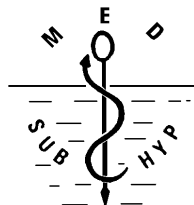


ISSN 1248 - 2846

**BULLETIN de
MEDECINE
SUBAQUATIQUE
et HYPERBARE**

2011. Tome 21. Numéro 2.

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



REVUE SEMESTRIELLE

Date de publication : décembre 2011

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)

Dr. Ph. CAVENEL (1988-1991)

Pr. A. APPAIX (1972-1976)

Dr. J.C. ROSTAIN (1991-1994)

Dr. R. RISPE (1976-1979)

Pr. F. WATTEL (1994-1997)

Dr. B. BROUSSOLLE (1979-1982)

Pr J.M. SAINTY (1997-2000)

Pr. J. CORRIOL (1982-1985)

Dr J.L. MELIET (2000-2003)

Pr. Ph. OHRESSER (1985-1988)

BUREAU DE LA SOCIETE EN 2011

Président: MATHIEU, D.

Administrateurs : BARTHET, M.C.

Vice Présidents : BARTHELEMY, A.

BERGMANN, E.

GENESTAL, M.

BLATTEAU, E.

Secrétaire général : DELAFOSSE, B.

GRANDJEAN, B

Secrétaire adjoint : COULANGE, M.

PONTIER J.M.

Trésorier : LOUGE, P.

REGNARD, J.

Trésorier adjoint : HUGON, M.

RISSE, J.J.

SOUDAY, V.

.
. .
.

Secrétariat: Dr. B. Delafosse, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03

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 -), soit en triple exemplaires, y compris les tableaux, figures, annexes et résumés (total de 9 pages maximum, sauf accord préalable) et enregistré sur une disquette au format Word (.doc) pour PC, soit de préférence adressé par courriel à jean-claude.rostain@univmed.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 de 1 à 9 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 et les soulignements. 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.

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 à envoyer séparées du texte.

SOMMAIRE

- HEMOPTYSIES DANS UN CONTEXTE D'APNEES A FAIBLE PROFONDEUR.
CAS CLINIQUES ET DISCUSSION.
A DRUELLE, E GEMPP, P. LOUGE, JE BLATTEAU. 27 – 31.
- ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES ET ACCIDENT DE DECOMPRESSION: EFFET
PROTECTEUR DU CLOPIDOGREL SUR LES MECANISMES D'AGREGATION INDUIT PAR LE
PHENOMENE BULLAIRE.
JM PONTIER. 33 – 47.
- PRATIQUE DE LA PLONGEE SOUS-MARINE DE LOISIR EN SCAPHANDRE AUTONOME PAR
LES PATIENTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES VALVULAIRES CARDIAQUES :
RECOMMANDATIONS POUR LA FFESSM.
G PHAN, B BROUANT, G FINET, R KRAFFT, V LAFAY, F ROCHE, B. GRANDJEAN. 49 – 59.
- LA FICHE D'EVACUATION DU PLONGEUR MEDSUBHYP-FFESSM : QUEL AVENIR?
M COULANGE, A DESPLANTES, P CONSTANTIN, J. SAWIRESS, B BARBERON, J BESSEREAU,
M VERGNE, A DE CHERMONT, JPAUFFRAY, A BARTHELEMY. 51 – 56.

BULLETIN de MEDECINE SUBAQUATIQUE et HYPERBARE
2011. Tome 21, numéro 2.

Dépôt légal : 7 avril 2011

ISSN 1248 - 2846

Responsable de la rédaction
B. Delafosse,

Directeur de la publication
J.C. Rostain

Imprimeur
Pronto Offset, 22 Chem. St Jean du Desert, 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 : décembre 2011

HEMOPTYSIES DANS UN CONTEXTE D'APNEES A FAIBLE PROFONDEUR. CAS CLINIQUES ET DISCUSSION.

