'un pour l'inspiration, l'autre pour l'expiration ; celui-ci est appelé « bi-level » ou biPAP.

3412. Pression Positive Continue (PPC)

La PPC ou CPAP, en anglais « continuous positive airway pressure », est un système permettant de maintenir au cours de tout le cycle ventilatoire une pression positive dans les voies aériennes, leur évitant ainsi de se collaber. Elle est le traitement de choix des patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil (SAS). Elle consiste à délivrer de l'air comprimé à une pression positive faible et continue, par l'intermédiaire d'un masque nasal ou naso-buccal que le patient porte la nuit. Certains appareils permettent le branchement d'un tuyau délivrant de l'oxygène.

3413. Ventilation par oscillation à haute fréquence (VOHF)

La ventilation à haute fréquence mobilise de très faibles volumes courants, souvent inférieurs à l'espace-mort anatomique. Il s'agit de vibrateurs qui mettent en oscillation (de faible amplitude) un débit continu de gaz. Celui-ci contribue à l'établissement d'une pression positive constante qui présente l'avantage d'abaisser considérablement le risque de barotraumatisme que provoque la pression positive intermittente. Cette technique est particulièrement utilisée chez le nouveau-né atteint de détresse respiratoire.

342. GENERATEURS D'AEROSOL

L'oxygène peut également être utilisé, comme source d'alimentation de la cuve de nébulisation des aérosols non ultrasoniques et permettre l'administration de certains médicaments.

Il s'agit le plus souvent d'une pratique hospitalière qui par commodité consiste à utiliser l'oxygène des prises murales.

Certains médicaments, comme la Ventoline® pour nébuliseur (réserve hospitalière), comportent dans leurs notices l'indication d'une utilisation associée et simultanée. Après interrogation du laboratoire, aucune justification d'une utilisation simultanée n'a pu nous être fournie. Divers pneumologues contestent également l'avantage de cette association simultanée.

L'intérêt de cette association semble plus technique que thérapeutique et, transposée au domicile, présente parfois des difficultés de mise en œuvre, car l'oxygène doit être propulsé à un débit de 6 à 8 L / mn. De même, elle nécessite une prescription particulière avec prise en charge non explicitement prévue.

4. UTILISATION DE L' OXYGENE (7-10-32-47)

L'utilisation de l'oxygène impose le respect de certaines règles de sécurité et sa mise en œuvre nécessite quelques précautions.

41. REGLES DE SECURITE :

L'oxygène est un gaz comburant. Il n'est pas spontanément inflammable, mais participe au triangle du feu. La simple arrivée d'oxygène sous pression dégage une chaleur suffisante pour être le point de départ d'une inflammation. Une ambiance suroxygénée représente un danger, qui devient extrême en oxygène pur. Les corps ne brûlent pas dans une ambiance atmosphérique à 21 % d'O₂, mais à partir de 25 %, la plupart des matériaux sont consumés (bois, papier, caoutchouc). Les corps gras ont une susceptibilité spécifique entraînant une combustion quasi spontanée en atmosphère enrichie en O₂.

Pour éviter tout incident, il est impératif de respecter les consignes suivantes :

- **NE PAS APPROCHER DE FLAMMES, NI D'ETINCELLES** : ne pas placer la source d'oxygène près d'une source excessive de chaleur ou d'un foyer incandescent (cuisinière, cheminée, chauffe-eau), ni à proximité d'appareils électriques (étincelles) et éloigner les matières facilement inflammables (solvants, alcool, essence, bombes aérosols...). Il faut savoir que l'oxygène pénètre bien dans les vêtements et le bois. Il faut donc éviter les fortes concentrations d'oxygène en plaçant la source dans une pièce bien aérée. Si

les vêtements sont saturés en oxygène, il faut s'éloigner de tout ce qui peut constituer un risque d'inflammation et retirer ses vêtements.

- **NE PAS GRAISSER** : cela signifie qu'il ne faut jamais nettoyer les appareils ou dispositifs de dispensation de l'oxygène avec des produits combustibles et spécialement des corps gras ; de même, il ne faut pas chercher à graisser les mano-détendeurs, les robinets, les joints ou les soupapes, ni manipuler le matériel avec des mains grasses ; il ne faut pas enduire de corps gras le visage des patients (vaseline, pommades...).
- **CAS PARTICULIER DU TABAC** : La consommation de tabac est médicalement incohérente avec un traitement sous oxygénothérapie. En terme de sécurité, le danger ne vient pas de la fumée mais de la flamme apportée à proximité du patient ou du point de combustion oscillant entre 400 et 800 °C selon les sources. Il convient donc d'inciter les fumeurs à arrêter leur consommation, ce qui est d'ailleurs recommandé dans les BPDO, dans le cadre de la lutte contre le tabagisme.

Ces recommandations sont à rappeler en permanence aux utilisateurs et il est du devoir du pharmacien responsable de s'assurer que ceux-ci ont bien pris connaissance des dangers potentiels liés à chaque source d'oxygène et de la conduite à tenir en cas d'incident.

42. MODALITES DE MANIPULATIONS :

En plus des consignes de sécurité, certaines règles d'utilisation sont à respecter.

421. BOUTEILLES D' OXYGENE :

Les bouteilles d'oxygène médical sont réservées exclusivement à l'usage thérapeutique. Il ne faut utiliser que du matériel spécifique et il est toujours recommandé de vérifier le bon état du matériel avant son utilisation. Le système de garantie d'inviolabilité, normalement présent sur chaque bouteille livrée, doit être intact.

Les bouteilles sont lourdes et relativement instables. Il convient de bien les arrimer ou les caler, lors de leur stockage, de leur livraison ou de leur utilisation, afin d'éviter toute chute intempestive.

Il faut toujours bien ventiler le lieu d'utilisation, principalement en cas d'exiguïté des locaux. En voiture, il est recommandé de laisser une fenêtre entrouverte.

Il faut ouvrir très progressivement le robinet, sans forcer ni l'ouvrir en butée. Il ne faut jamais soulever une bouteille par son robinet.

Avant le branchement du manodétendeur sur le robinet de la bouteille, il est recommandé de purger le raccord de sortie pendant une fraction de seconde pour éliminer toute impureté éventuellement présente. Pour cela, il faut se placer en retrait derrière la bouteille et orienter la

sortie d'oxygène vers une zone inerte. On ne doit jamais exposer le patient au flux gazeux. De même pour la mise en place du manodétendeur, il est préférable de se tenir coté opposé à celui-ci.

Le manodétendeur utilisé doit pouvoir admettre une pression au moins égale à 1,5 fois la pression maximale de service de la bouteille (200 bars). Il n'est pas nécessaire de forcer sur la bague du manodétendeur pour l'introduire dans le robinet de la bouteille. Aucun outil de serrage n'est utile. L'utilisation d'une pince risque de détériorer la bague et le joint. Le joint doit être en état. Il ne faut utiliser que des joints prévus, dont la composition est compatible avec l'oxygène.

Le manodétendeur étant fixé, l'ouverture progressive du robinet de la bouteille fait monter la pression instantanément et le cadran du manomètre affiche, pour une bouteille pleine, une pression comprise entre 195 et 205 bars, en fonction de la température.

Il ne faut utiliser que des flexibles de raccordement spécifiques de l'oxygène.

Après utilisation, il faut toujours commencer par fermer le robinet de la bouteille et laisser la pression chuter dans le manodétendeur, avant de fermer celui-ci à son tour.

Il n'est pas autorisé de transvaser de l'oxygène d'une bouteille à l'autre.

Les bouteilles vides doivent être conservées « robinet fermé » pour éviter toute corrosion en présence d'humidité. Il ne faut pas remettre la bague de sécurité sur le robinet, ceci pourrait créer une confusion avec une bouteille pleine.

422. EVAPORATEURS ET RECIPIENTS CRYOGENIQUES :

Il est recommandé d'effectuer toute manipulation sur des récipients d'oxygène liquide en portant des gants propres adaptés à cet usage, et des lunettes de protection.

Il faut éviter de toucher les parties froides ou givrées des récipients, en particulier lors du remplissage du portable. En cas de projections sur les yeux, il faut rincer à grande eau et en cas de contact avec la peau, réchauffer doucement les parties gelées sans frotter et dans tous les cas appeler un médecin.

Le remplissage du portable doit se faire dans des conditions propices à une bonne manipulation : dans une pièce bien aérée, sur un sol carrelé ou cimenté et en restant à proximité du matériel pour intervenir immédiatement si besoin. Il est d'autre part nécessaire de vérifier que les connecteurs de remplissage sont bien propres et secs ; toute trace d'humidité doit être enlevée, le givre formé pouvant provoquer le blocage du portable sur la cuve. Le remplissage demande une à trois minutes, et pendant celui-ci, il est conseillé d'appuyer légèrement sur l'appareil afin d'en assurer la stabilité et la position correcte. En cas de fuite d'oxygène liquide au moment du désengagement de l'appareil portable, il faut remettre l'appareil en place et recommencer la manœuvre, afin de briser les cristaux de glace formés.

L'oxygène liquide connaît une déperdition non négligeable, même en l'absence d'utilisation. Pour éviter une forte concentration d'oxygène, il est donc impératif de placer le

matériel dans une pièce bien aérée et de toujours maintenir les appareils en position verticale afin d'éviter toute fuite.

Il ne faut utiliser que des flexibles spécifiques de l'oxygène.

423. CONCENTRATEURS D' OXYGENE :

Un espace libre d'environ 20 cm autour de l'appareil est nécessaire pour assurer une circulation aisée de l'air. Comme pour les sources précédentes, le concentrateur doit être placé dans une pièce bien aérée. Il ne faut pas le faire fonctionner dans un endroit humide (salle de bain, cuisine).

D'autre part, il convient de ne pas utiliser de téléphones portables à proximité du concentrateur, qui pourrait interférer et perturber les équipements électroniques qu'il renferme.

Lorsque l'appareil est placé dans une autre pièce, le tuyau de raccordement peut constituer un pont thermique et être obstrué par la condensation de l'humidité produite par l'humidificateur ; pour y remédier, on peut soit placer l'humidificateur à l'extrémité du tuyau de raccordement à l'aide d'un support, soit utiliser un tuyau à bulles, qui permet à l'eau condensée de stagner, sans obstruer le tuyau.

424. HUMIDIFICATEURS :

Dans tous les cas, il faut bien visser l'humidificateur à la source d'oxygène et s'assurer que le couvercle est bien vissé pour éviter toute fuite.

L'eau de l'humidificateur ne doit pas être calcaire ; l'eau minérale n'est pas recommandée, il est préférable d'utiliser de l'eau déminéralisée.

Il est conseillé de vider et rincer, chaque jour, le récipient de l'humidificateur et de ne pas dépasser le niveau maximum de remplissage.

Périodiquement, le matériel sera plongé dans une solution désinfectante, non savonneuse, rincé puis séché. On procédera de même pour les lunettes.

5 - PRISE EN CHARGE A DOMICILE (31-41-49)

51. OXYGENOTHERAPIE A LONG TERME (OLT)

Les indications et les règles de prescription d'une OLT font l'objet d'une recommandation médicale opposable (voir annexe 2).

La procédure d'appareillage s'effectue après accord et coordination entre les diverses parties concernées (patient et sa famille, médecin traitant et spécialistes, organismes sociaux, structures dispensatrices). La prise en charge s'effectue à l'acte.

La liste des produits et prestations remboursables (LPPR) établit les conditions générales d'attribution de l'OLT. Il existe deux forfaits hebdomadaires (voir annexe 3) :

- le forfait 1, pour une OLT en poste fixe par concentrateur concerne les patients qui déambulent moins d'une heure par jour ;
- le forfait 2, pour une OLT par oxygène liquide, est attribué aux patients qui déambulent plus d'une heure par jour ou aux patients recevant une oxygénothérapie intensive qui nécessite un débit supérieure à 5L / mn .

La prise en charge est assurée après entente préalable de l'organisme social. La demande est faite par le médecin prescripteur ou l'organisme dispensateur, lors de la première prescription et une fois par an, lors des renouvellements, à l'aide d'un imprimé spécifique (voir annexe 4). Celui-ci requiert une prescription précise, comportant le diagnostic de l'affection en cause, les résultats d'un bilan récent et le détail de l'appareillage. Précisons toutefois qu'à ce jour, l'oxygène n'est pas un médicament listé. Le Bulletin Officiel 2000 / 12 Bis instituant les BPDO mentionne également la nécessité d'une prescription dans le cas d'une dispensation à domicile (glossaire à « dispensation »).

La LPPR prévoit la fourniture du matériel associé (tuyau d'administration de 3 à 30 m, lunettes : deux unités par mois, autre dispositif de dispensation si nécessaire, humidificateur éventuel). Elle répertorie également l'ensemble des prestations techniques (livraison, mise à disposition, maintenance, désinfection, astreinte téléphonique), administratives et générales (éducation, conseil, visites à domicile et coordination du traitement tous les deux à quatre mois, gestion de la continuité des prestations, en cas de changement temporaire de résidence du patient).

Le bilan est réalisé en ambulatoire, dans le cadre d'une consultation spécialisée ou d'une structure d'hôpital de jour. L'exploration nocturne, selon le caractère de complexité souhaité, pourra être effectué au domicile par oxymétrie ou au cours d'une brève hospitalisation.

La surveillance est avant tout clinique, bimensuelle au début, assurée par le médecin traitant. Il convient de s'assurer de l'absence de surinfection bronchique ou d'insuffisance cardiaque droite. Les céphalées matinales, fréquentes au début de l'OLT, s'amendent par la suite en quelques semaines. Celles-ci peuvent aussi correspondre à des poussées hypercapniques ou à des apnées du sommeil. Il faut vérifier la bonne observance du traitement et les taux de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2), mesurée par oxymétrie, en air et sous oxygène.

La surveillance spécialisée dépend du degré de gravité de l'insuffisance respiratoire chronique et de sa stabilité. Elle peut être rapidement espacée avec une fréquence de 3 à 6 mois. L'essentiel du suivi consiste en la confrontation des données cliniques et paracliniques et des indices technologiques émanant des structures dispensatrices. En état stable, les gaz du sang en air et sous oxygène seront contrôlés deux fois par an, ainsi que l'hématocrite (NFS) ; un rythme annuel est suffisant pour l'électrocardiogramme et les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR). Mais si l'état clinique du patient se détériore et si une dégradation de la SaO_2 en air ambiant est constatée entre deux contrôles, une surveillance plus rapprochée est justifiée.

La surveillance technologique est indispensable. Outre la maintenance des appareils, elle permet de contrôler l'observance du traitement, grâce aux compteurs équipant les concentrateurs et pour les sources gazeuses et liquides, par recoupements entre les relevés de consommation. Il est d'autre part nécessaire de rappeler au patient et à son entourage les consignes de sécurité imposées par l'utilisation de l'oxygène. La télésurveillance des concentrateurs est technologiquement opérationnelle ; elle est actuellement en cours d'évaluation.

52. OXYGENOTHERAPIE A COURT TERME (OCT)

La LPPR prévoit la prescription de l'OCT dans trois cas :

- pour des patients présentant une insuffisance respiratoire à l'issue d'une décompensation aiguë, en attendant le retour à la stabilité ou l'éventuel passage à une OLT,
- au cours d'épisodes instables et transitoires d'une maladie pulmonaire ou cardiaque (bronchopneumopathies chroniques obstructives, insuffisance cardiaque, asthme aigu grave),
- chez les malades atteints de néoplasies évoluées (cancers en phase terminale).

Elle est prescrite pour une durée d'un mois, renouvelable deux fois et ne nécessite aucune entente préalable. La source utilisée est soit gazeuse, soit au moyen d'un concentrateur.

Signalons à ce sujet, que dans le cadre des prestations extralégales (hors AMM), pour les algies faciales par exemple, les caisses d'assurance maladie n'ont pas refusé à ce jour le remboursement aux patients.

53. VENTILATION ASSISTEE A DOMICILE (VAD)

La prescription d'une VAD doit se conformer à la LPPR et la demande d'entente préalable se fait au moyen du même imprimé que l'OLT. La prise en charge est assurée sur la base de quatre forfaits hebdomadaires.

L'installation d'une assistance ventilatoire à domicile impose la réalisation de réglages et d'adaptation sous contrôle médical. Ces réglages sont effectués au cours d'une hospitalisation de quelques jours permettant au patient et à son entourage de se familiariser avec l'appareillage.

DEUXIEME PARTIE
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RESPIRATION

DEUXIEME PARTIE :

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RESPIRATION

La respiration a pour but de fournir aux cellules de l'organisme l'oxygène dont elles ont besoin et de les débarrasser du dioxyde de carbone produit au cours de leur activité. La respiration est l'échange de gaz entre l'atmosphère, le sang et les cellules. Deux systèmes interviennent pour assurer ces fonctions : le système ventilatoire et le système cardiovasculaire.

1. RAPPELS ANATOMIQUES (15-24-36-42)

L'appareil respiratoire comprend les voies aériennes extra- et intra-pulmonaires, le tissu pulmonaire proprement dit, la plèvre, ainsi que les différentes structures qui forment la cage thoracique.

- Les voies aériennes

Les voies aériennes débutent avec les fosses nasales, où l'air inspiré s'échauffe et s'humidifie. Puis se succèdent le pharynx, carrefour des voies digestive et pulmonaire, le larynx, siège des cordes vocales, la trachée qui se divise en deux grosses bronches pénétrant chacune dans un poumon.

- Les poumons

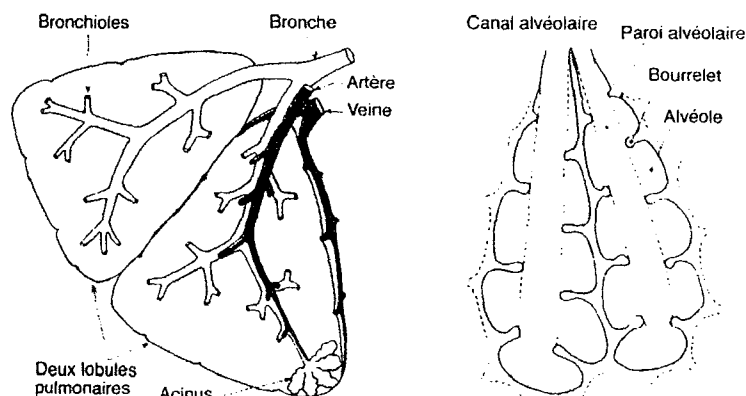


Fig. 11 – Structure du poumon (36)

Les poumons situés dans la cavité thoracique sont des organes spongieux et élastiques parfaitement adaptés aux échanges gazeux. A l'intérieur de chaque poumon, la bronche primitive se divise un grand nombre de fois en ramifications de plus en plus fines et nombreuses, chacune aboutissant à une unité morphologique pyramidale appelée lobule pulmonaire. La bronche intra-lobulaire, à son tour, se ramifie en bronchioles qui se terminent chacune par un canal entouré d'alvéoles arrondis disposés en grappes, le sac alvéolaire.

La paroi de l'alvéole, extrêmement mince, est constituée d'une seule couche de cellules, les pneumocytes. Ceux-ci sont de deux types : les pneumocytes de type I, cellules aplaties, pourvues de grandes expansions cytoplasmiques, et les pneumocytes de type II, globuleux, producteurs de surfactant, substance lipoprotéique recouvrant d'un film continu la surface des alvéoles et évitant ainsi à ceux-ci de se collaber.

La paroi des capillaires, qui forment un réseau dense autour des alvéoles, ne présente également qu'une seule couche de cellules. La cloison, qui sépare ainsi le gaz alvéolaire du sang des capillaires, a seulement $0,5 \mu\text{m}$ d'épaisseur. De plus, la surface cumulée de l'interface gaz-sang est très grande. Chaque poumon contient environ 300 millions d'alvéoles, ce qui représente une surface d'échange de 80 m^2 environ.

Il y a d'autre part, dans la lumière des alvéoles, des macrophages absorbant les poussières et les microbes contenus dans l'air inspiré.

Le tissu conjonctif interstitiel, riche en fibres élastiques, constitue la charpente du parenchyme pulmonaire et intervient dans la mécanique ventilatoire.

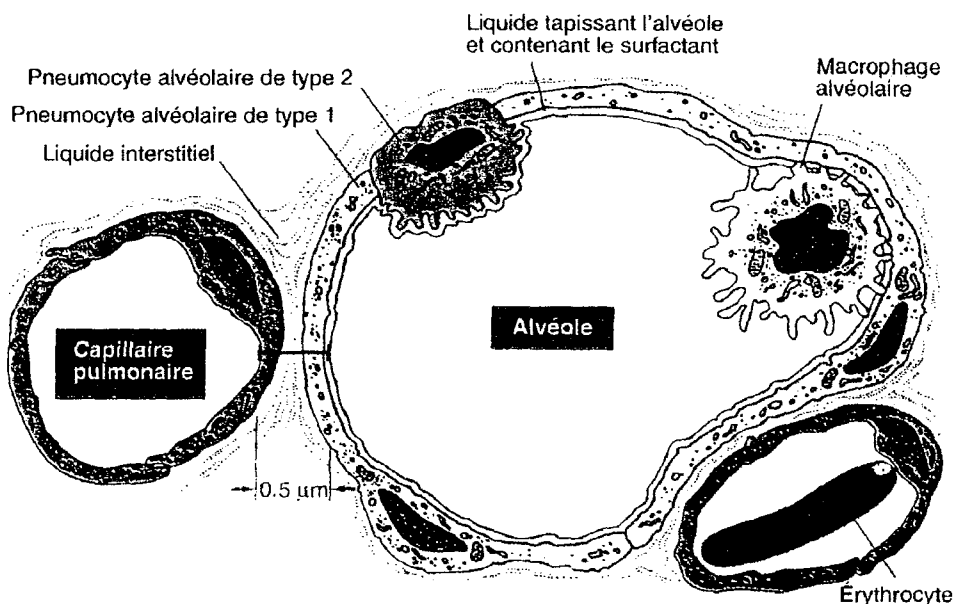


Fig. 12 - Alvéoles et capillaires pulmonaires (42)

- La plèvre

Deux feuillets de membrane séreuse, l'un appliqué à la surface des poumons, l'autre accolé à la paroi thoracique, forment la plèvre. Ils délimitent une cavité, la cavité pleurale et sécrètent une substance lubrifiante, le liquide pleural, qui facilite le glissement des deux feuillets l'un sur l'autre lors des mouvements respiratoires. A l'intérieur de la cavité règne une pression négative par rapport à la pression atmosphérique qui permet aux poumons et à la paroi thoracique de rester solidaires. Ainsi les poumons suivent les variations de volume de la cage thoracique.

- La vascularisation des poumons

L'apport sanguin aux poumons est double :

- Les vaisseaux nourriciers, appelés vaisseaux bronchiques, issus de l'aorte, qui assurent les besoins en oxygène et en nutriments, nécessaires à la vie de n'importe quel organe.
- Les vaisseaux pulmonaires qui participent à l'hématose, et proviennent du tronc pulmonaire.

2. DONNEES PHYSIOLOGIQUES (13-15-18-24-28-34-36-38-39-42-43)

Le parenchyme pulmonaire possède de nombreuses fonctions. C'est le lieu des échanges gazeux entre l'air ambiant et le milieu intérieur. La synthèse ou la destruction de très nombreuses molécules font que l'on parle également d'un rôle métabolique du poumon. Enfin il faut y ajouter le rôle de défense immunitaire assuré par les macrophages alvéolaires.

21. FONCTIONS RESPIRATOIRES :

La respiration peut être décomposée en quatre étapes :

- La ventilation pulmonaire, qui assure la circulation d'air entre les poumons et l'atmosphère,
- Le transfert alvéolo-capillaire des gaz entre les poumons et le sang,
- Le transport des gaz par le sang entre les poumons et les tissus,
- La diffusion des gaz à travers les tissus, échange indispensable à la respiration cellulaire, productrice d'énergie.

211. VENTILATION PULMONAIRE

2111. Pressions pulmonaires

Poumons et cage thoracique jouent le rôle de pompe ventilatoire dont le but est de renouveler l'air alvéolaire à partir de l'air atmosphérique. Ces flux aériens ne sont possibles que si, entre l'alvéole et l'atmosphère, existe un gradient de pression : un gaz se déplace d'une région de plus haute pression vers une région de plus basse pression.

Les différentes pressions sont les suivantes :

- La pression atmosphérique, égale à 760 mm Hg (au niveau de la mer et en air sec).
- La pression alvéolaire : c'est la pression du gaz contenu dans les alvéoles. Comme ceux-ci communiquent avec l'air atmosphérique, il y a écoulement de gaz entre l'atmosphère et les poumons, chaque fois que les deux pressions sont différentes, jusqu'à atteindre l'équilibre.
- La pression intra-pleurale : C'est la pression de la cavité pleurale. Durant tout le cycle ventilatoire, elle reste inférieure à la pression atmosphérique. Il y a en permanence une différence de pression, qui tend à distendre les poumons, même pendant l'expiration.
- La pression trans-pulmonaire : C'est la différence de pression entre la pression intra-pleurale et la pression alvéolaire. Elle est une mesure des forces de rétraction des poumons et définit ce que l'on appelle la compliance pulmonaire.

2112. Cycle respiratoire

La ventilation pulmonaire est une succession d'inspirations et d'expirations. Le rythme des mouvements respiratoires est de 15 à 16 / mn, chez l'homme adulte au repos. L'amplitude des mouvements, variable suivant les sujets, peut être augmentée sous l'influence de la volonté. On distingue ainsi la respiration normale, automatique, de la respiration forcée, volontaire.

▪ Inspiration

L'inspiration est un phénomène actif. Un influx nerveux, partant des centres bulbaires, est transmis aux muscles inspiratoires : les muscles intercostaux externes et le diaphragme, qui forme le plancher de la cage thoracique. Les muscles intercostaux, en se contractant, tendent à agrandir la cage thoracique en largeur et en profondeur, tandis que la contraction du diaphragme, en refoulant les viscères, l'accroît en hauteur.

L'augmentation du volume de la cage thoracique est transmise par la plèvre aux poumons, qui, grâce à leur élasticité, à leur tour, augmentent de volume. Selon la loi de Mariotte, si le volume des poumons augmente, la pression de l'air alvéolaire diminue proportionnellement, d'où l'écoulement d'air atmosphérique le long du gradient de pression, jusqu'aux alvéoles. Ce

n'est pas l'entrée d'air qui cause le gonflement des poumons, mais la baisse de la pression alvéolaire qui est la cause de l'entrée d'air.

L'inspiration profonde fait appel, en plus du diaphragme et des muscles intercostaux, à d'autres muscles, accessoires, comme les scalènes et les sterno-cléido-mastoïdiens, qui se situent dans le cou.

- Expiration

L'expiration est un phénomène passif, ne mettant en jeu, ni activité musculaire, ni dépense d'énergie. Thorax et poumons reviennent spontanément à leur position initiale par simple relâchement des muscles inspiratoires, et rétraction du tissu élastique pulmonaire. Comme le volume des poumons diminue, la compression concomitante du gaz qu'ils renferment, entraîne un accroissement de la pression alvéolaire, d'où l'expulsion d'air hors des poumons. Le courant sortant d'air cesse quand il n'y a plus de gradient de pression.

L'expiration forcée, coûteuse en énergie, devient active par la mise en jeu de muscles expiratoires, dont les plus importants sont les muscles de la paroi abdominale. La pression alvéolaire augmente davantage que lors d'une expiration de repos, d'où l'évacuation d'un plus grand volume d'air.

2113. Résistances

Le travail musculaire doit s'opposer à plusieurs résistances : la résistance des voies aériennes et les résistances élastiques du parenchyme pulmonaire.

- Résistance des voies aériennes

La résistance des voies aériennes s'oppose à l'écoulement de l'air. Les petites voies aériennes sont attachées au parenchyme pulmonaire et ne possèdent pas d'armature cartilagineuse comme les voies aériennes proximales. Elles ont des parois molles et leur diamètre est essentiellement fonction du degré de remplissage pulmonaire. Elles peuvent se fermer complètement en fin d'expiration.

Quand le calibre des voies aériennes se réduit, la résistance devient un obstacle important à l'écoulement du gaz. Les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) montrent une forte résistance liée au rétrécissement des voies aériennes basses. Dans ce cas, l'expiration est plus gênée que l'inspiration. Le passage de l'air dans des bronches rétrécies donne naissance à des sibilants caractéristiques, pendant l'expiration.

