

ADMINISTRATION D'OXYGENE PAR L' INTESTIN EXPERIENCES AVEC DES LAPINS

W. Forth, O. Adam

Traduit de l'anglais par le Dr Hervé JANECEK

Institut Walther-Straub de Pharmacologie et de Toxicologie, Université Ludwig-Maximilian, Munich, Allemagne .

Résumé

Rappels : le sang portal veineux contribue de manière essentielle à l'apport en oxygène du foie . L'effet d'une eau enrichie en oxygène , assimilée par l'estomac, sur l'oxygénation du sang portal, a été étudié chez des lapins .

Matériel et Méthode : A 15 lapins anesthésiés, on a donné 30 ml d'eau , contenant 45, 80 ou 150 mg O₂ / L, à l'aide d'un tube gastrique . La pression d'oxygène a été suivie de manière continue par une sonde de mesure dans l'estomac, la cavité abdominale, dans la veine gastrique et aussi dans la veine porte.

Résultats : L'eau apportée dans l'estomac a libéré lentement son oxygène , en parallèle avec l'augmentation de sa température . L'oxygène libéré a pénétré à l'intérieur de la cavité abdominale, et une relation a été établie entre la pression d'oxygène dans l'estomac et celle de la cavité abdominale . Une eau à 45 mg d' O₂ par litre entraîne une augmentation négligeable de la concentration d'oxygène dans l'abdomen, alors qu'une eau à 80 mg ou 150 mg d' O₂/L conduit à une augmentation de 10 (respectivement 20) mmHg dans l'abdomen et jusqu'à 14 mmHg dans la veine porte . La pénétration de l'oxygène se réalise en accord avec les paramètres physiques et physiologiques connus de la pénétration des gaz . La diffusion de l'oxygène était d'autant plus augmentée, que l'eau était enrichie avec du gaz carbonique en plus de l'oxygène

Conclusions : Nos résultats montrent qu'une eau enrichie en oxygène apportée par une sonde intra-gastrique à une dose de plus de 45 mg O₂ par litre, délivre son oxygène dans la cavité abdominale et dans la veine porte . Ce phénomène pourrait présenter un intérêt clinique, dans les cas de lésion de la circulation hépatique , comme lors de cirrhose ou d'hépatite.

Mots-clés : oxygène, eau enrichie en oxygène, lapins, foie, intestin

INTRODUCTION

L'eau enrichie en oxygène est sur le marché depuis des années au Etats-Unis, avec des allégations-santé telles que « l'amélioration de la santé, l'augmentation de la capacité anti-oxydative du sang, l'augmentation de la résistance à la pollution et aux médicaments » . La preuve scientifique du mode d'action et de l'effet sur la santé de l'eau enrichie en oxygène, n'est actuellement pas encore établie .

Diverses techniques permettent d'incorporer physiquement jusqu'à 200 mg d'oxygène dans 1 litre d'eau. La stabilité de la solution est bonne, puisque après 2 heures sous pression atmosphérique normale, environ 50% de la dose initiale est encore présente . Lorsque la température de l'eau augmente jusqu'à atteindre celle du corps, ceci a pour conséquence la libération progressive de l'oxygène à partir de l'eau , en accord avec la répartition physique des gaz .L'effet est une augmentation de la pression d'oxygène dans l'estomac, qui peut pénétrer la paroi gastrique et peut contribuer à l'oxygénation du sang veineux des veines mésentériques. Comme il n'existe pas de muscles constricteurs sur les veines mésentériques, il ne peut y avoir de régulation vasculaire du flux sanguin qui arrive au foie, comme c'est le cas pour les muscles, pour lesquels l'hypoxie entraîne une vasodilatation . L'enrichissement en oxygène du sang des veines mésentériques semble être une voie prometteuse, **puisque plus des deux tiers de l'apport en oxygène du foie provient du sang veineux** [3] .

