

La plongée : pression barométrique et mécanismes neurochimiques

par Jean-Claude Rostain & Norbert Balon

Université de la Méditerranée et Institut de Médecine Navale du Service de Santé des Armées EA3280, Physiopathologie et action thérapeutique des gaz sous pression, IFR Jean Roche, Faculté de Médecine Nord, boulevard Pierre Dramard, 13015 Marseille, France.

Tél. : 04-91-69-89-06. Fax : 04-91-65-38-51. E-mail : rostain.jc@jean-roche.univ-mrs.fr

Reçu le 20 mars 2006

RÉSUMÉ

Les travaux de Paul Bert regroupés dans son ouvrage «La Pression Barométrique» en 1878 ont été à l'origine de la physiologie hyperbare moderne en démontrant 1) que l'on devait dissocier les effets de la pression de ceux de la décompression, 2) les effets de l'oxygène sous pression et 3) que les accidents neurologiques et mortels des plongeurs étaient dus à des décompressions trop rapides. Cependant, il fallut attendre les travaux de Behnke *et al.* en 1935, pour que l'on attribue les troubles observés en air comprimé ou en mélange azote-oxygène à partir de 3 bars de pression, à l'augmentation de pression partielle d'azote entraînant une narcose à l'azote. On connaît peu de chose sur les origines et les mécanismes de la narcose que l'on retrouve avec tous les gaz dits inertes. La conception traditionnelle était de

relier, comme en anesthésie, l'apparition de la narcose à l'expansion des sites hydrophobiques membranaires au delà d'un volume critique du fait de l'adsorption des molécules du gaz. L'observation d'un effet inverse de la pression sur l'anesthésie générale a longtemps conforté cette théorie lipidique. Cependant, depuis peu, on considère à nouveau les hypothèses protéiques depuis que des résultats avec des anesthésiques gazeux ont été interprétés comme l'évidence d'une interaction directe gaz - protéine. La question est de savoir si les gaz inertes qui perturbent notamment la neurotransmission dopaminergique et GABAergique et probablement glutamatergique, agissent par des processus de liaison sur les protéines des récepteurs aux neurotransmetteurs.

SUMMARY Diving: barometric pressure and neurochemical mechanisms

The studies of Paul Bert, presented in his book "La Pression Barométrique" in 1878, were at the origin of the modern hyperbaric physiology. Indeed his research demonstrated the effects of oxygen at high pressure, that compression effects must be dissociated from decompression effects, and that neurological troubles and death of divers during or after decompression were due to the fast rate of decompression. However, it is only in 1935 that the work of Behnke *et al.* attributed the complaints reported at 3 bars and above in compressed air or nitrogen-oxygen mixture to the increase in partial pressure of nitrogen which induces nitrogen narcosis. Little is known about the origins and mechanisms of this narcosis.

The traditional view was that anaesthesia or narcosis occurred when the volume of a hydrophobic membrane site was caused to expand beyond a critical amount by the absorption of molecules of a narcotic gas. The observation of the pressure reversal effect during general anaesthesia has long supported this lipid theory. However, recently, protein theories have met with increasing recognition since results with gaseous anaesthetics have been interpreted as evidence for a direct gas-protein interaction. The question is to know whether inert gases, that disrupt dopamine and GABA neurotransmissions and probably glutamatergic neurotransmission, act by binding to neurotransmitter protein receptors.

La pression augmente avec la profondeur d'eau de mer (1 bar ~ 10 m). Il en résulte une augmentation de la pression partielle des gaz qui composent le mélange gazeux respiré (oxygène et azote pour l'air). Tous les mammifères y compris l'Homme, exposés à des pressions croissantes de mélanges gazeux, présentent des

dysfonctionnements du système nerveux central qui diffèrent selon le gaz utilisé. Ainsi, l'air comprimé ou le mélange azote-oxygène induit, à partir d'une pression relative de 3 bars, une narcose à l'azote. Lorsque l'azote est remplacé par de l'hélium, le mélange hélium-oxygène induit, à partir de 10 bars, le syndrome nerveux des hautes

pressions (SNHP) (Rostain, 1987, 1993 ; Bennett & Rostain, 2003b). De plus, en air comprimé, l'augmentation de la pression partielle d'oxygène entraîne des troubles pouvant aller jusqu'à l'apparition de crises d'épilepsie (effet Paul Bert) (Bert, 1878) d'où l'utilisation de mélanges respiratoires synthétiques ou la pression partielle d'oxygène est maintenue à des valeurs inférieures à celles qui pourraient entraîner des effets neurotoxiques.

