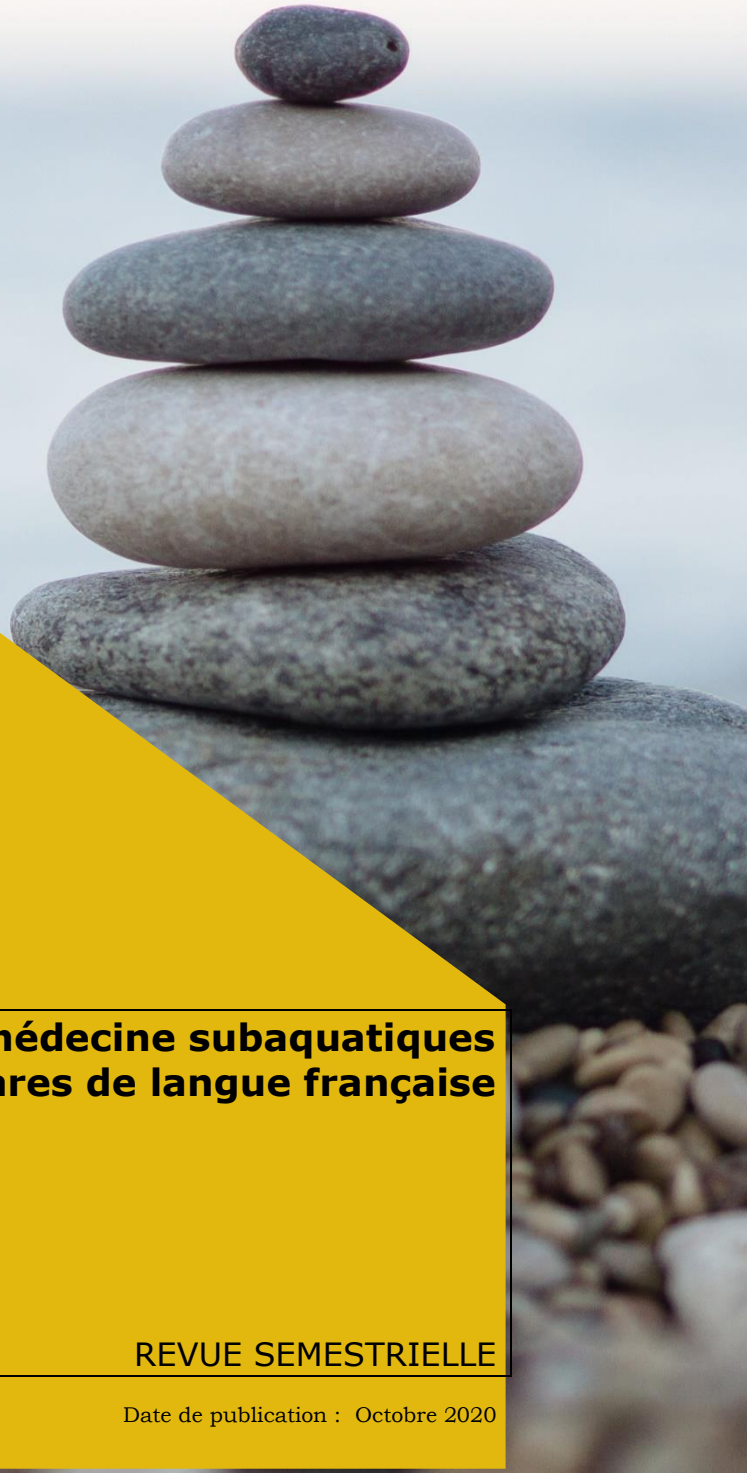
ISSN 1248 – 2846 3448 6781®

BULLETIN de MEDECINE SUBAQUATIQUE et HYPERBARE



2020. Tome 30.
Numéro 1

Société de physiologie et de médecine subaquatiques et hyperbares de langue française

REVUE SEMESTRIELLE

Date de publication : Octobre 2020

SOCIETE DE PHYSIOLOGIE ET DE MEDECINE SUBAQUATIQUES ET HYPERBARES DE LANGUE FRANCAISE

Déclarée le 24 Décembre 1968

J.O. du 11 Janvier 1969

PRESIDENTS HONORAIRES

Pr. J. DOR (1969-1972)
Pr. A. APPAIX (1972-1976)
Dr. R. RISPE (1976-1979)
Dr. B. BROUSSOLLE (1979-1982)
Pr. J. CORRIOL (1982-1985)
Pr. Ph. OHRESSER (1985-1988)
Dr. Ph. CAVENEL (1988-1991)
Dr. J.C. ROSTAIN (1991-1994)
Pr. F. WATTEL (1994-1997)
Pr J.M. SAINTY (1997-2000)
Dr J.L. MELIET (2000-2003)

BUREAU DE LA SOCIETE EN 2020

Président:	COULANGE, M	Administrateurs :	ALBERTINI, J-J.
Vice Présidents :	GEMPP, E.		BLATTEAU, J-E.
	LOUGE, P.		GUY, A.
Secrétaire général :	HENCKES, A.		PIGNEL, R.
Secrétaire adjoint :	JOFFRE, T.		POUSSARD, J.
Trésorier :	COURAUD, F.		REGNARD, J.
Trésorier adjoint :	PARMENTIER, E.		RIU POULENC, B.
			SOUDAY, V.

.CONSEIL SCIENTIFIQUE

Coordinateur :	MELIET, J.L.	
Conseillers :	BARBERON, B.	BLATTEAU, J-E.
	DEMAISTRE S.	DUCASSE, J-L.
	GUERERO, F.	LETELLIER, P.
	LUIS, D.	ROSTAIN, J.C.
	WENDLING, J.	WILLEN, C.
Membres de droit	COULANGE, M.	REGNARD, J.
	Président	Président sortant

Secrétariat: Dr. A. Henckes.
secretaire@medsubhyp.fr

BULLETIN de MEDECINE SUBAQUATIQUE et HYPERBARE
2020. Tome 30, Numéro 1.

Dépôt légal : 23 juillet 2020
3448 6781®

ISSN 1248 - 2846

Responsable de la rédaction
A. Henckes

Directeur de la publication
J.C. Rostain

Imprimeur
Pronto Offset/Sud Graphic, 22 Chem. St Jean du Désert, 13005 Marseille

Editeur
Société de physiologie et de médecine subaquatiques et hyperbares
de langue française
Centre Hyperbare, CHU de Sainte Marguerite
270 Bd de Ste Marguerite
13274 Marseille cedex 09

Date de publication : octobre 2020

INTÉRÊT POTENTIEL DES NEUROGLOBINES DANS LE TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AU MONOXYDE DE CARBONE

S. LEFÈVRE[1], D. JACOBS[1], J. POUSSARD[2], M. COULANGE[2]. [1]Service de médecine hyperbare, Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi - rue de Gozée, 706 à 6110 Montigny-le-Tilleul (Belgique). [2] Service de médecine hyperbare, Centre Hospitalier Universitaire AP-HM – Hôpital Sainte-Marguerite, 13274 Marseille cedex09 (France)

ABSTRACT

Potential interest of neuroglobins in the treatment of carbon monoxide poisoning. S Lefèvre, D Jacobs, J Poussard, M Coulange. Bull. MEDSUBHYP 2020, 30(1): 01 - 08.

From the structural, reaction and physiological data of endogenous Ngb and recombined Ngb, this study draws a comparative analysis of their CO absorption capacity and their effects on the metabolic consequences secondary to cellular hypoxia. At the end of this study, the recombined Ngb H64Qccc demonstrates superior CO chelation power to current therapies. Ultimately, it is necessary to continue its clinical evaluation, to (re) define its complementarity with the HBOT and to persevere also in the experimental study of processes aimed at acting on the deleterious effects of the neuronal cellular hypoxia such as the induction of endogenous Ngb or transmembrane transduction of recombined derivatives to reach a validated and unanimously accepted therapeutic protocol.

INTRODUCTION

En 2018, malgré les efforts de prévention et de sensibilisation, l'intoxication au monoxyde de carbone (CO) est toujours une intoxication très fréquente. Associée à un taux de mortalité évalué à ± 3 % et à des séquelles neurocognitives chez 37 à 43% des patients intoxiqués (Choi 1982), son traitement par oxygénothérapie normobare (ONB) et hyperbare (OHB) constitue un pilier thérapeutique conventionnel tant pour son efficacité à adsorber le CO que pour la prévention des complications secondaires à l'hypoxie. (Weaver et coll. 2007; Rose et coll. 2018) Cependant, l'OHB se heurte à certains obstacles tels que la compliance des patients, l'accessibilité rapide à des infrastructures adaptées ou encore le scepticisme d'une partie de la communauté scientifique quant à son efficacité clinique. (Bleecker 2015)

Dans ce contexte, la recherche d'une nouvelle piste thérapeutique développée sur base de neuroglobines (Ngb) recombinées paraissait tout à fait pertinente. Ce travail élaboré à partir d'une revue critique et exhaustive de la littérature est divisé en 5 parties : l'étude de la composition des Ngb, l'étude du rôle physiologique de la Ngb humaine native (Ngbwt), une analyse des Ngb recombinées concernant leur structure et leur profil réactionnel, une synthèse des données expérimentales en lien avec l'intoxication au CO et une évaluation toxicologique des Ngb recombinées.

STRUCTURE DE LA NEUROGLOBINE

La découverte d'une globine spécifique au tissu cérébral remonte au début des années 2000. (Burmester et coll. 2000) La Ngbwt est une protéine de 16903 Daltons appartenant à la famille des globines et codée par le chromosome 14 en position q24.3. (Pesce et coll. 2003; Brunori 2001; de Wilde et coll. 2001) A l'instar de la myoglobine (Mgb), la Ngb est une hémoprotéine qui possède une structure monomérique composée d'une partie protéique de 151 acides aminés structurée en plusieurs segments hélicoïdaux repliés sur eux-mêmes. Au centre de la protéine une cavité hydrophobe abrite une molécule d'hème. (Nienhaus et coll. 2004) Cette configuration permet à l'atome de fer central (majoritairement sous forme ferreux) de réaliser 6 sites de fixation covalents. Quatre sites de liaisons se situent dans le plan horizontal avec les paires d'électrons issues des atomes d'azote des noyaux pyrolés et deux sites de liaisons sont axiaux avec les fonctions amines de 2 histidines : une histidine proximale se situant en position 96 (appelée His96) et une histidine distale en position 64 (appelée His64). En l'absence de ligands externes tels que l'oxygène (O_2) ou le CO, la configuration la plus stable de l'hème au sein de la

Ngb désoxygénée est une disposition hexacoordinée (4 liaisons horizontales et 2 axiales histidinodépendantes). En conséquence, in vivo, contrairement aux autres globines, la configuration pentacoordinée (qui sous-entend l'abandon de la liaison du fer avec l'histidine distale) reste très marginale, selon les auteurs elle ne représente que 0,5 à 1% à peine de la Ngbwt désoxygénée. (Uzan et coll. 2004)

Dernier détail important sur le plan fonctionnel, à la surface de la structure protéique de la Ngb, siègent en position 46, 55 et 120 des acides aminés de type cystéine possédant chacun un groupement thiol réduit. Au gré de l'environnement, ces fonctions une fois oxydées permettent la formation de pont disulfure qui entraînent une modification de la structure protéique favorisant grandement la capacité de fixation de certains ligands comme l'O_2 ou le CO sur l'atome de fer. (Bellei et coll. 2018).

RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE LA NEUROGLOBINE

La Ngbwt a un effet neuroprotecteur contre l'hypoxie tissulaire neuronale. (Sun et coll. 2001). La compréhension du mécanisme de cet effet neuroprotecteur a par ailleurs considérablement évolué. Au point de départ, un mécanisme similaire à celui des autres globines avait été évoqué : la Ngb permet un stockage et une facilitation de la diffusion de l'O_2 vers les mitochondries. Cette conclusion était étayée tout d'abord par la corrélation observée entre la répartition en Ngbwt dans les territoires cérébraux et la sensibilité de certaines zones cérébrales à l'hypoxie (Hankeln et coll. 2004). Ensuite, par la démonstration d'un effet inducteur de l'activité transcriptionnelle des Ngbwt suite à la libération de facteurs tels que l'Hif-1 et le $NF_{\kappa}b$ en situation d'hypoxie cellulaire neuronale (Burmester et coll. 2000 ; Sun et coll. 2001; Chen et coll., 2018).

Par la suite, ce modèle dit « Mgb-like » calqué sur les propriétés communes des hémoprotéines a été remis en question. En effet, la concentration en Ngbwt au sein du parenchyme cérébral est extrêmement faible, insuffisante en tout cas pour compenser un apport inadéquat en O_2 (Burmester et coll. 2000). De plus, l'effet inducteur en réaction à l'hypoxie ne s'observe qu'après une période de latence de plusieurs heures (16 à 24 heures en moyenne). Dans ces conditions, un effet neuroprotecteur efficace et rapide paraît difficilement envisageable. (Sun et coll. 2001) Enfin, il existe un phénomène d'auto-oxydation du fer des noyaux hèmes désoxygénés, ceci permet la formation de metneuroglobine (MetNgb) métaboliquement inefficace et sous-entend un hypothétique mécanisme de recyclage en Ngb (de Wilde et coll. 2001).

En parallèle, la poursuite de la caractérisation de la Ngbwt a permis de découvrir des propriétés alternatives. Citons entre autres un effet antiradicalaire et régulateur du stress oxydatif (Li et coll. 2011), la capacité de limiter/réguler la nitrotoxicité intracellulaire (Moncada et coll. 2002) et un effet régulateur de l'apoptose neuronale (Fago et coll. 2006).

Au final, si les propriétés neuroprotectrices de la Ngbwt font l'unanimité au sein de la communauté scientifique il semble que le mécanisme physiologique responsable de cet effet soit complexe. Le point d'action central de la Ngbwt semble être le maintien d'une fonction mitochondriale de qualité. En effet, la Ngbwt interviendrait à la fois en amont en assurant une diffusion optimale de l'O_2 vers les mitochondries et d'autre part en aval pour limiter les mécanismes cytotoxiques secondaires à l'hypoxie (et à la dysfonction mitochondriale qui en découle) tels que le stress oxydatif, le stress nitro-oxydatif et surtout l'inhibition de l'apoptose cellulaire. (Figure 1et 2).