A. DRUELLE¹, E. GEMPP², P. LOUGE², J.E BLATTEAU³. ¹Service médical, 13^{ème} Régiment de Dragons Parachutiste. Quartier Maréchal-Lyautey 57260 Dieuze. ²Service de Médecine Hyperbare et Expertise Plongée (SMHEP), Hôpital d'Instruction des Armées Ste Anne, BP20545, 83041 Toulon cedex 9. ³Equipe Résidente de Recherche Subaquatique Opérationnelle (ERRSO) de l'Institut de Recherche Biomédicale des armées, BP20545, 83041 Toulon cedex 9. (France)

ABSTRACT

Haemoptysis after breath-hold diving in shallow depth. Clinical cases and discussion. A Druelle, E Gempp, P. Louge, JE Blatteau. Bull. Medsubhyp. 2011, 21, 2: 27 - 31. We report four cases of young healthy military divers who presented haemoptysis after breath-hold diving in shallow water. Diagnosis of pulmonary barotrauma was retained for one of them, whereas the three others cases were suggestive of diving-related related pulmonary oedema. All these divers were engaged in an important military fitness training program involving emotional stress and recurrent high intensity physical exercises. We discussed these cases and the pathophysiologic mechanisms that would contribute to provoke a diving-related related pulmonary oedema.

DESCRIPTION DES CAS CLINIQUES

Nous rapportons 4 cas d'expectorations hémoptoïques survenues au décours d'une plongée en apnée chez des plongeurs militaires en formation à l'école de plongée de la Marine Nationale entre mars 2008 et mars 2009. Ces observations ont fait l'objet d'une analyse rétrospective des conditions de plongée, des antécédents personnels des plongeurs accidentés ainsi que des données cliniques et paracliniques.

Cas n°1

Il s'agit d'un homme de 28 ans, sans antécédent médical notable, plongeur expérimenté dans le milieu civil (niveau 2 fédéral, totalisant 150 plongées qui a présenté une hémoptysie au décours d'une plongée en scaphandre autonome à 15 mètres de profondeur, durant 36 minutes.

A la sortie de l'eau, il a été victime d'une salve de toux isolée suivie deux heures après l'émersion, de crachats hémoptoïques. L'interrogatoire met en évidence la possibilité d'un blocage expiratoire au cours de la remontée en portant un poids immergé depuis le fond. L'examen clinique reste dans les limites de la normale, de même que les divers paramètres hémodynamiques et respiratoires. Il est

autorisé à poursuivre sa formation, sans consigne particulière si ce n'est de consulter en cas de récurrence.

Le lendemain, lors d'une séance de natation en piscine associée à quelques exercices d'apnées peu profondes, il présente à nouveau une expectoration hémoptoïque. L'examen reste strictement normal mais devant cette récurrence, un scanner thoracique est réalisé objectivant des signes d'alvéolite hémorragique des sommets pulmonaires prédominant à droite.

Le diagnostic retenu est celui d'un barotraumatisme pulmonaire par surpression (remontée en blockpnée). Ce jeune stagiaire arrête donc sa formation et sera revu à un mois avec un contrôle radiologique.

Cas n°2

Le 2^{ème} patient est un homme de 28 ans, sans expérience de la plongée qui a présenté des crachats hémoptoïques à l'issue d'une plongée en scaphandre autonome. Il s'agissait d'une première plongée en bouteille, ressentie comme non stressante par le patient ; la plongée a été écourtée par l'instructeur devant les difficultés ressenties par l'élève plongeur : sensation de brûlures des deux champs pulmonaires au bout de 10 minutes d'immersion à 9 mètres, avec une dyspnée

modérée, une toux importante notamment lors de la remontée et des céphalées frontales. La remontée s'est effectuée sans panique, et de façon contrôlée. En surface, le patient était oppressé, toussait et expectore quelques crachats sanglants, alors que les brûlures pulmonaires s'amenuisent, et que persiste la céphalée frontale.