- Résistances élastiques du parenchyme pulmonaire

Les résistances élastiques tendent à rétracter le parenchyme pulmonaire et dépendent du volume d'air introduit dans les poumons. La pression trans-pulmonaire, encore appelée pression de rétraction statique, constitue une mesure des forces de rétraction élastique des poumons. Elle augmente avec la distension des poumons à l'inspiration. La pente de cette relation Pression / Volume définit ce que l'on appelle la compliance pulmonaire. Elle s'exprime en L / cm H₂O. La valeur théorique est comprise entre 0,09 et 0,40 L / cm H₂O. Des poumons très compliants sont plus gonflés, sous l'action d'une augmentation donnée de la pression trans-pulmonaire, que des poumons moins compliants. Le travail à l'inspiration est d'autant plus grand que les poumons sont moins compliants. La compliance est diminuée lorsque le tissu pulmonaire normal est remplacé par du tissu fibreux.

Les propriétés élastiques des poumons sont également sous la dépendance d'un second facteur : la tension de surface alvéolaire, qui tend à s'opposer à la distension des poumons. C'est le rôle du surfactant d'abaisser cette tension et ainsi de réduire la tendance naturelle des poumons à se rétracter. Ce n'est que tardivement au cours de la grossesse que le poumon est capable de synthétiser le surfactant. En cas de naissance prématurée, le risque d'un déficit existe et conduit au syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né.

2114. Volumes et capacités pulmonaires

Les variations du volume des poumons au cours des mouvements respiratoires sont mesurables à l'aide d'un spiromètre. Le spirogramme d'un adulte bien portant permet de distinguer les volumes et capacités pulmonaires suivants :

- VT ou volume courant : c'est le volume inspiré ou expiré durant chaque cycle au repos. Il est voisin de 0,5 L.
- VRI ou volume de réserve inspiratoire : c'est le volume d'air inspiré en plus du volume courant, au cours d'une inspiration forcée. Il est de 3 L environ.
- VRE ou volume de réserve expiratoire : c'est le volume maximal d'air chassé des poumons, au cours d'une expiration forcée pratiquée en sus d'une expiration courante ; 1 L environ.
- CV ou capacité vitale. Elle est obtenue en effectuant la somme des 3 volumes précédemment déterminés :

$$CV = VT + VRI + VRE = 4,5 \text{ L.}$$

Elle représente le volume maximal d'air mobilisable.

- VR ou volume résiduel : même après une expiration forcée, il persiste toujours dans les poumons un volume d'air non mobilisable : c'est le volume résiduel. Plusieurs techniques permettent de le déterminer. On peut utiliser l'hélium, par exemple, gaz non diffusible au niveau de la membrane alvéolo-capillaire ; il est d'environ 1,2 L.
- CI ou capacité inspiratoire. Elle est donnée par la relation :

$$CI = VT + VRI = 3,5 \text{ L.}$$

- CRF ou capacité résiduelle fonctionnelle : c'est le volume des poumons à la fin d'une expiration normale passive :

$$CRF = VR + VRE = 2,2 \text{ L.}$$

- CPT ou capacité pulmonaire totale : c'est le volume maximal d'air contenu dans les poumons :

$$CPT = VT + VRI + VRE + VR = 5,7 \text{ L.}$$

Ces volumes sont fortement dépendants du sexe, de l'âge, de la taille et de l'activité physique. La mesure des volumes et des capacités pulmonaires est d'un grand intérêt pour le clinicien lors du diagnostic des affections pulmonaires, principalement des pneumopathies obstructives et restrictives.

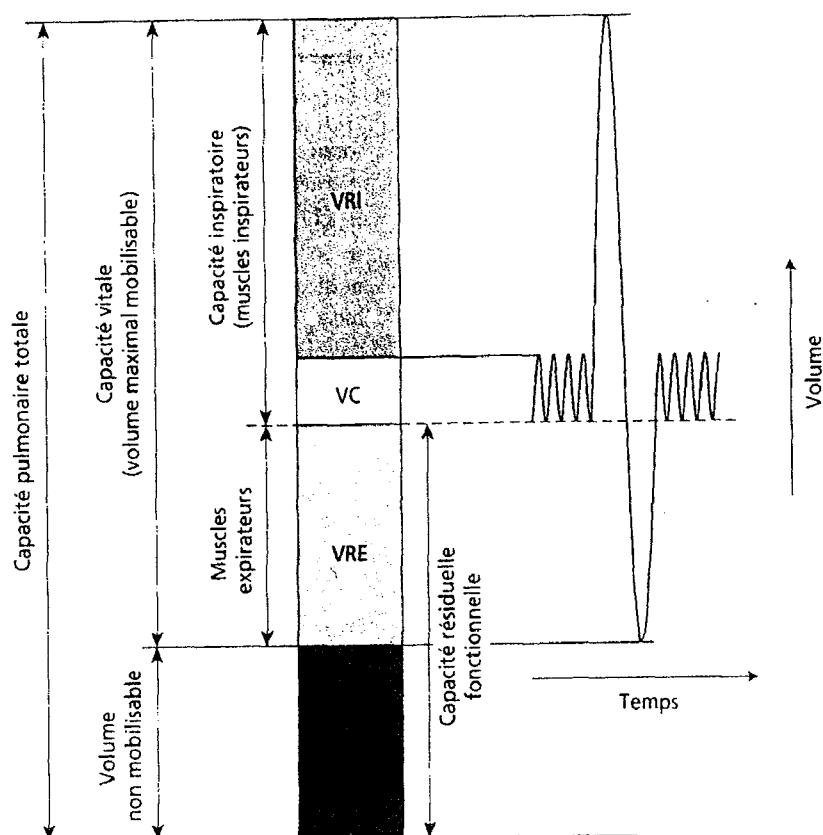


Fig. 13 - Volumes pulmonaires (24)

En plus des volumes et capacités pulmonaires, on peut mesurer des débits de gaz. Le plus couramment mesuré est le volume expiratoire maximum seconde ou VEMS, qui est le volume d'air expiré pendant la toute première seconde d'une expiration forcée survenant après une inspiration forcée. Un sujet sain peut normalement expirer en 1 sec, 80 % de sa capacité vitale. Le rapport VEMS/VC est le rapport de Tiffeneau. Il caractérise le comportement des voies aériennes et permet de différencier les maladies obstructives des maladies restrictives. Dans les maladies obstructives, le rapport de Tiffeneau peut être abaissé jusqu'à 40 %.

On peut déterminer également le débit maximal expiratoire ou DEP. Il est exprimé en L / mn et est directement mesurable au lit du malade à l'aide d'un débitmètre de pointe. Il est couramment utilisé dans la surveillance de la malade asthmatique.

La courbe Débit / Volume est très intéressante sur le plan qualitatif par l'analyse de sa forme et sur le plan quantitatif par les nombreux index mesurés : VEMS, VIMS (volume inspiratoire maximum seconde), DEP et débits instantanés mesurés à 25 %, 50 % et 75 % de

la CV, soit respectivement DEM 25, 50, 75 qui permettent de dépister et de localiser une obstruction au niveau des voies aériennes ou de faire la part entre une obstruction bronchique réelle et un collapsus. La mesure de l'ensemble de ces différents volumes et débits expiratoires forcés constitue la base de l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR).

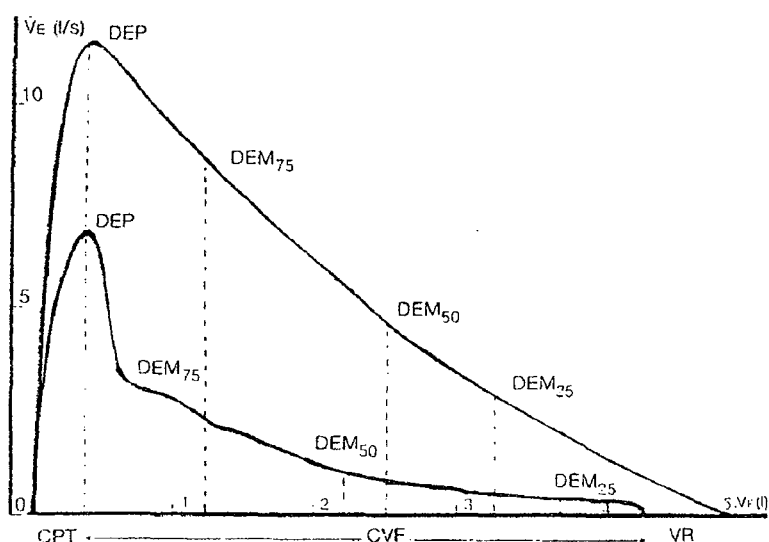


Fig. 14 - Courbe débit-volume de sujet normal versus obstruction bronchique (39)
(\dot{V}_E : débit expiratoire instantané, VE : volume expiré)

A côté des changements de volumes, un autre facteur influence la ventilation pulmonaire, c'est la fréquence respiratoire. Le débit ventilatoire est défini par la relation : $V = V_T \times Fr$. Pour un volume courant moyen de 500 mL et une fréquence de 12 cycles / mn, le débit ventilatoire est de 6 L / mn, soit 6 L entrant ou sortant chaque minute.

Le débit ventilatoire est sensible aux modifications de la pression partielle du CO_2 dans le sang artériel ($PaCO_2$) et de la concentration en H^+ , par action directe sur les neurones du tronc cérébral, et aux modifications de la pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel (PaO_2) par stimulation des chémorécepteurs artériels.

Tout l'air inspiré n'arrive pas jusqu'aux alvéoles. Une partie reste dans les voies aériennes et ne participe pas aux échanges gazeux. Ce volume, appelé espace-mort anatomique, est d'environ 150 mL ; donc 350 mL d'air atmosphérique seulement participent au renouvellement du gaz alvéolaire, pour chaque V_T de 500 mL.

2115. Rapport Ventilation / Perfusion :

Même si nous admettons l'hypothèse que tout l'air entrant dans les alvéoles participe aux échanges gazeux avec le sang des capillaires, l'ajustement entre l'air et le sang n'est pas

toujours parfait. Tous les alvéoles ne sont pas également ventilés par de l'air et perfusés par du sang.

Les alvéoles ventilés mais insuffisamment perfusés ne participent pas aux échanges gazeux et constituent l'espace-mort physiologique.

De même, le shunt physiologique correspond à un segment vasculaire qui n'intervient pas dans les échanges alvéolo-capillaires, car les alvéoles, en regard de ce segment, sont mal ventilés. La conséquence est le passage, dans les veines pulmonaires, d'une quantité plus ou moins importante de sang non oxygéné.

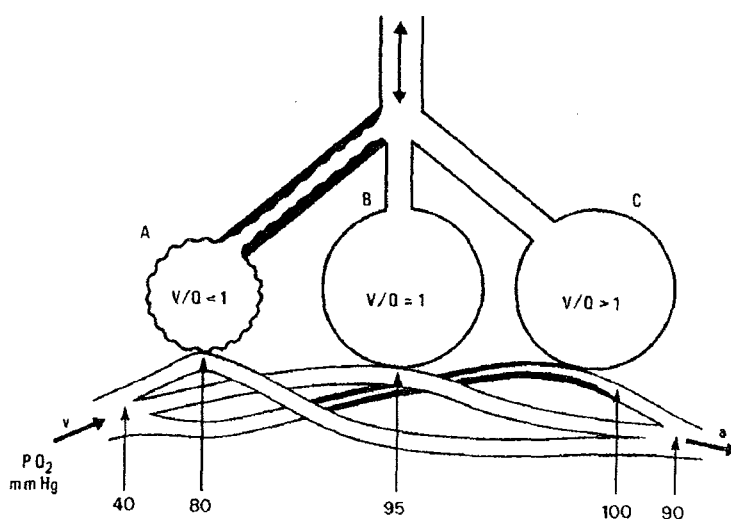


Fig. 15 - Troubles du rapport Ventilation / Perfusion (38)

A- Alvéoles mal ventilés, perfusion normale, effet shunt

B- Rapport ventilation / perfusion normal

C- Alvéoles normalement ventilés, perfusion diminuée, effet espace-mort

L'effet espace-mort correspond à des troubles de la répartition sanguine, alors que l'effet shunt correspond à des troubles de la répartition gazeuse. Ces déséquilibres du rapport Ventilation / Perfusion jouent un rôle très important dans les troubles obstructifs. La résultante sur l'hématose est une hypoxémie constante, associée selon le cas à une hypocapnie ou une hypercapnie.

212. ECHANGES GAZEUX

Les mécanismes d'échange qui interviennent dans la diffusion de l'oxygène et du dioxyde de carbone à travers les tissus, sont les mêmes, tant au niveau pulmonaire que cellulaire.

2121. Propriétés physiques des gaz

➤ Loi de Dalton

D'après la loi de Dalton, la pression exercée par un mélange gazeux, est égale à la somme des pressions exercées par chacun des constituants du mélange. La pression exercée individuellement par chaque gaz est appelée pression partielle. La pression partielle d'un gaz est donc proportionnelle au pourcentage de ce gaz dans le mélange.

Tableau 2 - Analyses comparées de la composition et des pressions partielles des mélanges gazeux aérien et pulmonaire (36)

Nature du gaz	Air atmosphérique		Air alvéolaire	
	Proportion	Pression partielle	Proportion	Pression partielle
Azote N ₂	78,6 %	597 mmHg (79,6 kPa)	74,9 %	569 mmHg (75,9 kPa)
Oxygène O ₂	20,9 %	160 mmHg (21,3 kPa)	13,7 %	104 mmHg (14 kPa)
Dioxyde de carbone CO ₂	0,04 %	0,3 mmHg (0,04 kPa)	5,2 %	40 mmHg (5,3 kPa)
Eau H ₂ O	0,46 %	3,7 mmHg (0,5 kPa)	6,2 %	47 mmHg (6,3 kPa)

Le résultat combiné de l'humidification et du renouvellement partiel du gaz alvéolaire fait que la pression de l'oxygène (PO₂) alvéolaire est plus basse que la pression de l'oxygène dans l'air atmosphérique. En altitude, la pression atmosphérique diminue, donc les pressions partielles de chaque gaz également : à 3000 m, la p. atm. = 560 mmHg, la PO₂ alvéolaire = 117 mmHg. A l'inverse, en plongée, la pression hydrostatique augmente de 760 mmHg tous les 10 m ; ainsi à 20 m, la pression totale est de 2280 mmHg et la PO₂ alvéolaire de 475 mmHg.

➤ Loi de Henry

Quand un mélange de gaz est en contact avec un liquide, le sang par exemple, chaque gaz du mélange se dissout dans le liquide proportionnellement à sa pression partielle. C'est la loi de Henry. Les gaz vont donc se déplacer entre la phase gazeuse et la phase liquide selon leur gradient de pression partielle. Il y a saturation lorsqu'il y a égalité entre la pression du gaz dissous et la pression du gaz libre. Les échanges sont permanents entre les deux phases. On définit un seuil de sursaturation critique au-delà duquel la pression du gaz dissous est telle que le gaz change de phase et forme des bulles au sein même du liquide.

La quantité de gaz dissous dépend également de la solubilité de ce gaz dans le liquide : le CO₂ est 20 fois plus soluble que l'O₂ ; l'azote est pratiquement insoluble.

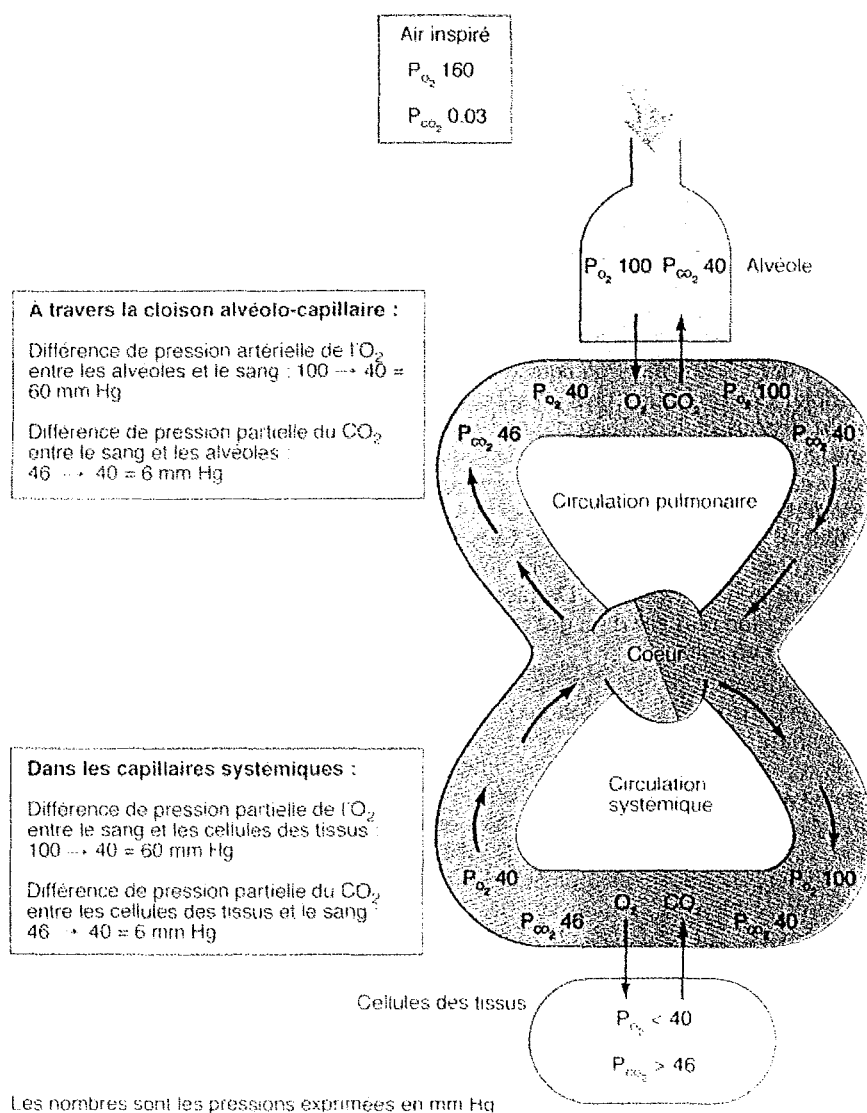


Fig. 16 - Les échanges de O_2 et de CO_2 au niveau des capillaires pulmonaires et systémiques (42)

2122. Echanges gazeux

Les échanges gazeux s'opèrent par simple diffusion passive à travers les tissus, sous l'influence de la différence de pression partielle, de part et d'autre de la membrane tissulaire.

Pour l'oxygène, le gradient élevé (60 mmHg) favorise une diffusion rapide ; l'équilibre est atteint en 0,25 s.

Pour le dioxyde de carbone, le gradient est beaucoup plus faible (5 mmHg) ; cependant le CO₂ diffuse aussi rapidement que l'O₂, en raison de sa solubilité 20 fois supérieure.

La diffusion des gaz à travers les tissus est également sous la dépendance de l'épaisseur et de la surface de la membrane d'échange. Nous avons vu que la cloison alvéolo-capillaire était très fine et que la surface cumulée des alvéoles était considérable. Cependant, l'épaisseur peut être augmentée ou la surface réduite dans certaines pathologies, ce qui a pour conséquence, dans tous les cas, de limiter la diffusion des gaz. Celle-ci peut être évaluée par la mesure du facteur de transfert du CO ou TLCO et s'exprime en mmol / mn / cm H₂O.

Dans les conditions normales, les quantités de CO₂ et d'O₂ échangées, entre le sang et l'alvéole, chaque minute, sont superposables à celles échangées au niveau des tissus. Leur rapport exprime le quotient respiratoire.

213. TRANSPORT DES GAZ PAR LE SANG

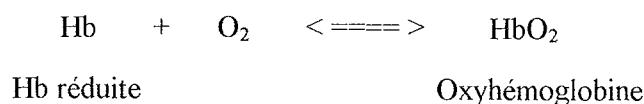
2131. Transport de O₂ :

L'oxygène est transporté dans le sang par un double mécanisme :

- d'une part, sous forme d'O₂ dissous dans le plasma ; mais en quantité faible (1,5 % environ), puisque sa solubilité est faible ;
- d'autre part, sous forme combinée à l'hémoglobine (98,5 %), dans les globules rouges.

Dans un premier temps, l'oxygène se dissout dans le plasma, puis, diffusant dans les hématies, s'unit à l'hémoglobine, qui est sa forme de transport et de réserve. Bien que la quantité dissoute dans le plasma soit très faible, c'est elle qui joue le rôle actif en accédant directement aux cellules. Les globules rouges constituent un réservoir d'oxygène près duquel le plasma vient constamment se recharger. Lors d'une oxygénothérapie, c'est la quantité d'oxygène dissoute qui se trouve augmentée.

L'hémoglobine est une protéine formée de 4 chaînes polypeptidiques, comportant chacune un atome de fer, capable de se lier à une molécule d'O₂. La réaction est réversible.



La saturation de l'hémoglobine est complète, quand elle a fixé 4 molécules d'O₂. Le pourcentage de saturation de l'hémoglobine en O₂ (SaO₂) dépend essentiellement de la quantité d'O₂ dissous, donc de la PO₂ du sang.

La courbe donnant la SaO₂ en fonction de la PO₂, n'est pas linéaire :

- pour une pression de 100 mmHg (sang artériel), 97 % de l'Hb est oxygéné ;
- pour une pression de 40 mmHg (sang veineux), il y a encore 70 % de l'Hb qui demeure oxygénée ; 27 % seulement de l'Hb a cédé son O₂ aux tissus.

En cas d'activité intense, la PO₂ baisse dans les tissus, et l'Hb peut fournir jusqu'à 80 % de son O₂. De plus, la ventilation pulmonaire et la circulation sanguine en s'accéléralant, assurent une consommation d'O₂ beaucoup plus grande.

Si la PO₂ est fortement augmentée, en respirant de l'oxygène pur par exemple, il y a davantage d'O₂ dissous dans le sang, tandis que la SaO₂ n'augmente que très peu (passant de 97 % à 100 %).

La PO₂ artérielle (PaO₂) s'abaisse lors de maladies pulmonaires où intervient une mauvaise ventilation ou un déficit des échanges gazeux. Elle s'abaisse également en altitude. Tant que la PaO₂ ne tombe pas au-dessous de 60 mm Hg, le sang contient une quantité d'O₂ proche de sa valeur normale.

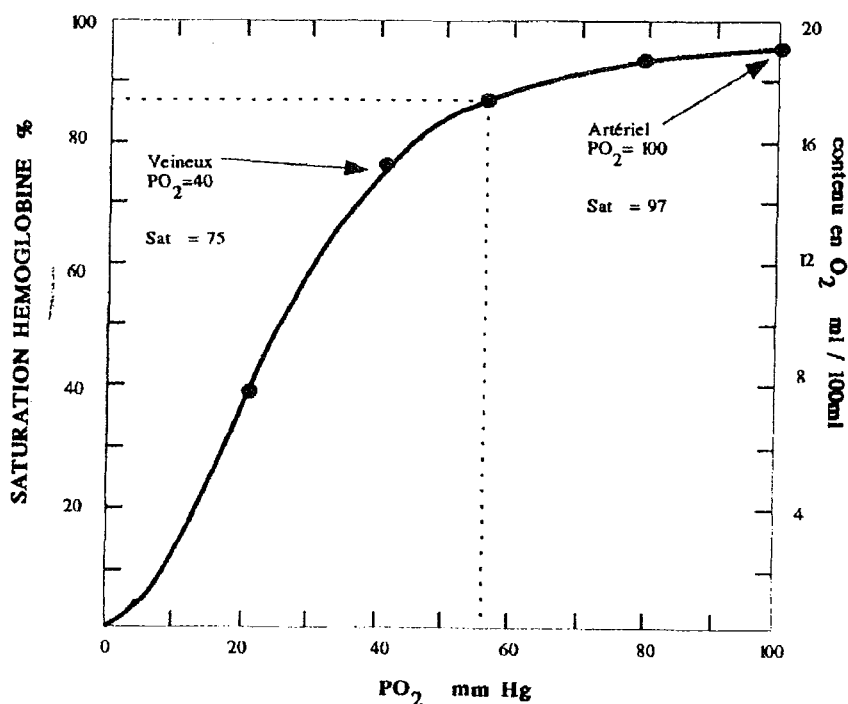


Fig. 17 - Courbe de dissociation de l'hémoglobine (38)

Si la concentration d'hémoglobine est réduite de moitié, dans les anémies graves par exemple, la capacité de transport de l'O₂ par le sang est réduite elle aussi de 50 %, alors même que la PaO₂ est normale à 100 mm Hg, ainsi que la SaO₂.

Différents facteurs sont susceptibles de modifier l'affinité de l'O₂ pour l'Hb et ainsi de déplacer la courbe de dissociation de l'HbO₂ : une augmentation de la pression partielle en CO₂, de l'acidité, de la température ou de la production du 2-3 diphosphoglycérate par les globules rouges, déplace la courbe vers la droite.

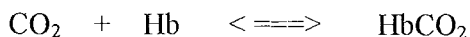
Le 2-3 DPG est produit par les érythrocytes quand la SaO₂ est durablement insuffisante. En venant se fixer sur l'Hb, il favorise la libération d'O₂ dans les tissus. C'est le cas en altitude et dans certaines pathologies.

L'influence d'une augmentation de la PCO₂ ou des ions H⁺, sur la libération de l'O₂, porte le nom d'effet Bohr.

2132. Transport du CO₂

Le CO₂ est véhiculé par le sang de trois façons différentes :

- sous forme dissoute (entre 5 et 10 %) ; comme la solubilité du CO₂ est plus grande que celle de l'O₂, il y a proportionnellement plus de CO₂ que d'O₂ dissous dans le sang ;
- sous forme combinée à l'Hb (entre 20 et 30 %) ; le CO₂ se lie à la globine et non à l'hème comme l'O₂, pour donner la carbhémoglobine :



L'affinité entre le CO₂ et l'Hb étant plus grande que celle de l'HbO₂, la libération d'O₂ dans les tissus favorise la captation du CO₂ par l'Hb.

- sous forme d'ions bicarbonate ; c'est la forme prépondérante de transport du CO₂ par le sang (60 à 70 %) ; le CO₂ est transformé dans les érythrocytes en HCO₃⁻ sous l'action de l'anhydrase carbonique :



Acide carbonique

Les ions HCO₃⁻, plus solubles dans le sang que le CO₂, diffusent vers le plasma dès leur formation. Pour compenser la sortie des ions bicarbonate, des ions chlorure Cl⁻, entrent dans les hématies.

La grande majorité des ions H⁺ accumulés dans les globules rouges se lie à l'hémoglobine. La libération de l'O₂ facilite la capture des ions H⁺ par l'hémoglobine. Le CO₂ et les ions H⁺ se combinent, de façon réversible, à des sites de l'hémoglobine différents de ceux de la fixation de l'O₂, ce qui entraîne des changements de structure de l'Hb tels que son affinité pour l'O₂ diminue.

Le sang fixe d'autant plus de CO_2 que la PO_2 est plus faible. Inversement, tout augmentation de la PO_2 favorise la libération du CO_2 par le sang : c'est l'effet Haldane. Les effets Bohr et Haldane contribuent en harmonie à faciliter la libération de l'oxygène dans les tissus et la capture du dioxyde de carbone par le sang. Les phénomènes s'inversent dans les poumons.

2133. Equilibre acido-basique :

Les ions bicarbonate, dans le plasma, constituent ce que l'on appelle la réserve alcaline. Cette réserve « éponge » les ions H^+ en excès, lors de l'augmentation de certains acides organiques comme l'acide lactique par exemple, et maintient ainsi le pH du sang. L'acide carbonique formé est dissocié dans les poumons où le CO_2 est évacué. Les poumons interviennent donc dans la régulation de l'équilibre acido-basique du sang.

214. CONTROLE DE LA RESPIRATION

Le rythme respiratoire est sous le contrôle de noyaux bulbaires. Le noyau inspiratoire ou groupe respiratoire dorsal, GRD, est constitué de neurones dont les fibres efférentes innervent les muscles inspiratoires. Le GRD est responsable du rythme de base de la respiration. Quand les neurones envoient une volée de potentiel d'action, il y a inspiration ; quand la volée cesse, l'expiration a lieu. Il établit également des connexions avec le noyau expiratoire ou centre respiratoire ventral, GRV, qui contient des neurones expiratoires et inspiratoires, inactifs en respiration calme normale. Le GRV est appelé en renfort, uniquement en cas de besoin accru de ventilation et stimule les muscles expiratoires et les muscles inspiratoires accessoires.

Ces deux noyaux bulbaires sont sous le contrôle de deux autres centres, situés plus haut dans le tronc cérébral : le centre pneumotaxique et le centre apneustique, qui, respectivement, en inactivant ou en activant les neurones inspiratoires, assurent un réglage précis de la respiration.

Les centres respiratoires reçoivent des messages afférents, qui véhiculent des informations sur les besoins de l'organisme en échanges gazeux. Les deux principaux signaux de commande d'une augmentation de la ventilation sont une baisse de la PaO_2 et une augmentation de la PaCO_2 .

La PaO_2 est surveillée par des chémorécepteurs périphériques, carotidiens et aortiques. Il faut que la PaO_2 tombe au-dessous de 60 mmHg pour que les chémorécepteurs envoient aux neurones inspiratoires du bulbe, des influx afférents, qui entraîneront l'augmentation réflexe de la ventilation.