LE DÉVELOPPEMENT ET L'ANALYSE DES NEUROGLOBINES RECOMBINÉES

Lors d'une intoxication au CO, la liaison très rapide du CO aux globines sanguines et tissulaires génère un appauvrissement de l'apport en O_2 et une hypoxie tissulaire neuronale. Compte tenu de l'affinité avérée de la Ngb pour l'O_2 ou le CO, certains auteurs ont donc eu l'idée de développer des Ngb recombinées génétiquement (Azarov et coll. 2016 ; Brittain et coll. 2010). Leur objectif était de finaliser une Ngb ayant d'une part une capacité d'adsorption et de fixation du CO bien supérieure aux globines endogènes et d'autre part de pouvoir agir sur la chaîne cytotoxique subséquente à l'hypoxie neuronale. En pratique, 2 observations fondamentales vont guider les chercheurs vers le développement de dérivés mutants de la Ngbwt. Premièrement, l'existence dans le monde végétal d'une hémoglobine (Hb) glycera dibrondiata qui possède une affinité naturelle très élevée pour le

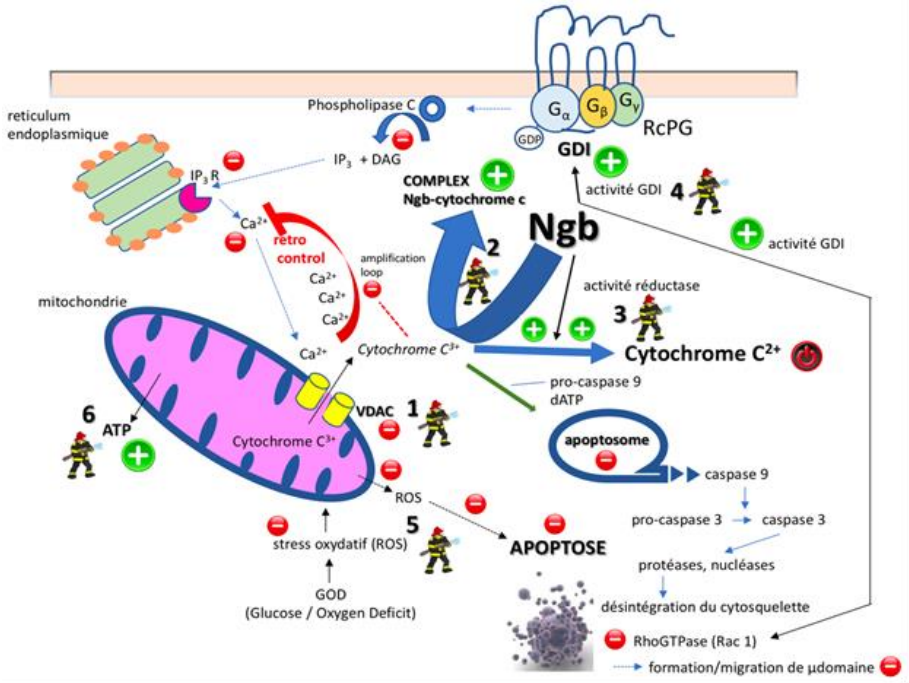


Figure 1. Synthèse de l'action de la Ngb sur le processus de l'apoptose. 1 : inhibition du VDAC avec limitation de l'afflux de cytochrome C^{3+} dans le cytoplasme ; 2 : formation de complexe Ngb-cytochrome C^{3+} ; 3 : activité réductase de la Ngb sur le cytochrome C^{3+} , formation privilégiée de composé C^{2+} métaboliquement inactif ; 1+2+3 : effondrement de la concentration en cytochrome C^{3+} levant l'inhibition sur la boucle de rétro-contrôle inhibiteur Ca^{2+} dépendante ; 4 : interférence avec la transmission du signal transmembranaire - activité Guanine Dissociation Inhibitor (GDI)- bloquant la dissociation du RcPG; 5 : activité antiradicalaire ; 6 : stimulation de la production d'ATP

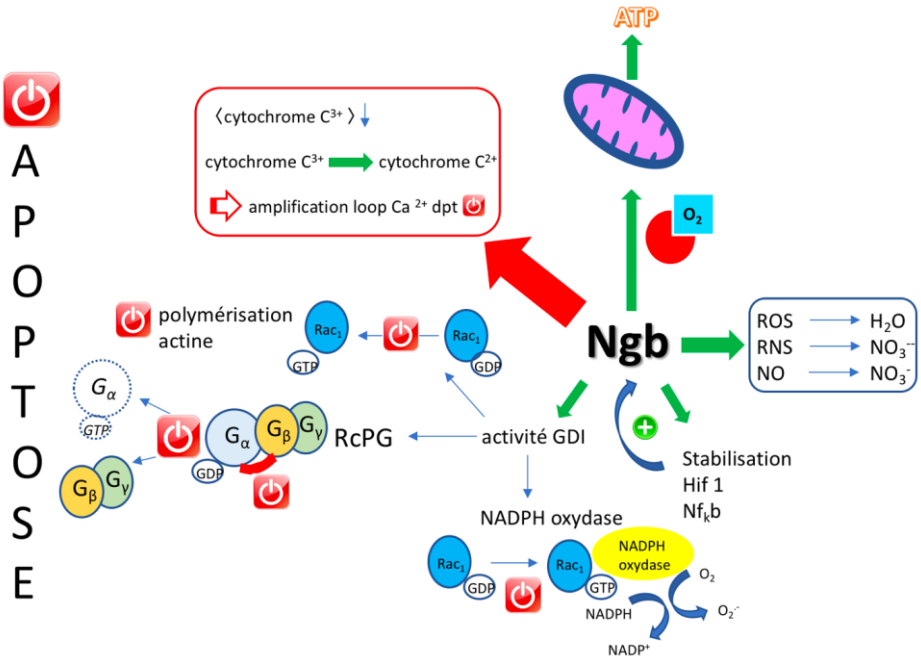


Figure 2 : Synthèse du mécanisme physiologique responsable de l'effet neuroprotecteur de la Ngbwt. 3 principaux axes : antiradicalaire et régulation de l'apoptose cellulaire.

CO (K_A = 6,4 X 10^8). Cette Hb végétale présente une substitution de l'histidine distale en position 64 (h64) par une leucine. (Rohlfs et coll. 1988) Deuxièmement, l'identification d'une hémoglobinopathie humaine : la maladie de l'Hb de Zürich. Cette Hb présente une mutation affectant l'histidine distale de la chaîne β de l'Hb (h63R), ce qui lui la rend 65 fois plus affine pour le CO que l'Hb naturelle. (Zinkham et coll. 1980). Tous ces éléments ont permis de développer deux groupes de Ngbwt mutantes : la Ngb H64QL et la Ngb H64Qccc qui présentent toutes deux une substitution de l'histidine distale par une leucine. Pour la Ngb H64Qccc, les fonctions thiols des 3 cystéines externes (C46, C55 et C120) ont été modifiées afin d'augmenter la solubilité de la Ngb H64Qccc au PH physiologique et de la rendre plus stable en diminuant le phénomène d'oligomérisation des Ngb à haute concentration. (Tiso et coll. 2011; Tejero et coll. 2015) Les évaluations des cinétiques réactionnelles de ces deux dérivés par rapport à l'Hb et à la Ngbwt démontrent que les dérivés recombinés présentent une meilleure affinité pour le CO. Ceci se traduisant par des vitesses d'association nettement plus élevées, une plus forte stabilité de la liaison (avec des taux de dissociation faible), une constante d'affinité élevée et un faible taux d'auto-oxydation. (Tiso et coll. 2011; Tejero et coll. 2015).

A titre d'exemple, on observe un k_{on} pour le CO sur la Ngb H64Qccc qui est de 1,6 ± 0,4 X 10^8 M^{-1} s^{-1} contre 1,3 ±0,4 X 10^8 pour la Ngb H64QL et 5 ± 1,4 X 10^6 pour l'Hb. Concernant les constantes d'affinité ($K_{A)}$ pour le CO, elles sont 478 fois et 319 fois respectivement plus élevées pour la Ngb H64Qccc et la Ngb H64QL par rapport à celle de l'Hb. Tandis que les taux de dissociation pour le CO ($k_{off\ Co}$) sont de 4,2 ±1,8 X 10^{-4} s^{-1} pour la Ngb H64Qccc contre 5,2 ± 1,4 X 10^{-4} pour la Ngb H64QL et 6,5 ± 2 X 10^{-3} pour l'Hb. De plus, expérimentalement, le temps de demi vie ($t_{1/2)}$ pour la dissociation de HbCO est de 25 secondes pour le mélange HbCO intra érythrocytaire + Ngb H64Qccc et de 7 secondes pour une solution de HbCO libre + Ngb H64Qccc. (Azarov et coll. 2016).

En résumé, l'ensemble des données expérimentales confirment la supériorité de la Ngb H64Qccc lui attribuant le meilleur pouvoir chélateur du CO.

SYNTHÈSE DES DONNÉES EN LIEN AVEC L'INTOXICATION AU CO

Pour évaluer la Ngb recombinée in vivo, Azarov et ses collaborateurs ont travaillé sur un modèle animal permettant de quantifier l'effet neuroprotecteur. (Azarov et coll. 2016) Ils ont exposé des souris intubées, ventilées à un mélange gazeux permettant d'obtenir un taux de HbCO de 90%. Dans le premier groupe, ils ont perfusé une solution de liquide physiologique (PBS), dans le deuxième de l'albumine (ALB) et dans le troisième de la Ngb H64Qccc. En comparant la diminution du taux d'HbCO et le taux de survie entre les 3 groupes, ils ont mis en évidence une diminution plus rapide du taux d'HbCO corrélée à un taux de survie significativement plus important pour le groupe traité par Ngb H64Qccc (90% versus 10 à 30% maximum dans les 2 premiers groupes). Il est intéressant de se pencher sur les profils cinétiques : dans les groupes PBS et ALB, on obtient une diminution lente à vitesse quasi constante de l'HbCO. A contrario, le profil du groupe Ngb H64Qccc est marqué par une phase très rapide : l'HbCO passe de 90% à 62% en 2 minutes pendant la période perfusionnelle. Il en résulte de ce fait un temps d'exposition à un taux d'HbCO très élevé (> 60%) 10 fois plus important pour les 2 groupes non traités par la Ngb H64Qccc. L'effet chélateur de la Ngb H64Qccc est donc apparemment extrêmement rapide, quasi immédiat dès la mise en place de la perfusion. L'intensité de l'effet observé durant les premières minutes de la perfusion est attribuable à l'excès de Ngb recombinée libre non saturée présente dans le compartiment sanguin à ce moment précis et également à la forte affinité de la Ngb H64Qccc pour le CO. Ces résultats peuvent aussi être en rapport avec les modes d'action alternatifs de la Ngb évoqués précédemment pour lesquels la Ngb H64Qccc a démontré expérimentalement sa supériorité par rapport à sa forme native. (Tiso et coll. 2011 ; Trent et coll. 2002).

SYNTHÈSE DES DONNÉES TOXICOLOGIQUES

Par analogie avec les données issues des hémoglobines recombinantes, certains effets toxiques pouvaient être redoutés : un effet néphrotoxique lié l'obstruction glomérulaire favorisée par la scission des macros polymères d'Hb en composés dimériques, une hyperviscosité sanguine en lien avec les formes

polymériques injectables, une surproduction de NO lié à l'hyperactivité de l'hème oxydase et une hypermethémoglobinémie secondaire à une auto-oxydation. (Kitagishi et coll. 2010 ; Doherty et coll.1998 ; Alayash 2004; Pagnier et coll. 1992).
En ce qui concerne la toxicité inhérente à la Ngb H64Qccc, outre sa forte affinité pour le CO, la différence de concentration observée lors d'une intoxication entre la quantité de HbCO et celle de Ngb injectée expérimentalement pour obtenir un effet optimal sur le déplacement de la liaison HbCO va indubitablement favoriser cinétiquement la formation de complexe NgbCO. De plus, la liaison NgbCO est très stable et le complexe est très rapidement éliminé par voie urinaire : le pic d'excrétion se situe en moyenne à 60 minutes après le début de la perfusion. (Azarov et coll. 2016) Ces paramètres cinétiques ajoutés à la configuration monomérique de la Ngb H64Qccc sont autant d'éléments qui vont aussi juguler l'hyperviscosité sanguine et limiter la dimérisation des complexes NgbCO facteur potentiel de la néphrotoxicité. En outre, ils permettent aussi de prévenir une accumulation systémique de ce xénobiotique et de prévenir une éventuelle toxicité cumulative. Toute ces hypothèses trouvent par ailleurs leur confirmation dans des études de toxicité in vivo qui objectivent d'une part la stabilisation des paramètres de la fonction rénale en présence de Ngb H64Qccc, d'autre part l'absence de lésions micro ou macroscopiques dans tous les organes des mammifères exposés et enfin l'absence de Ngb H64Qccc (recherchée par western blot) dans les poumons, le cerveau, le foie, les reins et le tissu myocardique (ceci s'expliquant aussi par le fait que les Ngb ne puissent pas traverser les membranes plasmiques cellulaires). (Azarov et coll. 2016) Pour être complet, il semble que le risque d'une surproduction de metNgb mutante soit également très faible. En effet, comme déjà signalé, la capacité d'auto-oxydation de la Ngb et surtout de ces dérivés mutants est très nettement inférieure à celle de l'Hb (Van Doorslaer et coll. 2003).

Au final, le bilan toxicologique de la Ngb H64Qccc se solde donc par une toxicité intrinsèque quasi inexistante, une cinétique favorisant la formation de complexe NgbCO et leur élimination rénale très rapide gage très probable d'une absence d'accumulation systémique.

DISCUSSIONS

A priori, ce nouveau traitement présente de nombreux avantages dont les plus marquants sont sans aucun doute l'innocuité, la rapidité et l'intensité de son effet chélateur. Seule ombre au tableau, la pénétration de la Ngb H64Qccc dans le compartiment cellulaire neuronale qui se heurte à un problème de taille : les caractéristiques physico-chimiques et le volume de la protéine qui empêchent la Ngb H64Qccc de traverser les membranes phospholipidiques et surtout la barrière hémato-encéphalique (Watanabe et coll. 2008). Pour pallier à ce problème, plusieurs mécanismes ont été testés. Premièrement, la forte affinité de la Ngb H64Qccc lui permet d'extraire le CO en intracellulaire ou en intra-érythrocytaire à partir du compartiment plasmatique, ceci permettrait dès lors de diminuer davantage l'hypoxie intracellulaire (Azarov et al., 2016) Deuxièmement, certains scientifiques, (Fiochetti et coll. 2013) ont essayé de détourner le mécanisme adaptatif physiologique de l'induction transcriptionnelle pour augmenter la concentration de Ngbwt endogène. Selon leurs calculs pour obtenir un effet significatif, il faudrait augmenter la concentration neurologique basale en Ngb de 0,1µM à 0,1 voir 1mM. (Guidolin et coll. 2016) Plusieurs stimulateurs de la Ngbwt endogène ont été analysés comme la desferoxamine, le cobalt ou l'acide valproïque mais tant l'apparition d'effets toxiques aux doses thérapeutiques que le manque d'efficacité en limitent actuellement toute utilisation (Fiers et coll. 1999 ; Rutherford et coll. 1979 ; Zu et coll. 2002 ; Jin et coll. 2012 ; Guidolin et coll. 2016).
En pratique, la Ngb H64Qccc ouvre donc la voix à de nombreuses perspectives potentielles en termes d'applications cliniques. Dans ce domaine, l'équipe du Prof Gladwin aux USA fait office de pionnière. Son équipe a débuté les premiers essais cliniques chez l'homme. (Rose et coll. 2017 ; Gladwin 2017) Il s'agit de patients admis pour trauma crânien ou en post-opératoire neurochirurgical. Les doses administrées sont de 50 à 100 mg : les auteurs estiment qu'une dose de 1 à 2g/dl permet de diminuer le taux d'HbCO de 10 à 15 %. Parallèlement, d'autres thérapeutiques sont en cours d'évaluation (Zazzeron et coll. 2015) : la photothérapie qui augmente la dissociation de l'HbCO, l' hydroxy cobalamine (déjà utilisée comme antidote pour les dérivés cyanurés) qui peut métaboliser le CO en CO_2 et les macrocomplex

solubles (hemoCD) qui aurait la capacité de fixer l'O_2 et le NO.

Tout récemment, un nouvel axe de recherche a été développé par une équipe chinoise (Chen et coll. 2018). Cette technique utilise des Ngb recombinées couplées à des protéines de domaine de transduction (PTD : Protein Transduction Domain). Par ce biais, la Ngb H64Qccc est capable d'être transférée directement du compartiment sanguin vers le compartiment cytoplasmique des neurones sans aucun dommage membranaire. Cette première étude a prouvé la faisabilité et l'efficacité de ce procédé chez l'animal en cas d'hypoxie cérébrale induite expérimentalement.