Les particularités anatomiques uniques de la vascularisation du foie, contribuent en plus à l'intérêt d'un apport veineux en oxygène [10].Les veines mésentériques, venant du tractus gastro-intestinal vers le foie, ont une teneur réduite en oxygène, puisqu'elles l'ont libéré dans le lit capillaire des intestins . Le sang veineux de la veine porte est oxygéné à un degré variable par des anastomoses artério-veineuses, avant qu'il ne se fractionne dans un second réseau capillaire à l'intérieur du foie [10] . En cas d'hypertension portale, ces anastomoses deviennent progressivement insuffisantes et l'apport en oxygène du foie diminue . Il en résulte une fibrose du tissu hépatique en périphérie, ainsi qu'on l'observe en cas d'hépatite . L'amélioration de l'apport d'oxygène au foie peut être d'un intérêt certain dans les maladies, au cours desquelles l'hypertension portale et l'hypoxie du foie sont présentes, ainsi qu'on l'observe dans les maladies hépatiques avec inflammation, en cas de dégénérescence graisseuse du foie ou de cirrhose alcoolique [1,2,4,8] . A la demande d'un fabricant d'eau enrichie en oxygène, nous avons étudié l'effet d'une eau enrichie en oxygène, administrée par voie intra-gastrique, sur la pression en oxygène dans la cavité abdominale et la veine porte .

MATERIEL et METHODES

15 lapins mâles (race New-zealand, élevage Charles-River , poids moyen corporel 3.23 +/- 0.3 kg , extrêmes 2.75-3.8 kg) ont été nourris ad libitum par une alimentation standard et ont été, après distribution au hasard, répartis dans un des 3 groupes expérimentaux . Le groupe expérimental I a été étudié avec une eau enrichie en oxygène à 45 mg/L, le groupe II avec une eau enrichie en oxygène contenant 80 mg/L et le groupe III avec une eau enrichie en oxygène à 150 mg/L . Le jour de l'expérience, les lapins ont été mis à jeun et anesthésiés à l'aide de médétomidine (1 mg/ml : dose administrée 0,25 ml/kg i.m) et de kétamine 10 (100 mg/ml ; 0,35 ml/kg i.m) .

Les 2 anesthésiques ont été mélangés et, 0,3 ml/kg du mélange a été injecté durant chaque heure, pendant l'expérience, à la demande.

Une sonde gastrique en silicone a été placée sur les animaux. De l'eau d'adduction ou bien de l'eau enrichie en oxygène (45 mg O₂/L ; 80 mg O₂ / L ; 150 mg O₂/L) a été distribuée à raison de 30 ml par l'intermédiaire du tube gastrique.

La mesure de la pO₂, de la pCO₂ et du pH était établie à l'aide d'un mini-testeur (Paratrend 7R) équipé d'une sonde de température. La précision du testeur était de +/- 5% pour une pO₂<120 mmHg et de +/-10% pour une pO₂> 120 mmHg, avec une échelle de valeurs allant de 20 à 500 mmHg, pour la pCO₂ la précision était de +/- 3 mmHg (échelle de 10-80 mmHg), pour le pH de +/-0,03 (échelle de 6,80-7,80) et pour la température de +/- 0,2°C (échelle de 10-42 °C). Les résultats ont été enregistrés sur un écran TrendCare (Agilent Technologies Germany GmbH - Böblingen) avec un affichage digital et établissement d'une courbe en fonction du temps.

Avec ce dispositif, des mesures ont été prises dans l'estomac, la cavité abdominale et dans la veine gastrique et la veine porte. Pour les mesures intra-gastriques, la sonde a été introduite par le tube gastrique. Pour les mesures dans la cavité abdominale, une canule Charrière a été introduite par la ligne blanche à l'intérieur de la cavité péritonéale et la sonde a été placée à l'intérieur de celle-ci. Des mesures ont été prises en différents points de la cavité abdominale. Comme les tests n'ont pas révélé de différences dans la pression d'oxygène en fonction des quelques points relevés, les expériences ont par la suite été menées avec la sonde placée en haut et à droite de l'abdomen.

Pour les mesures dans la veine gastrique et dans la veine porte, la paroi abdominale a été ouverte sur la ligne blanche et la veine porte a été disséquée. Une canule (Charrière 1.2) a été insérée tangentiellement et utilisée comme support de la sonde d'analyse, laquelle a été positionnée de manière adéquate à l'intérieur de la veine gastrique ou de la veine porte. L'épiploon a été replacé dans la cavité abdominale et les couches musculaires de la paroi abdominale ont été successivement fermées.

Toutes les expériences ont été approuvées par le comité d'éthique de l'institution, et aucune objection ne leur fut opposée.