A la différence de la PaO_2 , il suffit de faibles variations de la PaCO_2 , pour que se déclenche une hyperventilation réflexe destinée à évacuer le CO_2 du sang. Il n'existe pas de réels récepteurs de la PaCO_2 . Le mécanisme de régulation est essentiellement fondé sur les variations de concentrations des ions H^+ liées à la dissociation de l'acide carbonique. Comme le CO_2 diffuse facilement à travers la barrière hémato-encéphalique, la réaction de dissociation produit une accumulation d'ions H^+ dans le liquide céphalo-rachidien. Ainsi toute élévation de la PaCO_2 entraîne corrélativement une baisse du pH du liquide céphalo-

rachidien, qui au contact de chémorécepteurs centraux, situés de part et d'autre du bulbe rachidien, stimule les centres respiratoires. La barrière hémato-encéphalique est très peu perméable aux ions H^+ , par conséquent les chémorécepteurs centraux ne répondent qu'à la stimulation des ions H^+ générés à partir du CO_2 qui a pénétré dans le LCR.

215. GAZ DU SANG

2151. Valeurs usuelles

Le prélèvement de sang artériel permet la mesure de la PaO_2 , de la $PaCO_2$, du pH et de la concentration en ions bicarbonates. Cet examen est essentiel car il permet de déceler et de quantifier une insuffisance respiratoire. Avant toute interprétation, il faut tenir compte des conditions de prélèvement : air ambiant ou sous oxygénothérapie, température du patient, position allongée et également des conditions physiologiques : âge, surpoids,...

Les valeurs normales sont les suivantes :

- PaO_2 : 85 – 100 mmHg = 11,3 – 13,3 kPa
- $PaCO_2$: 35 – 45 mmHg = 4,6 – 6 kPa
- pH : 7,37 – 7,44
- bicarbonates : 22 – 26 mmol / L

(L'unité internationale des mesures de pression est aujourd'hui le kPa.)

La SaO_2 , pour une PaO_2 de 100 mm Hg, est de 97 % (sang artériel) ; pour une PaO_2 de 40 mm Hg, la SaO_2 est de 75 % (sang veineux). Rappelons qu'elle est indépendante de la quantité d'hémoglobine.

L'oxymétrie de pouls est une technique très facile à mettre en œuvre. De grande diffusion aujourd'hui, c'est la seule méthode qui permette de réaliser la mesure de la SaO_2 en continu. Mais du fait de son interprétation relative, elle ne se substitue pas à la mesure des gaz du sang.

L'épreuve d'hyperoxie permet de calculer le pourcentage d'un shunt. Le sujet respire pendant 20 mn de l'oxygène pur à l'aide d'un masque. Normalement, la PaO_2 augmente jusqu'à 500 – 600 mmHg ; dans le cas contraire, on peut calculer le pourcentage du shunt qui physiologiquement ne doit pas dépasser 5%.

2152. Variations pathologiques :

Par définition, l'hypoxie traduit une insuffisance d'oxygène au niveau cellulaire, tandis que l'hypoxémie désigne une insuffisance au niveau du sang artériel (baisse de la PaO_2). L'hypercapnie correspond à une augmentation de la $PaCO_2$ et l'hypocapnie à une baisse de celle-ci.

L'hypoxie peut avoir plusieurs origines :

- L'hypoxie hypoxémique apparaît au cours des maladies où intervient une mauvaise ventilation ou un déficit des échanges gazeux.
- L'hypoxie anémique est liée à une diminution de l'hémoglobine.
- L'hypoxie circulatoire est provoquée par la chute du débit cardiaque.
- L'hypoxie cytotoxique se rencontre dans les intoxications par des substances bloquant la respiration cellulaire (acide cyanhydrique, par exemple).

En cas d'hypoxémie, une PaCO_2 élevée évoque une hypoventilation alvéolaire, soit centrale, soit le plus souvent périphérique en rapport avec des anomalies de la mécanique thoraco-pulmonaire ; une PaCO_2 basse traduit un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire ou des anomalies du rapport Ventilation / Perfusion (shunt droit-gauche).

L'hypercapnie est peu nocive tant que le pH reste normal. C'est l'hypoxémie qui est néfaste, parce qu'elle induit une souffrance tissulaire de tous les organes. Le retentissement tissulaire débute avec une PaO_2 inférieure à 55 mm Hg (7,3 kPa).

L'hyperoxie, état dans lequel la PaO_2 est anormalement haute, ne peut pas exister chez un sujet respirant de l'air atmosphérique, mais peut être due à la respiration d'un mélange gazeux enrichi en O_2 . Si la PaO_2 atteint une valeur trop haute, la toxicité de l' O_2 peut constituer un risque. Certaines cellules peuvent être endommagées ; c'est en particulier le cas des cellules du cerveau et de la rétine, d'où la prudence avec laquelle il faut utiliser l'oxygénothérapie.

2153. Troubles de l'équilibre acido-basique :

Les phénomènes pathologiques qui influencent la concentration en acide carbonique, vont engendrer des troubles de l'équilibre acido-basique, de type respiratoire ; ceux qui influencent la concentration en bicarbonates produisent des troubles, de type métabolique :

- Acidose respiratoire : augmentation de la PaCO_2 par suite d'une hypoventilation (BPCO, œdème pulmonaire, cœur pulmonaire, pneumothorax,...) et compensation par rétention des bicarbonates au niveau rénal (diminution du pH).
- Alcalose respiratoire : diminution de la PaCO_2 à la suite d'une hyperventilation (altitude, angoisse...) et compensation par élimination rénale accrue de bicarbonates.
- Acidose métabolique : diminution des bicarbonates par excès d'acides (néphrites, diabète grave, anorexie, hépatites,...) et compensation par hyperventilation et diminution de la PaCO_2 .
- Alcalose métabolique : augmentation des bicarbonates (vomissements, administration excessive de bicarbonates ou de citrates,...) et compensation par hypoventilation et augmentation de la PaCO_2 .

Tableau 3 - pH et bicarbonates permettant l'interprétation d'une anomalie de l'équilibre acido-basique (15)

pH élevé	}	Bicarbonates normaux	PaCO ₂ diminuée	Alcalose respiratoire aiguë
		Bicarbonates augmentés	PaCO ₂ augmentée	Alcalose métabolique
pH bas	}	Bicarbonates normaux	PaCO ₂ augmentée	Acidose respiratoire aiguë
		Bicarbonates augmentés	PaCO ₂ augmentée	Acidose respiratoire décompensée
pH normal	}	Bicarbonates diminués	PaCO ₂ diminuée	Acidose métabolique aiguë
		Bicarbonates augmentés	PaCO ₂ augmentée	Acidose resp. chron. compensée
		Bicarbonates diminués	PaCO ₂ diminuée	Acidose métab. chron. compensée

22. FONCTIONS NON RESPIRATOIRES

Il s'agit des fonctions cellulaires du poumon, où s'imbriquent des phénomènes biochimiques et immunologiques.

221. FONCTION D'EPURATION PULMONAIRE

Chez un sujet normal en bonne santé, l'escalator muco-ciliaire et les macrophages alvéolaires permettent une clearance continue des sécrétions bronchiques et de toutes les particules organiques ou minérales qui peuvent pénétrer l'arbre pulmonaire.

Le tapis muco-ciliaire est composé de cils qui, par leur battement synchrone, entraînent le déplacement d'une couche de mucus qui fait remonter vers le pharynx les particules qui s'y déposent.

Quand ce système d'épuration est altéré (lors d'une infection ou de façon chronique par la fumée de cigarette), c'est la toux qui devient le système protecteur du poumon. C'est un acte réflexe, qui par une contraction rapide et puissante des muscles expiratoires, expulse un volume de gaz permettant ainsi l'élimination des particules et des sécrétions bronchiques.

Les particules déposées dans les alvéoles sont phagocytées par les macrophages. Ces derniers constituent une population cellulaire capitale dans les défenses du poumon profond, tant dans la phagocytose que dans la présentation des antigènes aux lymphocytes immuno-compétents. Ils possèdent par ailleurs des lysozymes et différents mécanismes immunologiques qui permettent l'élimination des bactéries : les alvéoles sont normalement stériles. Dans les processus de destruction microbienne, interviennent également les radicaux libres, produit du métabolisme oxydatif, dont nous reparlerons plus loin. Les macrophages peuvent rejoindre le tapis muco-ciliaire ou quitter les alvéoles par le système lymphatique.

222. FONCTIONS METABOLIQUES :

Le poumon synthétise différentes substances, telles que le surfactant ou des substances agissant sur la broncho- ou vaso-motricité :

- La synthèse du surfactant, composé à 90 % de lipides, est réalisée par les pneumocytes de type II. Elle est augmentée par les corticoïdes. Le rapport lécithines / sphingomyéline constitue le repère de maturation du surfactant chez le nouveau-né. La demi-vie du surfactant est de 24 à 48 heures ; il est catabolisé par les macrophages alvéolaires et les pneumocytes de type I. Toute diminution de sa sécrétion est suivie de phénomènes aboutissant, dans un délai bref, au collapsus des alvéoles pulmonaires, appelé atélectasie. La qualité du surfactant peut être altérée par certaines techniques de ventilation assistée.
- Dans certaines circonstances, le poumon peut produire différentes substances. Il en est ainsi dans l'asthme, où le contact avec un antigène spécifique entraîne la synthèse et la libération de nombreux médiateurs (histamine, leucotriènes, prostaglandines, etc.) impliqués dans le bronchospasme et dans la réaction inflammatoire et produits par les mastocytes, les macrophages, les polynucléaires et les plaquettes. Mais le poumon est capable de limiter les effets de ces médiateurs par des substances protéasiques, notamment des endopeptidases.

En effet, un des rôles majeurs du poumon est sa fonction inactivatrice sur des substances naturelles circulantes comme la sérotonine, la noradrénaline, les prostaglandines, etc., par dégradation à l'intérieur de la cellule endothéliale.

Ainsi, le poumon est-il doué d'un pouvoir de régulation des mécanismes biochimiques qui tend à protéger sa structure tissulaire et à limiter les effets des médiateurs qu'il libère dans certaines circonstances.

- Système protéases-anti-protéases

Le poumon est en perpétuel renouvellement. Certaines cellules pulmonaires sont douées du pouvoir de synthèse et de dégradation des constituants du tissu conjonctif, comme le collagène ou les fibres élastiques. Un système enzymatique complexe, en régulant ces mécanismes, assure le maintien de l'intégrité pulmonaire. Un déséquilibre pathologique de ces mécanismes peut aboutir, soit à un excès de fibroblastes et de tissu conjonctif (fibroses pulmonaires), soit à une destruction excessive des fibres élastiques (emphysème). Une antiprotéase, l' α -1-antitrypsine, empêche l'élastase de détruire de façon exagérée les fibres pulmonaires. Un déficit congénital partiel de cet enzyme conduit à l'emphysème. Dans de nombreux états pathologiques, les polynucléaires et les macrophages libèrent des protéases, qui, s'il y a rupture de l'équilibre enzymatique, sont susceptibles de détruire la trame conjonctive pulmonaire.

- Oxydants-antioxydants

L' O_2 peut se transformer en éléments hautement réactifs, appelés radicaux libres. Ceux-ci peuvent exercer des effets toxiques par altération des membranes cellulaires, des acides nucléiques ou des protéines matricielles. Les cellules endothéliales sont particulièrement

sensibles à l'agression oxydative, soit à partir des radicaux libres produits par la cellule elle-même, soit à partir de radicaux libres d'origine leucocytaire. La fumée de cigarettes contient de nombreux oxydants dont l'inhalation aboutit à l'altération des alvéoles pulmonaires et à la libération de nombreux radicaux libres par les acteurs de la réaction inflammatoire. L'action des oxydants est limitée par des anti-oxydants présents dans le milieu cellulaire (super-oxyde-dismutase) et dans le milieu extracellulaire (vitamines A et E) ; nous y reviendrons dans le chapitre traitant des mécanismes de la toxicité de l'oxygène.

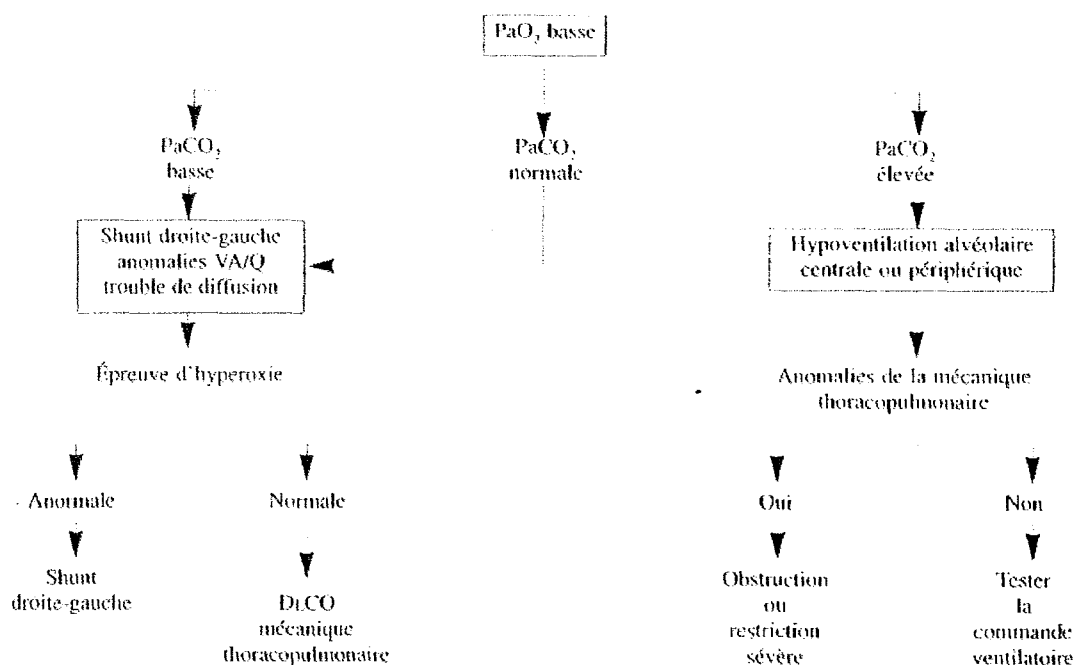
3. PATHOLOGIES (6-15-16-20-24-27-38-39-41-43-46)

31. INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE GRAVE (IRCG)

311. DEFINITION

L'insuffisance respiratoire chronique (IRC) est l'incapacité permanente de l'appareil respiratoire à fournir à l'organisme une oxygénation satisfaisante et à assurer l'élimination du CO_2 . Sa reconnaissance repose essentiellement sur la mesure des gaz du sang. On parle d'IRCG pour une PaO_2 inférieure à 55 mmHg (7,5 kPa).

Tableau 4 - Interprétation d'une hypoxémie (39)



L'IRC est toujours l'aboutissement d'une maladie respiratoire plus ancienne. La dyspnée est le principal signe d'appel et son importance est directement corrélée à la gravité de l'IRC.

L'EFR permet de préciser le type d'insuffisance respiratoire et d'évaluer le pronostic par l'importance du déficit ventilatoire.

L'hypoxémie, qui constitue le principal symptôme de l'IRC, peut répondre à 3 mécanismes :

- L'hypoventilation alvéolaire globale

Le parenchyme pulmonaire est normal, mais il y a défaillance de la pompe ventilatoire par atteinte, soit de la commande ventilatoire (troubles centraux), soit des muscles respiratoires (myopathies), ou soit de la paroi thoracique (déformations thoraciques). L'insuffisance respiratoire est liée à la restriction des volumes mobilisés (CV et CPT abaissées, rapport VEMS / CV normal) ; l'hypoxémie s'accompagne d'une hypercapnie.

- Le déséquilibre du rapport Ventilation / Perfusion

C'est le trouble ventilatoire obstructif (TVO) (VEMS et VEMS / CV abaissés). Il est lié à des altérations morphologiques des petites voies aériennes, qui deviennent tortueuses, dont la paroi est épaissie et la lumière rétrécie, voire oblitérée (bronchite chronique), et à une destruction alvéolaire qui réduit le réseau capillaire (emphysème). Ces altérations bronchiolaires entraînent des troubles de la distribution de l'air dans les alvéoles. Une quantité excessive d'air reste dans les poumons à la fin de l'expiration (CRF et VR anormalement grands). Certains territoires sont insuffisamment ventilés, mais restent normalement perfusés, d'où une hypoxémie par effet shunt. Initialement, il s'agit d'hypoventilation alvéolaire localisée à certains territoires, sans hypercapnie, d'autant qu'il existe en général à ce stade une hyperventilation réflexe. Secondairement, avec l'aggravation du trouble ventilatoire obstructif, peut s'installer une hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie, dont le mécanisme complexe est lié à l'adaptation de l'organisme à l'augmentation prolongée et importante du travail respiratoire, mais aussi à l'augmentation de l'espace-mort et à la diminution de l'efficacité des muscles respiratoires. Elle survient lorsque le VEMS est très abaissé, généralement inférieur à 1 L.

- Les troubles de la diffusion

Le parenchyme pulmonaire est atteint, entraînant un ralentissement des échanges alvéolo-capillaires. Ce type d'anomalie est schématiquement celui des fibroses interstitielles, pour lesquelles un effet shunt est souvent associé. Les troubles de la diffusion entraînent d'abord une baisse de la PaO₂ à l'effort, puis au repos. Le gaz carbonique, beaucoup plus diffusible que l'oxygène, n'est en général pas concerné par ces troubles de la diffusion. La PaCO₂ est normale ou abaissée, témoin dans ce dernier cas de l'hyperventilation réflexe.

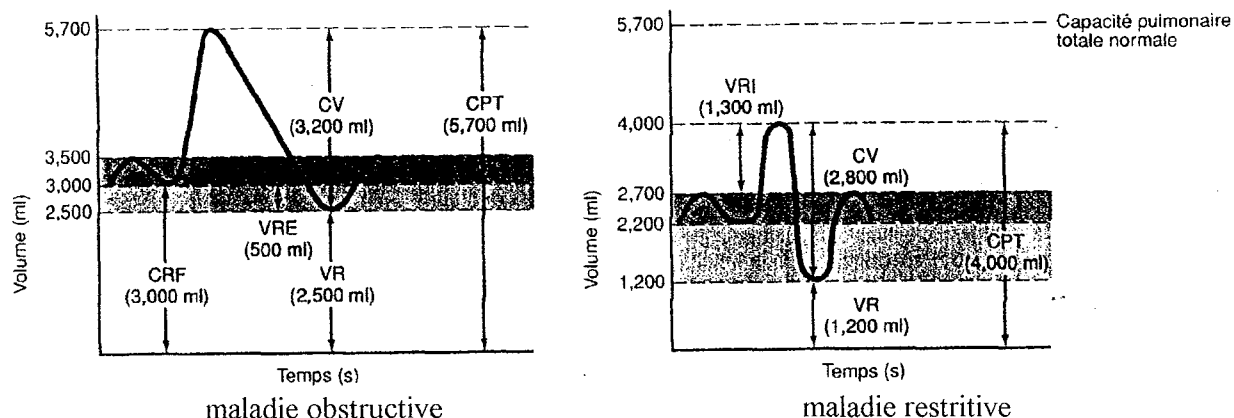


Fig. 18 - Spirogrammes de sujets atteints de trouble obstructif ou de trouble restrictif (42)

312. ETIOLOGIES

Les causes de l'IRC sont nombreuses mais largement dominées par les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

Les différentes étiologies sont communément classées en fonction du type de déficit fonctionnel respiratoire : soit obstructif, restrictif ou mixte. Certaines étiologies sont plus difficiles à classer, car elles ne s'accompagnent d'aucun déficit ventilatoire (IRC d'origine centrale ou vasculaire primitive).

3121. IRC d'origine obstructive

Les BPCO regroupent un ensemble de maladies pouvant évoluer vers l'IRCG et ayant en commun un TVO, défini par une diminution du rapport de Tiffeneau et une majoration du VR. La diminution du débit aérien bronchique peut avoir deux origines :

- soit une augmentation des résistances à l'écoulement de l'air (bronchite chronique, asthme à dyspnée continue),
- soit une diminution de la rétraction élastique des poumons, secondaire à une destruction du parenchyme pulmonaire (emphysème).

L'intensité de l'hypoxémie, la chute du VEMS et la perte de poids sont des facteurs pronostiques essentiels.

La PaO_2 (ou la SaO_2) n'est pas constante au cours des 24 heures. Elle peut diminuer de façon importante au cours de l'exercice, pendant la période digestive ou le sommeil, notamment lors des phases de sommeil paradoxal.

Certains auteurs ne réservent l'appellation de « BPCO » qu'aux formes obstructives de la bronchite chronique et de l'emphysème.

31211. Bronchite chronique obstructive

La bronchite chronique a une définition épidémiologique : la toux et les expectorations doivent être quotidiennes durant au moins 3 mois et pendant 2 années consécutives. Seuls 10 à 15 % des bronchites chroniques simples vont développer un TVO. Dans ce cas, la dyspnée d'effort est constante.

La cause principale de la bronchite chronique est le tabagisme, dont l'importance épidémiologique rend difficile l'identification d'autres agents étiologiques. Mais certains polluants atmosphériques et industriels jouent aujourd'hui un rôle indiscutable.

La bronchite chronique obstructive est une affection dégénérative de l'épithélium bronchique. L'inflammation bronchique et l'hypersécrétion de mucus sont à l'origine d'une obstruction préférentielle des petites voies aériennes. L'obstruction bronchiolaire finit par retentir sur les alvéoles en amont, conduisant à l'emphysème centrolobulaire (aggravation de l'effet shunt).

En France, on estime que 2,5 millions de malades sont atteints de bronchite chronique dont 50000 sont des insuffisants respiratoires hypoxémiques chroniques graves. C'est donc une affection importante entraînant le décès de 20000 personnes par an environ.

31212. Emphysème

L'emphysème a une définition anatomique : on différencie sur des critères anatomopathologiques l'emphysème centrolobulaire de l'emphysème panlobulaire ; le premier est lié à la destruction du centre du lobule, sans destruction vasculaire ; tandis que le second connaît une destruction complète du lobule pulmonaire, ce qui entraîne un élargissement des canaux alvéolaires et des alvéoles. Cette destruction complète de la circulation et de la ventilation, dans les territoires atteints, explique l'absence de perturbation du rapport Ventilation / Perfusion et une normalité prolongée des gaz du sang. Ce n'est que lorsque les destructions ont touché plus de la moitié du poumon que la dyspnée devient nette pour des efforts minimes.

Il est artificiel de séparer bronchite chronique et emphysème. En effet, ces deux maladies fréquentes sont très souvent associées, en raison de leur étiologie commune : l'intoxication tabagique.

Les fumeurs présentent le plus souvent de façon intriquée les deux types d'emphysèmes.

Il est classique de distinguer deux types de patients atteints de BPCO. Les sujets dits « blue bloaters » (bleus bouffis) sont caractérisés par une surcharge pondérale et une longue période de toux et d'expectoration avant l'apparition de la dyspnée, l'emphysème centrolobulaire prédominant. Les sujets dits « pink puffers » (roses essoufflés) sont maigres et décharnés, la dyspnée précède la toux et les expectorations et les lésions sont de type panlobulaire. Il semble aujourd'hui que la distinction entre ces deux types de malades soit moins évidente.

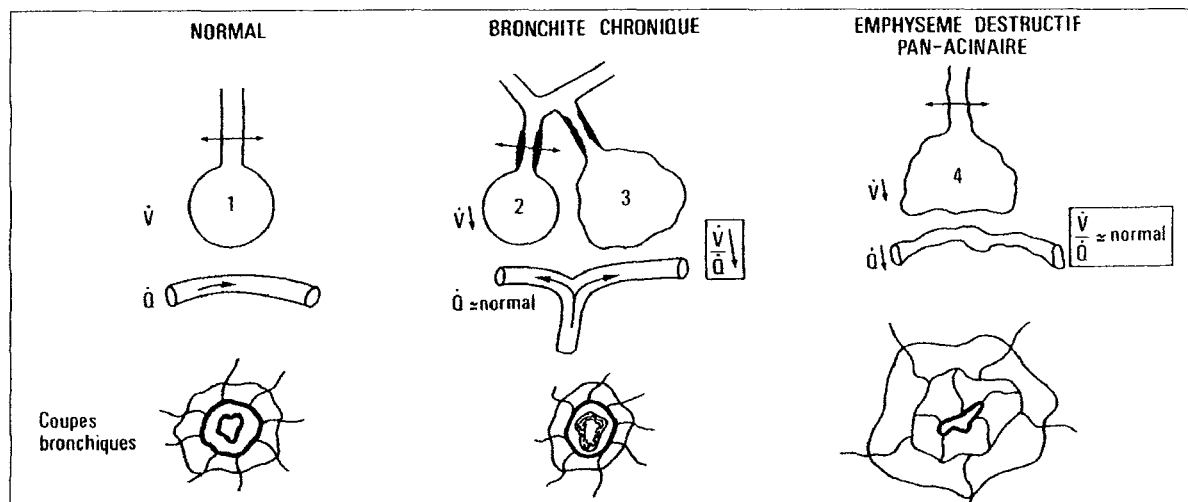


Fig. 19 - Schémas anatomo-physio-pathologiques des BPCO (13)

- | | | | |
|-----------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1. Normal | 2. Bronchite chronique : | 3. Emphysème
centro-acinaire : | 4. Emphysème
pan-acinaire : |
| | - Obstruction | - Destruction | - Destruction |
| | - Sténose pariétale | - Dilatation | - Collapsus |

Tableau 5 - Stades de sévérité des BPCO (d'après 5)

Stade	Critères de sévérité	EFR
0 : Patients à risque	Symptômes chroniques Exposition aux facteurs de risque	Normales
I : Léger	Symptômes chroniques présents ou non	VEMS < 80% VEMS/CV < 70%
II : Modéré		
IIA	Symptômes chroniques présents ou non	50% < VEMS < 80% VEMS/CV < 70%
IIB	Symptômes chroniques présents ou non	30% < VEMS < 50% VEMS/CV < 70%
III : Sévère	Insuffisance respiratoire chronique	VEMS < 30%
	Insuffisance cardiaque droite	VEMS/CV < 70%

31213. Asthme à dyspnée continue

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes à l'origine d'un trouble ventilatoire obstructif, variable, diffus, totalement ou partiellement réversible, spontanément ou sous l'influence d'un traitement.

Cliniquement, l'asthme est caractérisé par des épisodes récidivants de dyspnée sifflante, d'oppression thoracique et de toux, volontiers nocturnes et initiés par des facteurs déclenchants stéréotypés : allergènes, infections virales,...

C'est avant tout une maladie immunologique et génétique ; elle est l'expression bronchique de l'allergie, caractérisée par la synthèse accrue d'Ig E, en réponse à l'inhalation de certains antigènes.

L'inflammation bronchique se manifeste par un œdème, une hypersécrétion, riche en éosinophiles, et un bronchospasme responsable de la réduction du calibre de l'ensemble des voies aériennes.

La sévérité de l'asthme est appréciée par la fréquence et l'intensité des symptômes et des épisodes aigus, ainsi que la consommation médicamenteuse.

Tableau 6 - Classification de la sévérité de l'asthme (5)

<p>Niveau 1 : intermittent Symptômes : moins d'une fois par semaine Gêne de très courte durée Symptômes nocturnes : moins de deux fois par mois VEMS > 80 p. 100 ou DEP > 80 p. 100 Variabilité diurne du VEMS ou du DEP < 20 p. 100</p>
<p>Niveau 2 : persistant léger Symptômes plus d'une fois par semaine et moins d'une fois par jour Gêne respiratoire affecte l'activité ou le sommeil Symptômes nocturnes plus de deux fois par mois VEMS > 80 p. 100 ou DEP > 80 p. 100 Variabilité du VEMS ou du DEP 20 à 30 p. 100</p>
<p>Niveau 3 : persistant modéré Symptômes quotidiens Gêne respiratoire affecte l'activité ou le sommeil Symptômes nocturnes plus d'une fois par semaine Utilisation quotidienne de β-2 mimétiques de courte durée d'action VEMS 60-80 p. 100 ou DEP 60-80 p. 100 Variabilité du VEMS ou du DEP > 30 p. 100</p>
<p>Niveau 4 : persistant sévère Symptômes quotidiens Gêne respiratoire fréquente Symptômes nocturnes fréquents Limitation des activités physiques VEMS < 60 p. 100 ou DEP < 60 p. 100 Variabilité du VEMS ou du DEP > 30 p. 100</p>

L'asthme à dyspnée continue réalise un tableau très proche de la bronchite chronique obstructive. Sur un fond de dyspnée continue notamment à l'effort, surviennent des crises paroxystiques, soulagés par les broncho-dilatateurs.