En ce qui concerne l'utilisation de l'ONB ou de l'OHB, il semble qu'elles n'interfèrent pas avec l'effet de la Ngb H64Qccc. (Azarov et coll. 2016) Leur utilisation complémentaire à ces nouvelles perspectives thérapeutiques pourrait s'avérer très précieuse également pour limiter davantage l'hypoxie systémique et les effets délétères de cette même hypoxie au niveau tissulaire.

CONCLUSIONS

A partir d'une étude approfondie des propriétés neuroprotectrices de la Ngb native mais aussi des données sur les processus cytotoxiques liés à l'intoxication au CO et des développements récents quant à l'évaluation des Ngb recombinées, il apparaît indiscutablement que la Ngb H64Qccc possède toutes les qualités requises pour prétendre au développement d'un futur antidote chélateur du CO. Au terme de cette analyse, même si les premières études sont très enthousiasmantes, l'évaluation clinique n'en est encore qu'à ses débuts. Au même titre qu'il faille encore mieux préciser par des études complémentaires les posologies et les voies d'administration de Ngb recombinante pour obtenir un effet chélateur optimal en fonction du profil de patients, il est nécessaire de poursuivre l'analyse des techniques complémentaires comme la stimulation de la Ngb endogène ou le développement de nouvelles technologies basées sur le couplage Ngb-PTD. En ce qui concerne l'ONB et l'OHB, il faut y voir une réelle opportunité de réaffirmer leur indication et leur place au sein de l'évolution probable du traitement de l'intoxication au CO.

REFERENCES

Alayash AI. Oxygen therapeutics: Can we tame haemoglobin? Nat Rev Drug Discov 2004, 3: 152-159
.

Azarov I, Wang L, Rose JJ, Xu Q, Huang XN, Belanger A, Wang Y, Guo L, Liu C, Ucer KB, McTiernan CF, O'Donnell CP, Shiva S, Tejero J, Kim-Shapiro DB, Gladwin MT. Five-coordinate H64Q neuroglobin as a ligand-trap antidote for carbon monoxide poisoning. Science Translational Medicine 2016, 8 368ra 173: 1-15.

Bellei M, Bortolotti CA, Di Rocco G, Borsari M, Lancellotti L, Ranieri A, Sola M, Battistuzi G. The influence of the Cys46/Cys55 disulfide bond on the redox and spectroscopic properties of human neuroglobin. J Inorg Biochem 2018, 178: 70-86.

Bleecker ML. Carbon monoxide intoxication. Hand Clin Neurol 2015, 131: 191-203.

Brittain T, Skommer J, Raychaudhuri S, Birch N. Review: An Antiapoptotic Neuroprotective Role for Neuroglobin. Int J Mol Sci 2010, 11: 2306-2321.

Brunori M. Nitric oxyde moves myoglobin center stage. Trends Biochem Scien 2001, 26: 209-210.

Burmester T, Weich, B, Reinhardt, S, Hankeln, T. A vertebrate globin expressed in the brain Nature 2000, 407: 520-523.

Chen F, Lu J, Chen F, Lin Z, Lin Y, Yu L, Su X, Yao P, Cai P, Kang D. Recombinant neuroglobin ameliorates early brain injury after subarachnoid hemorrhage via inhibiting the activation of mitochondria apoptotic pathway. NCI 2018, 112: 219-226.

Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. J Toxicol Clin Toxicol 1982, 19: 297.

De Wilde S, Kiger L, Burmester T, Hankeln T, Baudin-Creuza V, Aerts T, Marden MC, Caubergs R, Moens L. Biochemical Characterization and Ligand Binding Properties of Neuroglobin, a Novel Member

of the Globin Family. The Journal of Biological Chemistry 2001, 276 (42): 38949-38955.

Doherty DH, Doyle MP, Curry SR, Vali RJ, Fattor TJ, Olson JS. Rate of reaction with nitric oxide determines the hypertensive effect of cell-free hemoglobin. Nat Biotechnol 1998, 16: 672–676.

Fago A, Mathews AJ, Moens L, Dewilde S, Brittain T. The reaction of neuroglobin with potential redox protein partners cytochrome b5 and cytochrome c. FEBS Lett 2006, 580: 4884–4888.

Fiers W, Beyaert R, Declercq W, Vandenabeele P. More than one way to die: Apoptosis, necrosis and reactive oxygen damage. Oncogene 1999, 18: 7719–7730.

Fiocchetti M, De Marinis E, Ascenzi P, Marino M. Neuroglobin and neuronal cell survival. Biochim Biophys Acta 2013, 1834: 1744–1749.

Gladwin MT. Antidote for inhaled CO poisoning based on mutationally engineered neuroglobin. National Institute for Health 2017 Project 1R01HL125886-01.

Guidolin D, Tortorella C, Marcoli M, Maura G, Agnati LF. Neuroglobin a factor playing for nerve cell survival. Int J Mol Sci 2016, 17: 1817.

Hankeln T, Wystub S, Laufs T, Schmidt M, Gerlach F, Saaler-Reinhardt S, Reuss S, Burmester T. The cellular and subcellular localization of neuroglobin and cytoglobin -a clue to their function? IUBMB life 2004, 56: 671-679.

Jin K, Mao X, Xie L, Greenberg, D.A. Interactions between vascular endothelial growth factor and neuroglobin. Neurosci Lett 2012, 519: 47–50.

Kitagishi H, Negi S, Kyriyama A, Honbo A. A diatomic molecule receptor to removes CO in a living organism. Angewadte Chemie 2010, 49 (7): 1312-1315.

Li W, Wu Y, Ren C, Lu Y, GaoY, Zheng X, Zhang C. The activity of recombinant human neuroglobin as an antioxidant and free radical scavenger. Proteins 2011, 79: 115–125.

Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? Nat Rev Mol Cell Biol 2002, 3: 214–220.

Nienhaus K, Kriegl JM, Nienhaus GU. Structural dynamics in the active site of murine neuroglobin and its effects on ligand binding. J Biol Chem 2004, 279: 22944–22952.

Pagnier J, Poyart C. Hémoglobine recombinante et transporteur d'oxygène artificial. Med. Sci. 1992,8: 790-796.

Pesce A, Dewilde S, Nardini M, Moens L, Ascenzi P, Hankeln T, Burmester T, Bolognesi M. Human brain neuroglobin structure reveals a distinct mode of controlling oxygen affinity. Structure 2003, 11: 1087–1095.

Rohlfs RJ, Olson JS, Gibson QH, A. Comparison of the geminate recombination kinetics of several monomeric heme proteins. J Biol Chem 1988, 263: 1803–1813.

Rose JJ, Nouraie M, Gauthier M, Pizon AF, Saul M, Donaoe MP, Gladwin MT. Clinical outcomes and mortality impact of hyperbaric oxygen therapy in patients with carbon monoxide poisoning Crit Care Med. 2018, 46: 649-655.

Rose JJ, Tejero J, Gladwin MT. Recombinant Neuroglobin: A Novel Antidotal Therapy for Carbon Monoxide Poisoning. Innovation Intsitute Pittsburgh University. 2017 Project ID: 02932.

Rutherford TR, Clegg JB, Weatherall DJ. K562 human leukaemic cells synthesis embryonic haemoglobin in response to haemin. Nature 1999, 280: 164–165.

Sun Y, Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greenberg DA. Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic ischemic injury. Proc Natl Acad Sci 2001, 98: 15306 – 15311.

Tejero J, Sparacino-Watkins CE, Raggireddy V, Frizzell S, Galdwin MT. Exploring the mecanisms of the reductase activity of neuroglobin by site-directed mutagenesis of the heme distal pocket. Biochemistry 2015, 54: 722-733.

Tiso M, Tejero J, Basu S, Azarov I, Wang X, Simplaceanu V, Frizzell S, Jayaraman T, Geary L, Shapiro C,

Ho C, Shiva S, Kim-Shapiro D, Gladwin MT. Human neuroglobins functions as a redox regulated-nitrite reductase. J Biol Chem 2011, 286 (20): 18277-18289.

Trent JT, Hargrove MS. A ubiquitously expressed human hexacoordinate hemoglobin. J Biol Chem 2002, 277: 19538–19545.

Uzan J, Dewilde S, Burmester T, Hankeln T, Moens L, Hamdane D, Marden MC, Kiger L. Neuroglobin and other hexacoordinated hemoglobins show a weak temperature dependence of oxygen binding. Biophys J *2004,* 87: 1196–1204.

Van Doorslaer S, de Wilde S, Kiger L, Nistor VN, Goovaerts E, Marden MC, Moens L. Nitric oxyde binding properties of neuroglobins. J Biol Chem 2003, 278 (7): 4919-4925.

Watanabe S, Wakasugi K. Neuroprotective function of human neuroglobin is correlated with its guanine nucleotide dissociation inhibitor activity. Biochem. Biophys Res Commun 2008, 369: 695–700.

Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: Risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2007, 176: 491–497.

Zazzeron L, Liu C, Franco W, Nakagawa A, Farinelli WA, Bloch DB, Anderson RR, Zapol WM. Pulmonary phototherapy for treating carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med 2015, 192: 1191–1199.

Zhu Y, Sun Y, Jin K, Greenberg DA. Hemin induces neuroglobin expression in neural cells. Blood 2002, 100: 2494–2498.

Zinkham WH, Houtchens RA, Caughey WS. Carboxyhemoglobin levels in an unstable hemoglobin disorder (Hb Zürich): Effect on phenotypic expression. Science 1980, 209: 406–408.

RÉSUMÉ

Intérêt potentiel des neuroglobines dans le traitement de l'intoxication au monoxyde de carbone. S Lefèvre, D Jacobs, J Poussard, M Coulange. Bull. MEDSUBHYP 2020, 30(1): 01 - 08.

A partir des données structurelles, réactionnelles et physiologiques des Ngb endogènes et des Ngb recombinées, ce travail dresse une analyse comparative de leur pouvoir d'adsorption du CO et de leurs effets sur les conséquences métaboliques secondaires à l'hypoxie cellulaire. Au terme de cette étude, la Ngb recombinée (H64Qccc) démontre un pouvoir de chélation du CO supérieur aux thérapeutiques actuelles. Pour l'heure il convient de poursuivre son évaluation clinique, de (re)définir sa complémentarité avec l'OHB et de persévérer aussi dans l'étude expérimentale de procédés visant à agir sur les effets délétères de l'hypoxie cellulaire neuronale tels que l'induction de la Ngb endogène ou la transduction transmembranaire des dérivés recombinés afin d'aboutir à un protocole thérapeutique validé et accepté de manière unanime.

Contacts: stephane.lefevre@chu-charleroi.be

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE POUR LE SUIVI MEDICAL DES PRATIQUANTS D'ACTIVITES SUBAQUATIQUES SPORTIVES OU DE LOISIR

Groupe de travail et de rédaction des recommandations de bonne pratique :
Abadie I[1], Blatteau JE[2], Barberon B[3], Borgnetta M[4], Calvet-Lefeuvre J[5], Constantin P[6], Couraud F[7], D'Andréa C[8], Di Meglio F[9], Ducassé JL[10], Galland FM[11], Guenin M[12], Guerrero F[13], Gunepin M[14], Hugon M[2], Izard P[15], Jaeck F[16], Joulia F[17], Lafay V[18], Letellier P[19], Loddé B [13], Lormeau B[20], Luis D[21], Marmion N[8], Méliet JL[22], Meller R[23], Micoulaud-Franchi JA[24], Orsini F[25], Pillet B[26], Piquet J[27], Poncin V[28], Pontier JM[29], Regnard J[30], Rostain JC[31], Schved JF[32], Thomas E[3], Trape P[33], Wendling J[34].

[1] Centre hospitalier, Montauban
[2] HIA Sainte-Anne, Toulon
[3] Hôpital Sainte Marguerite, Marseille
[4] INPP, Marseille
[5] Centre hospitalier Gérard Marchant, Toulouse
[6] HIA du Val-de-Grâce, Paris
[7] Service départemental d'incendie et de secours, Angoulême
[8] Centre hospitalier Sud Réunion, Saint-Pierre
[9] FFESSM, Marseille
[10] Société française de médecine de l'exercice et du sport, hôpital Purpan, Toulouse
[11] AIST83, Ollioules
[12] Handisport, Annecy
[13] Université de Bretagne Occidentale, Brest
[14] Institut de recherche biomédicale des armées, Toulon
[15] IUCT Oncopole, Toulouse
[16] DAN Europe, Blois
[17] Université de Toulon
[18] Hôpital Saint-Joseph, Marseille
[19] Sorbone Université, Paris
[20] Noisy-le-Grand
[21] Centre hospitalier, Beauvais
[22] AIST 83, Brignoles ; coordinateur du groupe de travail
[23] Hôpital Nord, Marseille
[24] CHU Pellegrin, Bordeaux
[25] Marseille
[26] Lagny sur Marne
[27] Groupe hospitalier intercommunal, Le Raincy-Montfermeil
[28] Centre hospitalier, Dax
[29] Marine nationale, Toulon
[30] Université de Franche-Comté, Besançon
[31] Université d'Aix-Marseille, C2VN, Faculté de médecine Nord, Marseille
[32] CHU, Montpellier
[33] Toulon
[34] Bienne (CH)

La plongée subaquatique est définie comme l'ensemble des activités sportives ou de loisir se déroulant sous la surface avec ou sans utilisation d'un équipement permettant la respiration. Les présentes recommandations sont établies à l'adresse des médecins, généralistes ou spécialistes, qui sont consultés par des pratiquants pour l'établissement d'un certificat médical d'absence de contre-indication (CACI) ou dans le cadre du suivi ou au décours d'une pathologie, qu'ils pratiquent au sein d'un établissement d'activités physiques et sportives (EAPS) affilié ou non à la fédération française d'études et de sports sous-marins (FFESSM) ou à titre totalement privé en dehors de toute structure ou encadrement.

L'aptitude, définie par le code du sport, est l'ensemble des **capacités techniques** du plongeur à évoluer encadré ou en autonomie et à utiliser un ou plusieurs mélanges gazeux respiratoires dans différents espaces d'évolution. Son évaluation est de la compétence de l'encadrant.

Les **contre-indications** médicales sont les états de santé qui font courir des risques au sujet lors de la pratique de l'activité : contre-indications absolues (le risque pour la santé du pratiquant ou de ses coéquipiers est intolérable) et contre-indications relatives pour lesquelles l'activité doit être aménagée pour permettre la pratique sans risque ou avec un niveau de risque raisonnable pour le pratiquant ou ses coéquipiers.

L'EXAMEN MEDICAL

L'examen médical pour la pratique des activités subaquatiques doit être particulièrement complet et minutieux. Il comprend un questionnaire de santé adapté [1] , orientant l'interrogatoire approfondi, un examen clinique complet et si nécessaire des examens complémentaires. Pour une première accession, les examens les plus couramment demandés sont l'électrocardiogramme, la spirométrie (boucle débit-volume), l'audiométrie. Le matériel numérique moderne permet aux médecins généralistes de réaliser rapidement et à moindre coût ces examens au cabinet.

Après maladie ou accident, l'examen sera centré sur la pathologie en cause à la recherche de séquelles anatomiques ou fonctionnelles qui pourraient altérer les capacités d'adaptation aux variations de pression, à l'effort, à l'immersion ou à la décompression.

Pour les disciplines donnant lieu à compétitions, l'examen médical devra comprendre lors de l'entretien un volet consacré à la prévention et à la lutte contre le dopage.

Le certificat médical d'absence de contre-indication doit mentionner pour quelle activité et dans quelles limites il est délivré et précise s'il y a lieu les restrictions recommandées.