L'interrogatoire laisse apparaître une notion de récurrence, avec la veille, au décours de séances d'« apnées-test », la survenue de crachats hémoptoïques isolés, non signalés par l'intéressé.

L'examen retrouve des constantes hémodynamiques normales ; l'auscultation pulmonaire met en évidence quelques râles crépitants fins aux deux bases. Le reste de l'examen est sans particularités. Le scanner thoracique est aussitôt réalisé et retrouve des opacités micronodulaires hémorragiques bilatérales avec des images en aspect de verre dépoli, compatibles avec le diagnostic d'œdème pulmonaire d'immersion.

La séance de plongée avait été précédée par une séance de footing de 20 minutes, suivie d'une séance de natation en piscine de 20 minutes, sans problème particulier.

L'arrêt de la formation est prononcé devant ce tableau d'œdème pulmonaire d'immersion.

Cas n°3

Le cas n°3 est un homme de 20 ans, élève en formation au cours plongeur hélicoptère, ayant suivi une formation préalable de plongeur de bord, totalisant 40 plongées. Lors d'une séance de palmage suivie d'une série de 4 apnées à 6 mètres avec durées croissantes, l'intéressé a présenté une expectoration saumonée isolée à l'émersion, immédiatement après la dernière apnée. L'examen réalisé en urgence retrouve un patient conscient, non polypnéique, et met en évidence des crépitants au niveau de la base pulmonaire à droite. La saturation pulsée en oxygène est de 87% en air ambiant, la tension artérielle est à 100/60 mm Hg, le pouls à 100 bpm.

Le patient est évacué vers l'hôpital sous oxygénothérapie normobare, afin de réaliser un scanner thoracique ; ce dernier objective des signes bilatéraux d'alvéolite hémorragique. Devant le tableau clinique présenté et le bilan d'imagerie, le diagnostic de « squeeze pulmonaire » est retenu.

L'élève a dû arrêter sa formation, et sera revu à un mois avec un bilan de la fonction respiratoire.

Cas n°4

Le dernier cas clinique décrit concerne un homme de 23 ans, élève plongeur hélicoptère, totalisant 50 plongées. A l'issue d'une plongée ayant duré 16 minutes, à une profondeur maximale de 11 mètres, le patient a présenté des crachats hémoptoïques 5 minutes après l'émersion. Cette plongée était précédée d'une séance de palmage de 300 mètres puis de quelques apnées.

L'examen clinique reste dans les limites de la normale. Une radiographie du thorax est pratiquée et ne mettra en évidence aucune anomalie particulière.

Devant ce tableau clinique associé à des apnées répétitives, le diagnostic de « squeeze pulmonaire » est retenu.

La formation est arrêtée, et l'élève sera revu un mois après.

SYNTHESE ET RESULTATS

Il s'agit de 4 cas d'hémoptysie survenant au décours de plongée sous-marine, recueillis sur une année scolaire à l'Ecole de plongée de la Marine nationale. La fréquence de ce symptôme étant toujours du même ordre d'une année sur l'autre, on peut estimer un taux d'incidence de l'ordre de un cas pour 7000 ± 500 plongées par an dans le cadre de la formation plongeur de bord et plongeur d'hélicoptère.

Les 4 cas recueillis ont concerné 4 hommes, stagiaires en formation, âgés de 20 à 29 ans.

Du fait d'une sélection professionnelle pointue, aucun patient ne présentait d'antécédent notable.

La profondeur des plongées en cause variait de 6 à 15 mètres. La durée de la plongée allait de 10 à 37 minutes.

La température de l'eau était de 19°C pour trois plongeurs, et de 11°C pour le quatrième.

Pour l'ensemble des plongeurs, l'interrogatoire a mis en évidence soit un stress, soit une notion d'effort physique avant ou pendant la plongée.

Tous les plongeurs ont présenté des crachats hémoptoïques, dont la survenue s'échelonnait de la sortie de l'eau jusqu'à 2 heures après. Deux stagiaires ont été victimes d'une récurrence de cette symptomatologie dans des conditions semblables.