Malgré les progrès dans la compréhension de l'asthme et dans sa thérapie, l'évolution vers l'asthme aigu grave (AAG), et par voie de conséquence le nombre de décès, sont en augmentation dans les pays industrialisés. En premier lieu, le facteur retrouvé chez les patients décompensés est la mauvaise observance thérapeutique ; l'arrêt de la corticothérapie est un facteur de risque très important ; ceci souligne l'importance de l'inflammation.

31214. Dilatation des bronches

La dilatation des bronches est une affection caractérisée par une augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches, associée à une altération de leurs fonctions dans des territoires plus ou moins étendus. Il y a une bronchorrhée chronique abondante et ancienne et de fréquentes périodes de surinfection.

Le déficit ventilatoire est souvent mixte, avec une part restrictive, liée à la destruction de la muqueuse bronchique, et une part obstructive, liée à la réponse inflammatoire. Les polynucléaires libèrent des protéases délétères pour la muqueuse bronchique.

La fréquence de cette affection est très certainement sous-estimée, à cause de la confusion faite avec la bronchite chronique.

La mucoviscidose

La mucoviscidose constitue une des étiologies des dilatations des bronches. Maladie d'origine génétique, elle est la cause majeure des insuffisances respiratoires sévères de l'enfant. Elle est caractérisée par un dysfonctionnement généralisé des glandes exocrines, responsable de l'épaississement des sécrétions muqueuses et d'une exceptionnelle richesse de la sueur en Cl^- et en Na^+ . Le syndrome est dominé par la BPCO qui conditionne le pronostic vital, et par l'insuffisance pancréatique.

3122. IRC d'origine restrictive

Les insuffisances respiratoires restrictives ont en commun un trouble ventilatoire restrictif défini par une diminution de la CPT. La CV et le VEMS sont abaissés mais le rapport de Tiffeneau est normal.

31221. Maladies neuromusculaires

Elles sont caractérisées par une défaillance du soufflet thoracique et entraînent une hypoventilation alvéolaire diffuse à l'origine d'une hypoxémie avec hypercapnie. Les principales causes sont représentées par les myopathies, les séquelles de poliomyélite, la sclérose en plaque, ou les paralysies.

31222. Maladies de la paroi thoracique

Le syndrome restrictif résulte dans ce cas d'une réduction du volume de la cage thoracique, d'une diminution des volumes mobilisés par rigidité pariétale ou pleurale ou d'une réduction ou compression des vaisseaux pulmonaires.

Elles comprennent les atteintes ostéo-articulaires, avec déformation grave de la paroi thoracique. On peut citer les cypho-scolioses sévères et la spondylarthrite ankylosante. Il faut y ajouter les séquelles de traitements chirurgicaux (thoracoplastie, amputation pulmonaire) et les séquelles d'affections pleurales (pachypleurites).

De même, dans l'obésité massive, l'excès graisseux diminue la compliance pulmonaire et l'efficacité musculaire, ce qui aboutit à une hypoxémie.

31223. Atteintes du parenchyme pulmonaire

- Séquelles graves de tuberculose pulmonaire

La tuberculose est une maladie infectieuse due à *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. Pour des raisons diverses (SIDA, précarité), la régression de la tuberculose semble stoppée depuis quelques années (10000 à 12000 nouveaux cas par an) ; les plus touchés sont les immunodéprimés ; l'incidence est particulièrement élevée au cours du SIDA.

Elle affecte le plus souvent les poumons et la plèvre. Elle est responsable de lésions caractéristiques, les granulomes, avec nécrose caséuse et pouvant évoluer vers la cicatrisation fibreuse. Selon l'importance des séquelles parenchymateuses, un TVO ou un emphysème peuvent être associés.

- Fibroses pulmonaires

Les fibroses pulmonaires créent un trouble de la diffusion de l'O₂ par épaissement de la membrane alvéolo-capillaire, entraînant une hypoxémie difficile à corriger (fort débit d'O₂) et sans hypercapnie (CO₂ beaucoup plus diffusible).

Cliniquement la dyspnée de repos est fréquente. L'EFR montre, outre le syndrome restrictif, une baisse du transfert du CO et une diminution de la compliance pulmonaire.

Elles sont toujours liées à l'existence d'une réaction anormale du tissu interstitiel, conduisant à la synthèse accrue des constituants conjonctifs. Les étiologies sont multiples et associées à des agressions diverses, soit endogènes (immunologique, bactérienne), soit exogènes (poussières minérales ou organiques, vapeurs toxiques, radiations ionisantes, substances médicamenteuses).

On peut citer les pneumoconioses, maladies professionnelles provoquées par l'inhalation et l'accumulation de poussières minérales ou métalliques (amiante, silice, oxydes de fer), mais aussi la sarcoïdose, maladie granulomateuse de cause inconnue, ou la fibrose interstitielle diffuse idiopathique, dans laquelle les polynucléaires neutrophiles joueraient un rôle important.

3123. IRC d'origine centrale

Elles regroupent deux types de pathologies :

- l'hypoventilation alvéolaire centrale par dysfonctionnement des centres respiratoires (rare) ;
- le syndrome de Pickwick qui associe obésité, hypoventilation centrale et très souvent apnée du sommeil.

313. COMPLICATIONS DE L'IRCG

L'insuffisance respiratoire chronique peut conduire à deux types de complications : les poussées d'insuffisance respiratoire aiguë et le retentissement cardiaque droit.

3131. Conséquences de l'IRC sur l'organisme

La polyglobulie est un phénomène d'adaptation : l'augmentation du nombre des hématies compense la SaO₂ insuffisante. Mais cette adaptation devient nocive par l'augmentation de la viscosité sanguine et le ralentissement de la circulation capillaire.

La baisse de la PaO₂ entraîne une vasoconstriction réflexe visant à redistribuer le sang vers des zones alvéolaires mieux ventilées et à améliorer ainsi les anomalies du rapport Ventilation / Perfusion. Mais la pérennisation de cette vasoconstriction est à l'origine d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'un surcroît de travail pour le ventricule droit.

3132. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'hypertension artérielle pulmonaire est définie par une élévation permanente des pressions des artères pulmonaires.

Dans les BPCO et dans les maladies interstitielles pulmonaires chroniques, l'HTAP est le plus souvent modérée, comprise entre 20 et 35 mmHg au repos, mais peut s'aggraver dans certaines circonstances : décompensation aiguë, effort, sommeil. Sa survenue est un facteur de mauvais pronostic, mais elle est susceptible de se stabiliser grâce à l'oxygénothérapie au long cours.

Les grandes déformations pariétales thoraciques comme les cyphoscolioses peuvent se compliquer d'HTAP sévère.

3133. Cœur pulmonaire chronique (CPC)

C'est le retentissement cardiaque, secondaire à l'HTAP, qui se manifeste par une hypertrophie, puis une insuffisance du ventricule droit.

La survenue d'un cœur pulmonaire chronique signe un tournant dans l'évolution d'une IRCO. Elle se révèle le plus souvent par des oedèmes des membres inférieurs (voir chapitre « Insuffisance cardiaque »).

3134. Insuffisance respiratoire aiguë (IRA)

L'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnante du patient IRCO constitue une menace vitale immédiate malgré une certaine tolérance à l'hypercapnie. Elle nécessite une hospitalisation d'urgence.

L'IRA secondaire à une insuffisance respiratoire chronique regroupe différentes terminologies : décompensations aiguës, exacerbations, poussées d'IRCO.

Lors de ces poussées aiguës, les anomalies du rapport Ventilation / Perfusion s'aggravent, avec notamment une augmentation de l'espace-mort responsable de l'hypercapnie.

Afin de maintenir les échanges gazeux, un certain nombre de mécanismes compensateurs se mettent en place. Si ces mécanismes se trouvent être dépassés, la décompensation survient.

Les gaz du sang constituent un élément fondamental pour le diagnostic. Il existe une hypoxémie et une hypercapnie dont les caractères chroniques sont suggérés par la polyglobulie et surtout l'élévation de la réserve alcaline qui maintient un pH subnormal en dehors des décompensations. La décompensation aiguë se manifeste par une élévation supplémentaire de la PaCO₂ sans modification de la réserve alcaline, ce qui entraîne une acidose décompensée : c'est donc le pH qui reflète le mieux la gravité de la décompensation. Un pH inférieur à 7,30 signe une IRA sévère.

La recherche du facteur déclenchant est indispensable : la surinfection est la première cause de décompensation aiguë des IRCO. L'insuffisance cardiaque gauche est souvent évoquée, mais difficile à mettre en évidence. Les autres causes sont plus rares : pneumothorax, embolie pulmonaire, étiologie médicamenteuse.

L'étiologie médicamenteuse est rarement le fait d'une mauvaise prescription, mais le plus souvent la conséquence du renouvellement par le malade d'une prescription ancienne. Les erreurs les plus fréquentes portent sur la prise d'hypnotiques, d'anxiolytiques, d'antihistaminiques ou de sédatifs puissants de la toux, tous plus ou moins déprimeurs respiratoires.

314. CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES

Dans la pharmacopée neurotrope, tous les médicaments sédatifs sont contre-indiqués en cas de BPCO. Il faut se méfier des « petites » doses, des anxiolytiques « légers », chez des patients souvent âgés, dont le métabolisme est altéré et qui risquent d'accumuler les médicaments. En règle générale, il est préférable de proscrire la prise de benzodiazépines.

Dans la pharmacopée cardiotrope, les bêta-bloquants sont contre-indiqués en cas d'obstruction bronchique, qu'ils peuvent aggraver en annihilant le tonus adrénergique (bronchodilatateur). Les inhibiteurs calciques peuvent aggraver l'hypoxémie en inhibant la

vasoconstriction hypoxique. Les effets indésirables des digitaliques peuvent être potentialisés par l'hypoxémie et l'acidose. Les diurétiques peuvent induire une alcalose métabolique par le biais d'une hypovolémie. Dans tous les cas, une concertation étroite entre le cardiologue et le pneumologue s'impose. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont probablement les anti-hypertenseurs de choix dans les BPCO ; il ne faut pas oublier le risque de toux iatrogène lié à la prise des IEC.

Tous les médicaments antitussifs sont strictement contre-indiqués.

32. LE SYNDROME D' APNEE DU SOMMEIL (SAS)

Le SAS est une entité clinique caractérisée par de très nombreux épisodes hypoxémiques secondaires à des apnées survenant pendant le sommeil. Pour entrer dans le cadre d'un tel syndrome, chaque arrêt doit durer plus de dix secondes, et leur nombre doit être supérieur à 5 par heure de sommeil.

Ce syndrome existe en dehors de toute insuffisance respiratoire chronique.

Les apnées sont des arrêts respiratoires, alors que les hypopnées correspondent à une baisse d'au moins 50 % du flux aérien courant.

Les apnées répondent à trois mécanismes :

- la fermeture des voies aériennes supérieures au niveau de la base de la langue définit les apnées obstructives ; celles-ci surviennent chez des ronfleurs chroniques.
- l'absence de commande des centres respiratoires définit les apnées dites centrales ;
- l'arrêt respiratoire central se poursuivant par une apnée obstructive définit les apnées mixtes.

Au-delà d'une certaine durée, les apnées entraînent une hypoxémie (désaturation) et une hypercapnie. Des troubles importants du rythme cardiaque apparaissent pendant les apnées. Il en résulte un sommeil de très mauvaise qualité. La désorganisation complète du sommeil a pour conséquence une hypersomnolence diurne, des troubles du comportement et une baisse des capacités intellectuelles.

Les désaturations répétées peuvent être à l'origine d'une hypertension artérielle pulmonaire, voire d'un cœur pulmonaire chronique.

Le diagnostic repose sur des enregistrements nocturnes pendant une ou plusieurs nuits. Pour bon nombre de patients, les apnées ne surviennent que lors de certaines phases de sommeil.

L'association de BPCO et de SAS existe, compte tenu de la fréquence de ces deux affections. Leur gravité se potentialise.

Les désaturations nocturnes des BPCO existent également en dehors de toute association de ce type. Elles sont d'autant plus marquées que le sujet a un excès pondéral. Plus la valeur de la PaO₂ pendant le jour est basse, plus les désaturations nocturnes seront prononcées.

33. MALADIE DES MEMBRANES HYALINES (MMH)

Les séquelles de détresse respiratoire néonatale sont les principales causes d'IRC chez le nourrisson.

La maladie des membranes hyalines est la forme la plus sévère des détresses respiratoires du nouveau-né et la cause majeure de mortalité et de morbidité en termes de séquelles respiratoires et neurologiques. Elle survient chez 0,5 à 1 % des nouveaux-nés et chez 10 % des prématurés. Son incidence est maximale chez les enfants de moins de 1500 g et concerne environ 5000 naissances en France par an.

La naissance prématurée, en particulier, si elle survient avant la 29^{ième} semaine d'aménorrhée, perturbe gravement le processus normal de développement pulmonaire, qui se poursuit jusqu'à la seconde année de vie. L'immaturité morphologique associée à une immaturité biochimique du système de production du surfactant rend le poumon de l'enfant peu apte à assurer une hématoxe normale. Le déficit en surfactant a pour conséquence un collapsus alvéolaire, qui réduit d'autant la surface d'échange alvéolo-capillaire et conduit à un shunt intra-pulmonaire, venant s'associer au shunt extra-pulmonaire déjà présent par le canal artériel et le foramen. Une nécrose et une desquamation progressive et étendue de l'épithélium respiratoire aboutit à l'accumulation dans les voies aériennes distales, de débris cellulaires et à la formation de membranes hyalines. Celles-ci sont constituées de cellules épithéliales nécrotiques et de protéines d'origine plasmatique. La présence de ces protéines dans l'alvéole aggrave la déficience en surfactant.

L'hypoxémie peut être sévère dès les premières heures de la vie et s'accompagne rapidement d'une hypercapnie et d'une acidose mixte.

L'oxygénothérapie et la ventilation mécanique sont les bases du traitement de toute détresse respiratoire du nouveau-né. Il faut insister sur l'extrême sensibilité du nourrisson, surtout prématuré, à de fortes concentrations d'oxygène.

La MMH peut se compliquer et évoluer vers la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). Il s'agit d'une pathologie chronique où plusieurs facteurs d'agression sont impliqués : le stress oxydatif, le volo- et baro-traumatisme, l'importance de la réponse inflammatoire. Le devenir des enfants présentant une DPB est difficilement prévisible, étant donné l'extrême diversité des facteurs impliqués et les multiples formes cliniques de la maladie. Les surinfections pulmonaires fréquentes jouent vraisemblablement un rôle dans le développement de pathologies obstructives ultérieures.

TROISIEME PARTIE
INDICATIONS

TROISIEME PARTIE : INDICATIONS

Aujourd'hui, l'AMM fait apparaître trois usages de l'oxygène dans un but thérapeutique :

- la correction des hypoxies, d'étiologies diverses, nécessitant une oxygénothérapie normobare ou hyperbare,
- l'alimentation des respirateurs en anesthésie et réanimation,
- le vecteur de médicaments inhalés, par l'intermédiaire d'un nébuliseur.

Toutefois, nous verrons que l'oxygène à usage médical est également indiqué dans des pathologies autres que celles retenues, à ce jour, par l'AMM, comme les algies faciales, par exemple.

Il faut distinguer l'oxygénothérapie normobare (ONB) de l'oxygénothérapie hyperbare (OHB).

On parle d'ONB, lorsque la pression inspiratoire en oxygène (PiO_2) est comprise entre 0,21 et 1 (la fraction en oxygène de l'air inspiré (FiO_2) étant comprise entre 0,21 et 1).

L'OHB débute lorsque la PiO_2 est supérieure à 1. Pour une FiO_2 de 1, l'OHB commence dès que la pression dépasse 1 bar, alors que pour une FiO_2 de 0,21, il faut appliquer une pression de 5 bars ($PiO_2 = FiO_2 \times$ Pression appliquée) (43).

1. OXYGENOTHERAPIE NORMOBARE (2-3-4-6-7-12-15-33-38-39-43-46-49-50)

11. PATHOLOGIES RESPIRATOIRES

111. INSUFFISANCES RESPIRATOIRES AIGUES

L'insuffisance respiratoire aiguë est l'un des motifs de prise en charge le plus fréquent dans les unités de soins intensifs et les services d'urgence.

L'ONB est indiquée devant toute détresse ventilatoire aiguë responsable d'une hypoxémie et à condition de ne pas être devant un tableau d'épuisement respiratoire ou de troubles de la conscience nécessitant le recours à la ventilation mécanique.

L'efficacité de l'oxygénothérapie et la surveillance du patient reposent sur l'examen clinique ainsi que la mesure des gaz du sang artériel qui permet d'adapter au mieux le débit d'oxygène afin de corriger l'hypoxémie sans pour autant entraîner une hyperoxie.

Il n'existe pas de valeur stricte de la pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel (PaO_2) pour définir l'IRA ; la baisse de celle-ci doit être analysée en fonction des antécédents et de l'histoire clinique du patient. Une PaO_2 inférieure à 60mmHg est préoccupante et son aggravation peut conduire à une désaturation artérielle importante. Pour des hypoxémies plus sévères, les risques d'hypoxie tissulaire sont majeurs, immédiats et exposent à l'arrêt cardio-respiratoire. La valeur de la PaO_2 doit être interprétée en fonction de la FiO_2 et de la valeur de la PaCO_2 .

Le choix du type de dispositif de délivrance de l'oxygène dépend bien sûr du contexte, de la FiO_2 que l'on veut obtenir et de la cause de l'IRA. En pratique, dans une IRA peu hypoxémique, un débit de 1 à 2 L / mn est souvent suffisant. En revanche, en cas de pneumonie grave (OAP) très hypoxémique, une ONB avec masque à « haute concentration » (débit = 10 L / mn) est nécessaire, surtout en cas d'intubation à risque.

Tableau 7 - Indications et moyens de l'oxygénothérapie au cours des détresses ventilatoires aiguës (43)

<p>Oxygénothérapie normobare à FiO_2 faible ou modérée (< à 0,5)</p> <p>Moyens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sonde naso-pharyngée, - masque simple. <p>Indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - baisse de la PiO_2 (altitude), - baisse de la FiO_2 (confinement,...) - hypoxémie modérée, - hypoventilation alvéolaire modérée. <p><i>(En l'absence d'épuisement ventilatoire ou de troubles neurologiques)</i></p> <p>Oxygénothérapie normobare à FiO_2 élevée (> à 0,7) :</p> <p>Moyens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - masque "haute concentration". <p>Indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypoxémie sévère, - intoxication oxycarbonée. <p><i>(En l'absence d'épuisement ventilatoire ou de troubles neurologiques)</i></p> <p>Oxygénothérapie hyperbare</p> <p>Indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - intoxication oxy-carbonée : <ul style="list-style-type: none"> * avec signes neurologiques, * systématique chez la femme enceinte.
--

L'IRA peut avoir différentes origines :

- une origine mécanique liée soit à :
 - une obstruction des voies aériennes formant un obstacle à l'écoulement de l'air (corps étranger, tumeur, oedème sous-

muqueux, spasme de la musculature lisse, encombrement trachéo-bronchique)

- la présence d'un épanchement pleural sanguin ou gazeux (pneumothorax)
- une baisse de la compliande pulmonaire (oedème du poumon, pneumopathies aiguës diffuses, syndromes restrictifs ...)
- une origine hémodynamique (œdème aigu du poumon, embolie pulmonaire)
- une origine neurologique centrale ou périphérique.

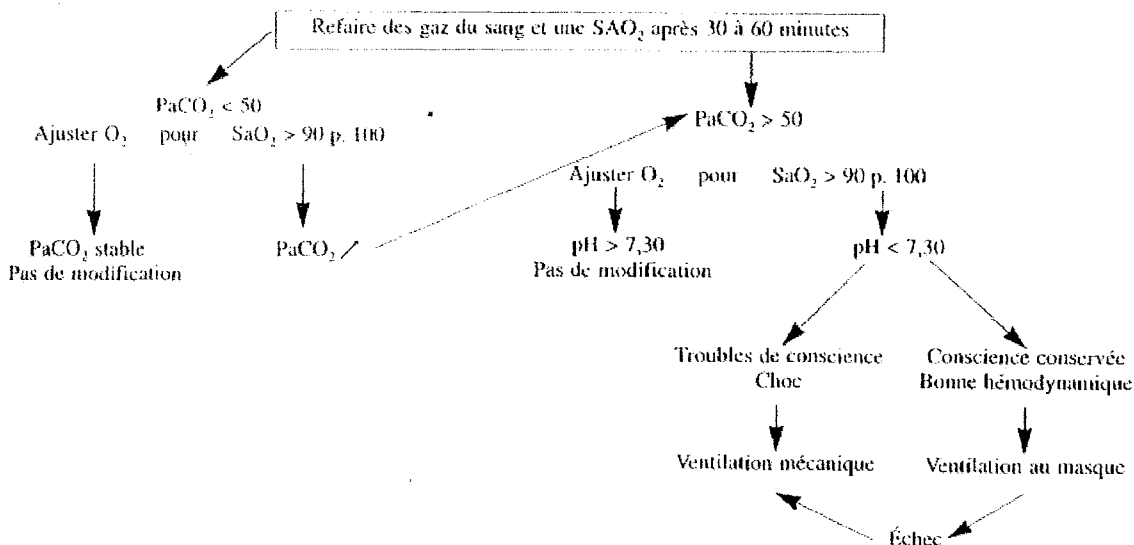
Les durées d'administration de l'oxygène dans ces situations d'urgence sont en général temporaires.

Cas particulier de l'IRA hypercapnante des patients atteints de BPCO :

La prise en charge globale a pour objectif de permettre au patient de retrouver son état antérieur. Le risque de majorer la PaCO₂ lors de l'administration d'O₂ existe. L'oxygénothérapie reste toutefois indiquée mais l'apport d'oxygène doit être prudent. La surveillance, notamment clinique, doit être particulièrement rapprochée et le débit initial d'oxygène faible (0,5 à 1 L / mn). L'objectif est de rétablir une saturation proche de 90 %, mais sans que l'élévation du CO₂ n'abaisse le pH au-dessous de 7,30. La surveillance continue de la saturation est le meilleur moyen d'adapter le débit d'oxygène. Dès qu'une acidose respiratoire est constatée, une ventilation non invasive (VNI) doit être proposée rapidement.

Tableau 8 - Attitude pratique en urgence (39)

- Pratiquer des gaz du sang si possible avant l'oxygénothérapie
- Oxygénothérapie nasale à faible débit
- Aérosol de β₂- et/ou anticholinergique avec chambre d'inhalation au mieux avec nébuliseur pneumatique
- ± Corticoïdes IV ou oral
- ± Antibiotique oral ou IV



112. INSUFFISANCES RESPIRATOIRES CHRONIQUES GRAVES

Dans les insuffisances respiratoires chroniques secondaires à une maladie du parenchyme, l'oxygénothérapie à long terme (OLT) s'impose. Par contre, la ventilation assistée est souvent préférée dans les autres IRC, l'OLT restant une alternative.

1121. Oxygénothérapie à long terme

C'est le traitement suppléatif logique de l'hypoxémie, conséquence de l'insuffisance respiratoire chronique.

▪ Justifications :

Sur le plan physiopathologique, l'accroissement de la fraction inspirée d'oxygène (FiO_2) permet de corriger, au moins partiellement, l'hypoxémie liée aux anomalies du rapport ventilation / perfusion ou aux troubles de la diffusion alvéolo-capillaire, mais également à l'hypoventilation alvéolaire diffuse même si, dans ce dernier cas, une assistance ventilatoire semble plus adaptée.

L'augmentation de la PaO_2 montre une amélioration de la dyspnée et du confort respiratoire, une limitation du handicap, notamment par l'oxygénothérapie de déambulation, une augmentation des possibilités physiques du patient, et une amélioration du pronostic vital.

Deux études anglo-saxonnes (MRC et NOTT), réalisées au début des années 1980, ont montré l'allongement de l'espérance de vie chez des patients franchement hypoxémiques atteints de BPCO et placés sous OLT, à condition que celle-ci soit administrée au moins 15 heures par jour.

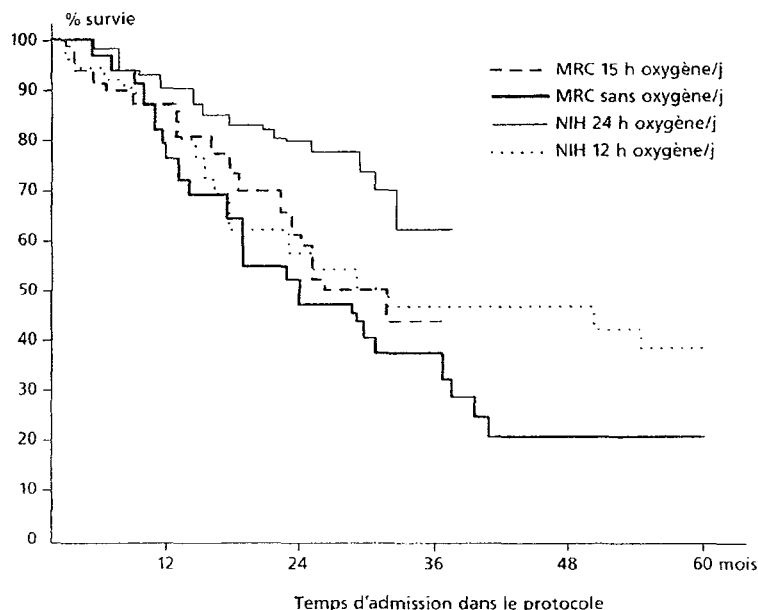


Fig. 20 - Survie des patients BPCO sous OLT (15)
(D'après études MRC Lancet 1981 et NOTT Ann. Int. Med. 1982)

Le gain en terme de survie, mais aussi les performances intellectuelles ou la tolérance à l'effort sont d'autant plus accrus que la durée quotidienne d'administration de l'O₂ est prolongée. Les meilleurs résultats sous OLT, notamment en matière de survie, seraient obtenus avec les malades « blue bloaters » plutôt qu'avec les « pink puffers ».

Les décompensations et complications des BPCO (surinfections, hypertension artérielle pulmonaire, cœur pulmonaire chronique, polyglobulie, thrombo-embolies, ...) sont moins fréquentes.

Tous ces effets bénéfiques concourent à une amélioration de la qualité de vie et à une réduction des hospitalisations.

▪ Indications :

➤ Insuffisances respiratoires chroniques obstructives :

L'OLT s'applique aux malades atteints d'une IRCO avérée, par :

- une PaO₂ inférieure à 55 mmHg, révélée par 2 mesures concordantes, séparées par une période d'au moins 3 semaines, en dehors d'un épisode de décompensation et sous traitement médical optimal (arrêt du tabac, bronchodilatateurs et kinésithérapie) ;
- une PaO₂ comprise entre 56 et 59 mmHg, avec la présence conjointe d'une insuffisance cardiaque droite, d'une polyglobulie (hématocrite supérieur à 55%), d'une hypertension artérielle pulmonaire (pression artérielle pulmonaire supérieure ou égale à 20 mmHg) ou d'une désaturation artérielle nocturne non apnéique.

Tableau 9 - Traitement en fonction des stades des BPCO (5)

Stade	Traitement recommandé
Tous	arrêt des facteurs de risque, arrêt du tabac vaccination antigrippale
0 :	prévention
I :	bronchodilatateurs de courte durée d'action, à la demande
IIA :	un ou plusieurs bronchodilatateurs en traitement régulier corticoïdes inhalés en cas de réponse significative réhabilitation
IIB :	un ou plusieurs bronchodilatateurs en traitement régulier corticoïdes inhalés en cas de réponse significative ou en cas d'exacerbations fréquentes réhabilitation suivi en milieu spécialisé
III :	un ou plusieurs bronchodilatateurs en traitement régulier corticoïdes inhalés en cas de réponse significative ou en cas d'exacerbations fréquentes réhabilitation suivi en milieu spécialisé ± oxygénothérapie de longue durée ± traitement chirurgical

Les modalités de prescription sont les suivantes :

- administration nocturne continue pendant 8 à 12 heures par nuit,
- administration diurne conduisant à un minimum de 15h / 24 et tendant à s'approcher de 24h / 24,
- débits de l'ordre de 1 à 2 L / mn au repos, ajustés en fonction des gaz du sang et de façon à amener la PaO₂ entre 65 et 70 mmHg et compatible avec une SaO₂ optimale comprise entre 90 et 95 %,
- utilisation à l'effort avec des débits plus élevés.

Ce traitement est poursuivi à vie.

L'hypercapnie n'est pas une contre-indication, si elle est stable et bien compensée et doit être respectée.