HISTORIQUE

Les travaux de Paul Bert regroupés dans son ouvrage « La Pression Barométrique » en 1878 ont été à l'origine de la physiologie hyperbare moderne. En effet, tout en montrant que « l'on n'était pas aplati dès qu'on entrait dans un tube sous pression », ils ont démontré les effets de l'oxygène sous pression, que l'on devait dissocier les effets de la pression de ceux de la décompression, et que les accidents neurologiques et mortels des plongeurs étaient dus à des décompressions trop rapides c'est à dire à des accidents de décompression. Ces travaux rapportaient aussi des troubles comportementaux lorsque l'air est respiré sous pression comme l'avait rapporté d'autres auteurs au cours de plongées en air comprimé. En effet, Junod en 1835 notait sous air comprimé que « les fonctions du cerveau sont activées, l'imagination est stimulée, les pensées ont un charme particulier et chez certaines personnes, des symptômes d'intoxication sont présents ». Green en 1861 décrivait une envie de dormir, accompagnée d'hallucinations et de mauvais jugements. Plus tard, des signes et symptômes similaires étaient décrits par Hill & McLeod (1903) et Hill & Greenwood (1906) chez les tunneliers ou les plongeurs en caisson qui respiraient de l'air à 46 mètres. En 1930, Damant observait à 91 m des déficits psychologiques et cognitifs. À 100 m, Hill *et al.* en 1933 décrivaient un phénomène qu'ils nommèrent « semi loss of consciousness ». Cependant, il faut attendre les travaux de Behnke *et al.* (1935) pour que ces troubles soient reliés à l'augmentation de la pression partielle de l'azote, qui compose l'air pour 79 %, et à son pouvoir narcotique.

LA NARCOSE AUX GAZ INERTES

La narcose à l'azote

L'Homme exposé à des pressions d'air supérieur à 3 bars (30 mètres, 4ATA), présente des signes et symptômes décrits dans le tableau I.

Des animaux exposés à l'air comprimé ou à des pressions de mélange azote-oxygène, présentent des signes et symptômes de type narcotique pour des pressions relatives supérieures à 8-10 bars.

Les gaz rares induisent des signes et symptômes similaires qui varient en fonction de leur pouvoir narcotique (pour revue Bennett & Rostain, 2003a). Des nombreuses tentatives qui ont été faites pour essayer de corréler le pouvoir narcotique des gaz dit inertes à leurs propriétés

TABLEAU I. – Principaux troubles rencontrés chez l'homme soumis à une narcose à l'azote (air comprimé ou mélange azote-oxygène sous pression) (d'après Bennett & Rostain, 2003a).

Troubles narcotiques	Manifestations
Troubles de l'humeur	Euphorie ou dépression, pouvant conduire à des comportements aberrants et dangereux
Troubles de l'orientation	Défaillance dans l'évaluation des distances, de l'orientation et de l'écoulement du temps
Troubles du schéma corporel	Dysmétrie
Troubles de l'idéation	Détérioration des facultés de concentration, du raisonnement et une augmentation de la production d'idées sans rapport avec le réel
Troubles de la mémoire (immédiate)	Déficit de mémorisation donnant une amnésie lacunaire partielle, parfois une déstructuration de la conscience
Troubles des fonctions de la perception	Décalage entre la perception et son interprétation pouvant aboutir à des hallucinations visuelles ou auditives
Troubles psychomoteurs	Détérioration de la dextérité manuelle (croissante)

TABLEAU II. – Classement des gaz inertes selon leur pouvoir narcotique calculé en fonction de leur solubilité dans les lipides et d'un gaz anesthésique, le protoxyde d'azote (d'après Bennett & Rostain, 2003a).

Gaz	Pouvoir narcotique	Masse moléculaire g/mol	Solubilité dans les lipides (huile à 37° C, mL/L)
<i>Moins narcotique</i>			
Hélium	He	4	15
Néon	Ne	20,18	19
Hydrogène	H2	2	50
Azote	N2	28,02	67
Argon	A	39,94	140
Krypton	Kr	82,8	4
Xénon	Xe	130	1 700
Protoxyde d'azote	N2O	44,02	1 820
<i>Plus narcotique</i>			

physiques, il apparaît que la meilleure corrélation soit obtenue avec leur solubilité dans les graisses (Tableau II).

Ainsi si l'on classe les gaz inertes en fonction de leur solubilité dans l'huile (graisse ou lipide) trois gaz sont plus narcotiques que l'azote : le xénon qui est anesthésique à la pression atmosphérique (Cullen & Cross, 1951 ; Franks & Lieb, 1984 ; Lawrence *et al.*, 1946 ; Lazarev *et al.*, 1948), le krypton qui cause des vertiges

(Cullen & Gross, 1951 ; Lawrence *et al.*, 1945) et l'argon qui serait deux fois plus narcotique que l'azote (Behnke & Yarbrough, 1939 ; Bennett & Rostain, 2003a). Trois autres gaz inertes sont moins narcotiques que l'azote : l'hydrogène qui serait deux à trois fois moins narcotique que l'azote (Brauer & Way, 1970), le néon qui serait trois fois moins narcotique que l'azote (Ikels, 1964) et enfin l'hélium dont le pouvoir narcotique est très faible.

La narcose à l'hélium

En fonction de la solubilité dans les lipides, les effets narcotiques de l'hélium apparaîtraient aux alentours de 400 mètres (Bennett & Rostain, 2003a). De plus, l'effet inverse de la pression sur l'anesthésie générale (Miller *et al.*, 1973) est antagoniste du léger pouvoir narcotique de l'hélium et dans ces conditions, il n'y aurait pas de narcose...