STATISTIQUES

Le critère principal de l'étude était la différence maximale de la pression d'oxygène dans l'estomac, la cavité abdominale et dans la veine porte, définie comme la différence entre la valeur initiale avant l'administration de l'oxygène et l'augmentation maximale dans les 60 minutes suivantes [5].

Les différences entre les 3 groupes d'expérience ont été évaluées avec le H-Test de Kruskal & Wallis pour les échantillons indépendants, et par le Exact Fisher Test. Les résultats ont été exprimés, sauf exception, en valeurs arithmétiques et déviation standard (SD). Les valeurs ont été considérées comme statistiquement significatives si la valeur p était <0.05.

RESULTATS

1 – MESURES INTRAGASTRIQUES

L'administration de 30 ml d'eau d'adduction simple a fait monter la pression d'oxygène dans l'estomac en 10 minutes de 5 à 69 mmHg .Ensuite, la pO₂ a diminué jusqu'à 15 mmHg en l'espace de 60 minutes ; 30 ml d'une eau enrichie en oxygène à 80 mg/L ont élevé la pO₂ dans l'estomac du lapin en 40 minutes jusqu'à 162 mmHg (pO₂/t : +4.05 mmHg/min) ; 30 ml d'eau enrichie à 150 mg d'O₂/L ont augmenté en 10 minutes, la pO₂ jusqu'à 454 mmHg, puis la pression d'oxygène diminue jusqu'à 140 mmHg en l'espace de 2 heures .

2 – MESURES DANS LA CAVITE ABDOMINALE

L'administration de 30 ml d'une eau contenant 45 mg d'O₂/L entraîna une légère élévation de la pO₂ en 15 minutes, celle-ci revenant aux valeurs précédant l'expérience en 15 minutes également (cf. fig. 1) . 30 ml d'eau contenant 80 mgd'O₂/L augmentèrent la pO₂ intra-péritonéale en l'espace de 55 minutes de 17 mmHg, de 34 à 54 mmHg (p<0,05) en moyenne (Fig. 2) .

30 ml d'une eau contenant 150 mmHg O₂ ont augmenté la pO₂ dans la cavité abdominale, le phénomène démarrant 10 mn après administration, pour une augmentation en l'espace de 60,0 +/-15,0 minutes de 26,0 +/- 7 mmHg (p>0,0001) correspondant à une augmentation de 0,43 mmHg/min (Fig. 3).

Une eau qui contenait en plus du dioxyde de carbone (80 mg O₂/L + 1,3 g CO₂/L) a augmenté la pO₂ en 60 + 6 mn de 17,3 +/- 7,0 mmHg . Dans cette expérience, la pCO₂ a augmenté dans la cavité abdominale pendant les 10 premières minutes de manière négligeable de 2,5 +/- 1,9 mmHg .

3 – MESURES DANS LA VEINE GASTRIQUE ET LA VEINE PORTE

L'administration d'une eau contenant 80 mmHg O₂/L entraîna une élévation de la pO₂ dans le sang de la veine porte de **10,0** +/- 3,7 mmHg, en moyenne de 58 à 68 mmHg, sans atteindre une valeur statistiquement significative .

30 ml d'eau contenant 150 mg O₂/L ont entraîné une élévation de la pO₂ dans la veine porte de **14,0** +/- 4,2 mmHg (n = 3, p<0,05) (cf Fig. 4) .

2 expériences ont été menées avec 30 ml d'eau contenant 80 mg O₂/L et 1,3 g de CO₂/L . En 5-10 minutes, la pO₂ s'éleva de 11 (et respectivement de 6 mmHg) et la pCO₂ de 5 et 17 mmHg . 30 ml contenant 3,3 g de CO₂ sans addition d'oxygène entraîna une diminution de la pO₂ en 5 minutes, suivie par une élévation de la pO₂ de respectivement 4 et 3 mmHg, en comparaison des valeurs précédant l'expérience .