L'examen clinique s'est révélé strictement normal chez 2 plongeurs ; les 2 autres accidentés ont présenté soit une anomalie auscultatoire, soit une désaturation franche à l'oxymétrie de pouls.

Hémoptysie en apnée

Un scanner thoracique a été réalisé chez trois des accidentés et a mis en évidence des anomalies pulmonaires ; le quatrième accidenté a eu une radio thoracique qui s'est révélée normale. L'évolution a été spontanément favorable après une mise au repos et un traitement par oxygénothérapie normobare.

Tableau 1 : caractéristiques des patients et des plongées réalisées.

Cas	Age/ expérience	Paramètres de la plongée	Facteurs de risque
1	28 ans 150 plongées	Monobloc gonflé à l'air 37 min, 15 m	Eau à 19°C Plongée avec effort au fond Notion de blocage expiratoire
1 bis	28 ans 150 plongées	Apnées peu profondes	Eau à 19°C Apnées réalisées 24h après le 1 ^{er} épisode
2	29 ans 1 plongée	Monobloc gonflé à l'air 13 min, 9m	Eau à 11°C Activités physiques avant la plongée Séances d'apnée la veille
3	20 ans 40 plongées	4 apnées à 6 m en 10 min.	Eau à 19°C Palmage avant apnée Stress (épreuve de rattrapage)
4	23 ans 50 plongées	5 apnées à 11 m en 16 min.	Eau à 19°C Palmage avant apnée Veille : plongée avec effort

Tableau 2 : données cliniques et paracliniques.

Cas	Symptômes	Bilan clinique	Imagerie	Diagnostic posé
1	Salves de toux isolées ; hémoptysie 2 h après émersion	Examen normal	Non réalisée	Barotraumatisme pulmonaire
1 bis	Hémoptysie 10 minutes après émersion	Examen normal	TDM : alvéolite sommet droit, notion d'effraction alvéolaire, hémorragies interstitielles	Barotraumatisme pulmonaire
2	Brûlures des 2 champs pulmonaires, dyspnée modérée, toux et caillots sanguins pendant et après la remontée, céphalées frontales	Crépitations fins à l'auscultation des bases	TDM : opacités micronodulaires hémorragiques, aspect en verre dépoli des 2 bases	Œdème pulmonaire d'immersion
3	Hémoptysie dès la sortie de l'eau	TA : 10/6 Pouls : 100 bpm SaO ₂ : 87% en AA	Alvéolites hémorragiques	Œdème pulmonaire d'immersion
4	Hémoptysie 5 minutes après émersion	Examen normal	Radiographie pulmonaire normale	Œdème pulmonaire d'immersion

DISCUSSION

Il existe un grand nombre de point commun entre ces 4 observations, tant sur le plan de la symptomatologie que du contexte environnemental avec notamment la notion d'effort physique, de stress psychologique et la réalisation de séances d'apnées.

La première observation a été considérée comme étant liée à un barotraumatisme pulmonaire lors d'une plongée à l'air comprimé. Le plongeur réalisait en effet une plongée d'exercice ayant pour objectif de maintenir son immersion puis de remonter en surface avec une « olive » plombée de plusieurs kilos, il décrit une sensation de blocage expiratoire lors de cette remontée avec effort. Par ailleurs le scanner thoracique objective une alvéolite des sommets pulmonaires prédominant à droite avec hémorragies interstitielles (Figure 1). Cet aspect n'est pas spécifique d'un barotraumatisme pulmonaire, mais l'atteinte à prédominance unilatérale avec une image d'effraction alvéolaire est en faveur du barotraumatisme.