Ainsi, les troubles qui surviennent à partir de 100 mètres, différents de ceux observés dans la narcose à l'azote, ont été regroupés en un Syndrome Nerveux des Hautes Pressions (SNHP) (Fructus *et al.*, 1969). Ce syndrome comprend des troubles comportementaux neurologiques et des modifications électrophysiologiques (Tableau III). De nombreuses études ont montré que les vitesses et les courbes de compression avait un rôle important dans l'intensité de ces symptômes (Bennett & Towse, 1971 ; Rostain & Naquet, 1974 ; Fructus *et al.*, 1976 ; Rostain *et al.*, 1980), mais que d'autres paramètres tels que la pression partielle de gaz inertes ou la pression *per se* pouvaient être aussi impliquées dans l'apparition de certains symptômes.

Ainsi, à partir de résultats obtenus au cours d'expériences de plongée avec des gaz narcotiques ajoutés au mélange hélium-oxygène à pression élevée (Fructus *et al.*, 1984 ; Stoudemire *et al.*, 1984), il est apparu que les modifications de l'humeur et les hallucinations sensorielles rapportées dans certains cas, lors de plongées en hélium-oxygène pour des profondeurs supérieures à 400 mètres seraient en relation avec un effet narcotique de l'hélium plutôt qu'avec un effet de la pression (Ros-

tain, 1994). De plus, des comportements hallucinatoires, décrits chez le singe exposé au mélange hélium-oxygène pour des pressions de 80 bars et plus, seraient dus à l'effet narcotique de l'hélium (Rostain, 1987 ; Gardette & Gortan, 1994 ; Rostain *et al.*, 1994).

La narcose au néon

Peu d'expériences ont été réalisées avec le néon et les plongées expérimentales effectuées chez l'Homme à des profondeurs qui ne dépassent pas 200 mètres n'ont pas évoqué de signes de narcose (Shreiner *et al.*, 1972).

La narcose à l'hydrogène

L'hydrogène est un autre gaz inerte qui peut être employé pour la plongée profonde (Case & Haldane, 1941 ; Bjursted & Severin, 1948 ; Zetterstrom, 1948 ; Zal'tsman, 1968 ; Fructus, 1987 ; Rostain *et al.*, 1988 ; Gardette *et al.*, 1990). L'hydrogène a une densité plus faible que l'hélium, ce qui est un avantage au point de vue de la mécanique respiratoire. Il a aussi un pouvoir narcotique supérieur à celui de l'hélium, ce qui peut, en fonction de l'hypothèse du volume critique (Miller *et al.*, 1973), réduire certains symptômes du SNHP. Cependant, il est explosif dans des mélanges contenant plus de 4 % d'oxygène. Les travaux de Brauer & Way (1970) suggèrent que la narcose à l'hydrogène apparaîtrait aux alentours de 300 m.

Par le passé, plusieurs groupes ont étudié les effets de l'hydrogène sous pression chez l'Homme et l'animal (Zetterstrom, 1948 ; Brauer & Way, 1970 ; Halsey *et al.*, 1975 ; Michaud *et al.*, 1969 ; Rostain & Naquet, 1972). Les résultats ont été contradictoires. Cependant, Edel *et al.* (1972) et Fife (1979) ont toujours soutenu que l'utilisation de l'hydrogène serait bénéfique en plongée profonde (pour revue Bennett & Rostain, 2003a, b). Au cours des 20 dernières années, Comex a réalisé plusieurs expériences avec de l'hydrogène chez la Souris, le Rat, le Singe et l'Homme (Gardette, 1987, 1989). Chez l'Homme, des sensations narcotiques significatives différentes de celles décrites dans la narcose à l'azote, ont été rapportés en mélange hydrogène-oxygène par les plongeurs à partir de 240 mètres au cours de la plongée appelée HYDRA IV. Ainsi, à 240 mètres pour une PH2 de 24,5 bars, la narcose à l'hydrogène était caractérisée par des hallucinations sensorielles et somesthésiques avec des troubles affectant l'humeur plutôt que l'intellect (Fructus *et al.*, 1984 ; Fructus, 1987). D'autres expériences effectuées en mélange hydrogène-oxygène (HYDRA VII, IX) ou en mélange hélium-hydrogène-oxygène (HYDRA V, VI, X) ont confirmé ces résultats. En effet, au cours de la plongée HYDRA VI (520 m avec une PH2 de 24 bars) ou HYDRA IX, (300 m avec une PH2 de 30,6 bars), des désordres de type psychotique, hallucinations, troubles de l'humeur, agitation, délire et pensées paranoïdes ont été observés chez certains sujets (Raoul *et al.*, 1973 ; Rostain *et al.*, 1994). Ces résultats qui indiquent que des pressions d'hydrogène supérieures à 24-25 bars induisent des troubles narcotiques sont en accord

TABLEAU III. – Principales caractéristiques du syndrome nerveux des hautes pressions en mélange hélium-oxygène.

Symptômes comportementaux	Signes électrophysiologiques
Tremblements	EEG :
Fasciculations, myoclonies	Augmentation des activités lentes Diminution des activités rapides
Dysmétrie	Sommeil :
Somnolence	Augmentation des stades 1 et 2 Diminution des stades 3 et 4, sommeil paradoxal
Troubles cognitifs	Modification des potentiels évoqués et des cycles de l'excitabilité corticale Hyper-réflexie

avec les travaux de Brauer *et al.* (1968) et de Brauer & Way (1970) qui prédisaient une narcose à l'hydrogène entre 25 et 30 bars. Cependant, l'utilisation de mélanges hélium-hydrogène-oxygène, avec une pression partielle d'hydrogène qui ne dépasse pas 25 bars, réduit les signes cliniques du SNHP et la profondeur de 701 m a été atteinte avec ce type de mélange (Rostain, 1994 ; Rostain *et al.*, 1999).