Dans le cas où une contre-indication ou une limitation d'activité sont difficiles à déterminer pour un médecin n'ayant pas de connaissance particulière des techniques de plongée subaquatique, il est recommandé de se rapprocher d'un médecin titulaire d'une formation spécifique reconnue (DU, DIU ou équivalent).

APPAREIL CARDIO-CIRCULATOIRE

Le dépistage d'une pathologie cardio-vasculaire est un élément clef de la visite médicale de non contre-indication aux activités subaquatiques. L'approche clinique repose sur la recherche d'antécédents personnels ou familiaux, des facteurs de risque et d'une éventuelle symptomatologie, sur la prise tensionnelle rigoureuse et sur l'évaluation de la tolérance à l'effort.

Tout pratiquant d'une activité subaquatique sportive ou de loisir devrait bénéficier d'un **électrocardiogramme initial**, renouvelé tous les trois ans entre 12 et 20 ans, puis tous les cinq ans jusqu'à 35 ans au moins, puis au-delà (tous les 1 à 5 ans) en fonction de l'évolution des éléments cliniques, thérapeutiques et des facteurs de risque.

Un **bilan biologique** est nécessaire pour la détection ou le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires (diabète, dyslipidémie, insuffisance rénale) à partir de 40 ans (hommes) ou 50 ans (femmes).

L'**épreuve d'effort** n'est pas systématique. Elle est nécessaire pour les sujets à risque :

[1] Un questionnaire spécifique est proposé sur le site www.medsubhyp.fr

- les sujets symptomatiques ou porteurs d'une cardiopathie connue, traitée ou non ;
- les hypertendus et les diabétiques ;
- les sujets présentant un risque cardio-vasculaire modéré ou important selon la Société Européenne de Cardiologie (2016) ou présentant l'association d'au moins deux facteurs de risque parmi les suivants :
  - âge (> 40 ans chez les hommes, > 50 ans chez les femmes),
  - tabagisme (actif ou sevré depuis moins de 5 ans),
  - dyslipidémie (LDL-cholestérol > 1,5 g L^{-1}),
  - obésité (IMC > 30),
  - hérédité.

Les examens paracliniques seront renouvelés tous les deux à cinq ans en fonction des éléments cliniques et fonctionnels et de l'évolution des facteurs de risque.

L'échocardiographie transthoracique avec étude de la fonction diastolique est nécessaire chez les sujets symptomatiques et chez les patients hypertendus.

Le dépistage systématique d'un *foramen ovale* perméable (FOP) n'est pas justifié en prévention primaire, ni sa fermeture percutanée. En revanche, le FOP doit être recherché après tout accident de désaturation neurologique, cochléo-vestibulaire ou cutané de type *cutis marmorata*. En cas de découverte :

- sa fermeture percutanée n'est pas recommandée et n'a pas d'indication pour l'exercice de la plongée subaquatique sportive ou de loisir ;
- la reprise des activités de plongée, après avis d'un praticien compétent en médecine de la plongée, devra s'accompagner de restrictions sévères et d'une information détaillée du plongeur sur les conditions et les risques de récidive d'accident de désaturation par ouverture du FOP.

De manière générale, toute pathologie cardio-vasculaire devrait nécessiter l'avis spécialisé d'un cardiologue compétent en médecine subaquatique.

APPAREIL RESPIRATOIRE

Lors d'une première visite, il faut rechercher les antécédents d'affections respiratoires aiguës et chroniques, les thérapeutiques en cours et les facteurs de risque respiratoires (allergies, tabagisme, consommation régulière de cannabis). L'interrogatoire détaillé et l'examen clinique approfondi seront complétés, en cas de doute sur un élément fonctionnel au repos comme à l'effort, par une analyse de la courbe débit-volume, quel que soit l'âge du sujet. En cas d'anomalie, une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) complète peut être indiquée, au repos et éventuellement à l'effort.

Pour les visites ultérieures, la courbe débit-volume ou l'EFR seront renouvelées en fonction du contexte initial et lorsque le sujet rapporte un changement de tolérance à l'activité physique, des modifications d'habitus ou la survenue d'épisode pathologique. Au delà de 40 ans, elle peut être répétée tous les 5 ans.

Aucun examen radiologique n'est indiqué à titre systématique. Si le contexte clinique l'impose (suspicion d'emphysème ou recherche d'un kyste pulmonaire aérique par exemple), la tomodensitométrie à faible dose doit être privilégiée. Toutefois, les antécédents de pneumothorax seront explorés par tomodensitométrie thoracique à haute résolution (TDMHD) à la recherche d'anomalies morphologiques fines.

Une exploration approfondie éventuellement par un pneumologue, est nécessaire en cas de modification de l'état initial ou après un accident de santé intéressant l'appareil respiratoire.

L'asthme d'effort et l'asthme au froid sont incompatibles avec la plongée subaquatique. Les sujets porteurs d'un asthme contrôlé par un traitement de niveau 1 ou 2 (selon les recommandations GINA 2019) peuvent être autorisés à plonger (figure 1).

Les traitements par antagonistes des récepteurs des leucotriènes ne sont pas souhaitables en raison des risques que leurs effets secondaires psychiatriques peuvent faire courir en plongée.

En raison des risques élevés de récidive, les antécédents de pneumothorax spontanés, même traités chirurgicalement, doivent être considérés comme contre-indication à la plongée, en scaphandre ou en apnée. Les antécédents de pneumothorax traumatiques ou iatrogène, ou de chirurgie thoracique devront faire l'objet d'une exploration approfondie par pléthysmographie et TDMHD. La décision devra prendre en compte l'avis du pneumologue ou du chirurgien traitant.

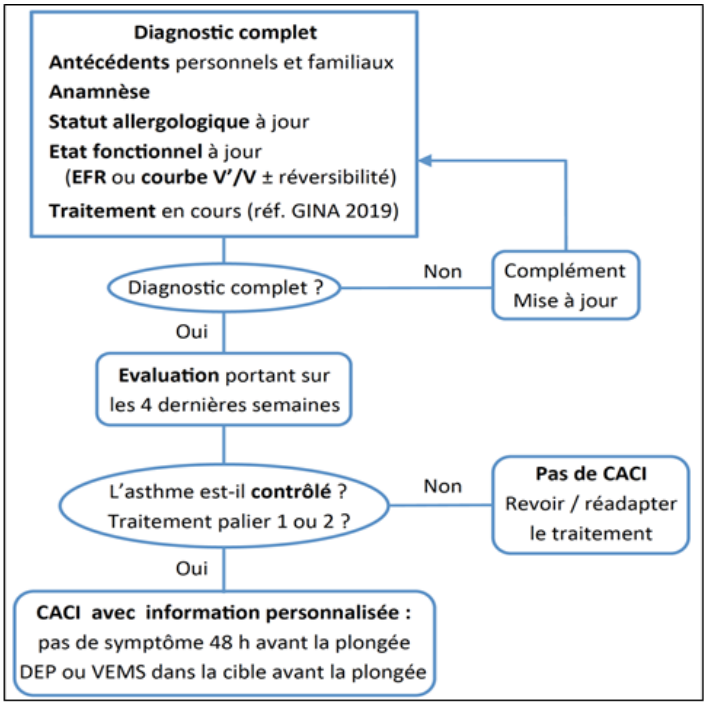


Figure 1 : Démarche décisionnelle pour l'attribution du CACI devant un asthme

ORL

L'interrogatoire recherchera les antécédents otologiques (infections récidivantes ou chroniques, chirurgie otologique), des troubles de l'équilibre et des difficultés liées aux variations de pression, en particulier en avion ou en altitude.

L'examen clinique devra rechercher toute anomalie de la fonction d'équilibration pressionnelle de l'oreille moyenne, en particulier chez l'enfant, par une manœuvre de Valsalva exécutée sous otoscopie, complétée en cas de négativité par une tympanométrie. Le recours au spécialiste ORL s'exercera de préférence auprès d'un médecin compétent en médecine de la plongée.

La fonction auditive sera évaluée de manière simple (voix chuchotée en champ libre ou acoumétrie au diapason) et une épreuve vestibulaire simple (par exemple épreuve de Romberg sensibilisé ou épreuve de Fukuda) complètera l'examen.

Une audiométrie tonale sera pratiquée lorsque l'interrogatoire ou les épreuves cliniques simples font suspecter une altération de l'audition. Un déficit audiométrique devra faire l'objet d'un suivi régulier par un spécialiste.

La radiographie systématique des sinus n'a pas d'indication. Un examen tomodensitométrique pourra être prescrit sur indication par le spécialiste.

Après un accident vestibulaire de désaturation ou après un barotraumatisme de l'oreille interne, la reprise des activités, passé un délai de 3 mois, nécessite un avis spécialisé.

APPAREIL LOCOMOTEUR

Toute affection, en particulier rachidienne, contre-indiquant le port de charges lourdes devra faire l'objet de restrictions dans l'exécution des plongées subaquatiques lors des phases de préparation, équipement / déséquipement, retour à bord et navigation sur embarcation légère.

Des restrictions des conditions de plongée (plongées non saturantes) pourront être prescrites en cas de pathologie compressive vertébrale ou discale.

Tout accident de désaturation ostéo-articulaire (*bend*) devra faire l'objet d'une investigation par IRM

précoce (idéalement dans le premier mois) et par un suivi à 6 mois ou 1 an par IRM ou tomodensitométrie en cas d'images évoquant la possibilité d'une nécrose osseuse.

La présence d'une ostéonécrose ne constitue pas en soi une contre-indication. Le bilan fonctionnel et le risque d'aggravation seront pris en compte dans la décision.

AFFECTIONS DENTAIRES

L'examen endo-buccal à la recherche de pathologies bucco-dentaires fait partie du bilan médical pour l'établissement du certificat de non contre-indication aux activités subaquatiques sportives ou de loisir.

L'avis d'un chirurgien-dentiste est recommandé lors de la première visite pour les personnes ne bénéficiant pas d'un suivi dentaire régulier dès qu'il existe des éléments d'orientation à l'interrogatoire ou à l'examen endo-buccal. Il pourra s'appuyer sur une radiographie panoramique dentaire si nécessaire.

En fonction des affections et traitements subis, des durées d'éviction des activités de plongée pourront être prononcées.

GYNECOLOGIE ET GROSSESSE

Toute femme en âge de procréer doit être informée que la grossesse, dès qu'elle est connue, est une contre-indication à la plongée en scaphandre au-delà de 12 mètres (risque de bulles à la remontée), à la plongée à l'oxygène pur et aux mélanges suroxygénés (risque hyperoxique fœtal) et à la plongée en apnée (risques d'hypoxie fœtale).

Un suivi spécialisé est nécessaire si des plongées ont été effectuées à partir de la 6e SA.

La reprise est possible pendant la période du post-partum en l'absence de complications.

GASTROENTEROLOGIE

Pour chaque examen, initial ou de renouvellement, le médecin devra rechercher la compatibilité de la ou des affections gastroentérologiques présentées avec les variations de pression et les conditions de pratique de l'activité. Les pathologies aiguës nécessitent un arrêt temporaire de l'activité. Les pathologies chroniques seront évaluées en fonction du retentissement sur l'activité physique, le comportement, la gêne sociale, et le risque de barotraumatisme.

Après chirurgie bariatrique, la reprise des activités est possible un an après l'intervention si le sujet a un poids stable et est exempt de complication. Les comorbidités et la condition physique devront être prises en compte. Le port d'un ballon intragastrique gonflé à l'air et l'absence d'éructation sont des contre-indications formelles à la plongée subaquatique.

Aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé en première intention.

NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE

L'examen neuro-psychiatrique doit évaluer :

- le risque de crise épileptique (antécédents, traitements en cours, habitus). Un examen électroencéphalographique pourra être prescrit par le spécialiste en cas de doute ;
- le risque d'attaque de panique (antécédents, hygiène de vie, questionnaire spécialisé administré par le spécialiste en cas de doute) ;
- l'état psychiatrique général (traitements en cours, troubles du comportement, risque suicidaire, antécédents d'états délirants ou d'agitation, etc.).

Un sujet avec des antécédents d'épilepsie pourra être autorisé à plonger (plongée à l'air, 40 m maximum exclusivement) si les conditions suivantes sont réunies :

- crise épileptique isolée ou un antécédent d'épilepsie bénigne de l'enfance résolutive avant l'âge de 5 ans ;
- absence de récidive depuis au moins dix ans sans traitement ;
- absence de facteur de risque d'épilepsie (antécédent de pathologie cérébrale).

Après un accident neurologique de désaturation, le bilan fonctionnel repose sur l'examen clinique complet et approfondi et sur des examens complémentaires électrophysiologiques et d'imagerie prescrits par le spécialiste. La recherche d'un FOP doit être systématique. Sa présence imposera des restrictions sévères d'activité.

Les conduites addictives seront dépistées par l'examen et l'interrogatoire et feront l'objet d'une information du sujet sur les risques encourus.

Les sujets porteurs de pathologies chroniques invalidantes peuvent être autorisés à plonger, après étude de chaque cas particulier, dans le cadre d'un parcours adapté.

DERMATOLOGIE ET ALLERGOLOGIE

Hormis la recherche des antécédents et l'examen clinique, il n'y a pas d'examen dermatologique complémentaire nécessaire pour un premier accès à l'activité ou un examen périodique.

Les affections dermatologiques aiguës doivent être contrôlées et les épisodes infectieux guéris avant d'autoriser la pratique.

Un avis spécialisé est nécessaire devant tout antécédent allergologique. L'allergie à l'aspirine n'est pas une contre-indication à la plongée. Le plongeur doit être informé de la conduite à tenir en cas d'accident de désaturation.

L'urticaire au froid, les angioedèmes bradykininiques constituent des contre-indications à la plongée. Les autres pathologies allergologiques sont à évaluer avec le dermatologue en fonction des risques.

Les eczémas de contact avec les constituants des équipements utilisés peuvent nécessiter l'éviction des activités.

HEMATOLOGIE

L'anamnèse et l'examen clinique rechercheront des signes cutanéo-muqueux d'anémie, de polyglobulie ou de coagulopathie et des signes d'hémopathie. La numération formule sanguine est l'examen de référence.

Cependant, aucun examen complémentaire n'est justifié à titre systématique. Leur prescription interviendra en cas d'éléments pertinents révélés par les antécédents ou l'examen clinique.

DIABETE

Le risque de survenue d'une hypoglycémie lors d'une activité subaquatique doit être parfaitement connu par le plongeur diabétique, son encadrement et son médecin et doit être prévenu. Il convient dans cette démarche de distinguer entre un diabétique primo-accédant et un diabétique qui demande le renouvellement de sa licence.

En l'absence de complications, le plongeur ou candidat plongeur porteur d'un **diabète insulino-traité** sera autorisé à plonger si les conditions particulières suivantes sont réunies :

- le plongeur maîtrise sa glycémie,
- il connaît les protocoles hyperglycémiants et sait les appliquer,
- il est capable de ressentir un début d'hypoglycémie et d'y réagir,
- sa formation est progressive,
- les paramètres d'environnement (température, courants, efforts) sont adaptés,
- l'encadrement et les coéquipiers sont informés et formés à la prise en charge des complications.

Les diabétiques **non insulino-traités** peuvent plonger en conditions restreintes au prix d'une adaptation de leur thérapeutique (exclusion des antidiabétiques responsables d'hypoglycémies) si le bilan clinique et paraclinique montre l'absence de complications, cardiovasculaires ou neurologiques en particulier.

L'autorisation de plonger ne sera accordée qu'après avis du diabétologue qui confirmera le bon équilibre du diabète et la capacité d'autonomie du plongeur dans la gestion de la glycémie et des traitements.