➤ Insuffisances respiratoires chroniques restrictives ou mixtes:

Dans les autres étiologies d'IRC, l'OLT est logiquement prescrite en cas d'hypoxémie de repos, mais son efficacité n'a été prouvée que dans les fibroses interstitielles évoluées. Dans ce cas, l'hypoxémie est souvent sévère et les débits élevés, de l'ordre de 4 à 5 L / mn, nécessitant l'utilisation de sources appropriées : concentrateur à haut débit, O₂ liquide, cathéter transtrachéal.

1122. Ventilation assistée

▪ Justifications :

L'apparition d'une hypercapnie, au cours de l'évolution d'une IRC, constitue un signe de gravité. L'hypercapnie étant le marqueur biologique de l'hypoventilation alvéolaire, son traitement symptomatique logique est l'assistance ventilatoire mécanique, dont l'action produit une augmentation de la ventilation alvéolaire et une mise au repos des muscles respiratoires.

▪ Indications

➤ Insuffisances respiratoires chroniques restrictives :

La ventilation assistée est le traitement de l'IRC lorsque l'hypoventilation alvéolaire diffuse en est la cause principale. Son indication idéale est donc représentée par les défaillances de la pompe ventilatoire.

Son efficacité a été parfaitement démontrée, chez des patients porteurs d'IRC restrictive liée à une atteinte neuromusculaire (défaillance ventilatoire et parenchyme sain). L'OLT, par contre, dans ce type d'indication, n'est pas conseillée, voire dangereuse ; en effet, en l'absence de toute réserve musculaire, aucune adaptation en terme de PaCO₂ n'est possible.

Dans les séquelles de tuberculose (défaillance ventilatoire avec atteinte parenchymateuse) et les déformations thoraciques non neuromusculaires, l'OLT n'est pas exclue, mais la ventilation assistée donne de meilleurs résultats.

➤ Bronchopneumopathies chroniques obstructives

La ventilation assistée n'est évoquée chez les malades atteints de BPCO, qu'à un degré élevé d'hypoxémie et d'hypercapnie.

L'OLT est maintenue chez des patients hypercapniques qui ont une bonne respiration spontanée, même si l'hypercapnie est importante, mais à condition qu'elle soit stable et que le pH ne soit pas inférieur à 7,35.

L'adjonction d'une aide respiratoire sous forme d'une ventilation non invasive (VNI) sera envisagée, chez des patients :

- dont la capnie est instable, le pH inférieur à 7,35 et qui, malgré une OLT bien conduite, présentent des épisodes de décompensations,
- qui présentent des signes de fatigue musculaire respiratoire, notamment chez les emphysémateux.

Une ventilation endotrachéale nocturne, associée à l'OLT, devra être envisagée chez des patients :

- dont l'épuisement musculaire est très important,
- dont l'hypercapnie est très instable avec apparition très rapide d'acidose en ventilation spontanée,
- qui présentent de nombreux épisodes de décompensation, malgré l'OLT et une première tentative infructueuse de VNI.

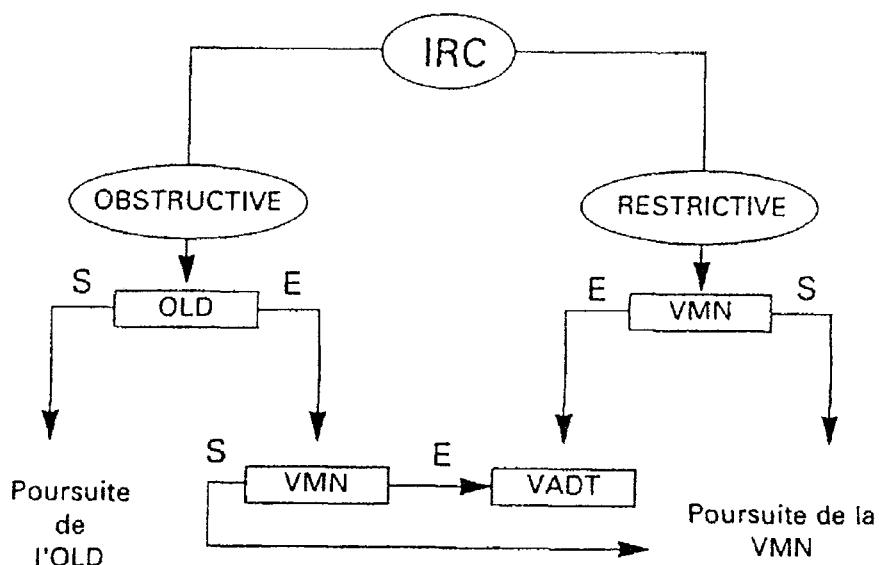


Fig. 21 - Algorithme décisionnel (39)
(S : succès, E : échec)

113. SYNDROME D'APNEE DU SOMMEIL

L'oxygénothérapie nocturne diminue l'intensité des désaturations mais n'élimine pas les réactions d'éveil et prolonge souvent les apnées.

Le traitement le plus efficace est la pression positive continue (PPC ou CPAP), appliquée à l'aide d'un masque nasal pendant le sommeil. Elle réalise une « attelle pneumatique » qui empêche le collapsus des voies aériennes supérieures. Elle fait disparaître les apnées, le ronflement, les désaturations et la fragmentation du sommeil, ainsi que les céphalées matinales et la somnolence diurne.

Le niveau de pression efficace (3 à 18 cm d'eau) varie en fonction du malade et du stade de sommeil : le réglage doit nécessairement se faire au cours d'un enregistrement polygraphique du sommeil.

L'efficacité du traitement requiert une utilisation quotidienne. Les complications sont locales : érosions cutanées ou nasales.

La PPC peut s'avérer insuffisante chez certains malades présentant une insuffisance respiratoire diurne : en dépit de la correction des apnées, on peut noter la persistance d'épisodes d'hypoxémie plus ou moins longs et plus ou moins profonds, en particulier lors du sommeil paradoxal. Ceci peut s'observer aussi bien lorsque l'insuffisance respiratoire est en rapport avec une BPCO associée dans ce que l'on appelle l'Overlap syndrome ou syndrome de recouvrement, que lorsqu'elle est liée à un syndrome obésité-hypoventilation.

Il est alors logique d'adjoindre une oxygénothérapie nocturne, avec un débit qui varie généralement entre 1,5 et 3 L / mn, de façon que la SaO₂ soit toujours supérieure à 90%.

Lorsque l'insuffisance respiratoire diurne est sévère (PaO₂ inférieure à 55 mm Hg), l'oxygénothérapie doit couvrir la totalité du nyctémère (supérieure à 16H / 24).

Dans le cas d'un syndrome obésité-hypoventilation sévère, d'autres modes de ventilation peuvent donner des résultats plus efficaces, en particulier la ventilation à 2 niveaux de pression ou biPAP.

12. PATHOLOGIES NON RESPIRATOIRES

121. INSUFFISANCE CARDIAQUE

1211. Définitions

L'insuffisance cardiaque est l'inaptitude du cœur à faire face aux besoins hémodynamiques de l'organisme. Elle est due à une faillite du myocarde ventriculaire, qui s'exprime par la diminution de la contractilité myocardique.

L'altération du fonctionnement cardiaque relève de deux mécanismes fondamentaux :

- soit un travail excessif dû à une surcharge volumétrique ou à un obstacle (hypertension artérielle périphérique ou pulmonaire)
- soit une réduction de la capacité myocardique d'origine ischémique, dégénérative, toxique ou inflammatoire.

L'insuffisance cardiaque déclenche la mise en jeu de mécanismes d'adaptation destinés à maintenir un débit suffisant pour les besoins métaboliques de l'organisme.

- L'insuffisance ventriculaire gauche (IVG)

L'insuffisance ventriculaire gauche est la plus commune des insuffisances cardiaques. Le ventricule gauche, point de départ de la circulation systémique ne se contractant pas suffisamment, l'apport de sang aux organes est insuffisant. L'activation de systèmes neurohormonaux (système sympathique et système rénine-angiotensine-aldostérone) tend à maintenir une perfusion adéquate des tissus. Mais à la longue, l'augmentation de la fréquence cardiaque, l'hypervolémie et la vasoconstriction que produit l'activation de ces systèmes compensateurs, entraînent un surcroît de travail pour le myocarde et provoquent la dilatation et l'hypertrophie du ventricule. Le moindre effort déborde alors les possibilités du cœur. L'insuffisance cardiaque devient permanente quand la dilatation cardiaque a atteint la limite de son pouvoir compensateur.

Les causes les plus fréquentes de dysfonction ventriculaire gauche sont la maladie coronaire d'origine athéroscléreuse et l'hypertension artérielle.

L'IVG reste longtemps latente. La symptomatologie est la traduction de la stase vasculaire pulmonaire. La dyspnée est le signe le plus précoce. Apparaissant d'abord à l'effort, elle devient de plus en plus marquée, puis se double d'une dyspnée de décubitus, obligeant le patient à dormir soutenu par un nombre croissant d'oreillers. Des crises d'étouffement peuvent survenir, particulièrement la nuit. Le tableau peut être celui d'un œdème aigu du poumon ou d'un asthme cardiaque.

L'évolution de l'IVG dépend de son étiologie et de son traitement. Elle peut être rapidement mortelle lors d'une crise d'OAP. Le plus souvent, le traitement permet d'obtenir une « rémission » plus ou moins durable. Mais de nouvelles poussées sont habituelles. Le pronostic est souvent sombre, surtout en cas d'altération de la fonction systolique. La dyspnée reste toujours présente. L'apparition d'une hépatomégalie et d'œdèmes périphériques annonce l'insuffisance cardiaque globale.

- L'insuffisance ventriculaire droite (IVD)

L'insuffisance ventriculaire droite ou cœur pulmonaire droit est une des complications de l'insuffisance respiratoire chronique grave. L'hypercapnie et l'acidose respiratoire conjuguent leurs effets à ceux de l'hypoxémie pour augmenter la vasoconstriction artériolaire et l'hypertension pulmonaire. D'autres facteurs peuvent encore élever les résistances pulmonaires : la polyglobulie, l'augmentation de la viscosité sanguine, l'hypervolémie, la déformation des capillaires pulmonaires sous la pression de l'air alvéolaire et surtout les thromboses artérielles pulmonaires souvent associées. L'IVD est révélée le plus souvent lors d'un épisode de surinfection bronchique qui aggrave l'insuffisance respiratoire.

- L'insuffisance cardiaque du nourrisson

L'insuffisance cardiaque du nouveau-né n'est pas rare. Elle revêt le plus souvent l'aspect de l'insuffisance cardiaque droite. L'étiologie est dominée par les cardiopathies congénitales.

1212. Traitements :

Le traitement de la cause de l'insuffisance cardiaque est soit chirurgical (correction d'une valvulopathie, pontage aortocoronaire) ou médical (traitement de la cause déclenchante : IRC, HTA, ...) et parfois hygiéno-diététiques (sevrage alcoolique). Un traitement symptomatique vient le compléter.

- IVG :

De nombreux travaux ont montré que le blocage des systèmes neurohormonaux mis en jeu permet de diminuer les symptômes et d'allonger la survie des patients. Le traitement comporte quatre éléments fondamentaux, l'activité physique adaptée à la clinique, le régime désodé, le traitement digitalo-diurétique et le traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). De plus en plus souvent, aujourd'hui, le traitement fait appel également aux bêta-bloquants. L'oxygénothérapie est indiquée en cas de dyspnée et de cyanose importantes.

- IVD :

L'oxygénothérapie est primordiale. A elle seule, elle peut faire régresser l'insuffisance cardiaque. Elle doit être très prudente et instaurée à un débit minimal, surtout en cas d'hypercapnie. Les digitaliques sont à la fois inefficaces et dangereux en cas d'hypoxémie importante. Ils ne doivent être administrés qu'après amélioration de la saturation oxygénée et toujours à doses modérées. De même, les diurétiques ne sont pleinement efficaces qu'après correction de l'hypoxémie.

122. ALGIES VASCULAIRES DE LA FACE (AVF)

1221. Définition et sémiologie

Les algies vasculaires de la face touchent environ 0,05 à 0,1 % de la population, soit 10 % des migraines. La douleur survient dans le territoire d'une artère de la face, branche de la carotide externe. Elle est localisée le plus souvent dans la région oculaire ou temporale et est toujours unilatérale.

C'est une douleur intense, à type de brûlure ou de transpercement. Elle est d'emblée violente et atteint son paroxysme en quelques minutes.

Dans la grande majorité des cas, la crise dure de 30 à 180 mn et se reproduit 1 à 3 fois par jour. En règle générale, les crises sont assez stéréotypées chez un même patient : mêmes horaires, même fréquence, même côté. Elles surviennent souvent la nuit ou après un repas.

Les crises s'organisent en salves, d'où le nom anglo-saxon de « cluster headaches ». Les salves définissent les périodes, en moyenne de 5 à 8 semaines, au cours desquelles les accès douloureux surviennent quotidiennement. Elles sont entrecoupées de périodes de rémission et

leur périodicité assez régulière, est d'environ 1 à 2 salves par an. C'est la forme dite « épisodique », largement majoritaire. Cependant dans 10 % des cas, il n'y a pas de périodes de rémission ; c'est la forme dite « chronique », parfois primaire et particulièrement invalidante.

Des signes associés sont fréquemment présents : principalement, larmoiement, rougeur conjonctivale, congestion nasale, myosis.

L'AVF est une affection de longue durée, voire de toute une vie. Elle a une prédominance masculine et débute entre 15 et 30 ans pour 2/3 des cas.

On a mis en évidence l'existence de facteurs déclenchants : l'alcool, la désaturation chez un patient souffrant d'un SAS, certains produits, comme la nitroglycérine, l'histamine ou les vasodilatateurs, mais le mécanisme physiopathologique de l'AVF reste encore mal connu.

1222. Traitements

Le traitement de l'AVF fait appel, d'une part, au traitement de la crise elle-même, et d'autre part, au traitement de fond.

- Le traitement de la crise

- L'oxygène

Il est utilisé pur, inhalé à l'aide d'un masque, au débit de 6 à 8 L / mn, pendant 10 à 15 mn. Quand il est employé au tout début de la crise, un effet positif a été obtenu rapidement dans 82% des cas étudiés. Par contre, lorsque le traitement débute plus tard au moment où la douleur est à son paroxysme, l'effet est moindre, voire minime. De plus, chez certains patients, la douleur peut réapparaître, après un court moment, nécessitant la répétition du traitement. L'efficacité semble moins bonne chez les patients âgés et dans la forme chronique.

- Les vasoconstricteurs :

- Le sumatriptan : en injection sous-cutanée. La posologie pour une injection est de 6 mg, la dose maximale par 24 H de 12 mg, soit 2 injections, en respectant un intervalle d'au moins 1 H entre les deux. Le sumatriptan s'est révélé efficace dans 74 % des cas.

- La DHE : en injection ou en inhalation, sous forme de spray nasal. En général, la dose prescrite est de 1 à 2 mg en début de crise ou mieux une heure avant le début présumé de la crise, la dose maximale quotidienne étant de 4 mg.

Rappelons que ces deux types de vasoconstricteurs ne doivent pas être associés ; il faut un intervalle d'au moins 24 H entre la prise de chacun d'eux.

Les antalgiques, voire les anxiolytiques, sont des traitements adjuvants qui peuvent être prescrits pour réduire l'anxiété, l'agitation et la douleur résiduelle après la crise.

- Le traitement prophylactique

A côté des vasoconstricteurs que sont le tartrate d'ergotamine et le méthysergide, on a recours à la corticothérapie, aux inhibiteurs calciques, aux bêta-bloquants, ou encore au lithium. Le valproate de sodium, la capsaïcine, alcaloïde du paprika ou la photothérapie constituent de nouvelles approches thérapeutiques qui, au vu des premières études, semblent montrer une certaine efficacité prophylactique.

2. OXYGENOTHERAPIE HYPERBARE (1-14-28-34-48-43)

Les premières indications reconnues de l'OHB furent les intoxications par l'oxyde de carbone et les accidents de plongée. Elles furent à l'origine de la création des premiers centres hyperbares. Les importantes possibilités d'oxygénation induites par l'hyperbarie ont régulièrement élargi son champ d'application.

Différents classements sont possibles ; selon le mécanisme d'action, la pathologie, le critère d'urgence.

Nous classerons les indications en :

- Indications de réanimation et d'urgence, à pronostic vital ;
- Indications chroniques liées aux problèmes de cicatrisation d'origine vasculaire ou d'origine traumatologique ou cancérologique.

Diverses indications sont en cours d'évaluation.

21. OHB D'URGENCE ET DE REANIMATION

Les indications aiguës de l'OHB comprennent des pathologies pour lesquelles son emploi rapide permet de sauver la vie du patient dont l'état est critique ou de lui éviter un handicap lourd comme perdre un membre par exemple ou une fonction (surdité brusque).

La première conférence européenne de consensus sur la médecine hyperbare qui a eu lieu à Lille en 1994 a retenu les indications suivantes :

- intoxication au monoxyde de carbone,
- embolie gazeuse artérielle,
- écrasement de membres et syndromes compartimentaux,
- gangrène gazeuse,

- infections mixtes sévères des tissus mous, y compris la gangrène diabétique,
- brûlures et brûlures avec inhalation de fumées,
- encéphalopathie post-anoxique,
- surdité brusque,
- pathologies visuelles d'origine vasculaire.

211. INTOXICATION PAR LE MONOXYDE DE CARBONE

Il s'agit d'une intoxication sévère susceptible d'entraîner immédiatement de sérieuses conséquences au niveau des fonctions cardiaque et respiratoire et du système nerveux. La survenue des troubles est directement liée à la fixation de la molécule de CO sur l'hémoglobine et à l'incapacité de transport de l'O₂ aux tissus.

La fraction d'O₂ combinée à l'hémoglobine faisant défaut, c'est la fraction dissoute dans le sang que l'on cherche à augmenter. La courbe de Barcroft (page suivante) permet de « visualiser » l'augmentation massive d'O₂ dissous dans le plasma et d'expliquer l'effet de suppléance recherché avec le recours à l'OHB.

L'oxygène normobare doit être utilisé aussitôt que le patient est soustrait de l'atmosphère toxique et jusqu'au moment du traitement par l'OHB.

De nombreuses études ont montré que l'efficacité de l'OHB était maximale lorsque celle-ci est appliquée dans un délai de 6 heures après l'intoxication.

Le protocole le plus souvent appliqué est l'administration d'oxygène pur à 2,5 ATA pendant 90 mn ; une seconde séance est parfois requise.

212. EMBOLIE GAZEUSE ARTERIELLE

Les causes des embolies gazeuses artérielles sont multiples : accidents de plongée, complications chirurgicales (chirurgie cardiaque, thoracique, neurochirurgie), ou suite d'une hémodialyse. Les accidents de plongée sont soit des accidents de décompression, soit des accidents de surpression pulmonaire.

L'OHB intervient comme une simple recompression. Elle agit selon deux mécanismes ; par la pression qui a pour but de réduire le volume des bulles gazeuses formées dans le sang et les tissus et par l'hyperoxygénation qui corrige l'hypoxie tissulaire et l'acidose métabolique locale.

Elle doit intervenir le plus rapidement possible, à la pression maximale compatible avec le gaz respiratoire utilisé, 3 ATA pour l'oxygène pur et 6 ATA pour les mélanges gazeux.

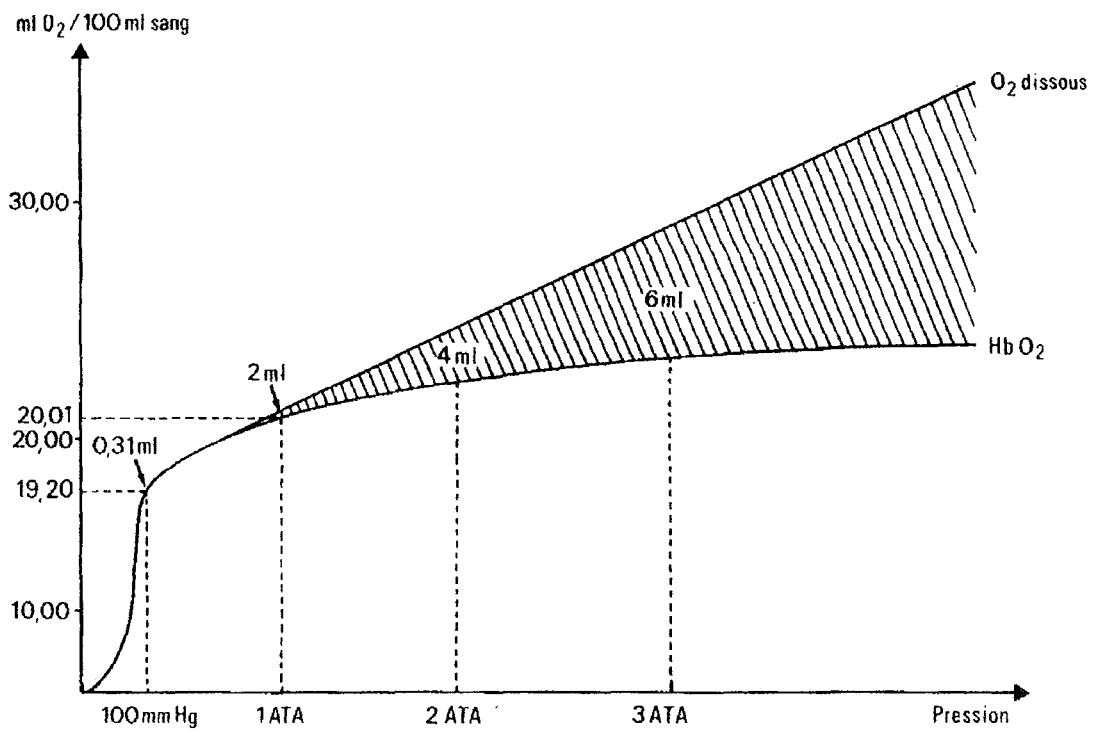


Fig. 22 - Courbe de Barcroft (34)

- A la pression atm. et en air ambiant:
PO₂ alvéolaire = 100 mmHg, Fc = 95%, Fd = 0,31 mL / 100 mL de sang
 - A 1 ATA et sous O₂ pur :
PO₂ alvéolaire = 760 mmHg, Fc = 98%, Fd = 2 mL / 100 mL
 - A 2 ATA et O₂ pur :
Fc inchangée, Fd = 4 mL / 100 mL
 - A 3 ATA et O₂ pur :
Fc inchangée, Fd = 6 mL / 100 mL
- (Fc = Fraction combinée à l'Hb, Fd = Fraction dissoute)

213. GANGRENE GAZEUSE ET AUTRES INFECTIONS MIXTES SEVERES DES TISSUS MOUS

La gangrène gazeuse est une infection foudroyante due à une bactérie anaérobie du genre *Clostridium*. Elle agit à la fois directement et par le biais d'une toxine spécifique. On observe une nécrose tissulaire, une hémolyse, et des troubles neurologiques.

Une hypoxie tissulaire locale, en inhibant l'activité des polynucléaires neutrophiles, peut créer les conditions de la survenue d'une infection locale. Celle-ci, associée à l'accumulation de produits toxiques du catabolisme, va réduire le potentiel d'oxydo-réduction, ce qui permet le développement d'une surinfection à germes anaérobies. Les bactéries anaérobies impliquées sont souvent multiples et fréquemment associées à des germes aérobies.

On retrouve habituellement une porte d'entrée locale, le plus souvent traumatique ou post-opératoire, mais aussi une infection ORL ou dentaire, des lésions périnéales ou des ulcères cutanés.

Parmi les infections sévères des tissus mous, on peut citer la gangrène diabétique. Le diabète est une maladie métabolique complexe, souvent compliquée d'angiopathie et de neuropathie, à l'origine d'une fréquence particulière des infections périphériques.

Les premiers signes sont locaux (douleur vive, oedème des tissus, parfois odeur nauséabonde) et les lésions rapidement extensives ; les signes généraux sont souvent sévères (hyperthermie, tachycardie, état de choc).

L'oxygène hyperbare est létal pour les micro-organismes anaérobies et stoppe la production de toxine chez le *Clostridium*.

L'OHB n'est jamais une thérapie isolée, mais associée à la chirurgie et à l'antibiothérapie. A côté de son action sur la flore bactérienne, elle révèle la démarcation entre tissu nécrosé et tissu sain et permet ainsi de réduire les amputations et les excisions et elle a une action bénéfique sur la cicatrisation.

Pour une efficacité optimale, elle doit être pratiquée dans les 12 à 18 heures suivants les premiers symptômes, à raison de 3 séances de 90 mn d'oxygène pur à 3 ATA les premières 24 heures, deux séances par jour, les 4 à 5 jours suivants, puis une séance quotidienne aussi longtemps que l'évolution le nécessitera.

214. BRULURES GRAVES ET BRULURES AVEC INHALATION DE FUMEE

Une brûlure étendue et profonde induit une ischémie progressive et une destruction tissulaire qui se poursuit au-delà du traumatisme initial.

La formation d'œdème et de stase est le résultat de l'agression des cellules épithéliales par les radicaux libres, aboutissant à une augmentation de la perméabilité micro-circulatoire. La réponse inflammatoire est en rapport avec l'activation, la production et le relargage de

médiateurs endogènes (sérotonine, bradykinine, prostaglandines). Elle participe à l'agression de différents organes, avec le développement possible d'une défaillance multi-viscérale.

Les brûlures graves sont fréquemment associées à une atteinte respiratoire et une défaillance circulatoire. L'inhalation de fumées ou l'intoxication par le monoxyde de carbone aggrave considérablement le pronostic.

Certaines études ont montré que l'OHB réduit la perte de plasma, et donc la sévérité de l'œdème pulmonaire, par la vasoconstriction qu'elle engendre ; d'autres, qu'elle inhibe l'adhérence des polynucléaires neutrophiles et la peroxydation lipidique responsables de l'altération pulmonaire.

L'OHB doit être utilisée dès que possible, dans les brûlures dépassant plus de 20 % de la surface corporelle, dans les brûlures profondes, quand il existe des troubles circulatoires des extrémités ou si la brûlure est due à une électrocution, à raison de plusieurs séances par jour en association avec une réanimation intensive.

215. SYNDROME COMPARTIMENTAL ET TRAUMATISMES DES MEMBRES

Les causes du syndrome compartimental sont multiples : traumatique, vasculaire, métabolique. Après un traumatisme sévère, la circulation locale est compromise. La baisse du débit circulatoire induit toujours une hypoxie tissulaire locale au sein de laquelle infection et nécrose peuvent apparaître.

Cependant après une ischémie aiguë, la revascularisation peut être à l'origine de troubles de la reperfusion responsable d'une aggravation du dommage tissulaire. Cet effet paradoxal et indésirable de la restauration de la perfusion, dans laquelle la réoxygénation induit une agression tissulaire constitue le syndrome d'ischémie-reperfusion ou « oxygen- paradox » pour les anglo-saxons. Il s'agit d'une entité clinique bien définie mais dont la physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée. La phase de réoxygénation est marquée par l'activation des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes, par le relargage de substances médiatrices de l'inflammation et par l'augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine d'un œdème. Ce dernier associé à la vasoconstriction artériolaire compromet la perfusion tissulaire. D'autre part, la production accrue de radicaux libres oxygénés jouerait un rôle clef dans ce processus.

Des études expérimentales ont montré que l'OHB s'opposait efficacement aux conséquences de la réoxygénation ce qui, à priori, pourrait paraître paradoxal. L'action de l'OHB sur la physiologie des radicaux libres semble totalement différente sur les tissus hypoxiques par rapport aux tissus normoxiques.

L'OHB doit être appliquée dans les 4 à 6 heures après l'agression et être intégrée dans une prise en charge globale comprenant une reconstruction vasculaire et osseuse. Le protocole comprend 2 séances quotidiennes à la pression de 2,5 ATA avec inhalation d'oxygène pur durant 90 mn et pendant 6 jours consécutifs.

216. ENCEPHALOPATHIE POST-ANOXIQUE

Ce terme désigne une altération du cerveau. Elle peut être le résultat d'un arrêt circulatoire survenant au cours d'une fibrillation ventriculaire ou lors d'une compression cervicale comme dans la pendaison. L'utilisation de l'OHB repose sur l'apport accru d'O₂ aux cellules et la vasoconstriction qui entraîne une réduction du flux vasculaire cérébral. Son installation doit être la plus rapide possible, dans un délai inférieur à 6 heures après l'accident, à une pression modérée et être incluse dans une réanimation intensive.

217. SURDITE BRUSQUE

Il s'agit d'une surdité d'apparition brutale, provoquant un déficit audiométrique complet ou partiel. On sait que l'activité cochléaire est sous la dépendance d'un apport important en oxygène. L'étiologie la plus fréquente est d'origine vasculaire : hémorragie (anticoagulants) ou thromboses (plaques d'athérome). Un traumatisme acoustique, une infection virale sont également incriminés. L'atteinte est en général unilatérale.