mmHg

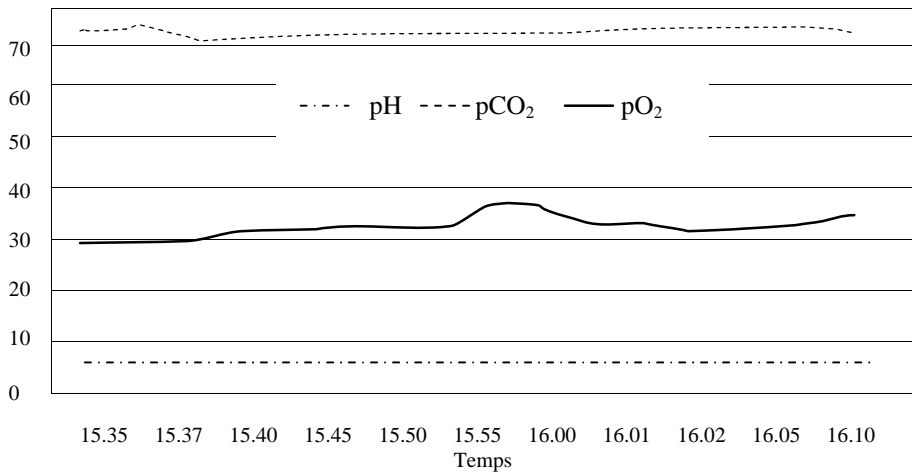


Figure 1 :

Administration de 30 ml d'eau enrichie en oxygène (45 mg/L dans l'estomac des lapins (n=3) qui entraîne une légère augmentation de la pO₂ dans la cavité abdominale des animaux.

* Différence statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales (p< 0.05)

mmHg

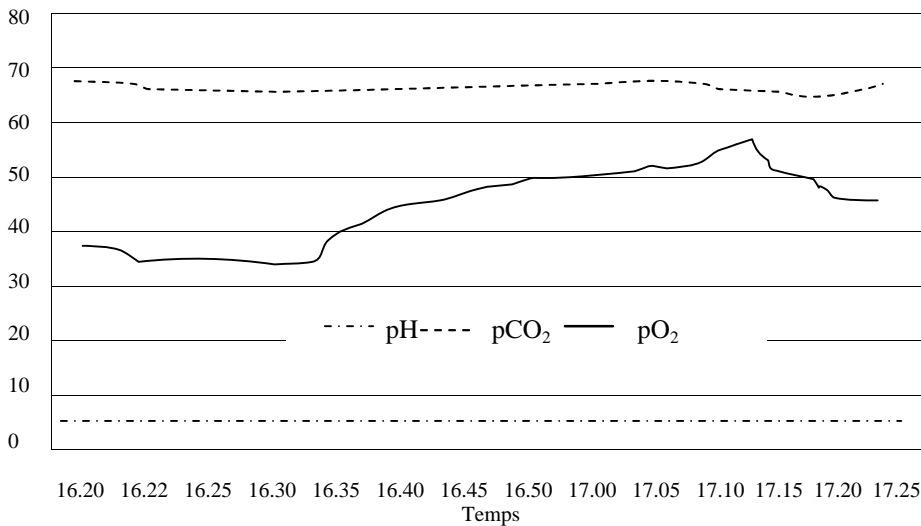


Figure 2 :

Administration de 30 ml d'eau enrichie en oxygène (80 mg/L) dans l'estomac des lapins (n=3) entraînant une augmentation de la pO₂ dans la cavité abdominale des animaux, laquelle devient évidente après 20 minutes et se termine après 60 minutes .

* Différence statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales (p< 0.05)

mmHg

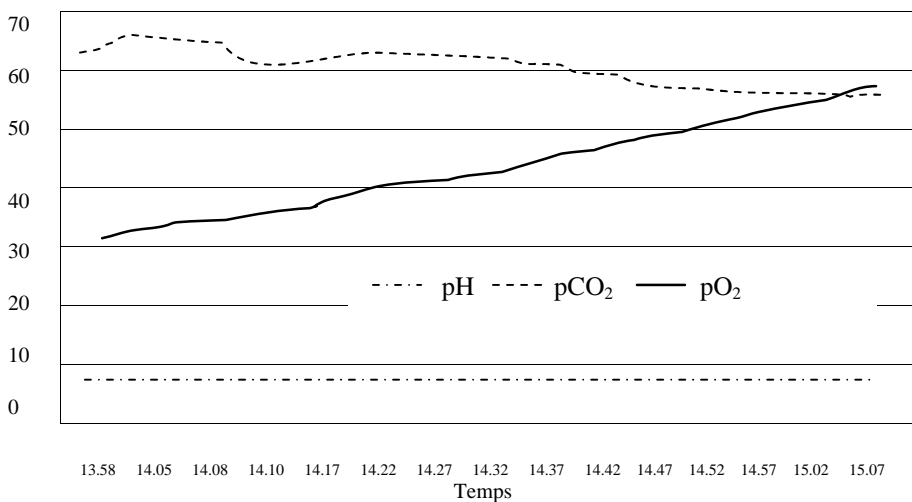


Figure 3 :