FONCTION RENALE ET AFFECTION DES REINS

En cas de diabète, de maladie métabolique, d'hypertension artérielle, de rein unique et chez les personnes de plus de 50 ans, un dosage de la créatinine plasmatique avec calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon l'équation CKD-EPI et une recherche de protéinurie avec calcul du rapport albuminurie / créatinine urinaire sont recommandés. Ils seront répétés lors des examens périodiques.

Les antécédents significatifs de maladie rénale même silencieuse ou un DFG CKD-EPI < 60 mL/min/1,73 m² doivent faire demander un avis néphrologique spécialisé.

Le cas des transplantés rénaux doit être discuté avec le médecin responsable du suivi de la transplantation.

L'insuffisance rénale sévère (stades 4 et 5) et le stade de dialyse sont des contre-indications aux activités aquatiques.

OPHTALMOLOGIE

Il est recommandé de vérifier l'acuité visuelle en vision de près et en vision de loin avec la correction qui sera portée en plongée, de rechercher les antécédents ophtalmologiques et les traitements en cours. Les exigences pour le permis de conduire les véhicules légers peuvent servir de repère, si elles ne sont pas satisfaites, pour demander une évaluation individuelle en situation par un encadrant spécialisé.

Une décision de contre-indication, d'aménagement de la pratique ou une proposition d'orientation vers un parcours adapté pourra être prise en accord avec le spécialiste ophtalmologue, en fonction des pathologies présentées et des disciplines envisagées.

LA PLONGEE DE LOISIR CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

L'interrogatoire devra recueillir auprès du jeune et de l'adulte ayant autorité parentale ses antécédents à la naissance, ses antécédents médicaux, chirurgicaux, allergiques et familiaux. Il faut s'enquérir de sa pratique sportive, de sa motivation et d'une éventuelle symptomatologie d'effort qui devra conduire à un bilan complémentaire. L'accès à la profondeur devra se faire de façon progressive, en surveillant attentivement la bonne tolérance ventilatoire.

A partir de l'adolescence, un entretien est recommandé à la recherche d'expérimentations de toxique en vue de délivrer un message de prévention ciblée.

La fonction respiratoire d'un enfant de moins de 8 ans ne permet pas la pratique de la plongée subaquatique sans risque.

La mesure du débit expiratoire de pointe est recommandée au premier examen. L'enregistrement d'une boucle débit-volume de l'expiration forcée est recommandé devant tout antécédent ou symptôme évocateur d'asthme. En présence d'antécédents ou d'épisodes pathologiques récurrents, d'autres examens pourront être prescrits par le spécialiste. La prématurité (< 37 SA) doit faire rechercher un avis spécialisé documenté par des épreuves fonctionnelles.

Un électrocardiogramme de repos 12 dérivations est recommandé à partir de 12 ans, au premier examen, et renouvelé tous les trois ans jusqu'à 20 ans.

La fréquence de la pathologie ORL chez l'enfant rend l'interrogatoire et l'examen du pharynx, des oreilles et de la perméabilité tubaire fondamentaux. Devant une immobilité tympanique constatée, il est recommandé de faire pratiquer un tympanogramme. En cas de doute sur un éventuel déficit auditif, celui-ci devra être objectivé par un examen ORL ; un déficit auditif contre-indique l'activité afin de ne pas aggraver le handicap sensoriel.

La fragilité du système ostéo-articulaire de l'enfant est une contre-indication au port de charges lourdes. Il est recommandé de ne pas dépasser 10 % du poids du corps jusqu'à 15 ans, et 20 % de 15 à 18 ans.

L'immaturité pulmonaire, les particularités cardio-vasculaires (prévalence élevée de la persistance d'un FOP), l'avenir des extrémités osseuses commandent de ne pas exposer les enfants et les adolescents à des plongées qui leur feraient courir le risque d'accident de désaturation. La plongée à l'air au-delà de 15 mètres et les plongées successives sont déconseillées jusqu'à l'âge de 15 ans.

Les troubles du comportement feront l'objet d'une évaluation individualisée avec le spécialiste. La plongée ne sera autorisée qu'après stabilisation, dans des conditions d'encadrement particulières.

LA PLONGEE APRES 50 ANS

L'examen médical du plongeur de plus de 50 ans devra s'attarder particulièrement sur l'appareil cardio-vasculaire, l'appareil respiratoire, l'appareil locomoteur et les fonctions sensorielles.

La capacité à produire des efforts en plongée devra

être évaluée. Un ECG de repos 12 dérivations et une épreuve d'effort cardiologique sont recommandés. L'ECG devrait être annuel en cas de facteur de risque associé et l'épreuve d'effort ne sera répétée qu'en présence de signes d'appel.

L'appareil respiratoire fera l'objet au premier examen d'une exploration fonctionnelle par analyse de la courbe débit-volume de l'expiration forcée, complétée au besoin par un examen pléthysmographique et, en fonction des anomalies, par une exploration tomodensitométrique et une exploration fonctionnelle à l'effort.

La décision concernant une éventuelle contre-indication ou limitation de plongée, devra distinguer entre un primo-accédant de plus de 50 ans et un plongeur ancien ayant atteint ou dépassé 50 ans.

HANDICAP ET PLONGEE

L'existence d'un handicap ne peut à elle seule constituer une contre-indication à la pratique des activités subaquatiques. Au contraire, ces dernières sont souvent un excellent rempart contre les effets délétères de la sédentarité ou de l'isolement fréquemment observés chez les personnes en situation de handicap.

Le médecin doit s'assurer en premier lieu de l'absence de contre-indications conformément aux présentes recommandations. Si les capacités fonctionnelles du plongeur lors des activités avec immersion ne semblent, a priori, pas compatibles avec les aptitudes requises par le code du sport ou un cursus fédéral standard, il recommande sur le CACI une évaluation individuelle, en situation, par un encadrant spécialisé qui déterminera si le plongeur doit être orienté vers un cursus spécifique. Cette orientation peut évoluer dans le temps selon les progrès du plongeur ou l'aggravation de ses incapacités.

Cette évaluation de la situation de handicap requiert une double expertise médicale et technique conditionnée par une étroite coopération entre l'encadrant qualifié pour la prise en charge spécialisée des personnes en situation de handicap et le médecin possédant les connaissances nécessaires en médecine, physiologie et pratique des activités subaquatiques (techniques et procédures) et pour le suivi des déficiences et incapacités concernées. À défaut, il doit solliciter l'avis de confrère(s) spécialiste(s) de la discipline.
La consultation médicale doit se dérouler dans des conditions tenant compte des contraintes spécifiques de chaque situation de handicap (accessibilité, aide de vie, communication...) dans le respect du secret médical. L'interrogatoire et l'examen porteront sur l'analyse de la déficience et des pathologies associées.

Les examens complémentaires habituellement prescrits pour les plongeurs valides peuvent être complétés par des investigations complémentaires selon la pathologie concernée.

Pour les blessés médullaires :

- une IRM médullaire est recommandée en l'absence d'examen de référence de moins de 5 ans, à la recherche d'une cavité syringomyélique dont la présence et les caractéristiques peuvent justifier une contre-indication à la plongée en raison d'un risque accru d'aggravation du déficit neurologique par la répétition des manœuvres de Vasalva ;
- les points de vigilance à prendre en compte sont :
  - la fragilité cutanée (escarres, brûlures, dermabrasions...),
  - les troubles urinaires (infections, troubles vésico-sphinctériens...),
  - les troubles de la thermorégulation,
  - les troubles respiratoires (prévention de l'essoufflement),
  - les troubles cardiovasculaires (risque d'hyperréflexie autonome pour les lésions supérieures à T6),
  - les troubles digestifs (constipation, diarrhée, ballonnements, incontinence...),
  - les douleurs chroniques (sus-lésionnelles nociceptives ou sous-lésionnelles neurogènes),
  - la spasticité (la présence d'une pompe à perfusion implantée limite la plongée à 10 m),
  - les troubles musculo-squelettiques (fractures, usure prématurée de l'appareil locomoteur par surutilisation des membres supérieurs...).

La déficience visuelle impose de mettre en place un moyen de communication fiable utilisant un autre canal que visuel.

La déficience auditive profonde devra faire appel à la langue des signes.

Pour les handicaps mentaux, cognitifs et psychiques,

le rôle de l'encadrant est prépondérant : le certificat ne peut présager de l'état de la personne au moment de pratiquer l'activité subaquatique. La pratique repose sur une approche pédagogique adaptée, réévaluée à chaque séance, avec l'entourage familial et éducatif.

A l'issue de l'examen, le médecin transmet au pratiquant une synthèse de son évaluation et en informe son médecin traitant (s'il est différent) et les spécialistes sollicités pour l'expertise ou en charge du suivi du patient. Cette analyse résume les enjeux de la pratique sportive envisagée en listant les éventuels points de vigilance, les différents bénéfices attendus et confirme l'absence de contre-indication.

Des restrictions techniques justifiées par les données de l'examen médical peuvent être précisées sur le CACI et doivent permettre à l'encadrant d'adapter la pratique en tenant compte des difficultés techniques. Les activités de surface devront être privilégiées dans les situations extrêmes et la contre-indication définitive doit rester une exception.

REFERENCES

ANSM. Montélukast (Singulair et génériques) indiqué dans le traitement de l'asthme : l'ANSM rappelle les risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques - Point d'information
24/02/2020. https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Montelukast-Singulair-et-generiques-indique-dans-le-traitement-de-l-asthme-l-ANSM-rappelle-les-risques-de-survenue-d-effets-indesirables-neuropsychiatriques-Point-d-information [consulté le 8/10/2020].

GINA. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention. Updated 2019. Disponible sur www.ginasthma.org [consulté le 3 juin 2019].

Société Européenne de Cardiologie. Systematic Coronary Risk Evaluation: High & Low cardiovascular Risk Charts based on gender, age, total cholesterol, systolic blood pressure and smoking status, with relative risk chart, qualifiers and instructions. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf [décembre 2017]. European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice 2016 Eur J Prev Cardiol. 2016; 23(11): NP1-NP96.

Tableau récapitulatif des examens médicaux recommandés

Quel que soit le cadre de l'examen médical (primo-accédant, renouvellement, reprise après accident ou maladie) la consultation du médecin généraliste comprend un interrogatoire avec administration du questionnaire de santé et un examen clinique complet et détaillé.

	Examens recommandés		**Examens optionnels**	**Observations**
	Primo-accédants	**Renouvellement**		
App. cardio-circulatoire	ECG Bilan biologique à partir de 40 (H) ou 50 (F) ans.	Tous les 3 ans entre 12 et 20 ans puis tous les 5 ans jusqu'à 35 ans et au-delà si indication	Epreuve d'effort pour les sujets à risques. Echocardiographie (sujets symptomatiques ou HTA). Recherche de FOP après ADD neurologique ou cutané.	Pas d'indication de recherche systématique du FOP.
App. respiratoire	EFR ou courbe débit-volume si symptomatologie fonctionnelle au repos ou à l'effort.	En fonction du contexte initial, ou si changement de tolérance à l'activité physique ou survenue d'épisode pathologique.	EFR tous les 5 ans après 40 ans. TDM faible dose sur indication (dépistage primaire). Pléthysmographie et TDMHD si antécédent de pneumothorax.	Pas d'indication de la radiographie thoracique systématique.
ORL	Voix chuchotée en champ libre ou acoumétrie. Romberg sensibilisé.	Si accident / élément pathologique intercurrent.	Tympanométrie si Valsalva < 0. Audiométrie tonale si déficit suspecté.	Pas d'indication de la radiographie systématique des sinus.
App. locomoteur			IRM après accident de désaturation ostéo-articulaire.	
Affections dentaires	Examen endo-buccal par chirurgien dentiste si anomalies.		Radiographie ou TDM panoramique.	
Gynécologie et grossesse				Pas de dépistage systématique de la grossesse.
Gastro-entérologie	Avis spécialisé selon le contexte.			
Neurologie et psychiatrie	EEG si antécédent épileptique.		Recherche de FOP après accident neurologique / cutané de	

			désaturation.	
Dermatologie et allergologie	Avis spécialisé selon le contexte.			
Hématologie			NFS Crase sanguine	En présence d'éléments évocateurs.
Diabète	Glycémie à jeun. HbA1c.	A chaque examen périodique.		Avis du diabétologue indispensable.
Reins et fonction rénale	Créatinine plasmatique et DFG. Protéinurie. Rapport Albuminurie/créatinine urinaire.	A chaque examen périodique.		Sur indications : Diabète – HTA – maladie métabolique – rein unique – âge > 50 ans.
Ophtalmologie	Acuité visuelle en vision de près et de loin.	Autant que de besoin.		
Enfant et adolescent (8 – 18 ans)	DEP. ECG 12 dérivations à partir de 12 ans.	Tous les 3 ans.	Boucle débit-volume si éléments évocateurs d'asthme. Tympanogramme si immobilité tympanique.	
Après 50 ans	ECG 12 dérivations. Epreuve d'effort.	Annuel en cas de facteur de risque associé. En présence de signes d'appel	EFR Radiographies articulaires Tests neurologiques	Recherche des altérations fonctionnelles liées à l'âge et des effets à long terme
Handicap	Evaluation individuelle en situation par encadrant spécialisé.	Autant que de besoin.	Examens de spécialité nécessaires à l'évaluation.	

Le texte complet des recommandations, comportant les rappels réglementaires, physiologiques et pathologiques, l'argumentaire détaillé ainsi que la bibliographie correspondante, et accompagné d'un questionnaire médical spécifique, d'une grille de lecture de l'ECG, et d'une fiche d'information pour les chirurgiens-dentistes est disponible en accès libre sur le site www.medsbhyp.fr.

Remerciements
Le coordinateur du projet (JL Méliet) remercie les membres du groupe de travail et les rédacteurs des recommandations pour le travail accompli, les relecteurs pour leurs remarques constructives et les membres des conseils d'administration de MEDSUBHYP et de la SFMES pour leur soutien constant.

Travail réalisé sur fonds propres de MEDSUBHYP, sans participation financière extérieure.

Groupe de travail et de rédaction des recommandations de bonne pratique

Journée scientifique de MEDSUBHYP

Le 13 novembre 2020 à Besançon

Résumés

Résumés

TUBE DIGESTIF ET OXYGENE : UNE RELATION COMPLEXE

G. PITON. Réanimation médicale, CHRU de Besançon et EA3920, Université de Franche Comté. 25030 Besançon. (France).

L'intestin grêle est un organe tubulaire mesurant environ 5 mètres de long chez l'adulte et qui a une activité métabolique intense, impliquée notamment dans les activités de digestion et d'absorption des nutriments. Les entérocytes sont les principales cellules impliquées dans l'activité d'absorption, et grâce à une structuration en villosités, la surface d'absorption de l'intestin grêle est d'environ 250 m^2. L'oxygène est un élément fondamental au bon fonctionnement des entérocytes. En revanche une carence ou un excès en oxygène semblent être préjudiciables.

Nous analyserons les relations qui existent entre l'intestin et l'oxygène en 4 parties.

Dans un premier temps, nous rappellerons la physiologie du transport de l'oxygène au niveau intestinal. L'apport d'oxygène à l'intestin (DO_2) est déterminé par le débit sanguin régional mésentérique, lui-même dépendant du débit cardiaque, du transport de l'oxygène lié à l'hémoglobine et à l'oxygène dissous. La muqueuse de l'intestin grêle, recouverte de villosités, est la structure intestinale qui consomme le plus d'oxygène (70% du total consommé, la VO_2). Au sein des villosités il existe un gradient d'oxygène décroissant entre la base et le sommet (Al Diery et coll. 2019). Ce gradient d'oxygène expliquant des pressions partielles en oxygène très faibles au sommet des villosités même en situation normale, l'intestin est une structure très sensible aux situations d'hypoxie.