L'observation n°2 évoque avant tout un œdème d'immersion dans un contexte de plongée autonome à faible profondeur. On ne retient pas la notion de blocage expiratoire, ce qui permet d'éliminer raisonnablement un barotraumatisme pulmonaire. En revanche, le plongeur rapporte qu'il avait déjà présenté quelques crachats sanguinolents (non signalés) au décours d'une séance d'apnées répétitives réalisée la veille. Les phénomènes de fragilisation alvéolaire ont probablement été initiés par cette séance d'apnée et confirmés le lendemain lors d'une plongée autonome. Le scanner thoracique confirme le diagnostic d'œdème d'immersion avec un aspect d'alvéolite hémorragique diffuse et bilatérale prédominant aux bases.

Enfin, les cas 3 et 4 sont liés à la pratique des séances d'apnées répétitives précédées d'une séance d'exercice physique avec palmage en surface, le scanner du cas n°3 objective des petits signes d'alvéolite hémorragique au niveau des deux champs pulmonaires prédominant aux bases (Figure 2). Dans ce contexte d'apnées répétitives, les notions d'hypoxie et de barotraumatisme pulmonaire par dépression *ou lung squeeze* peuvent être évoquées comme facteurs principaux dans la survenue d'un œdème pulmonaire d'immersion. Il est intéressant de constater que ces

œdèmes d'immersion sont apparus au décours de séances d'apnée par faible profondeur.

Les candidats plongeurs des trois armées doivent subir une formation spécifique à l'école de plongée de la Marine nationale, basée à Saint-Mandrier, près de Toulon. Durant leur formation, les élèves suivent des cours de préparation physique, d'apnées et de plongées en scaphandre autonome. La validation de leur apprentissage se fait tout au long de cette formation en réussissant les épreuves imposées par leurs instructeurs. L'ensemble des stagiaires a été particulièrement sélectionné, au point de vue physique mais aussi et surtout médical, dans le but d'acquérir une spécificité militaire qui demande un engagement majeur. Le contexte particulier de cet apprentissage à la plongée militaire doit faire évoquer d'autres facteurs pouvant être impliqués dans la genèse de l'œdème pulmonaire d'immersion comme la notion d'effort physique (séances de natation en surface avec tuba), la notion d'anxiété et de stress émotionnel.

En conclusion, en présence de crachats hémoptoïques au décours d'une plongée, l'interrogatoire doit rechercher la notion de blocage expiratoire lors de la remontée, évocateur d'un barotraumatisme pulmonaire. Le cas échéant, il convient d'investiguer l'ensemble des facteurs susceptibles d'être impliqués dans la survenue d'un œdème pulmonaire d'immersion. Le scanner thoracique sans injection de produit de contraste est indispensable pour le diagnostic positif et différentiel. La physiopathogénie de l'œdème pulmonaire d'immersion chez l'apnéiste est multifactorielle, la figure 3 en résume les principaux mécanismes. Certains facteurs comme l'immersion, l'hypoxie et le *squeeze* pulmonaire sont prépondérants dans la genèse de cette pathologie ; la notion de froid, de stress émotionnel et d'effort physique ne sont pas à négliger.

REFERENCES

- Garbella E, Catapano G, Pratali L, Pingitore A. Pulmonary edema in healthy subjects in extreme conditions. *Pulm Med*. 2011;2011: 275857. Epub 2011 Jun 22.
- Hopkins SR, Garg J, Bolar DS, Balouch J, Levin DL. Pulmonary blood flow heterogeneity during hypoxia and

Hémoptysie en apnée

- high-altitude pulmonary edema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(1):83-87.
- Kiyan E, Aktas S, Toklu A. Hemoptysis provoked by voluntary diaphragmatic contractions in breath-hold divers. *Chest* 2001; 120: 2098-100.
- Koehle M, Lepansky M, McKenzie D. Pulmonary edema of immersion. *Sports Med* 2005: 183-190.
- Liner M, Andersson J. Pulmonary edema after competitive breath hold diving. *J Appl Physiol* 2008; 104: 986-990.
- Marabotti C, Scalzini A, Cialoni D, Passera M, Ripoli A, L'abbate A, Bedini R. Effects of depth and chest volume on cardiac function during breath-hold diving. *Eur J Appl Physiol* 2009 Jul: 683-689.
- West J. Pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2483-2489.
- Wilmshurst PT. Pulmonary oedema induced by emotional stress, by sexual intercourse, and by exertion in a cold environment in people without evidence of heart disease. *Heart*. 2004 Jul;90(7):806-807.