Administration de 30 ml d'eau enrichie en oxygène(150 mg/L) dans l'estomac des lapins (n=3) entraînant une augmentation de la pO₂ dans la cavité abdominale des animaux, laquelle se termine au delà de la période d'observation des animaux, c'est-à-dire 69 minutes)

* Différence statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales (p< 0.05)

mmHg

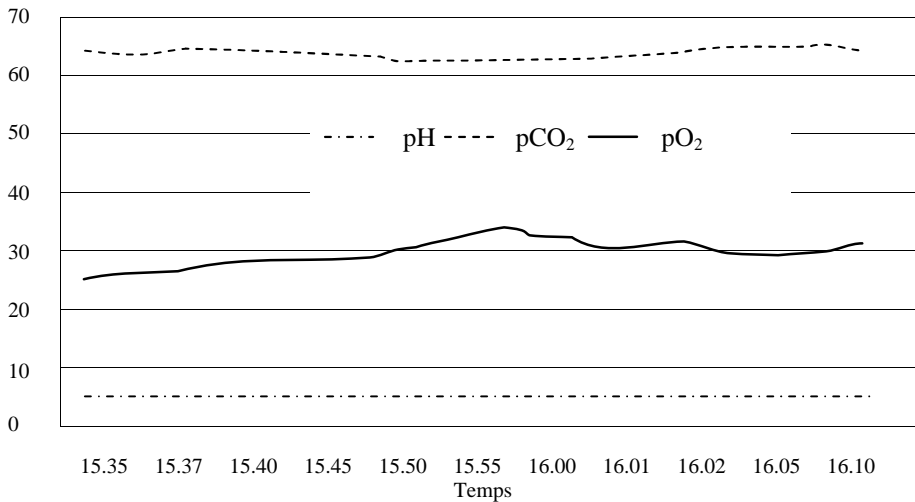


Figure 4 :

Administration de 30 ml d'eau enrichie en oxygène(150 mg/L) dans l'estomac des lapins (n=3) entraînant une augmentation de la pO₂ dans la veine porte des animaux, laquelle devient évidente après 15 minutes ; l'augmentation de la pO₂ était accompagnée d'une diminution de la pCO₂, du fait de la fixation de l'oxygène à l'hémoglobine . Les niveaux initiaux de la pO₂ ont été atteints à nouveau, 65 mn après l'administration de l'eau .

* Différence statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales (p< 0.05)

DISCUSSION

L'eau de surface contient environ 15 mg/L d'oxygène dissous physiquement, alors que la pression d'oxygène d'une eau minérale ou de fontaine émergeant des couches profondes de la terre est très faible [12]. Des techniques particulières promettent d'incorporer jusqu'à 200 mg d'O₂ /L dans un litre d'eau .Cet oxygène est libéré de l'eau, selon les règles d'équilibre physique des gaz, lors de l'augmentation de la température . Nos expériences montrent que la pression d'oxygène résultante dans l'estomac est essentiellement le produit de cette libération d'O₂ à partir de l'eau et de sa diffusion dans les tissus environnants . Les conditions qui éventuellement contribuent à cette pO₂ sont le passage de l'eau à travers les segments distaux de l'intestin ou de l'œsophage . Nos résultats montrent que l'oxygène administré par voie intra-gastrique aux lapins, est libéré à partir de l'eau pendant 60 minutes et pénètre la paroi gastrique ou intestinale . L'augmentation de l'oxygène dans la cavité abdominale est de 0,3 à 0,4 mmHg par minute et est en accord avec ce que l'on sait de la diffusion de l'oxygène dans les tissus animaux . La constante qui décrit la diffusion de l'oxygène dans les tissus animaux est donnée par l'équation suivante [6,9,11] :

$$C = (D \times S) / (l \times V)$$

D = Coefficient de diffusion = un volume de gaz, qui traverse une membrane de tissu de 1 cm² et 1 mm d'épaisseur en l'espace d'une minute, sous un gradient de pression de 1 atmosphère ; S = quadrillage de tissu traversé , l = épaisseur de la membrane en mètre ; V = volume d'oxygène en ml