ORIGINES ET MÉCANISMES DE LA NARCOSE AUX GAZ INERTES

Les origines et les mécanismes de la narcose aux gaz inertes sont encore peu connus. A partir des travaux de Behnke *et al.* (1935), la théorie des gaz dit inertes suggèrent qu'il y a un parallèle entre l'affinité d'un gaz narcotique ou anesthésique pour les lipides et son pouvoir narcotique. Il était donc admis que les gaz narcotiques ou anesthésiques en saturant la bi-couche lipidique de la membrane cellulaire entraînent une expansion de ce volume. La narcose ou l'anesthésie survient lorsque l'expansion du volume du site hydrophobique dépasse une valeur critique du fait de l'adsorption des molécules du gaz narcotiques ; si le volume de ce site est restauré par l'augmentation de pression alors l'anesthésie disparaît (Miller *et al.*, 1973 ; Bennett *et al.*, 1974).

L'effet inverse de la pression sur l'anesthésie générale, qui a été observé pour différents anesthésiques et les gaz inertes, a longtemps supporté la théorie lipidique. C'est une des raisons de l'emploi de gaz narcotiques dans le mélange hélium-oxygène pour atténuer certains symptômes cliniques du SNHP comme le tremblement. (Bennet *et al.*, 1974 ; Rostain *et al.*, 1980).

Cependant, récemment, la théorie protéique avancée dans les années 60 (Featherstone *et al.* 1961), a de nouveau été prise en considération du fait de résultats obtenus au cours d'expériences réalisées avec des anesthésiques volatils, qui ont été interprétés comme l'évidence d'une interaction directe anesthésique-protéine (Franks & Lieb, 1982, 1984, 1991, 1994). La question est de savoir si les gaz inertes agissent par un processus de liaison avec des protéines à pression élevée.

Les données obtenues par Abraini *et al.* (1998) avec deux gaz inertes et un gaz anesthésique semblent indiquer que les gaz inertes se lient directement sur un site protéique modulateur des récepteurs et agiraient comme un modulateur allostérique.

Les études neurochimiques que nous avons réalisées au niveau des ganglions de la base et particulièrement au niveau de la voie dopaminergique nigro-striée, structures impliquées dans la régulation des processus moteurs, locomoteurs et cognitifs qui sont perturbés par l'augmentation de la pression des gaz inertes, ont montré que le niveau de dopamine diminue lorsque des rats sont soumis à des pressions d'azote, d'argon et également d'un gaz anesthésique le protoxyde d'azote (Barthélémy-Requin *et al.*, 1994 ; Turle *et al.*, 1998, 1999 ; Balon *et al.*, 2002a ; Dedieu *et al.*, 2004). Inversement, avec de l'hélium gaz

peu narcotique, le niveau de dopamine striatale est augmenté (Abraini & Rostain, 1991 ; Requin & Risso, 1992 ; Rostain & Furni, 1995 ; Darbin *et al.*, 1997a, b ; Balon *et al.*, 2002a). Ces faits démontrent, au moins à ce niveau, un effet inverse de la pression et des gaz narcotiques.

Les études réalisées avec des substances narcotiques dans le mélange gazeux (azote ou hydrogène dans le mélange hélium-oxygène) ou anesthésiques sous pression ont suggéré que ces substances pouvaient favoriser la neurotransmission inhibitrice de type acide γ aminobutyrique (GABA) et réduire la neurotransmission excitatrice de type glutamatergique (Rostain, 1993 ; Little, 1996). En mélange hélium-oxygène, la neurotransmission GABA est impliquée dans l'augmentation de dopamine striatale et dans le développement de certains troubles moteurs et locomoteurs (Kriem *et al.*, 1998 ; Balon *et al.*, 2002b). Selon les études réalisées au niveau des récepteurs GABA_A et GABA_B de la voie nigro-striée et nigro-thalamique, la pression en mélange hélium-oxygène agirait en stimulant directement les récepteurs GABA_A des neurones GABA de la substance noire reticulata ou les interneurons GABA de la substance noire compacta en entraînant une levée de l'inhibition des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée et des neurones glutamatergiques de la voie thalamo corticale (Fig. 1). L'azote agirait directement sur les récepteurs GABA_A des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée entraînant une diminution de la DA et par voie de conséquence de l'activité motrice et locomotrice (LMA) (Balon, 2002 ; Balon *et al.*, 2002b).

Les résultats obtenus en pression en présence de gaz narcotiques s'expliqueraient donc par un équilibre entre différents effets, ceux de la pression sur la voie GABAergique nigro-thalamique et ceux du gaz sur la voie dopaminergique nigro-striée (Fig. 1).

Ces effets opposés de la pression et des gaz narcotiques sur les récepteurs GABA pourraient être du à des sous unités composant ce récepteur qui seraient sensibles spécifiquement soit à la pression soit au gaz (Balon, 2002 ; Balon *et al.*, 2002b).