RESUME

Hémoptysies dans un contexte d'apnées à faible profondeur. Cas cliniques et discussion. A Druelle, E Gempp, P. Louge, JE Blatteau. *Bull. Medsubhyp*. 2011, 21, 2: 27 – 31. Nous rapportons le cas de 4 plongeurs militaires, jeunes et en bonne santé, qui ont présenté des hémoptysies au décours de plongées en apnée par faible profondeur. Le diagnostic de barotraumatisme pulmonaire a été retenu pour l'un d'entre eux, tandis que les trois cas étaient en faveur d'un œdème pulmonaire d'immersion. Tous ces plongeurs bénéficiaient d'un programme d'entraînement physique intensif avec la notion de stress émotionnel et d'exercices physiques répétés. Nous discutons de ces 4 cas, ainsi que des mécanismes physiopathologiques qui peuvent contribuer à la genèse de l'œdème pulmonaire d'immersion.

Druelle et coll.

*

* *

ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES ET ACCIDENT DE DECOMPRESSION CHEZ LE RAT: EFFET PROTECTEUR DU CLOPIDOGREL SUR LES MECANISMES D'AGREGATION INDUIT PAR LE PHENOMENE BULLAIRE.

J-M PONTIER. Ecole de Plongée de la Marine Nationale. BP 311. 83800 Toulon Armées, (France).

ABSTRACT

Pharmacological intervention against bubble-induced platelet aggregation in a rat model of decompression sickness. JM Pontier. Bull. Medsubhyp 2011, 21 (2) : 33 – 47.

Introduction: Decompression sickness (DCS) with alterations in coagulation system and formation of platelet thrombi occurs when a subject is subjected to a reduction in environmental pressure. Blood platelet consumption after decompression is clearly linked to bubble formation in humans and offers an index for evaluating DCS severity in animal models. Previous studies highlighted a predominant involvement of platelet activation and thrombin generation in bubble-induced platelet aggregation (BIPA). We examined the effect of acetylsalicylic acid (ASA), heparin (Hep) and clopidogrel (Clo), a specific adenosine di-phosphate (ADP)-receptor antagonist in a rat model of decompression sickness.

Methods: Male Sprague-Dawley rats (n=208) were randomly assigned to one experimental group treated before the hyperbaric exposure and decompression protocol either with ASA (3x100 mg/kg/day, n=30), clopidogrel (50 mg/kg/day, n=60), heparin (500 IU/kg, n=30) or to untreated group (n=49). Rats were first compressed to 1000 kPa (90 msw) for 45 min then decompressed to surface in 38 min. In a control experiment, rats were treated with ASA (n=13), Clo (n=13), or Hep (n=13), and maintained at atmospheric pressure for an equivalent period of time. Onset of DCS symptoms and death were recorded during a 60-min observation period after surfacing. DCS evaluation included pulmonary and neurological signs. Blood samples for platelet count (PC) were taken 30 min before hyperbaric exposure and 30 min after surfacing.

Results: Clopidogrel reduces the DCS mortality risk (mortality rate: 3/60 with Clo, 15/30 with ASA, 21/30 with Hep and 35/49 in the untreated group) and DCS severity (neurological DCS incidence: 6/60 with Clo, 6/30 with ASA, 5/30 with Hep, and 12/49 in the untreated group). Clopidogrel reduced fall in platelet count and bubble-induced platelet aggregation (-4,5% with Clo, -19,5% with ASA, -19,9% with Hep and -29,6% in untreated group).