Le coefficient de diffusion de l'O₂ à 20°C s'élève à 0,133 et augmente pour chaque degré de température au dessus de 20°C de 1% [9] . Pour une température de 37°C, la diffusion de l'oxygène peut être calculée selon l'équation :

$$D (O_2) = 0,133 \times 1,17 = 0,156$$

Pour un volume maximal de l'estomac de 250 ml, si l'on considère que l'estomac est une sphère de rayon = 3,9 cm et que sa surface peut être calculée à peu près égale à 191,1 cm²,

alors on peut calculer approximativement la constante de diffusion pour une épaisseur de membrane de $1\mu\text{m}$.

$$c(\text{O}_2) = (0,156 \times 191,1) / (250 \times 1) = 0,12$$

$$c(\text{CO}_2) = (5,57 \times 191,1) / (250 \times 1) = 4,26$$

Selon l'équation proposée ci-dessus, la diffusion de l'oxygène est environ 30 fois moindre que celle du CO_2 . Ceci est confirmé par nos mesures dans l'estomac des lapins . Les valeurs calculées pour la diffusion de l' O_2 , sont dans l'échelle de nos mesures, des différences pouvant exister du fait de l'épaisseur variable de la paroi gastrique, en liaison avec le degré de distension par l'aliment ou l'eau .Ceci influence à son tour la $p\text{O}_2$ résultante dans la cavité abdominale, qui dépend de la pression de gaz intra-gastrique (a) et extra-gastrique (x) , les valeurs a et x étant exprimées en % de la pression atmosphérique :

$$dx/dt = k (a-x)$$

L'augmentation intra-péritonéale de la $p\text{O}_2$ provoquée par l'absorption de 30 ml d'eau contenant 150 mg O_2/l a été accompagnée par une diminution de la $p\text{CO}_2$ ($-4,0 \pm 2,1$ mmHg, $n= 5$) (Fig 3) . Lorsqu'on a donné aux lapins 30 ml d'eau contenant 80 mg d' O_2/L , nous avons constaté une augmentation de la $p\text{O}_2$ intra-péritonéale de 17 mmHg en 40 minutes de 37 à 54 mmHg en moyenne, pendant que la $p\text{CO}_2$ était réduite de 4,2 mmHg, de 67,3 à 63,1 en moyenne .

L'oxygène de la cavité abdominale issu d'une eau enrichie en oxygène apportée par voie intra-gastrique est immédiatement utilisable, en cas d'hypoxie . Le réveil des animaux était accompagné instantanément d'une diminution de la $p\text{O}_2$ et d'une augmentation de la $p\text{CO}_2$, ainsi que d'un abaissement du pH , en conséquence du métabolisme oxydatif retrouvé . Le retrait de l'eau enrichie en oxygène de l'estomac ou bien une brève interruption de la respiration ont eu le même effet . Cette observation démontre l'utilisation de l'oxygène dans la cavité abdominale

Au cours des expériences avec l'eau enrichie en oxygène et en CO_2 , l'augmentation de la pression d'oxygène du sang veineux de la veine porte apparut plus vite que dans les expériences avec l'oxygène seul sans CO_2 . La $p\text{O}_2$ résultante était comparable dans les 2 cas, mais le CO_2 supplémentaire dans l'eau a fait augmenter la $p\text{CO}_2$ du sang portal . Une pression de CO_2 élevée conduit à une vasodilatation et peut augmenter le volume de sang et le flux sanguin des veines intestinales jusqu'à la veine porte . Les expériences avec de l'eau sans oxygène, mais contenant 3,3 g/L de CO_2 , ont montré une diminution initiale de la $p\text{O}_2$ dans la veine porte, qui était suivie par une faible augmentation, au dessus de la valeur relevée avant l'expérience . Cette observation peut être expliquée par la libération de l'oxygène fixé à l'hémoglobine par le dioxyde de carbone (effet Bohr) et sa diffusion dans les tissus environnants . L'augmentation ultérieure de la $p\text{O}_2$ peut être la résultante de l'augmentation de la perfusion des capillaires intestinaux et éventuellement, de la redistribution de l'oxygène à partir des tissus . Les variations de la $p\text{O}_2$ dans la cavité abdominale et dans la veine porte suivant la plus petite ou la plus haute dose d' O_2 sont en accord avec cette hypothèse .