Bien entendu le SNHP ou la narcose aux gaz inertes impliquent aussi d'autres neurotransmissions que la neurotransmission GABA, comme la neurotransmission glutamatergique avec les récepteurs NMDA ou la neurotransmission sérotoninergique comme cela a été montré en pression d'hélium (Darbin *et al.*, 1997b, 1999, 2000, 2001).

CONCLUSIONS

Ainsi depuis les conceptions de la physiologie de la plongée apportées par la Pression Barométrique de Paul Bert, les études entreprises ont montré le rôle important joué par l'augmentation de pression des gaz dits inertes dans l'apparition des troubles de nature narcotique et aussi par la pression par elle-même avec le SNHP. Les recherches effectuées dans le dernier quart de siècle sur les mécanismes impliqués dans l'apparition de la narcose aux gaz inertes ou du SNHP donnent des vues nouvelles

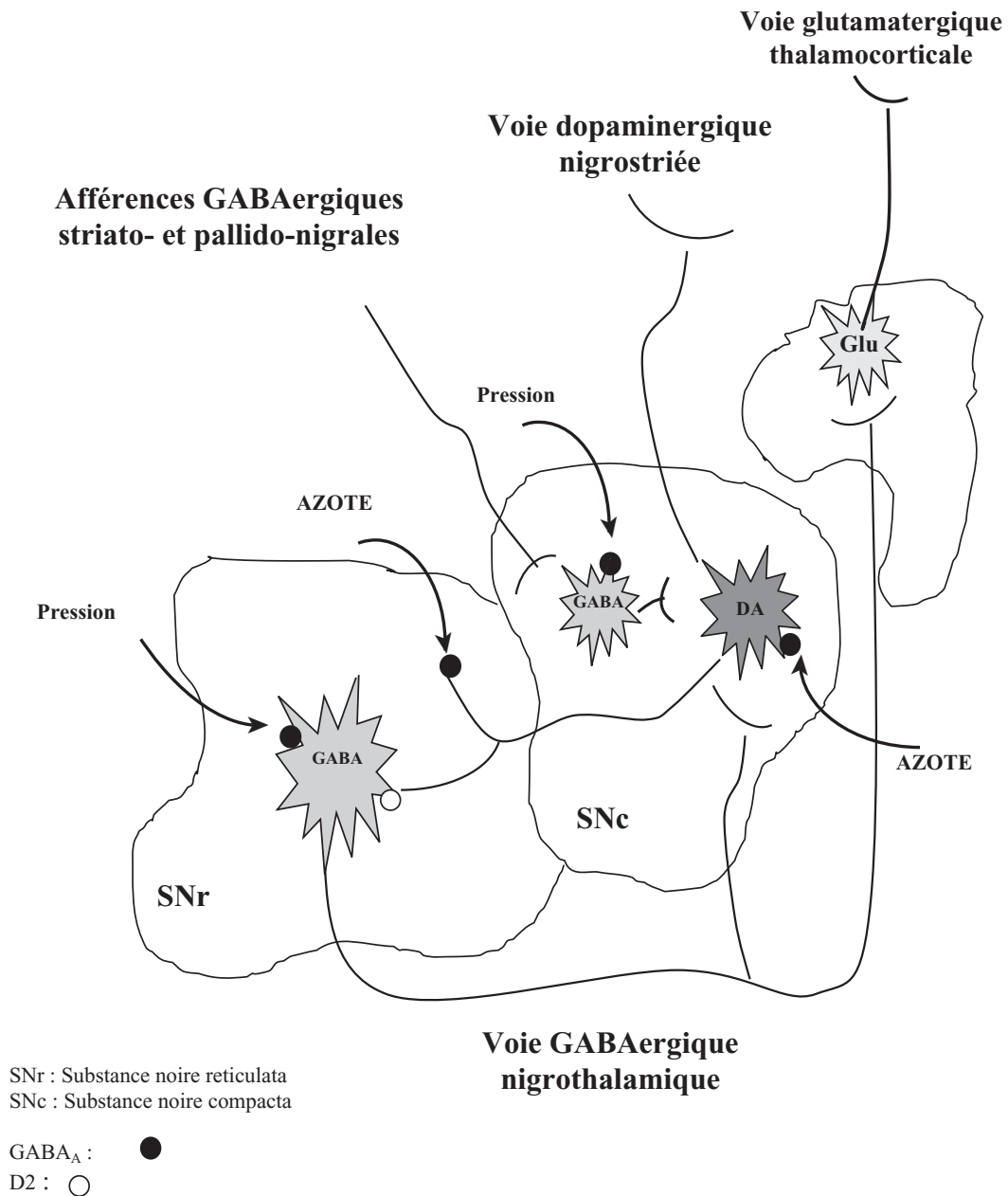


FIG. 1. – Effets de la pression et de l'azote sur les récepteurs GABA_A de la substance noire (d'après Balon, 2002).

sur l'action de ces gaz sous pression sur le système nerveux central au niveau des processus neurochimiques impliqués dans la narcose et les phénomènes de toxicité. Si l'action des gaz inertes sur des sites protéiques des récepteurs aux neurotransmetteurs est confirmée, il faut alors considérer l'action des gaz inertes en termes de neurotoxicité, de processus d'adaptation et de méthodes de prévention. Des études toutes récentes montrent des modifications de la libération de dopamine après expositions répétées à la narcose à l'azote (Lavoute *et al.*, 2005)

Remerciements. – Les études neurochimiques sur la narcose aux gaz inertes sont subventionnées par la Délégation Générale à l'Armement (Ministère de la Défense), PEA 980809.