L'OHB doit être entreprise le plus rapidement possible en association avec d'autres mesures telles que l'hémodilution et les médicaments vaso-actifs.

218. PATHOLOGIE VISUELLE D'ORIGINE VASCULAIRE

Les effets bénéfiques de l'OHB sur la fonction visuelle se sont révélés positifs dans la thrombose de l'artère rétinienne ou de la veine rétinienne, lorsque l'OHB est utilisée en urgence, et en association avec d'autres mesures thérapeutiques (vaso-dilatateurs, thrombolytiques).

Lorsque survient une occlusion de l'artère centrale rétinienne (OACR), les cellules rétiniennes sont relativement résistantes à l'ischémie et peuvent survivre quelques heures grâce au réservoir d'oxygène contenu dans le vitré. Mais dans la grande majorité des cas, la baisse de l'acuité visuelle est totale et définitive. L'OACR est une des indications les plus fréquentes de l'OHB. Cependant, les résultats dépendent de la qualité de la circulation choroïdienne, souvent altérée chez les patients âgés, les plus souvent atteints par l'OACR.

22. OHB DANS LES AFFECTIONS CHRONIQUES

L'utilisation de l'OHB dans les affections chroniques repose sur son rôle de stimulation de la réparation tissulaire. Ceci concerne les tissus souffrant d'une déficience chronique d'oxygénation. Le processus de guérison de nombreux types de plaies est enclenché par l'augmentation de la pression locale d'oxygène, tandis que la réduction de la quantité d'O₂

disponible inhibe la réparation tissulaire. La valeur de l'OHB est bien établie dans le traitement des plaies hypoxiques et ischémiques.

221. BENEFICES DE L'OHB DANS LES PROCESSUS DE CICATRISATION

La zone centrale d'une plaie subit une diminution de la perfusion sanguine du fait de l'interruption de la vascularisation et de l'œdème inflammatoire environnant. L'hypoxie qui y règne, est due au déséquilibre résultant d'un apport en oxygène limité et d'une consommation accrue du fait des phénomènes inflammatoires, de la prolifération cellulaire et de la présence éventuelle de bactéries. En cas d'hypovolémie, ce déséquilibre est encore aggravé par la vasoconstriction des capillaires distaux.

La cicatrisation cutanée est un phénomène dynamique complexe qui met en jeu de nombreuses cellules et protéines interagissant entre elles, dans un processus de détersion, d'angiogénèse et de réparation tissulaire.

L'état d'oxygénation des tissus est un facteur important de la cicatrisation. Différentes études expérimentales, *in vivo* et *in vitro*, ont permis de mettre en évidence les différents effets de l'OHB sur le mécanisme de la cicatrisation. Bien que ce soit l'hypoxie initiale qui déclenche l'angiogénèse, il a été montré que la revascularisation est accélérée en cas de traitement par l'OHB. L'action anti-infectieuse de l'OHB a été confirmée cliniquement ; l'augmentation de la délivrance locale en oxygène renforce les défenses tissulaires, par stimulation des mécanismes de phagocytose des polynucléaires. De même, l'expérimentation confirme les effets bénéfiques de l'oxygénation normobare et hyperbare sur la multiplication des fibroblastes et leur activité de synthèse du collagène. Sous OHB, la déformabilité des érythrocytes augmente, ce qui améliore la condition circulatoire. Des études contrôlées ont également permis de mettre en évidence un effet positif de l'OHB sur la réparation osseuse et l'activité des ostéoblastes au sein des cals osseux.

La séquence hypoxie-hyperoxie serait le moteur de la cicatrisation tissulaire et osseuse : telle étape serait stimulée par l'hypoxie, telle autre par l'hyperoxie. L'importance et les modes d'action exacts de l'une et l'autre sont encore discutés.

Le plus grand bénéfice de l'OHB a été obtenu dans les situations où l'apport nutritionnel et la délivrance d'oxygène aux tissus étaient compromis du fait d'une altération locale ou d'une infection, mais cependant, avec persistance d'un réseau vasculaire local et régional intact ou partiellement endommagé, nécessaire à la délivrance tissulaire de l'oxygène. Les mesures des gradients de pression partielle en oxygène montrent qu'une pression d'oxygène de 60-90 mmHg à l'extrémité la plus distale du capillaire, chute à 30-80 mmHg dans la zone de division des fibroblastes, pour avoisiner 0 dans la zone des macrophages et au centre de la nécrose. La surveillance des pressions tissulaires d'O₂ permet d'établir des élévations optimales des pressions partielles en O₂ (80 mmHg), au-delà desquelles l'O₂ devient toxique.

222. INDICATIONS

La conférence de consensus de Lille a évalué et reconnu cinq groupes d'indications.

- 1^{er} groupe : les ulcérations chroniques de nature ischémique,
- 2^{ème} groupe : les dommages tissulaires après irradiation,
- 3^{ème} groupe : l'ostéomyélite chronique réfractaire
- 4^{ème} groupe : la survie des greffons et des lambeaux cutanés,
- 5^{ème} groupe : la cicatrisation osseuse.

L'OHB est recommandée, dans les ulcères liés à une insuffisance artérielle et dans les ulcères diabétiques, quand la reconstruction artérielle est impossible ou qu'il existe un retard évident à la cicatrisation en dépit de la reconstruction artérielle. L'OHB est un adjuvant utile à la chirurgie, aux antibiotiques et au contrôle métabolique.

Les lésions post-irradiation montrent une destruction cellulaire des tissus sains associée à une altération des cellules vasculaires, conduisant à une artérite oblitérante progressive, avec ischémie tissulaire, destruction de collagène et fibrose. L'OHB est une partie du traitement, comprenant résection des tissus non viables, antibiothérapie et chirurgie reconstructive par lambeau ou greffe osseuse. Le protocole d'OHB à 2,8-3 ATA d'oxygène pur, pendant 90 mn, une séance par jour, pour un ensemble de 20 séances, a été utilisé avec succès chez plusieurs patients atteints de cystite radique. Dans la neuropathie optique, le même protocole débutée de façon précoce après la baisse de l'acuité visuelle, s'est révélé efficace. Dans la reconstruction de cavité d'exentération, après irradiation, l'institution d'une oxygénothérapie hyperbare pré- et post-opératoire a permis d'améliorer considérablement les chances de réussite, en augmentant l'ostéo-intégration.

L'oxygène hyperbare n'est ni nécessaire, ni recommandé, pour faciliter la prise des greffons cutanés en condition normale. Ce n'est que dans le cas où le greffon concerne un tissu irradié ou un tissu à la micro-circulation défaillante, que l'OHB s'avère utile pour la préservation des tissus.

Bien qu'elle ne soit pas officiellement reconnue aujourd'hui dans cette indication, l'OHB a été préconisée dans le traitement des affections fongiques graves. Les infections fongiques systémiques avec métastases viscérales restent rares mais sont grevées d'une mortalité élevée malgré un traitement associant l'Amphotéricine B à la chirurgie d'exérèse quand elle est possible. Elles surviennent chez des patients en état de déficience sévère (immunosuppression spontanée ou acquise, corticothérapie, traitement anti-mitotique, diabète, brûlures étendues, ...). Le nombre croissant dans les services hospitaliers de sujets immuno-déprimés est l'élément essentiel expliquant l'augmentation de ces infections fongiques graves. L'atteinte la plus fréquente est pulmonaire. L'idée d'utiliser l'OHB comme thérapeutique adjuvante peut paraître surprenante, quand on sait qu'il est nécessaire d'atteindre des pressions de l'ordre de 10 à 15 ATA d'oxygène pur pour obtenir in vitro l'inhibition des champignons, pressions qu'il est bien évidemment exclu d'appliquer en médecine humaine. L'OHB est utilisée parce qu'elle stimule l'action bactéricide et fongicide des polynucléaires neutrophiles, qu'elle agit en synergie avec l'Amphotéricine B vis-à-vis de certains champignons, comme le *Candida albicans*, qu'elle s'oppose au développement des espèces fongiques anaérobies et qu'elle favorise la néoangiogénèse au sein des tissus hypoxiques. Elle a été essentiellement utilisée dans la mucormycose. Le protocole consiste en une exposition de 2 heures à 2 ATA d'oxygène pur, toutes les 12 à 24 heures jusqu'à régression des lésions.

D'autres indications sont en cours d'évaluation. C'est le cas des abcès cérébraux dont l'indication récemment admise aux USA fera certainement l'objet d'une évaluation lors des prochaines conférences européennes.

QUATRIEME PARTIE
EFFETS INDESIRABLES

QUATRIEME PARTIE : EFFETS INDESIRABLES

Plusieurs effets indésirables peuvent apparaître à la suite d'un traitement par l'oxygène médical.

1. ASSECHEMENT DES MUQUEUSES (38)

L'oxygène est un gaz sec qui provoque le dessèchement des muqueuses et dont le traitement pose problème, puisqu'il est exclu de recourir aux corps gras.

Au cours d'une OLT, les lunettes peuvent provoquer des ulcérations aux points d'appuis, oreilles, narines, ou entraîner des réactions allergiques aux matériaux qui les composent. L'administration de débits élevés d'oxygène (supérieurs à 3 L / mn) peut être à l'origine d'un dessèchement de la muqueuse nasale, d'épistaxis, voire même conduire à la formation d'escarres au niveau de la cloison nasale. Le masque également est parfois irritant pour la peau.

Les possibilités de traitement étant restreintes, il convient de prévenir l'apparition de tels effets. L'humidificateur peut être proposé d'emblée et il est nécessaire de rappeler au patient et à son entourage les règles d'hygiène imposant le nettoyage régulier de celui-ci. Il en est de même pour les lunettes ; les embouts narinaires peuvent à la longue se durcir et devenir coupants. La LPPR prévoit deux paires par mois et il est bon de rappeler au patient la nécessité de les changer et d'en assurer une parfaite hygiène.

2. APNEES (47)

L'oxygénothérapie, par la brusque augmentation de la PaO₂ et de ce fait la suppression soudaine du facteur stimulant hypoxique sur les chémorécepteurs carotidiens et aortiques, peut conduire, chez l'insuffisant respiratoire chronique, à la survenue d'apnées par dépression respiratoire.

3. HYPERCAPNIE (38)

Dans les minutes qui suivent le début de l'administration d'O₂, il est habituel de constater une hypercapnie. Cela serait dû, pour environ :

- 50 %, à la majoration du déséquilibre Ventilation / Perfusion provoquée par l'effet direct de l'O₂ sur la motricité bronchique et vasculaire pulmonaire ;

- 25 %, à la baisse brutale du stimulus hypoxémique, par suite de l'amélioration de la PaO₂ ;
- 25 %, au déplacement du CO₂ fixé sur l'hémoglobine par l'O₂ supplémentaire apporté (effet Haldane).

Cette élévation de la PaCO₂ sous oxygène est d'autant plus marquée que le débit d'oxygène est important.

En pratique, chez un malade en état stable, l'administration d'O₂ induit une majoration de la PaCO₂ le plus souvent modérée, inférieure à 10 mmHg. Elle se stabilise en quelques jours sans provoquer de forte modification du pH. Il n'en reste pas moins que ce phénomène impose de rechercher le débit d'oxygène minimum efficace, grâce au contrôle régulier de la PaO₂.

Si l'augmentation de la PaCO₂ est plus importante, elle peut entraîner une acidose respiratoire. Ce phénomène survient d'autant plus volontiers que le malade n'est pas en état stable ou que sa PaCO₂ de base est élevée, supérieure à 65 mmHg.

Pour comprendre les problèmes de l'hypercapnie dans les BPCO, il est utile de distinguer l'hypercapnie chronique existant à l'état basal de sa majoration, quasi immédiate, lors de la mise sous oxygène.

A l'état basal, l'hypercapnie est essentiellement liée au déséquilibre du rapport ventilation / perfusion et à l'augmentation de l'espace-mort physiologique. Elle est fonction du degré d'obstruction bronchique. Elle est aussi en rapport avec une diminution de la sensibilité des centres respiratoires au gaz carbonique. Chez un insuffisant respiratoire chronique hypercapnique, le centre pneumotaxique « s'habitue » et ne répond plus aux élévations de la PaCO₂. Chez ces patients, l'oxygène doit toujours être administré en commençant par un faible débit (1L / mn) car toute augmentation même minime du débit d'oxygène peut être à l'origine d'une bradypnée et d'une aggravation de l'hypoventilation alvéolaire conduisant à l'endormissement et à l'arrêt respiratoire si l'on n'y prend garde.

4. ATELECTASIES (47)

L'inhalation de fortes concentrations d'O₂ peut être à l'origine de microatélectasies. Celles-ci correspondent à des affaissements des alvéoles pulmonaires, dépourvues de leur ventilation, tandis que persiste leur circulation sanguine. Ce phénomène intéresse une partie plus ou moins étendue du parenchyme pulmonaire. Il résulterait du déficit en azote (dénitrogénéation) et de l'effet de l'oxygène sur le surfactant et il vient aggraver les shunts intrapulmonaires.

Rappelons que l'atélectasie est l'état normal des poumons du fœtus. Après la naissance, elle est la conséquence d'un déficit en surfactant.

5. BARO-TRAUMATISMES (28-43-47-48)

L'OHB peut être à l'origine d'un baro-traumatisme par hyperpression sur les parois des cavités closes de l'organisme, telles que l'oreille interne, les sinus, les dents ou les poumons.

Lors de l'augmentation de la pression ambiante, une dépression se crée qui enfonce le tympan dans la caisse. Les contractions volontaires ou automatiques des muscles de la face (bâillements, déglutition) interviennent de façon à rétablir l'équilibre pressionnel de par et d'autre du tympan. Lorsque cet équilibre ne peut être restauré, des lésions peuvent apparaître, pouvant aller jusqu'à la déchirure tympanique, voire jusqu'à des lésions de l'oreille interne. Avant tout traitement d'OHB, il est de règle de rechercher l'existence d'une inflammation, d'un bouchon de cérumen, d'une lésion tympanique ou d'une éventuelle greffe récente.

Au niveau des dents, la chambre pulpaire, contenant le pédicule vasculo-nerveux, est normalement close. Si elle présente un pertuis, elle pourra être le siège d'un piégeage gazeux et lors de la décompression, il y aura une surpression localisée à l'origine de vives douleurs. On recherchera par l'examen dentaire systématique, l'existence éventuelle d'une obturation cavitaire non étanche ou d'une carie non traitée.

De même, au niveau des sinus, des phénomènes douloureux et des hémorragies peuvent se révéler à la réduction de pression, en cas d'obstruction de l'ostium.

Au niveau des poumons, lors du retour à la pression atmosphérique, si l'expansion du volume gazeux est limitée par un obstacle, au moment de l'expiration, la pression intrapulmonaire augmente, jusqu'à la limite de résistance élastique des poumons. Au-delà, survient la surpression pulmonaire. Des déchirures pouvant intéresser la paroi alvéolaire, la plèvre ou les bronches se produisent et du gaz est injecté dans la circulation pulmonaire ou la plèvre, réalisant une embolie gazeuse ou un pneumothorax. Le traitement est la recompression d'urgence. L'asthme, les BPCO, les syndromes restrictifs sévères, l'existence d'un pneumothorax non drainé sont autant de contre-indications à l'OHB. C'est pourquoi la radiographie pulmonaire est impérative avant toute mise sous pression.

Ces complications et leur prévention concernent aussi bien les patients que le personnel soignant qui intervient durant la séance d'OHB.

6. COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES (48)

La myopie est un effet indésirable réversible des traitements prolongés par l'OHB. Elle serait due à une modification de la courbure du cristallin, secondaire aux épisodes répétés de compressions / décompressions, plus qu'à une réelle manifestation de la toxicité de l'oxygène. Par contre, l'apparition ou l'aggravation d'une cataracte est probablement un signe d'atteinte effective, dans la mesure où elle n'est pas toujours complètement réversible. Elle a été décrite chez des patients traités quotidiennement pendant plusieurs mois.

CINQUIEME PARTIE
TOXICITE ET CONTRE-INDICATIONS

CINQUIEME PARTIE :

TOXICITE ET CONTRE-INDICATIONS

Comme toute thérapeutique, l'oxygène peut avoir des effets iatrogènes, notamment lorsqu'il est délivré à une concentration élevée ou à une pression importante et le médecin doit évaluer le bénéfice attendu en fonction des risques encourus.

Compte tenu des différentes manifestations de la toxicité de l'oxygène, certaines contre-indications s'imposent d'elles-mêmes. Cependant on pourra discuter le caractère absolu de ces contre-indications par rapport au bénéfice escompté et au degré du pronostic final, surtout si une prévention ou une prémédication minimisant le risque est possible. Dans toutes les situations d'urgence, embolie gazeuse, intoxication au CO, infections anaérobies, par exemple, l'indication primera sur la contre-indication.

Les différentes contre-indications seront évoquées lors de l'étude de chaque effet toxique.

Les principales manifestations de la toxicité de l'oxygène sont liées à l'hyperoxie prolongée, en rappelant cependant que l'hypoxémie est plus dangereuse que l'hyperoxie.

Les états hyperoxiques sont définis par une PaO₂ supérieure à 100 mm Hg. Ils peuvent se rencontrer aussi bien lors d'un traitement d'oxygénothérapie normobare que d'oxygénothérapie hyperbare et ne sont pas dénués de dangers.

L'oxygène d'une manière générale, possède un pouvoir toxique sur toutes les cellules vivantes. Nous avons vu l'action anti-infectieuse de l'O₂ sur les micro-organismes et l'effet bénéfique recherché de l'OHB dans la lutte contre les infections sévères des tissus mous. Mais l'effet toxique de l'oxygène touche aussi bien les cellules « anormales » que les cellules normales de l'organisme.

La toxicité de l'O₂ au niveau cellulaire est due à sa capacité à former des radicaux libres. Ces groupes d'atomes changent les propriétés physico-chimiques des molécules, pouvant entraîner au pire la destruction cellulaire.

Chaque tissu possède une sensibilité propre à l'action toxique de l'oxygène. Les poumons, le système nerveux central et les yeux (en néonatalogie principalement) sont les principaux organes susceptibles de souffrir de l'hyperoxie.

1. TOXICITE PULMONAIRE (23-34-38-43-44-45-48)

Les alvéoles pulmonaires sont les premières structures à affronter l'oxygène.

L'apparition des symptômes de la toxicité pulmonaire de l'O₂ est liée à la durée d'exposition et à la pression partielle de l'O₂ inspiré. Les premiers signes apparaissent après plusieurs heures d'inhalation d'oxygène pur ou plusieurs jours en cas de mélanges suroxygénés.

Le risque de toxicité pulmonaire de l'O₂, qui a été prouvé à forte concentration chez l'animal, n'a été ni démontré, ni exclu pour les faibles concentrations chez l'insuffisant respiratoire chronique grave.

- A forte concentration

Il a été montré chez l'animal que les hautes concentrations d'oxygène provoquent des altérations du tractus respiratoire. Cette atteinte évolue en trois phases :

- Une première phase, dite exsudative, débute avec la détérioration de l'endothélium capillaire des poumons, cause d'un œdème interstitiel et conduisant à la perte progressive du fonctionnement des unités alvéolaires ; on observe l'accumulation de thrombocytes, de macrophages et de neutrophiles, ainsi que la production de médiateurs de l'inflammation.
- Une phase proliférative, concernant essentiellement les fibroblastes, vient atténuer les effets de la phase inflammatoire et permet certainement la survie des animaux. Les pneumocytes de type I initialement détruits sont remplacés par des pneumocytes de type II, qui prolifèrent, mais dont le surfactant produit perd ses propriétés stabilisatrices sur les parois alvéolaires, ce qui provoque l'apparition de nombreuses zones d'atélectasie.
- Puis une phase de cicatrisation, avec dépôts de collagène et d'élastine, aboutit à la juxtaposition de lésions fibrotiques et emphysémateuses et à l'épaississement de la paroi alvéolo-capillaire.

Chez les animaux exposés à l'O₂ pur, la mort survient avant la phase de réparation, le délai variant en fonction des espèces.

C'est la similitude des lésions avec celles décrites dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë qui a fait s'interroger certains auteurs sur la toxicité potentielle de l'oxygène dans leur genèse.

- A faible concentration :

Des études ont cherché à déterminer, chez l'homme sain, les effets de faibles concentrations d'oxygène, proches de celles utilisées lors de l'OLT. Les premiers signes cliniques, douleurs thoraciques, irritation trachéale, toux, dyspnée, n'apparaissent qu'après un certain temps d'exposition et pour une FiO₂ supérieure à 50 %. Une diminution de la capacité vitale est observée, due initialement aux douleurs thoraciques, puis secondairement à la survenue d'atélectasies.

En clinique, la toxicité pulmonaire de l'O₂ reste difficile à apprécier. Des observations anatomo-pathologiques faites sur des sujets décédés, porteurs de BPCO et traités par une OLT, n'ont pas permis de retenir ni d'exclure l'hypothèse d'une toxicité. Cela ne remet pas en cause l'intérêt thérapeutique de l'OLT lorsque les indications sont correctement posées, mais impose d'ajuster les débits d'O₂ prescrits au minimum utile.

En hyperbarie, la pneumotoxicité, sous le nom d'effet Lorrain-Smith, est quasiment nulle, étant donné les durées d'exposition réduites des séances thérapeutiques (maximum 2 heures). Le risque essentiel réside dans la survenue d'une surpression pulmonaire lors de la phase de décompression.

2. TOXICITE NEUROLOGIQUE (28-48)

La toxicité neurologique s'observe principalement avec les traitements hyperbares.

Le risque majeur est le développement d'une crise hyperoxique par effet Paul Bert. Celle-ci est tout à fait comparable dans son déroulement clinique, à la crise comitiale du type grand mal. Parfois, il s'est agi de crises Bravais-Jacksoniennes.

Elle survient à partir d'une pression de l'ordre de 2 ATA. Plus la pression augmente, plus le temps de latence de l'apparition de la crise est raccourci. Si la tolérance individuelle est très variable, la fatigue, le froid, le stress ou l'hypercapnie diminuent le seuil de tolérance à l'hyperoxie. De même, le risque est majoré en cas de lésion du cortex. Les antécédents d'épilepsie et de traumatisme crânien sont des contre-indications à l'OHB. En cas d'indication formelle, on pourra prévenir le risque hyperoxique par un renforcement du traitement anti-épileptique et par l'administration de benzodiazépines avant la séance en caisson.

La survenue d'une tachycardie inexplicquée est un signe annonciateur de la crise hyperoxique. Généralement, la crise survient en fin de séance, au début de la décompression. Elle guérit sans séquelles.

3. TOXICITE DE L'OXYGENE CHEZ LE NOUVEAU-NE (11-17-42-45-47)

En cas de naissance prématurée, l'immaturation pulmonaire, et notamment le déficit en surfactant, peut conduire au syndrome de détresse respiratoire ou maladie des membranes hyalines (MMH).

L'oxygénothérapie constitue un des éléments thérapeutiques essentiels dans la prise en charge de ce syndrome. Toutefois, l'oxygène peut avoir des effets rapidement délétères sur le poumon du prématuré. La naissance en elle-même, confronte déjà le poumon de l'enfant à une hyperoxie soudaine : la PaO₂ pulmonaire qui est de 20 à 25 mmHg chez le fœtus est multipliée par 4 ou 5. L'apport supplémentaire en O₂ génère donc un véritable stress oxydatif que les systèmes anti-oxydants déficients du prématuré ne peuvent contrôler. Plusieurs études animales ont montré que l'exposition prolongée à de fortes concentrations d'oxygène induit une nette diminution de l'alvéolisation avec une augmentation du diamètre alvéolaire et une diminution de la surface alvéolaire.

De même, la ventilation en pression positive souvent nécessaire dès la naissance chez le grand prématuré, aggrave et pérennise la nécrose étendue des cellules de l'épithélium respiratoire caractéristique de la MMH et l'augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire. Il est maintenant démontré que ces lésions sont la conséquence d'un volo-traumatisme et qu'elles sont aggravées par le déficit en surfactant.

Le développement d'une réponse inflammatoire au stress oxydatif et au volo-traumatisme est constant et caractérise la dysplasie bronchopulmonaire (DBP).

Les traitements récents, mais aussi les dernières techniques de ventilation à haute pression, ont bouleversé favorablement l'évolution de cette pathologie. En cas de risque de naissance avant la trentième semaine, la maturation du surfactant peut être accélérée par

l'administration anténatale à la mère de corticoïdes. Après la naissance, l'utilisation de surfactant exogène, administré par voie endotrachéale, représente un des moyens les plus étudiés actuellement, pour tenter de prévenir ou de diminuer la sévérité de la MMH.

Oxygénothérapie et assistance ventilatoire restent à la base de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né. Mais, elles doivent être parfaitement contrôlées et, en permanence, étroitement adaptées aux besoins de l'enfant, afin de limiter les agressions et de prévenir ainsi la DBP.

Si la majorité des enfants présentant une DBP ont une fonction pulmonaire qui s'améliore progressivement avec le temps, des études récentes montrent que des problèmes respiratoires persistent chez les adolescents et les jeunes adultes.

De même, l'oxygène a été mis en cause dans la survenue de rétinopathie à type de fibroplasie rétrolentale chez des prématurés mis en couveuse dans une atmosphère enrichie en oxygène.

Cette pathologie est liée à un défaut de vascularisation de la périphérie de la rétine dont les vaisseaux n'ont pas achevé leur développement. La rétine immature, non vascularisée et hypoxique, va entraîner la sécrétion de facteurs angiogéniques responsables d'une néovascularisation extrarétinienne. L'hypoxie rétinienne à l'origine de la maladie est aggravée par une hyperoxygénation initiale et transitoire génératrice de vasoconstriction.

Les lésions n'apparaissent qu'un mois après la naissance, justifiant une surveillance régulière. On distingue différents stades ; les lésions les moins graves peuvent régresser spontanément. De fortes concentrations d'oxygène (FiO_2 supérieure à 40 % ; PaO_2 supérieure à 80 mm Hg) ou une exposition prolongée (plus de 10 jours à une FiO_2 supérieure à 30 %) ont pu conduire, par rétraction des néovaisseaux, à un décollement de la rétine partiel, voire total et à la cécité. Le contrôle de la saturation en O_2 a permis de diminuer le nombre d'atteintes rétinienne sans toutefois les éradiquer, mettant en évidence le rôle de l'oxygénothérapie dans la survenue de la rétinopathie des prématurés.

4. MISES EN GARDE (47)

Dans certaines hypoxies sévères, la dose thérapeutique est proche du seuil de toxicité. En résumé, toxicité pulmonaire et neurologique peuvent se manifester :

- après 6 heures avec une FiO_2 de 100 %,
- après 24 heures avec une FiO_2 supérieure à 70 %.

Les fractions inspirées d'oxygène et les pressions élevées doivent être utilisées le moins longtemps possible. L'analyse des gaz du sang artériel, ainsi que la mesure de la fraction inhalée, durant le traitement, seront les indices à suivre, afin d'écartier un éventuel surdosage.

Il conviendra de toujours utiliser le plus petit débit d'oxygène capable de maintenir la PaO_2 à 50-60 mm Hg et au-delà de 24 H d'exposition, de veiller à maintenir dans la mesure du possible une FiO_2 inférieure à 45 %.

Tableau 10 - Principaux risques toxiques de l'oxygène (43)

Poumons**lésions interstitielles pulmonaires, voire fibrose :**

en normobarie : $F_{I_{O_2}} > 50\%$ pendant plus de 48 heures

$F_{I_{O_2}} > 60\%$ pendant plus de 24 heures

$F_{I_{O_2}} = 100\%$ pendant plus de 6 heures

en hyperbarie : pression supérieure à 3 ATA.

Cerveau**convulsion (effet "Paul Bert"), coma :**

en hyperbarie : $F_{I_{O_2}} = 100\%$ et pression > 3 ATA pendant plus de 30 minutes.

Oeil**diminution bilatérale du champ visuel**

en hyperbarie : pression > 3 ATA

Fibroplastie rétrolentale chez le nouveau-né

en normobarie : $P_{a_{O_2}} > 140$ mmHg

SIXIEME PARTIE
MECANISMES DE LA TOXICITE
DE L'OXYGENE

SIXIEME PARTIE :
MECANISMES DE LA TOXICITE DE L' OXYGENE

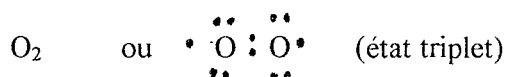
C'est la production de radicaux libres en excès qui est le mécanisme principal de la toxicité de l'oxygène. La surproduction de radicaux libres oxygénés au niveau cellulaire peut être la conséquence de plusieurs situations :

- hyperoxygénation due à l'oxygénothérapie,
- ischémie tissulaire suivie d'une reperfusion sanguine,
- intoxication par des substances libérant des radicaux libres,
- avitaminose A ou E,
- vieillissement,
- inflammations aiguës (infections, brûlures) ou chroniques (maladies du collagène, arthrite rhumatoïde, ...), radiations ionisantes.