Dans un second temps nous évoquerons les capacités de l'intestin à subir une réduction de l'apport en oxygène. Cette situation dite d'ischémie compensée implique essentiellement un mécanisme d'extraction accrue de l'oxygène (Bracht et coll. 2005). L'extraction est définie comme le rapport VO_2/DO_2. L'extraction d'oxygène qui est en situation normale d'environ 25% peut augmenter à plus de 60% en situation d'hypoxie.

Dans une troisième partie, nous aborderons la situation d'un manque critique d'oxygène dans l'intestin. Cette situation d'ischémie décompensée correspond, en pratique clinique, à la situation de l'ischémie mésentérique aigue. Il semble que l'ischémie décompensée implique une diminution de la DO_2 en dessous d'un certain seuil qui ne soit plus compensable par l'augmentation de l'extraction en oxygène (Pargger et coll. 1997). Une diminution de la DO_2 en dessous de 50%, associée à une hypotension, semble être les facteurs majeurs impliqués dans la survenue d'une ischémie mésentérique aigue.

Dans une quatrième et dernière partie, nous évoquerons la situation opposée qui est l'exposition de l'intestin à des situations d'hyperoxie. Nous distinguerons d'une part le contexte clinique (intestin normal ou intestin ischémique) et les caractéristiques de l'hyperoxie (normobare ou hyperbare, courte ou prolongée). Dans les modèles animaux d'ischémie-reperfusion, l'exposition de l'intestin à une hyperoxie normobare semble limiter la survenue de dommages liés à l'ischémie-reperfusion par rapport aux animaux contrôles (Sukhotnik et coll. 2009). De même, des modèles d'animaux d'ischémie-reperfusion mettent en évidence un effet protecteur de l'OHB lorsqu'elle est appliquée pendant l'ischémie, ou pendant l'ischémie et la reperfusion (Bertoletto et coll. 2008). En revanche, une hyperoxie hyperbare appliquée uniquement pendant la phase de reperfusion semble délétère.

En conclusion, l'intestin est un organe ayant une activité métabolique intense responsable d'une forte consommation d'oxygène en situation physiologique. L'intestin est capable de compenser une baisse de DO_2 en mettant en jeu une extraction accrue de l'oxygène, qui peut être dépassée, menant à l'ischémie mésentérique. Au contraire, l'exposition à une hyperoxie normobare ou hyperbare courte, lorsqu'elle est appliquée pendant la phase d'ischémie, pourrait prévenir la constitution de lésions d'ischémie-reperfusion. Il y a peu de données concernant les effets d'une exposition prolongée de la muqueuse intestinale à l'oxygène.

REFERENCES

Al Diery H, Phillips A, Evennett N, Pandanaboyana S, Gilham M, Windsor JA. The pathogenesis of nonocclusive mesenteric ischemia: implications for research and clinical practice. J Intensive Care Medicine 2019, 34 : 771-81.

Bertoletto PR, Chaves JC, Negrini Fagundes AT, Simoes RS, Oshima CTF, de Jesus Simoes M, Fagundes DJ. Effect of different periods of hyperbaric oxygen on ischemia-reperfusion injury of rat small bowel. Acta Cir Bras 2008, 23 : 11-15.

Bracht H, Takala J, Tenhunen JJ, Brander L, Knuesel R, Merasto-Minkkinen M, Jakob SM. Hepatosplanchnic blood flow control and oxygen extraction are modified by the underlying mechanism of impaired perfusion. Crit Care Med 2005, 33 : 645-653.

Pargger H, Staender S, Studer W, Schellscheidt O, Mihatsch MJ, Scheidegger D, Skarvan K. Occlusive mesenteric ischemia and its effects on jejunal intramucosal pH, mesenteric oxygen consumption and oxygen tensions from surfaces of the jejunum in anesthetized pigs. Intensive Care Med 1997, 23 : 91-99.

Sukhotnik I, Brod V, Lurie M, Rahat MA, Shnizer S, Lahat N, Mogilner JG, Bitterman H. The effect of 100% oxygen on intestinal preservation and recovery following ischemia-reperfusion injury in rats. Critical Care Med 2009, 37 : 1054-1061.

SILDENAFIL, CERVEAU ET PLONGEE FONT ILS BON MENAGE ?

J. BOUTONNAT[1], F. PAYSANT[2]. [1]Anatomie et Cytologie Pathologiques CHU de Grenoble, Université Grenoble Alpes. [2]Médecine Légale, CHU de Grenoble, Université Grenoble Alpes. (France).

CONTEXTE

Nous rapportons ici deux cas d'accidents de plongée fatals survenus en lac pour lesquels une autopsie judiciaire a été réalisée. Chez les deux hommes du sildénafil a été trouvé dans le sang. Ces deux cas nous interpellent quant à la conjonction de la plongée et de l'usage de ce médicament.
D'un point de vue biochimique et pharmacologique le Sildénafil est connu depuis longtemps comme étant un inhibiteur compétitif de la Phospho diestérase 5 présente dans l'ensemble du corps humain. Il est essentiellement connu comme médicament pour les dysfonctions érectiles mais également comme traitement de l'HTAP (Rotella, 2002). La barrière hémato-encéphalique présente une tonicité résultant d'un équilibre entre vasoconstriction et vasodilatation sous influence neuronale en rapport avec l'activité cérébrale (Filosa et col 2016).

DISCUSSION

Chez l'animal d'expérience, le sildénafil a un rôle protecteur du système nerveux central lors d'un accident vasculaire cérébral (Chen et coll 2014), mais il facilite aussi le déclenchement de d'épilepsie pharmaco induite (DeCarvallo et coll 2019) et augmente la durée d'action du NO. D'autre part le sildénafil modifie le comportement animal en le rendant plus agressif (Dadome et coll 2013), Chez l'Homme on a observé des effets

protecteurs lors d'essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer mais aussi des effets indésirables de modifications de l'humeur (Sheng et coll 2017).
Dans le contexte de la plongée, chez des rats pré-traités avec du sildénafil l'accident de décompression est plus sévère et survient plus rapidement (Baltteau et coll 2013).
Chez des humains l'IRM fonctionnelle a permis de mettre en évidence qu'un stress modifie de façon importante les débits de perfusion de certaines zones cérébrales et ceci en fonction du statut génétique (Elbau et coll 2018).
En prenant en compte les données de la littérature nous proposons deux hypothèses pour nos cas cliniques.
Dans le cas de plongée à l'air avec une PpO2 supérieure à 1,6 bar qui majore fortement le risque d 'épilepsie la susceptibilité pourrait être exacerbée par une modification du couplage neuro-vasculaire cérébral comme le sildénafil peut en induire. La susceptibilité à la narcose serait également augmentée du fait des perturbations du couplage neuro-vasculaire.

CONCLUSION

Il n'y a pas dans ces cas d'argument pour mettre en cause un effet direct du sildénafil dans la survenue des accidents, mais nous émettons l'hypothèse qu'il pourrait faciliter des décompensations physiologiques dans certaines circonstances. L'usage de ce médicament lors de plongées récréatives devrait faire l'objet d'une attention particulière.

REFERENCES

Blatteau JE, Brubakk AO, Gempp E, Castagna O, Risso JJ, Vallée N. Sidenafil pre-treatment promotes decompression sickness in rats. PLoS One. 2013, 8 : 8

Chen XM, Wang NN, Zhang TY, Wang F, Wu CF, Yang JY. Neuroprotection by sildenafil: neuronal networks potentiation in acute experimental stroke. CNS Neurosci Ther. 2014, 20 : 40-49.

De Carvalho MAJ, Chaves-Filho A, de Souza AG, de Carvalho Lima CN, de Lima KA[1], Rios Vasconcelos ER, Feitosa ML, Souza Oliveira JV, de Souza DAA, Macedo DS, de Souza FCF, de França Fonteles MM. Proconvulsant effects of sildenafil citrate on pilocarpine-induced seizures: Involvement of cholinergic, nitrergic and pro-oxidant mechanisms. Brain Res Bull. 2019,149 : 60-74.

Dadomo H, Parmigiani S, Nicolini Y, Freschini S, Gioiosa L, Patrelli TS, Palanza P, Volpi R. Repeated and chronic administration of Vardenafil or Sildenafil differentially affects emotional and socio-sexual behavior in mice. Behav Brain Res 2013, 253 : 103-112.

Elbau IG, Brücklmeier B, Uhr M, Arloth J, Czamara D, Spoormaker VI, Czisch M, Stephan KE, Binder EB, Sämann PG. The brain's hemodynamic response function rapidly changes under acute psychosocial stress in association with genetic and endocrine stress response markers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018, 23 : 115

Filosa JA, Morrison HW, Iddings JA, Du W, Kim KJ. Beyond neurovascular coupling, role of astrocytes in the regulation of vascular tone. Neuroscience. 2016, 26 : 96-109.

Rotella DP. Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5: état actuel et applications potentielles. Nat Rev Drug Discov 2002, 1 : 674-682.

Sheng M, Lu H, Liu P, Li Y, Ravi H, Peng SL, Diaz-Arrastia R, Devous MD, Womack KB. Sildenafil Improves Vascular and Metabolic Function in Patients with Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2017; 60 : 1351-1364.

Contact : JBoutonnat@chu-grenoble.fr

TROUBLES DE CONSCIENCE ET TETRAPARESIES AU DECOURS D'UNE PLONGEE SUBAQUATIQUE DE LOISIR. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET PROPOSITIONS.

P-L DUFRESNE, J. MORIN, A. DRUELLE, R. ROFFI, H. LEHOT, J-E. BLATTEAU.
Service de médecine hyperbare et d'expertise plongée (SMHEP), Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne, 83800 Armées, Toulon, (France).

Nous rapportons le cas d'un accident de plongée survenu chez une jeune femme de 19 ans ayant présenté des symptômes neurologiques cérébraux et médullaires au décours d'une plongée de loisir, sans violation de la procédure de décompression. Malgré la prise en charge thérapeutique hyperbare, la patiente garde de très lourdes séquelles à type de tétraparésies. Il s'avère que cet accident est un lié à la présence d'un kyste pulmonaire congénital, découvert de manière fortuite au cours de son hospitalisation. Ce kyste est à l'origine d'un barotraumatisme pulmonaire compliqué d'un aéroembolisme cérébral avec un accident de décompression médullaire associé. Compte-tenu de la sévérité des formes cliniques liées aux accidents barotraumatiques pulmonaires, nous discutons de l'intérêt de la recherche systématique par scanner thoracique, à faible dose et sans injection de produit de contraste, de toute formation aérique pulmonaire en préalable de la pratique de plongée sous-marine professionnelle ou de loisir.

PERTINENCE DE L'IMAGERIE THORACIQUE DANS L'EVALUATION DE L'APTITUDE A LA PRATIQUE DE LA PLONGEE EN 2019.

F. GRILLET. Service de Radiologie – Unité d'imagerie cardio-thoracique, CHRU de Besançon. (France).

RATIONNEL

Du fait de l'évolution des techniques d'imagerie thoracique, notamment de l'essor récent de l'imagerie scannographique à basse dose (low dose) et des avancées dans l'imagerie à très basse dose (ultra low dose), le parenchyme pulmonaire et ses anomalies ne s'explorent plus de la même manière en 2019.
Nous avons mené une revue de la littérature sur les dernières avancées dans le domaine de l'imagerie thoracique, en lien avec les pathologies susceptibles de contre-indiquer la pratique d'une discipline sub-aquatique.

PRINCIPAUX CADRES NOSOLOGIQUES

- Asthme et Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

Les recommandations GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) 2019 et GINA (Global Iniatiave for Asthma) 2019 ne préconisent pas d'imagerie thoracique dans le cadre du diagnostic positif de la BPCO ou de l'asthme.
Dans le cadre de la BPCO, plusieurs sociétés savantes (parmi lesquelles la Société de Pneumologie de Langue Française et la British Thoracic Society) recommandent néanmoins une imagerie dans le bilan initial afin d'évaluer la présence ou non d'autres anomalies parenchymateuses pulmonaires et de dépister la présence d'emphysème. Cette exploration doit se faire au minimum par une radiographie thoracique ; la tomodensitométrie (TDM) thoracique est devenue actuellement l'examen d'imagerie de référence dans cette situation, d'autant plus que les informations apportées par cette dernière ne se limitent pas au diagnostic différentiel de la BPCO.

Plusieurs auteurs se sont intéressés récemment à l'analyse bronchiolaire en imagerie avec des résultats encourageants (Koo et al, Lancet Respir Med 2018 ; Nagatani et al, Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2018) afin d'envisager un diagnostic scanographique de la BPCO.
D'autres travaux se sont penchés sur la détection des asthmes instables à la TDM, thématique très pertinente dans le domaine de la médecine subaquatique (Zhang et al, Eur. J. Radiol 2019 ; Shim et al, J Allergy Clin. Immunol. 2018).

- Formes recouvrantes

La problématique des formes recouvrantes est très fréquente dans la pratique clinique quotidienne et l'évaluation de l'aptitude du patient à la pratique d'une discipline sub-aquatique. Des travaux récents suggèrent des signes scannographiques (morphologiques et en analyse quantitative) permettant de différentier ces deux pathologies (Choi et al, BMJ Resp 2017 ; Chen et al, Respiration 2017 ; Niwa et al, Annals of Allergy, Asthma Immunology 2017).

- Emphysème

Alors que la place de l'imagerie est discutée dans la cadre de la BPCO, elle est pleinement validée dans le cadre de l'emphysème, et la littérature est riche à ce sujet.
La radiographie thoracique a été supplantée dans ce domaine par la TDM, son analyse étant nettement plus sensible et spécifique (Crossley D et al., Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2018, Newell JD. Radiol Clin North AM 2002).
La TDM permet notamment de distinguer l'emphysème centro-lobulaire du para-septal, ce dernier étant plus à risque de pneumothorax spontané (Lyra Rde M. J Bras Pneumol 2016).

- Toxiques

Certains toxiques (principalement marijuana et cocaïne, plus rarement héroïne inhalée) ont des impacts majeurs sur le système respiratoire pouvant avoir des conséquences graves dans le domaine sub-aquatique. Ces drogues sont à l'origine d'anomalies scannographiques bruyantes (anomalies parenchymateuses, emphysème précoce et sévère) souvent discordantes avec celles rencontrées dans le cadre d'un simple tabagisme (Walker PP et al., Chest 2015, R. de Almeida, J Bras Pneumol 2015, Martinasek MP, Respir Care 2016).

- Pathologies pleurales

La problématique du pneumothorax et de son éventuelle récidive a été étudiée dans la littérature spécialisée de la médecine sub-aquatique (Villela MA, Undersea Hyperb Med 2018).
La pertinence de l'imagerie quant au risque de récidive se recoupe avec l'exploration de la pathologie emphysémateuse.

- Pathologies trachéo-bronchiques

Le développement de l'exploration en endoscopie virtuelle via des dispositifs de reconstruction tridimensionnelle en TDM permet l'exploration et la caractérisation de pathologies des voies aériennes proximales (trachéobronchomalacie, sténoses trachéales) - (Khalil et al., Imagerie thoracique de l'adulte et de l'enfant, 2013).

FACILITER L'ACCES AU CENTRE DE MEDECINE HYPERBARE DU CHU DE TOULOUSE : PLACES DE L'INSTITUTION, DES SOIGNANTS, DES PATIENTS ET DE L'ASSOCIATION AMHYPERBARE.