BIBLIOGRAPHIE

- Abraini J. H. & Rostain J. C., Pressure-induced striatal dopamine release correlates hyperlocomotor activity in rats exposed to high pressure. *J. Appl. Physiol.*, 1991, 71, 638-643.
- Abraini J. H., Rostain J. C. & Kriem B., Sigmoidal compression rate-dependence of the narcotic potency of inert gases in

- rats: implication for lipid vs protein theories of inert gas action in the central nervous system. *Brain Res.*, 1998, 808, 300-304.
- Balon N., Interactions des neurotransmissions GABAergiques et dopaminergiques dans le système nigro-strié chez le rat soumis à la respiration de mélanges gazeux sous pression. Marseille. Université de la Méditerranée. 2002, 276 p.
- Balon N., Kriem B., Dousset E., Weiss M. & Rostain J. C., Opposing effects of narcotic gases and pressure on the striatal dopamine release in rats. *Brain Res.*, 2002a, 94, 373-379.
- Balon N., Kriem B., Weiss M. & Rostain J. C., GABAergic modulation in the substantia nigra of the striatal dopamine release and of the locomotor activity in rats exposed to helium pressure. *Brain Res.*, 2002b, 948, 82-92.
- Barthélémy-Requin M., Semelin P. & Risso J. J., Effect of nitrogen narcosis on extracellular levels of dopamine and its metabolites in the rat striatum, using intracerebral microdialysis. *Brain Res.*, 1994, 667, 1-5.
- Behnke A. R., Thomson R. M. & Motley E. P., The psychologic effects from breathing air at 4 atm. Pressure. *Am. J. Physiol.*, 1935, 112, 554-558.
- Behnke A. R. & Yarbrough O. D., Respiratory resistance, oil-water solubility and mental effects of argon compared with helium and nitrogen. *Am. J. Physiol.*, 1939, 126, 409-415.
- Bennett P. B., Blenkarn G. D., Roby J. & Youngblood D., Suppression of the high pressure nervous syndrome in human deep dives by He-N₂-O₂. *Undersea Biomed. Res.*, 1974, 1, 221-237.
- Bennett P. B. & Rostain J. C., Inert gas narcosis. In: Brubakk A. O., Neuman T. S. (eds). *Bennett and Elliott's Physiology and medicine of diving*. (5th ed). London : Saunders, 2003a, 300-322.
- Bennett P. B. & Rostain J. C., The high pressure nervous syndrome. In : Brubakk A. O., Neuman T. S. (eds). *Bennett and Elliott's Physiology and medicine of diving*. (5th ed). London : Saunders, 2003b, 323-357.
- Bennett P. B. & Towse E. J., The high pressure nervous syndrome during a simulated oxygen-helium dive to 1500 ft. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1971, 31, 383-393.
- Bert P., La Pression Barométrique. Paris : Masson, 1878.
- Bjurstedt T. & Severin G., The prevention of decompression sickness and nitrogen narcosis by the use of hydrogen as a substitute for nitrogen. *Milit. Surg.*, 1948, 103, 107-116.
- Brauer R. W., Way R. O. & Perry T. A., Narcotic effects of helium and hydrogen and hyperexcitability phenomenon at simulated depths of 1500 to 4000 ft of sea water. In : Fink B. R. (ed) *Toxicity of anesthetics*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1968, 241-255.
- Brauer R. W. & Way R. O., Relative narcotic potencies of hydrogen, helium, nitrogen and their mixtures. *J. Appl. Physiol.*, 1970, 29, 23-31.
- Case E. M. & Haldane J. B. S., Human physiology under high pressure. *J. Hy. Camb.*, 1941, 41, 225-249.
- Cullen S. C. & Gross E. G., The anesthetic properties of xenon in animals and human beings with additional observations on krypton. *Science*, NY 1951, 113, 580-582.
- Damant G. C. C., Physiological effects of work in compressed air. *Nature* (Lond.), 1930, 126, 606-608.
- Darbin O., Risso J. J., & Rostain J. C., A new system analysis of motor and locomotor activities associated with a microdialysis study of pressure-induced dopamine increase in rats. *Physiol. Behav.*, 1997a, 62, 367-371.