1. ETATS RADICALAIRES DE L'OXYGENE (29-45-48)

La toxicité de l'oxygène est due à sa capacité à entretenir des réactions radicalaires dans les tissus de l'organisme.

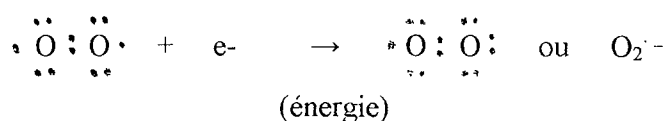
L'oxygène que nous respirons est un biradical stable comportant deux électrons célibataires de spins parallèles, sur sa couche externe.



La molécule d'oxygène peut, en présence de catalyseurs (enzymes ou métaux), apparier un, puis ces deux électrons célibataires, en plusieurs étapes de réduction.

11. ANION SUPEROXYDE

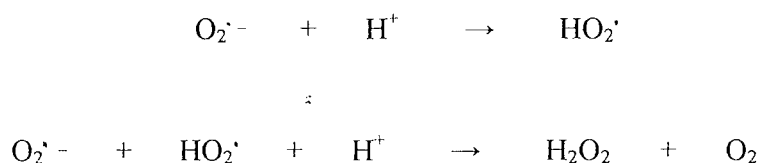
Le premier état réduit de l'oxygène est l'anion superoxyde, O_2^- , spontanément réactionnel, pouvant intervenir dans diverses réactions de destruction de molécules organiques.



Mais sa réactivité, dans les milieux protonés, est fortement diminuée par le phénomène de dismutation, soit spontanée, soit catalysée par la superoxyde dismutase.

12. PEROXYDE D'HYDROGENE

En présence d'ions H^+ , un anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ cède un électron à un autre de ses semblables protoné HO_2^{\cdot} . Cette dismutation est un processus d'oxydo-réduction entre molécules de même nature. Il se forme de l'oxygène et du peroxyde d'hydrogène.



Le peroxyde d'hydrogène, H_2O_2 , est une molécule qui, en l'absence de métaux catalytiques, est relativement stable. Elle peut diffuser à travers la bicouche lipidique des membranes biologiques et traverser le cytoplasme des cellules. Elle se décompose lentement en H_2O .



13. RADICAL HYDROXYL

En présence de l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène peut être réduit en radical hydroxyl OH^{\cdot} :

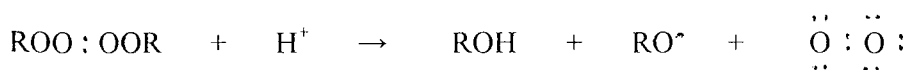
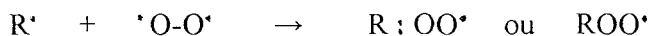


Cette réaction est catalysée par les métaux de transition, comme le fer et le cuivre.

Le radical hydroxyle est un oxydant extrêmement puissant qui réagit avec pratiquement toutes les substances biologiques, notamment les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, mais sa diffusion est limitée ; il agit là où il a été formé.

14. OXYGENE SINGULET

L'oxygène triplet peut réagir avec des radicaux libres pour former des radicaux peroxyde. Ces derniers peuvent réagir entre-eux pour former un pont tétrouxyde très instable qui se fragmente en présence d'ion H^+ en donnant de l'oxygène singulet, dont tous les électrons sont appariés.



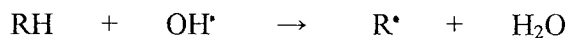
L'oxygène singulet représente, avec le radical hydroxyle, le dérivé de l'oxygène le plus dangereux pour l'organisme ; il réagit aussi violemment et aussi rapidement avec les molécules organiques les plus stables.

2. LA PEROXYDATION LIPIDIQUE (29-45-48)

Les membranes cellulaires sont très sensibles à l'attaque oxydative, à cause de la présence des acides gras polyinsaturés qui les constituent. Cette attaque est à l'origine du phénomène de lipoperoxydation, qui peut être dissocié en trois phases :

- Une phase d'initiation

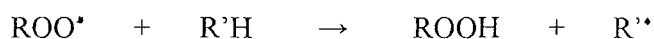
Un radical oxygéné, le plus souvent le radical hydroxyle, vient arracher un atome d'hydrogène à un groupement méthylène d'une chaîne d'acide gras et conduit à la création d'un radical lipidique.



- Une phase de propagation

Le radical lipidique formé connaît un remaniement de ses doubles liaisons, qui va permettre la délocalisation de l'électron célibataire. Puis il s'unit à une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyde, hautement réactif et extrêmement toxique. Ce dernier va permettre d'amorcer un nouveau cycle, en arrachant un atome d'hydrogène à un autre acide gras polyinsaturé, qui devient à

son tour, un radical lipidique, tandis que se forme une molécule d'hydroperoxyde lipidique.



La réaction s'auto-entretient et se propage aux molécules voisines.

▪ Une phase de terminaison

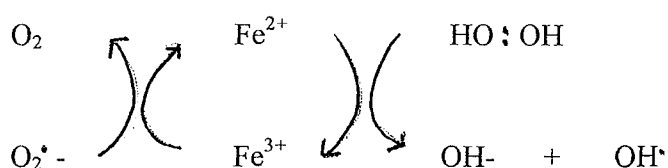
La réaction se termine, soit par la formation d'aldéhydes, comme l'aldéhyde malonique, par la réunion de deux radicaux libres, soit par la formation de dérivés cycliques, comme les endoperoxydes qui sont également cytotoxiques.

Le terme biologique ultime de la peroxydation lipidique est la perte de l'intégrité membranaire et une perméabilité ionique anormale.

3. ORIGINES DES RADICAUX LIBRES (29-45-48)

31. METAUX DE TRANSITION

Le fer et le cuivre peuvent initier des réactions radicalaires. La réaction faisant intervenir l'ion ferreux a été décrite par Fenton en 1894 et entre dans le cycle d'Haber-Weiss, qui apparaît comme la résultante de deux réactions successives de réduction de l'ion ferrique par l'anion superoxyde, puis de réduction du peroxyde d'hydrogène par l'ion ferreux.



La menace de création des radicaux libres au sein des tissus est permanente, en raison de l'ubiquité du fer et de l'oxygène.

32. XANTHINE-OXYDASE :

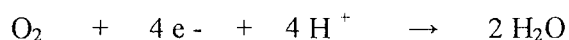
Le catabolisme des bases puriques fait intervenir une enzyme, la xanthine oxydase, qui consomme de l'oxygène moléculaire et produit l'anion superoxyde.

Celui-ci se transforme normalement en peroxyde d'hydrogène grâce à la superoxyde dismutase, puis en eau grâce à la catalase. Mais en présence de fer convenablement complexé, l'anion superoxyde va produire le radical hydroxyle qui, à son tour, initie la peroxydation lipidique.

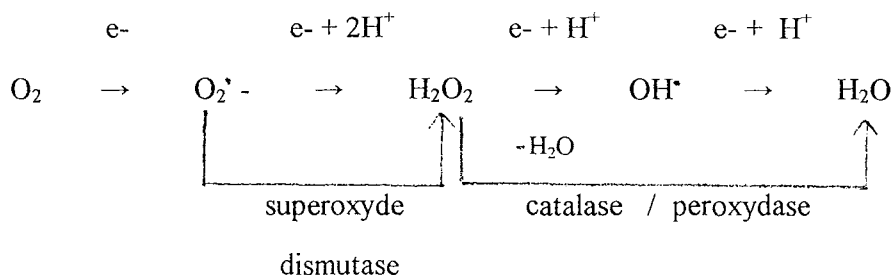
33. CHAÎNE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE

Une troisième source d'apparition massive de radicaux libres est la respiration cellulaire, source principale d'énergie pour les cellules aérobies. En effet, 90 % de l'oxygène est consommé au niveau de la mitochondrie.

Le catabolisme des lipides, glucides et protides produit des composés réduits (NADH, NADPH, FADH₂) qui pénètrent la chaîne respiratoire et conduisent à la formation d'ATP. A la fin de cette cascade de réactions d'oxydo-réduction, l'oxygène moléculaire récupère les électrons et les protons des composés réduits, par l'intermédiaire de la cytochrome oxydase.



Cependant une faible partie de l'oxygène échappe à cette voie pour subir une réduction univalente et séquentielle. Cette voie entraîne l'apparition des dérivés hautement réactifs que sont l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle :



34. CELLULES PHAGOCYTAIRES

Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, lorsqu'ils sont activés, produisent de grandes quantités de dérivés actifs de l'oxygène. Leur activation nécessite un accroissement de la consommation en oxygène.

Cette fonction de synthèse de produits contribuant à la défense de l'organisme est donc largement facilitée, lorsque l'apport en oxygène est augmenté par une administration thérapeutique.

4. CONSEQUENCES DE LA PRODUCTION DE RADICAUX LIBRES (45-48)

Les radicaux libres oxygénés induisent des modifications directes ou indirectes.

41. EFFETS DIRECTS

Les composés qui comportent des groupements thiols (SH), sont particulièrement sensibles à l'action des radicaux libres. L'oxydation de ces groupements conduit à la formation de ponts disulfures.

Ces groupements se retrouvent dans diverses enzymes, dans certains acides aminés et au niveau du glutathion.

De nombreuses enzymes de la glycolyse sont porteuses du groupement SH. Les radicaux libres interagissent dans la formation de la glucose-6-phosphatase, de l'acétyl-coenzyme A et peuvent aussi intervenir au niveau du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire mitochondriale.

L'atteinte du glutathion restreint sa disponibilité pour les réactions de protection contre les peroxydes. Le glutathion est un tripeptide formé d'acide glutamique, de cystéine et de glycine. Sa dégradation est particulièrement utile pour l'organisme, puisqu'il s'agit d'un des moyens de détoxication des métabolites réactifs de l'oxygène. Le glutathion réduit sert de cofacteur essentiel à l'action de la glutathion peroxydase qui catalyse la réaction de détoxication des peroxydes.

L'atteinte de NADH et NADPH perturbe de nombreuses réactions de synthèse, en particulier celles des neurotransmetteurs.

La dégradation du collagène par les radicaux libres oxygénés fait apparaître deux types de transformation : le clivage des fibres, d'une part, et la dépolymérisation, d'autre part.

Il a été prouvé expérimentalement que les dérivés partiellement réduits de l'oxygène peuvent endommager ou casser les brins d'ADN. L'ADN endommagé entraîne des mutations, par altération directe du code génétique ou par erreur dans la réparation de l'acide nucléique. Le taux de formation et l'accumulation de l'ADN brisé ou modifié dépendent à la fois de

l'activité des différents mécanismes naturels de protection de l'organisme et de la capacité cellulaire à réparer l'ADN lésé.

42. EFFETS INDIRECTS

La peroxydation lipidique aboutit à la dégradation et donc à la diminution de concentration des acides gras polyinsaturés, dans les membranes cellulaires. Ceci crée des perturbations des fonctions métaboliques liées à la structure de ces membranes.

Les membranes mitochondriales sont particulièrement sensibles à l'action oxydative, à cause de leur teneur élevée en acides gras polyinsaturés.

La rupture des membranes lysosomiales peut provoquer la libération d'enzymes dans le cytoplasme, capables d'entraîner une digestion intracellulaire.

En désorganisant la structure des membranes cellulaires, la lipoperoxydation est à l'origine de troubles électrolytiques.

La peroxydation lipidique déclenche la synthèse de produits réactifs et cytotoxiques, comme les époxydes ou les endoperoxydes et de médiateurs de l'inflammation, qui accroissent la perméabilité vasculaire et agissent en facteurs chimiotactiques des leucocytes. Ainsi, à partir de l'acide arachidonique libéré de la membrane cellulaire, se produit une suite de réactions aboutissant à la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

Les radicaux libres oxygénés se manifestent également dans l'activation du système du complément, induisant une réponse inflammatoire et une vasodilatation, ainsi que dans la libération d'histamine par les mastocytes pulmonaires, contribuant à la réaction inflammatoire locale.

La lipoperoxydation crée également des aldéhydes qui, à la différence des radicaux libres, peuvent migrer en des lieux éloignés de celui de leur synthèse, afin d'y exercer leur nocivité. Le plus important est l'aldéhyde malonique. Il peut établir des liens avec les protéines, les enzymes, l'ADN, l'ARN et les phospholipides, altérant la membrane plasmique et provoquant des dégâts intracellulaires.

5. LES SYSTEMES ANTI-OXYDANTS (48-16-23)

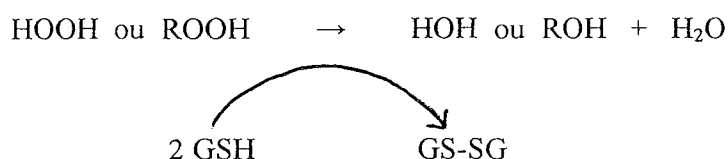
A l'état normal, la formation radicalaire est sans danger pour la cellule ; quantitativement faible (5 %), elle est en permanence inactivée par la production adaptée d'anti-oxydants. Il est intéressant de rappeler que les radicaux libres oxygénés sont utiles à la défense de l'organisme contre les intrus.

D'une manière générale, la toxicité de l'oxygène s'exprime lorsqu'il existe une production exagérée de ces espèces toxiques ou lorsque les moyens de défense sont localement débordés. Par exemple, une hémolyse consécutive à une hémorragie sera à l'origine d'un apport massif en fer ionisé délocalisé qui sera l'initiateur de processus oxydatifs.

Les systèmes anti-oxydants sont, soit enzymatiques, soit non enzymatiques.

51. ANTI-OXYDANTS ENZYMATIQUES

- La superoxyde-dismutase (SOD) : il en existe trois formes, une mitochondriale, une cytoplasmique et une extracellulaire. Ces dismutases catalysent la réaction qui, à partir de deux radicaux superoxydes, permet d'en réduire un, en peroxyde d'hydrogène et d'en oxyder un, en oxygène.
- Les catalases : il s'agit d'enzymes lysosomiales qui permettent de métaboliser le peroxyde d'hydrogène en H₂O et en O₂.
- La glutathion peroxydase : présente dans les mitochondries et dans le cytoplasme, elle métabolise le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes, en se servant du glutathion réduit comme donneur d'hydrogène.



Ces enzymes voient leurs concentrations et leurs activités augmenter en situation d'hyperoxie. L'organisme répond au stress oxydatif en augmentant ses capacités de détoxication.

Des enzymes non spécifiques peuvent intervenir indirectement en éliminant les protéines dégradées.

52. ANTI-OXYDANTS NON ENZYMATIQUES

Les membranes cellulaires et les lipoprotéines plasmatiques contiennent de la vitamine E ou α -tocophérol, molécule liposoluble, qui peut rompre la peroxydation lipidique en formant un radical faiblement réactif. De même, la vitamine C, hydrosoluble, peut réagir avec les dérivés de l'oxygène présents dans le cytoplasme.

La vitamine A aurait également une action anti-oxydante par le blocage de l'oxygène singulet.

Les systèmes de séquestration des ions métalliques, comme la transferrine ou la céruléoplasmine, permettent de limiter la formation de radicaux hydroxyles.

Le monoxyde d'azote, NO, en concentration suffisante, peut moduler et interrompre la peroxydation lipidique.

Les facteurs nutritionnels ont une importance capitale. En effet, une déficience en sélénium induit une diminution de l'activité de la glutathion peroxydase, une déficience en cuivre entraîne une baisse de l'activité de la SOD et une carence en vitamine E prédispose aux dégâts dus à l'hyperoxie.

L'inflammation est une réaction de défense moins spécifique que les anti-oxydants, mais importante dans la pathologie liée à l'hyperoxie. Elle provoque des perturbations locales qui sont tantôt protectrices, tantôt destructrices.

53. MOYENS DE DEFENSE EXOGENES

Toute substance capable de piéger le radical hydroxyle OH^\cdot aura un effet bénéfique pour la protection de l'intégrité de la cellule et en particulier de la membrane. Pour être un bon piégeur de radicaux libres, le produit doit donner après réaction avec le radical un composé non radicalaire et la vitesse de réaction entre le piégeur et le radical doit être supérieure à celle entre le radical et le substrat à protéger.

L'acide urique, les flavonoïdes comme la rutine ou les anthocyanosides, la vitamine E, le mannitol sont de bons piégeurs du radical hydroxyle. A l'inverse l'ubiquité du fer est extrêmement dangereuse pour la cellule car il suffit que celui-ci soit à l'état de traces libres pour déclencher la réaction de Fenton et le cycle d'Haber-Weiss. La complexation du fer par des ligands comme l'EDTA (éthylène diaminotétracétique) ou la déféroxamine peut permettre de lutter, in vitro, contre l'effet défavorable de cet élément.

La présence de fer ionisé dans de nombreuses espèces minérales naturelles explique la réactivité de certaines poussières cristallines ou de fibres et l'exagération des réactions physiologiques aboutissant à la prolifération de fibroblastes (fibroses) ou même à un effet direct sur les structures de l'ADN et dans les processus de cancérogenèse.

SEPTIEME PARTIE
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

SEPTIEME PARTIE

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En clinique comme dans les modèles animaux, on observe une potentialisation des effets toxiques de l'oxygène et de certains médicaments. Même si ces données n'autorisent pas des conclusions formelles, il est clairement recommandé d'éviter le recours à des fractions inspirées d'oxygène élevées, de manière prolongée, notamment lorsque l'oxygène est administrée simultanément à des thérapeutiques potentiellement pneumotoxiques.

Au cours des vingt dernières années, les études traitant des atteintes pulmonaires liées à l'administration de médicaments, ainsi qu'à l'exposition de toxiques ou de radiations ionisantes et s'accompagnant d'insuffisance respiratoire aiguë se sont multipliés.

Des pneumopathies médicamenteuses ont été rapportées avec la quasi-totalité des médicaments cytotoxiques. Il est à remarquer que certains, comme le méthotrexate, la bléomycine ou la cytosine arabinosine (ARAC) sont plus fréquemment incriminés.

Certaines pneumopathies sont préjugées d'origine toxique car leur survenue est dose-dépendante (bléomycine, ARAC, carmustine, busulfan). Pour certains, comme la bléomycine, les facteurs de risque sont clairement établis. D'autres pneumopathies sont préjugées liées à une hypersensibilité dans la mesure où elles ne sont pas dose-dépendantes (méthotrexate). Les pneumopathies toxiques s'opposent donc aux pneumopathies d'hypersensibilité par leur caractère prévisible.

En dehors de l'oncologie, la liste des médicaments mis en cause est longue. L'amiodarone, la nitrofurantoïne ont été incriminés dans plus d'une centaine de cas.

La grande majorité de ces pneumopathies aiguës ont en commun une hypoxémie sévère. Sur le plan histologique, elles présentent des tableaux très variables.

On comprend aisément le rôle aggravant que peut jouer l'oxygène, lui-même pneumotoxique, lorsqu'il est administré à des concentrations élevées avec l'un de ces médicaments responsables de pneumopathies aiguës (39-44).

Interaction Oxygène – Bléomycine

La bléomycine est un antibiotique glucopeptidique, utilisée dans le traitement de carcinomes à cellules squameuses ou de lymphomes. Son principal effet indésirable est sa pneumotoxicité qui se produit chez 5 à 10 % des malades traités et lorsque des doses cumulées, égales à 400 mg, ont été atteintes. Le risque est accru si une radiothérapie est associée, si le patient a plus de 70 ans, si sa fonction rénale est altérée ou si d'autres agents pneumotoxiques sont administrés.

La bléomycine sensibilise les poumons à l'action de l'oxygène, ce qui peut rendre mortelles des concentrations d'oxygène habituellement sans danger. Il a été rapporté le cas de deux groupes de patients ayant suivi un traitement avec de la bléomycine durant 6 à 12 mois,

avant une intervention chirurgicale : ceux qui ont inhalé de l'air suroxygéné à 39 % d'oxygène durant l'opération, sont morts de détresse respiratoire aiguë dans les 3 à 5 jours qui suivirent ; ceux qui n'ont reçu qu'une fraction d'oxygène égale à 25 % n'ont pas présenté de complications. La toxicité de la bléomycine, comme l'oxygène, est liée à sa capacité à former des radicaux libres. La prévention de cette synergie doit comprendre systématiquement la recherche d'un traitement antérieur avec la bléomycine, avant l'instauration d'une oxygénothérapie (45).

Intoxication par le Paraquat®

De même lors d'intoxication par des agents pneumotoxiques, il faut recommander une grande prudence dans l'emploi d'une oxygénothérapie.

Le Paraquat® est un herbicide largement utilisé en agriculture. Ce produit a été à l'origine de plusieurs intoxications humaines, le plus souvent volontaires. Il est facilement réduit dans l'organisme, conduisant à un radical, dont la réaction avec l'oxygène moléculaire aboutit à la production des radicaux libres oxygénés (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle). Ce mécanisme a fait s'interroger sur la toxicité éventuelle de l'oxygénothérapie utilisée lors de cette intoxication afin de lutter contre l'insuffisance respiratoire qu'elle provoque. Des études menées sur l'animal ont montré que les lésions pulmonaires observées après ingestion de cet herbicide (œdème, fibrose) sont semblables à celles produites par l'exposition prolongée à une atmosphère riche en oxygène. Elles conduisent à l'atélectasie et à la détresse respiratoire plus ou moins rapidement. Les animaux exposés à la fois au Paraquat® et à l'oxygène meurent beaucoup plus vite que ceux soumis à un seul de ces deux composés.

L'enrichissement de l'air en oxygène en vue de combattre l'hypoxémie de sujets intoxiqués devra être limitée aux quantités juste nécessaires pour atteindre une pression artérielle en oxygène acceptable et l'emploi de l'oxygénothérapie devra être aussi bref que possible (45).

CONCLUSION

CONCLUSION

L'oxygène n'a reçu une autorisation de mise sur le marché que depuis 1997. Jusqu'à cette date, il avait l'usage d'un médicament, mais échappait depuis sa production jusqu'à sa dispensation à tout contrôle pharmaceutique. On peut s'en étonner compte tenu de sa toxicité, et de la mise en évidence de celle-ci depuis de nombreuses années. Il faut dire que sa délivrance est restée longtemps hospitalière et du domaine de la médecine d'urgence. Mais avec l'augmentation des affections respiratoires chroniques, liées au tabagisme et à la pollution, et au développement du maintien et de l'hospitalisation à domicile, l'oxygénothérapie fait partie aujourd'hui de l'arsenal thérapeutique de la médecine de ville. On peut se réjouir qu'il soit devenu un médicament à part entière et au pharmacien d'en être pleinement conscient et de s'investir dans le rôle qui lui revient.

L'oxygène, élément si indispensable à notre vie et si banal à la fois, nous fait oublier que son administration n'est pas exempte de dangers. Nous avons vu que cette dangerosité se situe à deux niveaux.

Au début de notre étude, parce que l'oxygène est un gaz comburant, nous avons insisté sur le fait qu'il était impératif lors de sa mise en place et de sa délivrance, de bien connaître et de respecter les consignes de sécurité et de manipulation, aussi bien pour le personnel de la structure dispensatrice que pour le patient et son entourage. Il incombe au pharmacien responsable de la dispensation de s'assurer de la bonne compréhension et de la bonne mise en application de ces consignes auprès de ces différents acteurs. Il interviendra au domicile des patients toutes les fois que nécessaire.

A la fin de notre exposé, parce que l'oxygène peut se montrer toxique dans certaines conditions, nous avons vu que sa délivrance, tant dans sa durée d'administration que dans sa concentration, doit être surveillée. Le pharmacien doit s'assurer que le débit prescrit et la durée d'administration sont bien respectés. Il doit s'informer auprès du patient ou directement auprès du médecin des autres traitements suivis et rejeter les éventuelles contre-indications. Il doit informer le patient des risques liés à l'automédication. L'exemple de décompensations d'origine médicamenteuse survenant chez des patients atteints d'IRC et sous oxygène n'est pas rare et confirme le rôle essentiel que doit jouer le pharmacien dans la délivrance et la surveillance d'une oxygénothérapie.

L'oxygène n'est pour autant pas un médicament listé et on peut s'en étonner. Néanmoins, sa délivrance se fait à la suite d'une prescription médicale, comme le recommande la LPPR et les BPDO.

Les indications d'une oxygénothérapie à domicile restent limitées principalement aux affections respiratoires et à l'insuffisance cardiaque. D'autres spécialités comme la dermatologie ou l'ophtalmologie s'y intéressent et des prescriptions ont pu être observées. Mais hormis dans les algies vasculaires de la face pour lesquelles la prescription d'oxygène est parfaitement reconnue, mais sans AMM, dans les autres cas, mes recherches ne m'ont pas permis d'affirmer pour l'heure le bien fondé de telles prescriptions. Les indications relevant de l'oxygénothérapie hyperbare sont nombreuses et bénéficient de recherches importantes. Dans le domaine de la cicatrisation, le rôle joué par l'oxygène est maintenant mieux connu et on peut attendre dans l'avenir une utilisation plus large de l'oxygénothérapie.

Dans ce monde actuel, pollué et stressé, où l'on recherche à tout prix la performance et le bien-être, un accessoire est apparu dans certains cafés branchés, c'est la bombe à oxygène. Les sportifs de haut niveau, pour certains, s'intéressent également à cet élément et s'offrent des séjours en caissons hyperbares. L'oxygène est convoité. Nouvelle drogue (?), nouvelle lutte anti-dopage, il est bien un médicament à part entière dont le pharmacien doit être le gardien.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADENIS J.P., MORAX S.
Pathologie orbito-palpébrale
Paris : Masson, (Société française d'ophtalmologie), 1998. –p. 695-697.
2. BARON S.
Sémiologie et diagnostic des algies faciales : propositions de traitements
Th., Med , Paris VII Garancière, 1995. – p. 138-154.
3. BOGOUSSLAVSKY J.
Diagnostic et traitement des névralgies et autres algies de la face
Genève : Médecine et hygiène, 1983. – p. 43-47.
4. BOUSSER M.G., BARON J. C.
Migraines et algies vasculaires de la face
Rueil-Malmaison : Sandoz Editions, 1979. – p. 149-173.
5. BOUVENOT G., CAULIN C.
Guide du bon usage du médicament
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2003, - p. 117-132.
6. CAHIERS Formation Continue du Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires
L'insuffisance cardiaque
Cahier II du n° 2363 du 2/ 09/2000.
La bronchopneumopathie chronique obstructive
Cahier II du n° 2438 du 30/03/2002
Rueil-Malmaison, Groupe Liaisons.
7. CALLANQUIN J., CAMUZEUX C., LABRUDE P.
Le matériel de maintien à domicile, 2^e éd.
Paris : Masson, 2001. – p. 112-134.
8. CAMUZEUX C.
BPDO
Châteauroux : LOCAPHARM, juillet 2002.
9. CATALOGUE CARDINALHEALTH, Airlife Respiratory Care, Oxygénothérapie
Maurepas: Allegiance Santé, 1999.
10. CATALOGUE LOCAPHARM
Châteauroux, 2002.
11. CHAINE G.
Ophtalmologie
Paris : Doin, (Coll. InterMed), 2000. – p. 148-149.