B. RIU POULENC[1-2], M. GENESTAL, Y. RICCI[1], B. FLETCHER[1], S.CARRADE[1] , P.GRIFFOL[3] , J. JAMME[3]. [1]Service de réanimation poyvalente et déchocage, CHU Toulouse. [2]Service de Médecine Hyperbare, CHU Toulouse. [3]Association de patients de médecine hyperbare Amhyperbare Toulouse. (France).

PLACE DE L'INSTITUTION

Au cours des 20 dernières années le CMH de Toulouse, sous l'égide du Pr Genestal a réfléchi à « mieux vivre la médecine hyperbare » pour les patients et les soignants. Les acteurs de cette réflexion ont été l'institution, les médecins et les soignants, avec depuis 2015 l'association des amis du centre hyperbare de Toulouse, AMHYPERBARE. En 2008, l'obsolescence des installations et l'éventuelle remise en cause de cette activité au CHU de Toulouse, a conduit à convaincre les instances, le directeur Général et le président de la CME de la nécessité de cette activité au CHU. En particulier sur deux aspects. L'aspect médico-économique d'une part : la mise en place de l'hôpital de jour a valorisé l'activité OHB et simultanément l'accès des patients venant de loin. D'autre part un aspect scientifique : le Pr Genestal appartenait au groupe d'experts de la HAS qui définissait la place de l'OHB dans a été développé l'hôtel hospitalier pour les patients les plus éloignés du centre. La réinstallation du centre hyperbare dans le nouvel hôpital est alors apparue comme un enjeu majeur et une opportunité : il fallait mettre le service au cœur de l'hôpital. L'architecture, les voies de circulation ont été pensées avec les soignants, en accord avec les recommandations Européennes et en mettant le patient et son confort au centre des discussions.

PLACE DES SOIGNANTS

Le service compte 4 équivalents temps pleins IDE et 2 aides-soignants. En plus de leurs rôles d'IDE hyperbaristes, ils sont « caisson master » (technicien et opérateur) et ont un rôle administratif. Ils possèdent aussi des compétences transversales qui améliorent la prise en charge du patient. Ils ont été IDE de réanimation et sont diplômés du DU de plaies et cicatrisation. L'équipe médicale et paramédicale est formée à l'hypnose que nous utilisons pour les pansements douloureux, l'arrêt du tabac ou la claustrophobie. Parallèlement à cette montée en compétence, les soignants ont souhaité être actifs au sein de l'association de patients afin d'augmenter la dimension humaine de leur exercice professionnel.
L'association des amis du centre de médecine hyperbare de Toulouse : AMHYPERBARE est une association loi 1901 fondée par Monsieur César Juvé le 11 juillet 2015. Créée à l'initiative des patients, elle a pour objectif principal de contribuer à établir autour du patient un environnement d'écoute, d'aide et d'empathie afin de minimiser le plus possible les contraintes pratiques et l'anxiété que peut générer le traitement hyperbare. L'association veut ainsi faciliter l'accueil des nouveaux patients dans un esprit de convivialité et de soutien moral, faire connaitre la médecine hyperbare par la voix des usagers et contribuer au rapprochement des divers centres de médecine hyperbare. La présidente actuelle de l'association est Madame Jackie Jamme et Monsieur Philippe Griffol apporte le témoignage du traitement hyperbare pour un patient en activité professionnelle.

PATHOLOGIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES ET APTITUDE A LA PLONGEE ACTUALITES DE L'ASTHME ET DE LA BPCO EN 2020

C. BARNIG. Service de Pneumologie, oncologie thoracique et allergologie respiratoire. CHRU de Besançon, 25000 Besançon. (France).

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique courante des voies aériennes. En France, la prévalence de l'asthme chez l'adulte est de 6% et il est probable que la prévalence de l'asthme chez les plongeurs soit proche de celle dans la population générale. Bien que la maladie asthmatique engendre un risque accru de bronchospasme et de barotraumatisme pulmonaire pendant la plongée, de nombreux asthmatiques plongent dans le cadre du loisir sans déclarer leur maladie. Les données actuelles semblent néanmoins rassurantes quant à la relative innocuité de la plongée chez le sujet asthmatique léger. Il est ainsi admis en plongée de loisir qu'un asthmatique ayant une maladie légère pouvant être maitrisé avec un traitement de palier 1 ou 2 de l'ancien GINA n'est plus inapte à la plongée.

Cependant, tous les patients peuvent connaitre des exacerbations de leur asthme, y compris ceux avec un asthme léger. Dans ce sens, le nouveau GINA datant de 2019 ne recommande plus le traitement au moyen de beta2 agonistes à courte durée d'action (BDCA) utilisés seuls comme traitement dans les asthmes légers. Il est maintenant proposé que tous les adultes et les adolescents souffrant d'asthme léger reçoivent une association fixe contenant du formotérol et un corticostéroïde inhalé (CSI) à faible dose pour soulager leurs symptômes, ceci dans le but de réduire le risque d'exacerbation grave.

L'asthme étant par définition une maladie variable, la plupart des asthmatiques sont asymptomatiques lors des consultations. L'anamnèse à la recherche de symptômes et d'exacerbations dans les mois précédents et de leur facteur déclenchant est la pierre angulaire dans la décision d'autoriser la plongée à l'asthmatique. En effet, un contrôle parfait des symptômes d'asthme sur une longue période, témoignant d'une bonne stabilité de la maladie, doit être exigé. Les explorations fonctionnelles respiratoires par pléthysmographie avec épreuve systématique de bronchodilatation doivent être normales. L'éducation thérapeutique doit être proposée avec une sensibilisation particulière du patient asthmatique aux risques inhérents à la plongée lors d'un épisode d'exacerbation. Un suivi avec évaluation régulière de la fonction respiratoire reste toujours indiqué.

En ce qui concerne la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), son trouble ventilatoire obstructif fixe irréversible est habituellement une contre-indication à la plongée. D'un point de vue théorique, le risque d'accident de plongée parait en effet plus grand que pour l'asthme, du fait de l'obstruction bronchique permanente avec piégeage aérique et risque de rupture de bulles en cas d'emphysème associé. Néanmoins, le principal facteur de risque de la BPCO est le tabagisme et, au vu du nombre de fumeurs parmi les plongeurs, il est vraisemblable que de nombreuses personnes atteintes de BPCO plongent régulièrement. Ainsi certaines sociétés ne contre-indiquent pas d'emblée les anciens stade 1 et 2 GOLD.

Comme les lésions d'emphysème peuvent être asymptomatiques et non détectables à leur stade précoce par les explorations fonctionnelles respiratoires, une recherche systématique par tomodensitométrie (TDM) thoracique peut être discutée avant décision de l'aptitude médicale à la plongée chez le fumeur âgé de plus de 35 ans avec ou sans bronchite chronique. La même réflexion peut être faite chez le sujet jeune, consommateur régulier de cannabis, chez lequel l'apparition de blebs et de bulles d'emphysème n'est pas rare avant 35 ans.

E-mail: cbarnig@chu-besancon.fr

CE QUE LA PLONGEE CHANGE A LA PHYSIOLOGIE VENTILATOIRE

O. CASTAGNA. -Équipe résidente de recherche subaquatique opérationnelle (ERRSO), Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), BP 600, F-83800 Toulon cedex 09. (France).

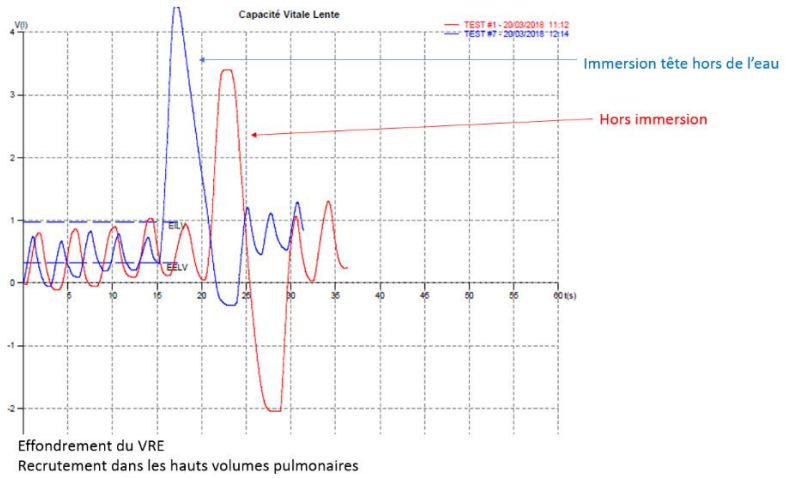
En plongée sous-marine, les contraintes environnementales appliquées au système ventilatoire sont fortes (pression hydrostatique, résistance des appareils respiratoires etc…). L'organisme du plongeur doit donc mettre en place des mécanismes d'adaptation, qui touchent non seulement l'appareil pulmonaire mais aussi l'appareil cardiaque. L'importance et l'ampleur de ces adaptations sont souvent sous-estimées. Puisque les sollicitations cardiopulmonaires sont importantes en plongée, la moindre défaillance de leur part peut avoir des conséquences funestes.

Les contraintes ventilatoires induites par l'immersion ne doivent pas être seulement désignées comme des « gènes inconfortables ».

Les résistances dynamiques agissent sur les débits ventilatoires. L'augmentation de la profondeur d'immersion s'accompagne d'une augmentation de la pression du gaz inhalé et donc de la densité de celui-ci. Plus un gaz est dense, plus son régime d'écoulement est turbulent donc plus la résistance à l'écoulement des gaz sera grande. L'augmentation de la profondeur d'immersion s'accompagne donc d'une augmentation des résistances ventilatoires dans les voies aériennes du plongeur mais aussi dans son appareil respiratoire. En conséquence, les débits expiratoires sont significativement diminués au point lors d'une plongée à l'air par 60 m de profondeur, la fonction ventilatoire d'un sujet sain correspond à celle d'un sujet asthmatique ou d'un patient BPCO.

Les résistances statiques agissent, quant à elles, sur les volumes pulmonaires. La densité de l'eau et son incompressibilité expliquent les modifications physiologiques qui apparaissent dès l'entrée dans l'eau. En immersion la pression hydrostatique appliquée sur la peau cause une restriction du lit vasculaire compliant. En retour, le volume sanguin thoracique augmente et diminue la compliance parenchymateuse pulmonaire tandis que les pressions dans la circulation pulmonaire sont augmentées (poumon congestif). En conséquence, la simple respiration calme « tête hors de l'eau » réduite de manière drastique la compliance pulmonaire et s'accompagne d'une baisse de 50% du volume de réserve expiratoire (VRE) et de 10% de la capacité vitale (CV). Ce phénomène est maximal dès l'immersion et n'augmente pas avec la profondeur puisque l'appareillage respiratoire équilibre la pression dans les voies aériennes avec la pression hydrostatique ambiante et limite ainsi la distension de la circulation pulmonaire.

En conséquence, d'une part la mobilisation ventilatoire du parenchyme pulmonaire congestif requiert un effort plus grand qu'à terre (au sec). D'autre part la pression hydrostatique agit comme une restriction à l'expansion des parois thoracique et abdominale, ce qui augmente le travail inspiratoire. Cet effort peut être encore majoré par un écart de pression transthoracique (selon la position relative de l'appareillage respiratoire et du thorax du plongeur). Le vêtement élastique et le sanglage de l'équipement peuvent aussi augmenter l'effort inspiratoire.

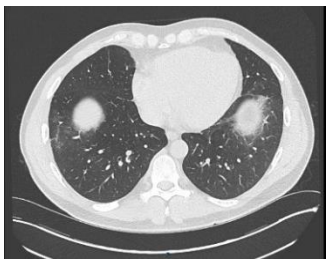


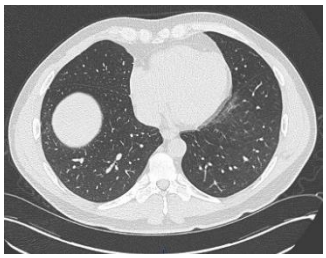
DEVENIR A 6 MOIS DES PATIENTS INFECTES PAR LE SARS-COV2 HOSPITALISES (HORS REA). L'EXEMPLE DU GHI LE RAINCY-MONTFERMEIL (SEINE SAINT DENIS)

J. PIQUET[1], C. CARVALLO[1] J. OBERT[1], A. HERVE[1], P. KHAFAGY[2], C. MAURER[1].
[1]Service de pneumologie, GHI LRM ; [2]Service de radiologie, GHI LRM. (France).

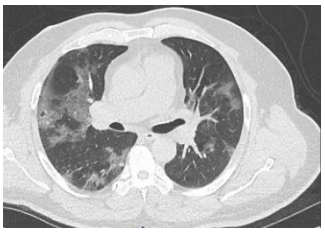
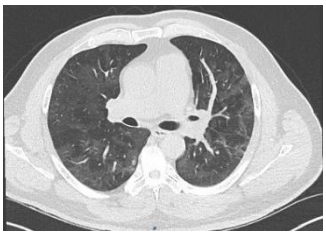
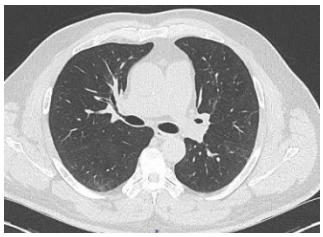
Depuis décembre 2019, la Chine puis le reste du Monde sont touchés par le développement rapide d'une nouvelle infection par coronavirus, le SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome corona virus 2). La maladie causée par ce coronavirus (COVID-19), dont la transmission se fait par voie aérienne via des gouttelettes, est potentiellement responsable d'un syndrome respiratoire sévère mais également d'une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès.
L'atteinte pulmonaire suggère l'apparition de lésions pouvant entrainer des séquelles chez les patients hospitalisés pour des formes sévères en Unité Conventionnelle (UC) mais surtout en Unité de Soins Intensifs (USI) ou en Réanimation (R).
L'étude prospective observationnelle multicentrique Suivi post-hospitalisation pour **I**nfection **S**évère **COVID**-19 (**SISCOVID)** promue par le CPHG (Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux) a pour objectif d'évaluer la prévalence des séquelles pulmonaires à distance, radiologiques ou fonctionnelles, chez les malades atteints d'une pneumonie virale à SARS-CoV-2 hospitalisés du 1er mars au 30 juin 2020 dans les centres participants. Les patients présentant déjà des séquelles pulmonaires ou une maladie pulmonaire fibrosante préexistantes sont exclus de l'étude de même que ceux qui à 3 mois n'ont pas de dyspnée d'effort résiduelle ni d'infiltrats pulmonaires persistants à la radiographie thoracique de contrôle à 1 mois, une SaO2 > 94% et une auscultation pulmonaire normale.
Six mois après l'hospitalisation, sont effectués une Tomodensitométrie thoracique-Basse Dose (TDM), une Exploration Fonctionnelle Respiratoire statique, une Gazométrie artérielle en Air Ambiant au repos ou sous Oxygène, et un Test de Marche de 6 minutes en Air Ambiant ou sous Oxygène. A date, 14 centres ont inclus 329 patients et l'analyse des données est en cours.
Au GHI Le Raincy-Montfermeil (Seine Saint Denis), centre participant à l'étude SISCOVID, 454 patients ont été hospitalisés du 1er mars au 30 juin 2020 dont 61 en réanimation. Parmi les 336 patients hospitalisés en secteur de médecine exclusivement, tous atteints d'une pneumopathie COVID 19, 23 patients ont été inclus et ont bénéficié d'un suivi conforme au protocole jusqu'à 6 mois. En termes d'imagerie et selon les descriptions publiées, la pneumopathie COVID 19 se manifeste par des images en verre dépoli et/ou des condensations multifocales à prédominance périphérique et au niveau des lobes inférieurs, lors d'une présentation typique. La tendance à la consolidation des images en verre dépoli est fréquemment observée. Dans notre centre, l'évolution des images TDM se fait vers une résolution quasi complète chez tous les malades de l'étude.

mars 2020


juillet 2020


octobre 2020

<u>Exemple chez le patient 1 :</u> chez ce patient malgré une atteinte initiale sévère évoluant rapidement vers la consolidation, à 6 mois, il ne persiste que quelques minimes images réticulaires.

mars 2020 juillet 2020 octobre 2020

Exemple chez le patient 2 : chez ce patient, les images initiales se limitent à un verre dépoli étendu, qui regresse partiellement à 3 mois. De minimes images sont toujours observées à 6 mois mais sans aucun retentissement clinique ou fonctionnel.