Nos expériences montrent que **l'oxygène apporté à des lapins directement par voie intra-gastrique, est réparti dans la cavité abdominale**, en accord avec les règles de base de la physique .

Là , l'oxygène se fixe sur le sang veineux venant de l'intestin et se dirigeant vers le foie par la veine porte . **L'oxygène dans la cavité abdominale est disponible pour les processus oxydatifs**, ainsi que les expériences l'ont montré, lors du réveil des lapins ou bien lorsque leur respiration était interrompue . D'autres expériences doivent montrer de quelle manière l'oxygène fourni par le tractus gastro-intestinal, influence les processus métaboliques dans le foie .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 – Arteel GE, Raleigh JA, Bradford BU, Thurman RG (1996) Une forte dose d'alcool produit une hypoxie directement dans le tissu hépatique du rat in vivo : rôle des cellules de Küpfer . Am J Physiol 271 : G 494-500
- 2 – Clemmesen JO, Gerbes AL, Gulberg V, Hansen BA, Larsen FS, Skak C, Tygstrup N, Otto P (1999) Flux sanguin hépatique et consommation d'oxygène splanchnique chez des patients avec une lésion du foie . Effet d'un haut volume de plasmaphérèse . Hepatology 29 (2) : 347-355 .
- 3 – Freetly HC, Ferrel CL (1997) Consommation d'oxygène et flux sanguin à travers les viscères drainés par le système porte et le foie, chez des brebis gestantes . J Anim Sci 75(7) : 1950-1955
- 4 – Gadano A, Durand F, Degott C, Dosquet C, Moreau R, Hadengue A, Widmann JJ, Vachier F, Elman A, Sogni P, Yang S, Valla D, Bernuau J, Beelghiti J, Erlinger S, Lebrec D (1997) Etudes de la consommation d'oxygène portale et hépatique pendant une phase aiguë de rejet d'une allogreffe de foie . Transplantation 64 : 1188-1192 .
- 5 – Godfey K (1992) Comparaison des données de plusieurs groupes . In : JC Bailer, F Mosteller (eds) Les usages médicaux des statistiques . NEJM Books, Boston, Massachusetts, pp 201-258
- 6 – Hüfner G (1897) Nouvelles conséquences . Ann Phys Chem 40 : 143
- 7 – Ishikazi Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y (1993) Variation dans le flux sanguin splanchnique et effets cardiovasculaires après insufflation péritonéale de dioxyde de carbone . Surg Endosc 7 : 420-428 .
- 8 – Jiao LR, Seifalian AM, Habib N , Davidson BR (1999) Les effets de l'augmentation mécanique du flux sanguin portal sur l'oxygénation, la microcirculation et la fonction hépatique , sur un modèle de lapin avec une fibrose hépatique étendue . Hepatology 30 : 46-52
- 9 – Krogh A (1919) J Physiol 49 : 271-275
- 10 – Lehninger AL (1987) Principes de biochimie; Walter de Gruyter, Berlin, New York, pp 772-777
- 11 – Mac Iver MA, Redfield AC, Benedict EB (1926) Echanges gazeux entre le sang et la lumière de l'estomac et de l'intestin . Am J Physiol 76 : 92-111
- 12 - Falbe J, Regitz M (eds) Römpf-Chemie-Lexikon (1992) (9th ed/Vol 8) Georg Thieme, Stuttgart, New York, pp 4000-4005

Manuscrit reçu le 13 Juillet 2001 / Accepté le 22 Octobre 2001

Adresse pour la correspondance :

Professeur Dr Olaf ADAM
Walther Straub Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Nussbaumstrasse 26
D – 80336 München, Germany
Tél : / Fax : +49 (0)89 5160 7262
D1 : +49 (0)171 48 370 68
e-mail : olaf.adam@lrz.uni.muenchen.de



Rue du Tilleul, 15
B-6210 Villers-Perwin
Belgique
Tel +32 (0)71 858 150
Fax +32 (0)71 858 151
www.hydro-chic.com
info@solucalc.com