12. CHAUVEAU-GABARD A.
Les algies faciales chroniques et leurs traitements
Th., Med, Bordeaux, 1999. – p. 59-136.
13. CHRETIEN J., MARSAC J.
Pneumologie, 3^e éd.
Paris : Masson, 1990. – 553 p.
14. 1^{ère} CONFERENCE EUROPEENNE de consensus sur la Médecine Hyperbare :
ORIANI G.
Rapport de synthèse sur les indications de l'OHB en urgence et réanimation
BAKKER D.J., NIINIKOSKI J.
Rapport de synthèse sur les indications de l'OHB dans les affections chroniques
Lille, 1994.
15. DAUTZENBERG B.
Pneumologie
Paris : Doin (Coll. InterMed), 2001. – 384 p.
16. DEHAN M., MICHELI J. L.
Le poumon du nouveau-né
Paris : Doin, 2000 (Coll. Progrès en pédiatrie 7). – 376 p.
17. De LAAGE de MEUX P.
Ophtalmologie pédiatrique
Paris, Masson, 2003. – p. 148-151.
18. DIENIS M. et Ph.
Les analyses médicales, 6^e éd.
Paris : Hems, 1982. – p. 472-482.
19. DOMANGE L.
Précis de chimie générale et de chimie minérale, Tome 1, 4^{ème} éd.
Paris : Masson, 1971. - p. 291-303.
20. DUTAU G., LABBE A. P.
Pneumologie de l'enfant
Paris : Arnette, 1996. – 459 p.
21. DUVAL C.
L'oxygène
Paris : PUF, Que sais-je ?, n° 1273, 1967.
22. FLAMENT J., STORCK D.
Œil et pathologie générale (Rapport présenté à la société française d'ophtalmologie)
Paris : Masson, 1997. – p. 227.
23. FOURNIER E.
Toxicologie : Biologie appliquée à la sécurité des produits chimiques

- Paris : Ellipses, 1993. - 848 p.
24. GODARD P.
Soins infirmiers aux personnes atteintes d'affections respiratoires
Paris : Masson (Coll. Nouveaux cahiers de l'infirmière), 1995. – 173 p.
 25. Guide de l'oxygénothérapie
Paris : ANTADIR, 1993. – 77 p.
 26. Guide du trachéotomisé
Paris : ANTADIR, 1993. – 61p.
 27. LAABAN J. P.
L'asthme aigu grave
Paris : Masson, (Coll. d'anesthésiologie et de réanimation), 1996. – 174 p.
 28. LACAS. G.
Indications actuelles de l'oxygénothérapie hyperbare : Bilan de l'activité du centre hyperbare de Nice en 1993
Th, Med, Nice, 1994.
 29. LEGRAND J.J.
Contribution à la mise au point d'un modèle de toxicité radicalaire
Mém. DEA, Paris V, 1990. – p. 6-9.
 30. LEPORRIER M.
La petite encyclopédie médicale Hamburger, 18^{ième} éd.
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1999.
 31. Liste des produits et prestations remboursables (LPPR)
Titre 1, Chap. 1. – Dispositifs médicaux, matériels et produits pour le traitement de pathologies spécifiques
Liste L. 165-1
 32. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Bulletin officiel Solidarité - Santé
Bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical
Paris, Fascicule spécial n° 2000 – 12 bis.
 33. MUIR J.F.
Recommandations pour la prise en charge des bronchopneumopathies chroniques obstructives
Revue des maladies respiratoires, Paris : Masson, 1997, 14, 2S. - p. 2S19 – 2S20.
 34. ORHESSER P., BERGMANN E.
La médecine hyperbare
Paris : Masson, 1992. – 190 p.
 35. POITOU P., FOURET C., DUFFAU E.
Situation réglementaire des gaz à usage médical en France
Paris : Masson, Ann. Pharm. Fr., 2002, 60 : 326 – 332.

36. ROBERT C., VINCENT P.
Biologie et physiologie humaines
Paris : Vuibert, 1995. -p.347-369.
37. ROBERT D., MAKE B. J., LEGER P., GOLDBERG A. I., PAULUS J., WILLIG T. N.
Assistance ventilatoire à domicile
Paris: Arnette, 1994. – 367 p.
38. ROBERT D., ROBERT M., LEGER P., SALAMAND J.
Oxygénothérapie de longue durée, Hypoxémie chronique grave
Paris : Masson, 1991. – 182 p.
39. SALMERON S., DUROUX P., VALEYRE D.
Pneumologie
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, (Coll. Le livre de l'interne), 1997. – 816 p.
40. Service départemental d'incendie et de secours des Bouches du Rhône
Oxygénothérapie, matériel et techniques d'administration d'oxygène
Service formation, mis à jour 15/10/02.
41. SIMILOWSKI T., MUIR J.F., DERENNE P.
Les bronchopneumopathies chroniques obstructives
Montrouge : John Libbey Eurotext, 1999. – 238 p.
42. SHERWOOD L.
Physiologie humaine, 1^e ed.
Paris : De Boeck Université, 2000. -p. 321-358.
43. TEMPLIER F.
Assistance ventilatoire d'urgence
Paris : In Press, 1998. – 351 p.
44. TENAILLON A., ARTIGAS A.
Insuffisances respiratoires aiguës
Paris : Arnette, 1998. – 436 p.
45. THOMAS Y.
Oxygène : Antidote ou toxique
Th, Pharm, Paris V, 1988.
46. VACHERON A., LE FEUVRE C., DI MATTEO J.
Cardiologie, 3^e ed.
Paris : Expansion Scientifique Publications, 1999. –p. 479-488, 643-662.
47. VIDAL
Année 2003

48. WATTEL F., MATHIEU D.
Traité de médecine hyperbare
Paris : Ellipses, 2002. – 709 p.
49. WEITZENBLUM E.
L'oxygénothérapie dans l'insuffisance respiratoire chronique
Paris : Masson, (Coll. d'anesthésiologie et de réanimation), 1997. – 208 p.
50. WEITZENBLUM E., RACINEUX J. L.
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
Paris: Masson, 1999. – 121-172.

ANNEXES :

- 1. L'oxygène. Extrait de la Pharmacopée Européenne**
- 2. Recommandation médicale opposable 57**
- 3. Liste des produits et prestations remboursables**
- 4. Demande d'entente préalable**

OXYGÈNE

Oxygenium

O₂

M_r 32,00

DÉFINITION

L'oxygène contient au minimum 99,5 pour cent V/V de O₂.

CARACTÈRES

Gaz incolore et inodore. A la température de 20 °C et sous une pression de 101 kPa, un volume d'oxygène se dissout dans 32 volumes environ d'eau.

PRODUCTION

Dioxyde de carbone. Déterminez la teneur en dioxyde de carbone à l'aide d'un analyseur infrarouge (2.5.24).

Gaz à examiner. La substance à examiner. Utilisez l'oxygène filtré pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Utilisez de l'oxygène R.

Gaz témoin (b). Utilisez un mélange contenant 300 ppm V/V de dioxyde de carbone RI dans l'azote RI.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en dioxyde de carbone dans le gaz à examiner.

L'oxygène ne contient pas plus de 300 ppm V/V de dioxyde de carbone.

Monoxyde de carbone. Déterminez la teneur en monoxyde de carbone à l'aide d'un analyseur infrarouge (2.5.25).

Gaz à examiner. La substance à examiner. Utilisez l'oxygène filtré pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Utilisez de l'oxygène R.

Gaz témoin (b). Utilisez un mélange contenant 5 ppm V/V de monoxyde de carbone R dans l'azote RI.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en monoxyde de carbone dans le gaz à examiner.

L'oxygène ne contient pas plus de 5 ppm V/V de monoxyde de carbone.

Teneur en eau. Déterminez la teneur en eau à l'aide d'un hygromètre électrolytique (2.5.28).

L'oxygène ne contient pas plus de 67 ppm l/V d'eau.

Dosage. Déterminez la teneur en oxygène à l'aide d'un analyseur paramagnétique (2.5.27).

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B.

- Mettez un copeau de bois incandescent au contact de l'oxygène ; le bois s'enflamme.
- Agitez de l'oxygène avec de la *solution alcaline de pyrogallol R*. L'oxygène est absorbé et il se développe une coloration brun foncé.
- L'oxygène satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Dioxyde de carbone. Déterminée à l'aide du tube détecteur de dioxyde de carbone (2.1.6), la teneur en dioxyde de carbone n'est pas supérieure à 300 ppm V/V.

Monoxyde de carbone. Déterminée à l'aide du tube détecteur de monoxyde de carbone (2.1.6), la teneur en monoxyde de carbone n'est pas supérieure à 5 ppm V/V.

Vapeur d'eau. Déterminée à l'aide du tube détecteur de vapeur d'eau (2.1.6), la teneur en vapeur d'eau n'est pas supérieure à 67 ppm V/V.

CONSERVATION

Sous forme de gaz comprimé ou liquéfié, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales. Les robinets et les soupapes ne doivent être ni graissés, ni huilés.

IMPURETÉS

- dioxyde de carbone,
- monoxyde de carbone,
- eau.



RECOMMANDATION MÉDICALE OPPOSABLE N° 57

Oxygénothérapie à long terme (OLT)
chez les insuffisants respiratoires chroniques
(les passages en gras ont été choisis par les auteurs)

L'OLT consiste en l'inhalation **quotidienne, au moins 15 heures par jour** pour une durée **supérieure à trois mois** d'un air enrichi en oxygène, en général par voie nasale et à un débit permettant de maintenir la PaO₂ supérieure à 60 mmHg, ou une saturation en O₂ supérieure ou égale à 90 %.

Elle s'adresse aux insuffisants respiratoires chroniques, c'est-à-dire aux malades ayant une maladie pulmonaire chronique associée à une hypoxémie permanente.

L'oxygénothérapie prescrite dans le cadre de traitements de courte durée (moins de trois mois) n'entre pas dans le cadre de ce thème.

Il n'y a pas lieu de prescrire une OLT si la permanence de l'hypoxémie n'a pas été affirmée par **deux mesures concordantes** des gaz du sang artériel, séparées par une période d'**au moins trois semaines**.

Il n'y a pas lieu de prescrire une OLT chez un patient ayant une broncho-pneumopathie chronique obstructive **si, à distance d'un épisode aigu, la PaO₂ est supérieure à 55 mmHg**. Cette limite peut être élargie à 60 mmHg dans les situations suivantes :

- polyglobulie (hématocrite supérieur à 55 %),
- hypertension artérielle pulmonaire (avec pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 20 mmHg),
- désaturation artérielle nocturne non apnéique,
- signes cliniques de cœur pulmonaire chronique.

Il n'y a pas lieu de prescrire une OLT sans indiquer le mode d'administration, la durée quotidienne et le débit de l'oxygénothérapie.

Il n'y a pas lieu de prescrire une oxygénothérapie de déambulation à un patient qui se trouve dans l'incapacité de déambuler et/ou dont la mobilité n'est pas améliorée à l'effort sous oxygène et/ou qui est dans l'incapacité de comprendre ou d'accepter l'utilisation du matériel.

Il n'y a pas lieu de surveiller les gaz du sang artériel en air ambiant ou sous oxygène, chez un malade cliniquement stable sous OLT, plus de deux à quatre fois par an.

CODE	RÉFÉRENCE	SOCIÉTÉS	TARIF (en euros)	TARIF (en francs)	DATE DE FIN de prise en charge
<p>Débitmètre de pointe, quelle que soit la conformation (adulte, enfant) (1). Conférer spécifications techniques décrites dans la partie Cahier des charges. – La prise en charge est accordée : * pour les malades atteints de mucoviscidose, * pour les malades présentant un asthme sévère avec insuffisance respiratoire pris en charge au titre des affections de longue durée (ALD). La prise en charge est assurée dans la limite d'une attribution tous les trois ans. Elle est assurée pour les débitmètres suivants :</p>					
103D02	Vitalograph Standard Range	EC-MED S.A.	22,87	150,00	1 ^{er} avril 2003
103D02	Vitalograph Low Range		22,87	150,00	1 ^{er} avril 2003
103D02	Vitalograph Asmaplan Standard Range		22,87	150,00	1 ^{er} avril 2003
103D02	Vitalograph Asmaplan Low Range ...		22,87	150,00	1 ^{er} avril 2003
103D02	Eolys standard	Eolys	22,87	150,00	17 juin 2003
103D02	Eolys bas débit		22,87	150,00	17 juin 2003
103D02	Pocketpeak adulte	Frafito	22,87	150,00	1 ^{er} juin 2003
103D02	Pocketpeak enfant		22,87	150,00	1 ^{er} juin 2003
103D02	Mini-bell	DTF	22,87	150,00	1 ^{er} juin 2003
103D02	Mini-Wright Standard (Clement Clarke)	Mediflux	22,87	150,00	1 ^{er} avril 2005
103D02	Low Range AFS Mini-Wright (Clement Clarke)		22,87	150,00	1 ^{er} avril 2005
103D02	Whistlewatch Asmalert (débit bas) ..	PulmoMed	22,87	150,00	1 ^{er} septembre 2005
103D02	Whistlewatch Respalert (débit haut)		22,87	150,00	1 ^{er} septembre 2005

Dispositifs médicaux pour traitement de l'insuffisance respiratoire et prestations associées.

La prise en charge est assurée sur la base de forfaits hebdomadaires calculés de date à date.

Oxygénothérapie.

Oxygénothérapie à long terme.

Conditions générales d'attribution.

La prise en charge est assurée **après entente préalable** remplie par le médecin prescripteur lors de la première prescription et une fois par an lors des renouvellements. La réponse de l'organisme de sécurité sociale doit être adressée dans les délais prévus à l'article R. 165-23 du Code de la sécurité sociale.

La prise en charge est réservée aux patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique grave dont l'état nécessite l'administration d'oxygène pendant une durée quotidienne d'au moins 15 heures.

L'oxygénothérapie à long terme est indiquée :

- dans les insuffisances respiratoires chroniques restrictives parenchymateuses quand la PaO₂ est inférieure à 60 mmHg ;
- chez les sujets ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive lorsque à distance d'un épisode aigu, et sous réserve d'une prise en charge thérapeutique optimale (c'est-à-dire associant arrêt du tabac, bronchodilatateurs et kinésithérapie), la mesure des gaz du sang artériel en air ambiant, réalisée à deux reprises, a montré :
 - soit une PaO₂ inférieure ou égale à 55 mm de mercure (Hg) ;
 - soit une PaO₂ comprise entre 56 et 59 mmHg, associée à un ou plusieurs éléments suivants :
 - une polyglobulie (hématocrite supérieur à 55 %),

(1) Les dates de fin de prise en charge sont modifiées par l'arrêté du 31 décembre 2001 (J.O. du 11-1-2002). Effet au 14-1-2002.

TARIFS DE RESPONSABILITÉ T.T.C.			
	À la date du	En francs	En euros
<ul style="list-style-type: none"> - des signes cliniques de cœur pulmonaire chronique, - une hypertension artérielle pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 20 mmHg), - une désaturation artérielle nocturne non apnéique, quel que soit le niveau de la PaCO₂. <p>La prise en charge de l'oxygénothérapie à long terme est assurée sur la base de deux forfaits hebdomadaires non cumulables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - forfait pour oxygénothérapie en poste fixe ; - forfait pour oxygénothérapie intensive ou de déambulation. <p>Chaque forfait couvre, dans le cadre de l'application du guide des bonnes pratiques de dispensation de l'oxygène médical :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des prestations communes aux forfaits d'oxygénothérapie à long terme ; - des prestations spécifiques à chaque forfait. <p><i>Prestations communes aux forfaits d'oxygénothérapie à long terme :</i></p> <p>1. La fourniture de consommables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le tuyau d'administration d'O₂ de 3 à 30 m de longueur ; - la lunette à usage personnel, à raison de 2 unités par mois en moyenne ; - ou, s'il y a lieu, les autres dispositifs suivants : sonde nasale, masque, cloche de Hood, cathéter transtrachéal. <p>2. La fourniture d'un humidificateur si nécessaire.</p> <p>3. Des prestations techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la livraison des matériels et leur mise à disposition pour leur usage à domicile, l'information technique correspondante, la reprise du matériel au domicile ; - la désinfection du matériel (à l'exclusion des produits à patient unique) ; - la maintenance technique comprenant le respect des exigences d'entretien du constructeur et la surveillance de l'état du matériel à domicile ; - un service d'astreinte téléphonique 24 heures par jour et 7 jours par semaine. <p>4. Des prestations administratives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la gestion du dossier administratif du patient ; - la gestion de la continuité des prestations, avec éventuellement un autre distributeur, en cas de changement temporaire de résidence du patient. <p>5. Des prestations générales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le conseil, l'éducation et la fourniture d'explications au patient et à ses proches comprenant notamment des consignes visant le renforcement de la sécurité ; - les visites régulières à domicile pour le suivi et la coordination du traitement tous les deux à quatre mois pour tous les patients quel que soit leur âge ou plus fréquemment, en fonction des besoins, pour les enfants ; - le suivi et la coordination du traitement avec les médecins (traitant et prescripteur) et les auxiliaires médicaux en charge du patient. 			
<p>101D01.111 Forfait 1 : forfait hebdomadaire pour oxygénothérapie à long terme en poste fixe</p> <p>Sa prise en charge est assurée pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique grave qui déambulent moins d'une heure par jour.</p> <p>Le tarif couvre les prestations communes énoncées ci-dessus et les prestations spécifiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fourniture : <ul style="list-style-type: none"> - d'un concentrateur, - d'un dispositif de contrôle de l'observance (compteur horaire ou autre), 	4-10-2001	331,00	50,46

TARIFS DE RESPONSABILITÉ T.T.C.			
	À la date du	En francs	En euros
<p>- éventuellement d'une bouteille d'oxygène gazeux de secours et/ou de bouteilles d'oxygène gazeux (dans la limite de dix bouteilles de 0,4 m³ au maximum par mois ou de son équivalent en volume de gaz délivré) permettant la déambulation de moins d'une heure ;</p> <p>- le surcoût de consommation d'électricité à raison de 2,20 euros (14,45 F) reversé au patient par le fournisseur ;</p> <p>- la surveillance de l'état du matériel tous les 2 à 4 mois ;</p> <p>- la réparation ou le remplacement du matériel dans un délai de 12 heures en cas de panne.</p> <p>Forfait 2 : forfait hebdomadaire pour oxygénothérapie à long terme, intensive ou de déambulation : oxygène liquide</p> <p>Sa prise en charge est assurée pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique grave,</p> <p>- qui nécessitent un débit en oxygène supérieur à 5 l/mn ;</p> <p>- et/ou qui déambulent (éventuellement en fauteuil roulant) régulièrement à l'intérieur ou à l'extérieur de leur domicile plus d'une heure par jour.</p> <p>Elle peut être également accordée :</p> <p>- pour les patients relevant du forfait 1 dont la consommation excède dix bouteilles d'oxygène gazeux de 0,4 m³ par mois ;</p> <p>- pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire uniquement à l'effort (selon les mêmes critères paracliniques de PaO₂ que ceux énoncés dans les conditions générales d'attribution de l'oxygénothérapie à long terme). Le bénéfice de l'oxygénothérapie est alors attesté, à l'épreuve de marche de 6 minutes, par une amélioration en terme de dyspnée, gazométrie, distance parcourue et/ou d'amélioration de la courbe d'oxymétrie continue.</p> <p>Le tarif couvre les prestations communes énoncées ci-dessus et les prestations spécifiques suivantes :</p> <p>- l'approvisionnement en oxygène médical stocké en phase liquide ;</p> <p>- la fourniture d'un réservoir patient, d'un réservoir portable en cas de déambulation, d'une valve économiseuse d'oxygène si nécessaire, d'un dispositif permettant le contrôle de l'observance du traitement (suivi cumulé des volumes livrés) ;</p> <p>- le contrôle régulier des réservoirs conformément au rythme préconisé par le constructeur ;</p> <p>- la mise en place d'une procédure de livraison évitant les ruptures d'approvisionnement.</p> <p>Oxygénothérapie à court terme.</p> <p>La prise en charge est assurée pour une administration prolongée d'oxygène dans le nyctémère,</p> <p>- pour les patients présentant une insuffisance respiratoire à l'issue d'une décompensation aiguë attestée biologiquement en attendant le retour à la stabilité de la PaO₂ ou le passage à l'oxygénothérapie de longue durée ;</p> <p>- lors d'épisodes d'instabilité transitoire d'une maladie pulmonaire ou cardiaque : bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance cardiaque, asthme grave ;</p> <p>- chez les malades atteints de néoplasies évoluées.</p> <p>La prise en charge est assurée pour un même malade, pour une durée d'un mois, renouvelable deux fois. Au-delà, la prise en charge est assurée au titre de l'oxygénothérapie à long terme selon les conditions médicales et tarifaires énumérées dans le forfait correspondant.</p> <p>La prise en charge est assurée sur la base d'un forfait hebdomadaire couvrant :</p> <p>1. La fourniture :</p> <p>- soit d'un concentrateur, d'un dispositif de contrôle de l'observance (compteur horaire ou autre) et d'une bouteille d'oxygène gazeux de secours ;</p>	4-10-2001	751,00	114,49

TARIFS DE RESPONSABILITÉ T.T.C.			
	À la date du	En francs	En euros
<p>– soit de bouteilles d’oxygène gazeux avec mano-détendeurs et humidificateur, du système de régulation de débit adapté aux besoins du patient, de l’approvisionnement en oxygène médical stocké en phase gazeuse et des consommables correspondants (tuyau d’administration d’O₂ de 3 à 30 m de longueur, lunette à usage personnel, à raison d’environ 2 unités par mois et, s’il y a lieu, les autres dispositifs suivants : sonde nasale, masque, cloche de Hood).</p> <p>2. Des prestations techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la livraison des matériels et leur mise à disposition au domicile, l’information technique correspondante, la reprise du matériel au domicile ; – la désinfection du matériel (à l’exclusion des produits à patient unique) ; – la maintenance technique comprenant le respect des exigences d’entretien du constructeur et la surveillance de l’état du matériel à domicile ; – un service d’astreinte téléphonique 24 heures par jour et 7 jours par semaine ; – la réparation ou le remplacement du matériel dans un délai de 12 heures en cas de panne, pour les patients disposant d’un concentrateur ; – la mise en place d’une procédure de livraison évitant les ruptures d’approvisionnement en cas d’oxygène gazeux, s’il y a lieu. <p>3. Des prestations administratives :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la gestion du dossier administratif du patient ; – la gestion de la continuité des prestations, avec éventuellement un autre distributeur, en cas de changement temporaire de résidence du patient. 			
<p>101D01.121 Forfait 3 : forfait hebdomadaire d’oxygénothérapie à court terme</p> <p>Ventilation assistée.</p> <p>La prise en charge est assurée sur la base de quatre forfaits hebdomadaires, non cumulables :</p> <ul style="list-style-type: none"> – forfait de ventilation assistée pour trachéotomisés ; – forfait de ventilation assistée supérieure ou égale à 12 heures, par masque, embout buccal ou périthoracique ; – forfait de ventilation assistée inférieure à 12 heures, par masque, embout buccal ou périthoracique ; – forfait de ventilation assistée par embout buccal dans le cadre d’une réhabilitation respiratoire. <p>Le forfait couvre :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des prestations communes aux forfaits de ventilation assistée ; – et des prestations spécifiques à chaque forfait. <p><i>La gestion de la continuité des prestations est limitée au territoire français (phrase supprimée par l’arrêté du 10 juillet 2002 (J.O. du 30-7-2002).</i></p> <p>Prestations communes aux forfaits de ventilation assistée :</p> <p>1. Des prestations techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la livraison des matériels et leur mise à disposition pour leur usage à domicile, l’information technique correspondante, la reprise du matériel au domicile ; – la désinfection du matériel (à l’exclusion des produits à patient unique) ; – la maintenance technique comprenant le respect des exigences d’entretien du constructeur et la surveillance de l’état du matériel à domicile à un rythme spécifique à chaque forfait ; – un service d’astreinte téléphonique 24 heures par jour et 7 jours par semaine. <p>2. Des prestations administratives :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la gestion du dossier administratif du patient ; 	<p>4-10-2001</p>	<p>320,00</p>	<p>48,78</p>

TARIFS DE RESPONSABILITÉ T.T.C.			
	À la date du	En francs	En euros
<p>- la gestion de la continuité des prestations, avec éventuellement un autre distributeur, en cas de changement temporaire de résidence du patient.</p> <p>3. Des prestations générales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le conseil, l'éducation et la fourniture d'explications au patient et à ses proches à l'instauration du traitement, comprenant notamment des consignes visant le renforcement de la sécurité ; - le suivi et la coordination du traitement avec les médecins (traitant et prescripteur) et les auxiliaires médicaux en charge du patient. 			
<p>101D01.21 Forfait 4 : forfait hebdomadaire de ventilation assistée pour trachéotomisés</p> <p>Le forfait 4 ne peut s'ajouter à la prise en charge d'une des références de canules codées 204B00 ou 204B01. Sa prise en charge est assurée pour les malades trachéotomisés en hypoventilation alvéolaire. Le forfait couvre les prestations communes énoncées ci-dessus et les prestations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fourniture : <ul style="list-style-type: none"> - d'un ventilateur muni d'alarmes et de batteries de secours ; - d'un dispositif de contrôle de l'observance du traitement (compteur horaire ou dispositif de suivi cumulé avec possibilité de télésurveillance) ; - d'un humidificateur avec réchauffeur (ou nez artificiel) ; - d'un aspirateur trachéal électrique avec batteries, de la sonde d'aspiration et de la canule ; - d'un matériel de secours : <ul style="list-style-type: none"> - deuxième ventilateur pour les patients dont la prescription est supérieure à 16 heures par jour, - un système d'aspiration de secours, - le surcoût de consommation d'électricité à raison de 3,04 euros (19,95 F) reversé au patient par le fournisseur, - les visites régulières à domicile pour le suivi et la coordination du traitement tous les 1 à 3 mois, - la surveillance du matériel tous les 2 à 4 mois, - la coordination des actions sociales y compris avec la DDASS pour l'inscription, si nécessaire, sur la liste des malades à faible autonomie sur le secteur sensible de l'EDF, - la réparation ou le remplacement du matériel dans un délai de 12 heures en cas de panne et en l'absence de matériel de secours. 	4-10-2001	699,00	106,56
<p>101D01.22 Forfait 5 : forfait hebdomadaire de ventilation assistée supérieure ou égale à 12 heures, par masque facial, embout buccal ou périthoracique</p> <p>Sa prise en charge est effectuée après hospitalisation en service spécialisé dans l'accueil des malades sous-cités. Elle est assurée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les malades atteints de syndrome restrictif ou mixte en hypoventilation alvéolaire, sous réserve que la prescription de ventilation quotidienne soit d'au moins 12 heures et que des contrôles gazométriques aient été faits avec et sans ventilation ; - à titre palliatif, pour les malades présentant un syndrome obstructif qui ne peuvent être sevrés totalement du ventilateur à la suite d'une décompensation aiguë, ou pour des patients (par exemple patients atteints de mucoviscidose) en aggravation progressive de la maladie. <p>Le forfait couvre les prestations communes énoncées ci-dessus et les prestations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fourniture : <ul style="list-style-type: none"> - d'un ventilateur muni d'alarmes et de batteries de secours, 	-	477,00	72,72

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

Présenté par Catherine CAILLOT

Sujet :

Oxygène à usage médical :

Dispensation, Indications, Toxicité, Rôle du pharmacien

Jury :

Président : M. Pierre LABRUDE, Professeur

Juges : M. Christian CAMUZZEAUX, Docteur en Pharmacie.

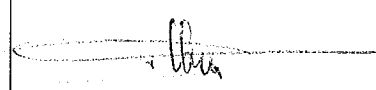
M. Jean-Jacques LEGRAND, Pharmacien

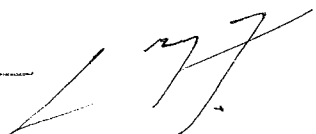
M. Long N'GUYENN, Pneumologue

Vu,

Nancy, le 1^{er} décembre 2003

Le Président du Jury et le Directeur de Thèse


P. Labrude


C. Camuzaux

Vu et approuvé,
Nancy, le 1^{er} décembre 2003

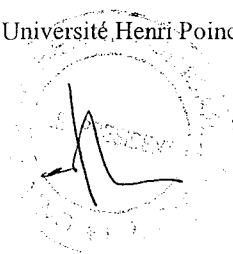
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy I


Chantal FINANCE

NP1832

Vu,
Nancy, le 8 décembre 2003

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I



Claude BURLET

N° d'identification : *OK n°1*

TITRE :

**OXYGENE A USAGE MEDICAL : DISPENSATION, INDICATIONS, TOXICITE,
ROLE DU PHARMACIEN**

Thèse soutenue le 19 janvier 2004

Par Catherine CAILLOT

RESUME :

L'oxygène est devenu un médicament à part entière depuis 1997 avec l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Sa dispensation est effectuée sous le contrôle d'un pharmacien.

A côté des indications qui relèvent du domaine de la pneumologie ou de la cardiologie et pour lesquelles son utilisation a été parfaitement démontrée depuis longtemps, d'autres indications apparaissent aujourd'hui. Dans la médecine normobare, son administration est maintenant parfaitement reconnue dans les algies vasculaires de la face, dont il apporte un soulagement certain. Dans la médecine hyperbare, de nombreux travaux, tant dans la médecine d'urgence que dans les affections chroniques, ont permis d'élargir le champ d'application de l'oxygène et les recherches se poursuivent notamment dans le domaine de la cicatrisation.

Mais son utilisation n'est pas exempte de dangers. Les fractions d'oxygène inspirées, de même que les pressions appliquées doivent être étroitement surveillées par la mesure des gaz du sang. La toxicité de l'oxygène est liée à son aptitude à former des radicaux libres dans certaines conditions.

Compte tenu de sa pneumo- et neuro-toxicité, il faut lors de son administration, tenir compte des traitements parallèles que peut recevoir le patient afin d'éviter des effets nocifs additionnels. Le pharmacien a un rôle essentiel dans cette surveillance.

MOTS CLES : Oxygénothérapie – Normobare – Hyperbare – Bonnes pratiques de dispensation – Toxicité – Radicaux libres – Pharmacien.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Pierre LABRUDE	Physiologie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
M. Christian CAMUZEUX		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes : 1- Sciences fondamentales
3- Médicament
5- Biologie

2- Hygiène / Environnement
4- Alimentation / Nutrition
6- Pratique professionnelle