Données fonctionnelles à 6 mois
(1ère ligne : moyenne ; 2ème ligne : extrêmes ; TM6 : distance parcourue en 6 min)

TM6	SpO2 repos	SpO2 TM6	VEMS (%pred)	DLCO (% pred)
549 m	96%	94%	100%	**74%**
456 - 710	93 - 99	92 - 98	65- 130	**56 - 91**

En conclusion, ces données préliminaires, recueillies à 6 mois, sont en faveur d'une résolution complète de la pneumopathie COVID 19 chez les patients hospitalisés en secteur de médecine, y compris si l'atteinte initiale est sévère. On observe des images TDM résiduelles sans lésions évoquant une fibrose pulmonaire ni conséquences cliniques observables. Les données fonctionnelles respiratoires sont quasi normales à 6 mois chez ces patients sans antécédents respiratoires connus en dehors d'une baisse modérée mais significative de la DLCO dont l'interprétation n'est pas univoque (séquelles vasculaires, cicatrisation très lente de la barrière alvéolo-capillaire avec des lésions infra-radiologiques ?). Pour évaluer la capacité des patients à reprendre une activité sportive, il importe de tenir compte également de l'atteinte cardiaque, d'une éventuelle embolie pulmonaire associée, du déconditionnement musculaire périphérique, des autres atteintes, neurologiques notament au niveau du tronc cérébral, ce qui pourrait avoir comme conséquence des anomalies de la régulation de la ventilation.

REFERENCES

Danzi GB et coll. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association ? European Heart J 2020, 41 : 1858.

Grillet F et coll. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. Radiology 2020; 296:E186–E188.

Huang C et coll. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020, 395 : 497 – 506.

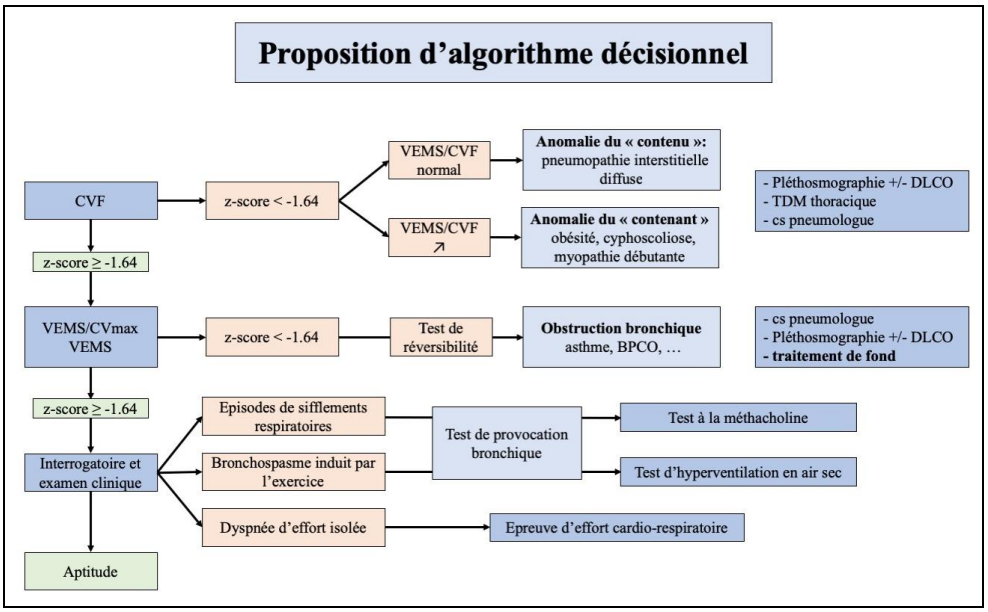
WangY et coll. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. Radiology 2020, 296 : E55-E64.

Wiersinga WJ et coll. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020, 324 :782-793.

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES – LESQUELLES CHOISIR, QUE DECELER OU QUANTIFIER POUR L'APTITUDE FONCTIONNELLE À LA PLONGEE ?

J. REGNARD[1], T. SOUMAGNE[2]. [1]UFR Santé de Besançon, Université de Franche Comté, [2]Réanimation médicale, CHRU de Besançon, Besançon. (France).

Les explorations fonctionnelles qualifient et quantifient divers aspects de la ventilation et des échanges gazeux qui peuvent être impactés par l'immersion, l'augmentation de densité gazeuse, l'équipement de plongée. Guidée par l'anamnèse clinique, la symptomatologie -notamment à l'effort- et par les objectifs déclarés d'activités en plongée, l'approche fonctionnelle repose d'abord sur la spirométrie par réalisation de la courbe débit-volume de l'expiration forcée. L'analyse de cette épreuve correctement réalisée fournit de nombreux renseignements : CV, VEMS et débits expirés maximaux, morphologie parfois évocatrice de trouble ventilatoire obstructif (TVO) ou d'altération parenchymateuse pulmonaire ou pariétale thoracique… Au besoin, la pléthysmographie corporelle complète la mesure des volumes pulmonaires (VR, rapport VR/CPT), permet la mesure des résistances ventilatoires… La mesure du transfert pulmonaire du monoxyde de carbone (TLCO) apprécie globalement les échanges gazeux alvéolo-capillaires. L'interprétation des résultats numériques de ces explorations doit recourir aux nouvelles équations de la GLI qui permettent de définir une valeur de référence, une valeur seuil (limite inférieure ou limite supérieure de la normale) et un z-score qui tiennent compte de l'âge, du sexe, de la taille et, pour certaines grandeurs d'EFR, de l'ethnie.
En cas de valeur anormale à la spirométrie ou en cas de symptômes ou antécédents respiratoires significatifs, des explorations fonctionnelles respiratoires complémentaires pourront être proposées comme une épreuve de réversibilité de l'obstruction, voire une épreuve de provocation de la réactivité bronchique (cerner un asthme, une BPCO…). L'exploration fonctionnelle à l'exercice avec analyse de la réponse cardio pulmonaire (EFX) révèle d'autres seuils de tolérance ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, VD/VT, distension dynamique, capacité métabolique aérobie, degré d'adaptation des réponses ventilatoire et cardio-circulatoire à l'augmentation de puissance de l'exercice…). Les limites fonctionnelles décelées lors de l'EFX effectuée en laboratoire orientent vers les limitations attendues du fait des contraintes imposées par les activités de plongée.



REFERENCES

Aguilaniu B, Wallaert B. De l'interprétation de l'exploration fonctionnelle d'exercice à la décision médicale. Rev Mal Respir. 2013, 30: 498-515.

MEDSUBHYP – SFMES. Recommandations de bonne pratique pour le suivi médical des pratiquants d'activités subaquatiques sportives et de loisir. Octobre 2020. En ligne sur <www.medsubhyp.fr> .

Quanjer PH[a], Stanojevic S, Cole TJ, et coll. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012, 40: 1324-1343.

Raherison C et coll. Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) (Texte long)]. Rev Mal Respir. 2016, 33: 279-325.

MISSION « CAPSULE » UNDER THE POLE : EVALUATION DES EFFETS PHYSIOLOGIQUES D'UN SEJOUR DE 3 JOURS A 20M SOUS HELIOX.

F. GUERRERO, E. DUGRENOT, J. HUGON, E. GOUIN, C. BALESTRA, E. L'HER, B. GARDETTE, J-E. BLATTEAU

L'objectif général du programme « Capsule » était de tester la faisabilité d'un « habitat sous-marin simple et léger, relativement autonome et peu encombrant, destiné à accueillir des équipes de plongeurs pour des missions dédiées à la connaissance du milieu sous-marin pendant plusieurs jours ». Dans ce cadre, le suivi des paramètres physiologiques avait pour objectif d'étudier l'adaptation des plongeurs aux conditions associées au séjour dans la Capsule.

9 plongeurs (8 hommes et 1 femme) ont séjourné pendant 72h dans l'habitat sous-marin par équipes de 3, et respiré un mélange héliox (400 mbar O_2) à la profondeur de 20m. Durant le séjour, ils ont effectué 2 sorties quotidiennes de 30 min en moyenne à la profondeur maximale de 35 m, avec recycleur (PO_2 = 1,3 bar). Les fonctions pulmonaire (spirométrie) et cardiovasculaire (variabilité cardiaque), ainsi que la fatigue (Fréquence critique de fusion de Flicker, questionnaire d'humeur PANAS) ont été évaluées avant, pendant et jusqu'à 24h après le séjour. La microcirculation cutanée (Débitmétrie laser doppler), les mouvements d'eau (masse corporelle, hématocrite, bio-impédancemétrie) ont été évalués avant et après le séjour. Une mesure de bulles circulantes a été réalisée à la sortie du séjour.

A l'issue de la première série de saturations, les plongeurs ont présenté des grades de bulles compris entre 0 et 2 sur l'échelle de Spencer. Une ANOVA pour mesures répétées montre que la sPO_2 est significativement augmentée pendant le séjour et 2h après la sortie. A l'exception d'une augmentation significative du DEM25-75 au 2ème jour de saturation, les principales variables spirométriques (CVF, VEMS, VEMS/CVF, Débit de pointe) ne sont pas modifiées. La fréquence cardiaque est significativement plus élevée à la sortie et jusqu'à 24h après le séjour, en rapport avec une augmentation de l'activité sympathique. La réactivité vasomotrice endothélium-indépendante est diminuée 2h après la sortie mais revient à la normale dans les 24h. La fréquence critique de fusion est augmentée au 3ème jour de saturation, alors que les affects positifs prédominent systématiquement dans les réponses au PANAS. Enfin, la masse corporelle est diminuée de 1,2 kg en moyenne à la sortie du séjour mais revient à la normale dans les 24h.

En conclusion, les plongeurs supportent bien le séjour en saturation dans la Capsule. Les mesures de bulles indiquent que la décompression a été bien supportée. De même, les marqueurs pulmonaires et de la fatigue restent bons, et la perte d'eau est modérée et transitoire. Au niveau cardiovasculaire, seule la tachycardie, conséquence de l'augmentation de l'activité sympathique post-séjour indique un déconditionnement modéré mais qui perdure 24h après la sortie de saturation.

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

MANUSCRIT:
Le manuscrit soumis pour publication sera adressé, à l'Editeur du Bulletin (Dr JC ROSTAIN - Physiopathologie et Action Thérapeutique des Gaz Sous Pression - UPRES - EA 3280 - Faculté de Médecine Nord - 13344 Marseille Cedex 15 –), avec les tableaux, figures, annexes et résumés (total de 10 pages maximum, sauf accord préalable) de préférence par courriel à jean-claude.rostain@univ-amu.fr
Le texte sera écrit en français, en Times New Roman 12, simple interligne, texte justifié, début de paragraphe sans retrait, saut d'une ligne entre chaque paragraphe. Les pages seront numérotées dès la page de titre (pagination automatique Word). Les titres seront précédés et suivis d'un saut de ligne. Pas de ponctuation en fin de titre.
Eviter les caractères italiques, les soulignements et les notes de bas de page. Seules les abréviations internationales connues peuvent être utilisées. En ce qui concerne les signes peu courants, il faudra signaler leur justification, entre parenthèses, la première fois qu'ils apparaîtront dans le texte.
Un bref résumé de l'article en français et en anglais avec un titre en anglais, sera joint au manuscrit (150 mots ou 1000 caractères espaces compris pour chacun des résumés).
Chaque manuscrit devra comporter :
- les noms exacts et les prénoms des auteurs, ainsi que leurs adresses complètes avec l'e-mail du premier auteur
- le nom et l'adresse de l'hôpital, du centre ou de l'institut où a été réalisé le travail.
- le titre et le résumé en anglais, l'introduction, les matériels et méthode, les résultats, la discussion, les références et le résumé en français.

REFERENCES:
Les citations dans le texte se feront entre parenthèses de la façon suivante :
- 1 auteur : (Bennett 1975)
- 2 auteurs : (Rostain et Naquet 1974)
- 3 auteurs et plus : (Brauer et coll. 1974)

Les références bibliographiques seront présentées par ordre alphabétique :
- pour un mémoire : 1/ le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms ; 2/ le titre intégral du mémoire dans la langue originale ; 3/ le nom du journal (abrégé selon les normes internationales) ; 4/ l'année de parution ; 5/ le tome ; 6/ la première et la dernière page
- pour un livre : 1/ le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms ; 2/ le titre de l'ouvrage ; 3/ le numéro d'édition à partir de la seconde édition ; 4/ le nom de la maison d'édition ; 5/ la ville ; 6/ l'année de parution ; 7 / le nombre de pages
- pour un article dans un livre : 1/ le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms ; 2/ le titre intégral de l'article ; 3/ le nom de l'éditeur ; 4/ le titre de l'ouvrage ; 5/ le numéro d'édition à partir de la seconde édition ; 6/ le nom de la maison d'édition ; 7/ la ville ; 8/ l'année de parution ; 9/ le nombre de pages

Exemples
REVUE :
Rostain JC, Gardette B, Naquet R. Effects of exponential compression curves with nitrogen injection in man. J Appl Physiol 1987, 63 : 421-425.
LIVRE :
Jannasch HW, Marquis RE, Zimmerman AM, (eds). Current perspectives in High Pressure Biology. Academic Press, London. 1987, 341 p.
ARTICLE DANS UN LIVRE :
Rostain JC, Lemaire C, Naquet R. Deep diving, neurological problems. *In* : P. Dejours, (ed). Comparative physiology of environmental adaptations. Karger, Basel. 1987, p 38-47.

ILLUSTRATIONS:
Ne fournir que des photographies sur papier, des figures et schémas aux dimensions prévues pour la publication ou des reproductions de bonne qualité sur ordinateur. Envoyer les figures au format JPEG.
Tenir compte du degré de réduction avant de fixer la dimension des lettres figurant sur le dessin.
Les schémas et illustrations seront numérotés en chiffres arabes. Les tableaux seront notés en chiffres romains. En ce qui concerne la radiologie, ne fournir que d'excellents tirages sur papier.
Dactylographier sur une feuille à part les légendes des figures. Légendes et figures sont a envoyés séparées du texte.

Bulletin de médecine subaquatique et hyperbare.
2020, 30, numéro 1

SOMMAIRE

Intérêt potentiel des neuroglobines dans le traitement de l'intoxication au monoxyde de carbone.
S Lefèvre, D Jacobs, J Poussard, M Coulange. 01 - 08

Recommandations de bonne pratique pour le suivi medical des pratiquants d'activites subaquatiques sportives ou de loisir
Groupe de travail et de rédaction des recommandations de bonne pratique. 09 - 19

Résumés Journée Scientifique MEDSUBHYP, Besançon 2020 21 – 35.

Pronto Offset, 22 Chem. St Jean du Désert, 13005 Marseille