- Darbin O., Risso J. J. & Rostain J. C., Pressure induces striatal serotonin and dopamine increases: a simultaneous analysis in free moving microdialysed rats. *Neuroscience Letters*, 1997b, 238, 69-72.
- Darbin O., Risso J. J. & Rostain J. C., The full expression of locomotor and motor hyperactivities induced by pressure requires both striatal dopaminergic and NMDA receptors activities in rat. *Neuroscience Letters*, 1999, 267, 149-152.
- Darbin O., Risso J. J. & Rostain J. C., High pressure enhanced NMDA activity in the striatum and the globus pallidus: relationships with myoclonia and locomotor hyperactivity in rat. *Brain Res.*, 2000, 852, 62-67.
- Darbin O., Risso J. J. & Rostain J. C., Helium-oxygen pressure induces striatal glutamate increase: a microdialysis study in freely-moving rats. *Neuroscience Letters*, 2001, 297, 37-40.
- Dedieu D., Balon N., Weiss M., Risso J. J., Kinkead R. & Rostain J. C., Microdialysis study of striatal dopaminergic dysfunctions induced by 3 MPa of nitrogen- and helium-oxygen breathing mixtures in freely moving rats. *Brain Res.*, 2004, 998, 202-207.
- Edel P. O., Preliminary studies of hydrogen-oxygen breathing mixtures for deep sea diving. In : Proc. Oceanology International, London : Society for Underwater Technology, 1972, 485-489.
- Featherstone R. M., Muehlbaecher C. A., Debon F. L. & Forsaith J. A., Interactions of inert anesthetic gases with proteins. *Anesthesiology*, 1961, 22, 977-981.
- Fife W. P., The use of non-explosive mixtures of hydrogen and oxygen for diving. Report TAMU-SG-79-201., Texas : A & M University, 1979.
- Franks N. P. & Lieb W. R., Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 1982, 300, 487-493.
- Franks N. P. & Lieb W. R., Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature*, 1984, 310, 599-601.
- Franks N. P. & Lieb W. R., Stereospecific effects of inhalational general anaesthetic optical isomers on ion nerve channels. *Science*, 1991, 254, 427-430.
- Franks N. P. & Lieb W. R., Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 1994, 367, 607-614.
- Fructus X., Hydrogen, pressure and HPNS. In : Brauer R. W. (ed). *Hydrogen as a diving gas*. UHMS publication 69 (WS-HYD) Bethesda, Md., 1987, 125-138.
- Fructus X., Agarate C., Naquet R. & Rostain J. C., Postponing the "High pressure nervous syndrome" (HPNS) to 1640 feet and beyond. In : Lambertsen C. J. (ed). Vth Symposium on Underwater Physiology. FASEB, Bethesda, Maryland. 1976, pp. 21-33.
- Fructus X., Naquet R., Gosset A., Fructus P. & Brauer R. W., Le syndrome nerveux des hautes pressions. *Marseille Med.*, 1969, 6, 509-512.
- Fructus X., Gardette B., Carlioz M. & Giran Y., Hydrogen narcosis. In : Nome T, Susbielle G, Comet M, Jacquin M, Sciarli R. (eds). *Proceeding of Xth Congress of European Undersea Biomedical Society*. Marseille : EUBS, 1984, pp. 87-96.
- Gardette B., Hydra IV and Hydra V: human deep hydrogen dives 1983-1985. In : Brauer R. W. (ed). *Hydrogen as a diving gas*. UHMS publication 69 (WS-HYD) Bethesda, Md. 1987, 109-117.
- Gardette B., Compression procedures for mice and human hydrogen deep diving COMEX HYDRA program. In : Rostain J. C., Martinez E., Lemaire C. (eds). *High pressure nervous syndrome 20 years later*. Marseille : ARAS SNHP, 1989, 217-231.
- Gardette B. & Gortan C., Mice and monkeys deep dives in heliox, hydrox and hydreliox gas mixtures-synthesis of COMEX "Hydra" programme. In : Bennett P. B., Marquis R. E. (eds). *Basic and applied high pressure biology*. Rochester : University Press of Rochester, 1994, 173-184.
- Gardette B., Lemaire C., Rostain J. C. & Fructus X., The french deep diving scientific program on oxygen-helium, trimix and oxygen-hydrogen gas mixtures. In : Lin Y. C., Shida K. K. (eds). *Man in the sea*. Vol. 1. San Pedro CA : Best publishing compagny, 1990, 69-100.

- Green J. B., Diving with and without armour. Buffalo : Leavitt, 1861.
- Halsey M. J., Eger E. I., Kent D. W. & Warne P. J., High pressure studies of anaesthesia. In : Fink B. R. (ed) *Molecular mechanisms of anaesthesia* (Progress in anesthesiology) Raven Press, New York, 1975, 1, 353-361.
- Hill L., David R. H., Selby R. P., Pridham A. & Malone A. E., Deep diving and ordinary diving. Report of a Committee Appointed by the British Admiralty, 1933.
- Hill L. & Greenwood M., The influence of increased barometric pressure on man. *Proc. R. Soc.*, 1906, *B77*, 442-453.
- Hill L. & McLeod J. J., The influence of compressed air on respiratory exchange. *J. Physiol.*, 1903, *29*, 492-510.
- Ikels K. G., Determination of the solubility of neon in water and extracted human fat. Task No 775801 SAM-TDR 64-28. USAF School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base, Texas, 1964.
- Junod T., Recherches sur les effets physiologiques et thérapeutiques de la compression et de raréfaction de l'air, tant sur le corps que les membres isolés. *Ann. Gen. Med.*, 1835, *9*, 157.
- Kriem B., Cagniard B., Rostain J. C. & Abraini J. H., Modulation by GABA transmission in the substantia nigra compacta and reticulata of locomotor activity in rat exposed to high pressure. *Neuroreport*, 1998, *9*, 1343-1347.
- Lavoute C., Weiss M. & Rostain J. C., Effects of repeated hyperbaric nitrogen-oxygen exposures on the striatal dopamine release and on motor disturbances in rats. *Brain Res.*, 2005, *1056*, 36-42.
- Lawrence J. H., Loomis W. F., Tobias C. A. & Turpin F. H., Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J. Physiol.*, 1946, *105*, 197-204.
- Lazarev N. V., Lyublina Y. I. & Madorskaya R. Y., Narcotic action of xenon [in Russian]. *Fiziol. Zh. SSSR*, 1948, *34*, 131-134.
- Little H. J., How has molecular pharmacology contributed to our understanding of the mechanisms of general anesthesia? *Pharmacol. Ther.*, 1996, *69*, 37-58.
- Michaud A., Parc J., Barthélémy L., Le Chutton J., Corriol J., Chouteau J. & Le Boucher F., Premières données sur une limitation de l'utilisation du mélange oxygène-hydrogène pour la plongée profonde à saturation. *C. R. Acad. Sci.*, (Paris), 1969, *269*, 497-499.
- Miller K. W., Paton W. D., Smith R. A. & Smith E. B., The pressure reversal of general anesthesia and the critical volume hypothesis. *Molec. Pharmacol.*, 1973, *9*, 131-143.
- Raoul Y., Meliet J. L. & Broussolle B., Troubles psychiatriques et plongée profonde. *Médecine et armées*, 1988, *16*, 269-270.
- Requin M. & Risso J. J., Effects of high pressure on striatal dopamine release in freely moving rats: a microdialysis study. *Neuroscience Letters*, 1992, *146*, 211-214.
- Rostain J. C., The high pressure nervous syndrome at the central nervous system level. In : Jannasch H. W., Marquis R. E., Zimmerman A. M. (eds). *Current perspectives in high pressure biology*. London : Academic Press, 1987, 137-148.
- Rostain J. C., The nervous system: man and laboratory mammals. In : MacDonald A. G. (ed). *Advances in comparative and environmental physiology: effects of high pressure on biological systems*. Berlin : Springer Verlag, 1993, *17*, 198-238.
- Rostain J. C., Nervous system at pressure. In : Bennett P. B., Marquis R. E. (eds). *Basic and applied high pressure biology*. Rochester : University Press of Rochester, 1994, 157-172.
- Rostain J. C. & Forni C., The effects of high pressures of various gas mixtures on rat striatal dopamine detected *in vivo* by voltammetry. *J. Appl. Physiol.*, 1995, *78*, 1179-1187.
- Rostain J. C., Gardette-Chauffour M. C. & Naquet R., HPNS during rapid compression of men breathing He-02 and He-N2-02 at 300 m and 180 m. *Undersea Biomed. Res.*, 1980, *7*, 77-94.
- Rostain J. C., Gardette-Chauffour M. C., Lemaire C. & Naquet R., Effects of a H₂/He/O₂ mixture on the HPNS up to 450 m. *Undersea Biomed. Res.*, 1988, *15*, 257-170.
- Rostain J. C., Gardette-Chauffour M. C. & Gardette B., HPNS during a deep hydrogen-helium-oxygen dive up to 701 meters. *Undersea and Hyperbaric Med.*, 1994, *21* (suppl.), 40.
- Rostain J. C., Gardette-Chauffour M. C. & Gardette B., Hydrogen, a gas for diving: a mini review. *Undersea and Hyperbaric Med.*, 1999, *26* (suppl.), 62.
- Rostain J. C. & Naquet R., Résultats préliminaires d'une étude comparative de l'effet des mélanges oxygène-hélium et oxygène-hydrogène et des hautes pressions sur le babouin Papio Papio. In : Proc. 3rd International Conference on Hyperbaric and Underwater Physiology, Paris : Doin, 1972, 44-49.
- Rostain J. C. & Naquet R., Le Syndrome nerveux des hautes pressions caractéristiques et évolution en fonction de divers modes de compression. *Rev. EEG Neurophysiol.*, 1974, *4*, 107-124.
- Schreiner H. R., Hamilton R. W. & Langley T. D., Neon: an attractive new commercial diving gas. In : Proc. Offshore Technology Conference, Houston, TX, 1972, May 1-3.
- Stoudemire A., Miller J., Schmitt B. S. F., Logue P., Shelton D., Latsow P. A. G. & Bennett P. B., Development of an organic affective syndrome during a hyperbaric diving experiment. *Am. J. Psychiatry*, 1984, *141*, 1251-1254.
- Turle N., Saget A., Zouani B. & Risso J. J., Neurochemical studies of narcosis: a comparison between the effects of nitrous oxide and hyperbaric nitrogen on the dopaminergic nigrostriatal pathway. *Neurochemical Res.*, 1998, *14*, 999-1005.
- Turle-Lorenzo N., Zouani B. & Risso J. J., Narcotic effect produced by nitrous oxide and hyperbaric nitrogen narcosis in rats performing a fixed ratio test. *Physiol. Behav.*, 1999, *67*, 321-325.
- Zal'tsman G. L. (ed), *Hyperbaric epilepsy and narcosis* (Neurophysiological studies). Leningrad : Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry. USSR Academy of Sciences, 1968, 1-265.
- Zetterstrom A., Deep sea diving with synthetic gas mixtures. *Milit. Surg.*, 1948, *103*, 104-106.