Discussion: ASA, which inhibits the thromboxane A2 pathway and Hep, which inhibits thrombin generation have no protective effect on DCS incidence. Clopidogrel, a specific ADP-receptor antagonist, reduces post-decompression platelet consumption. These results point to the predominant involvement of the ADP release in bubble-induced platelet aggregation but cannot differentiate definitively between bubble-induced vessel wall injury and bubble-blood component interactions in DCS.

Keywords: platelet activation, bubble formation, decompression sickness

INTRODUCTION

Le séjour en ambiance hyperbare entraîne une saturation des tissus en gaz diluants (azote, hélium). La phase de décompression expose au risque de survenue d'un accident de décompression (ADD). Ce risque est étroitement lié à la production de bulles circulantes dans le réseau vasculaire (Nishi 1990) bien que ces dernières soient souvent observées lors de décompressions non pathogènes. L'obstruction mécanique des vaisseaux constitue le primum movens de l'accident bullaire initial mais d'autres mécanismes interviennent dans la pathogénie de ce type d'accident. Des études ont montré le rôle important des éléments figurés du sang et plus particulièrement des plaquettes sanguines. Dès 1961, des travaux décrivent la présence d'amas plaquettaires et de phénomènes thrombotiques

accompagnant une vasoconstriction et une stase circulatoire qui aboutit à l'anoxie tissulaire et évolue vers un état proche d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (Laborit et coll. 1961). Cette cascade biochimique constitue ce que l'on appelle la maladie de décompression qui accompagne, entretient et complique l'accident bullaire initial (Hallenbeck et coll. 1973). Parmi ces mécanismes, l'activation et l'agrégation des plaquettes sanguines sont à l'origine de troubles de la coagulation (Olszanski et coll. 1990) et d'un état thrombotique majorant les troubles hématologiques et rhéologiques rencontrés dans cette pathologie (Moon et coll. 1992).

Dans l'hémostase physiologique, l'interaction des plaquettes sanguines avec les composants de la paroi vasculaire joue un rôle primordial afin d'assurer l'intégrité des vaisseaux de la microcirculation. Une lésion de la paroi vasculaire

entraîne sa contraction, la modification des conditions hémodynamiques et rhéologiques locales, et surtout l'exposition de la matrice extracellulaire. Si la cellule endothéliale au repos constitue une surface thrombo-résistante, le sous-endothélium, riche en collagène, est thrombogène. Sous l'effet des forces hémodynamiques et en présence de facteur Von Willebrand, les plaquettes vont adhérer au sous-endothélium. L'activation plaquettaire peut être secondaire à l'interaction avec des agents circulants (épinéphrine, thrombine, sérotonine, thromboxane A₂, ADP) par l'intermédiaire de récepteurs plaquettaires spécifiques. Elle conduit au changement de conformation et à un influx calcique intra-plaquettaire. Parallèlement, le système de la coagulation est activé. La lésion de la cellule endothéliale libère du facteur tissulaire, qui en présence de facteur VII, initie la coagulation et la génération rapide de thrombine. Les plaquettes, activées par le sous-endothélium auquel elles adhèrent et par la formation locale de thrombine, vont sécréter le contenu de leurs granules et stimuler la voie de l'acide arachidonique. L'adénosine diphosphate (ADP) sécrétée et le thromboxane A₂ formé vont entraîner l'agrégation des plaquettes par l'intermédiaire de leurs récepteurs, le complexe glycoprotéique GPIIb/IIIa, et en présence de fibrinogène. Il s'en suit la formation d'un clou plaquettaire qui va obstruer la brèche vasculaire. Dans certaines situations pathologiques, ces mécanismes peuvent être activés de façon désordonnée et intervenir dans la mise en jeu d'un état thrombotique.

Si la formation de bulles circulantes dans le réseau vasculaire semble étroitement liée à une augmentation du risque de survenue d'un ADD, les éléments figurés du sang et plus particulièrement les plaquettes sanguines gardent une place importante dans la pathogénie de ce type d'accident de plongée. Il existe une relation étroite entre l'importance du phénomène bullaire, l'agrégation plaquettaire et la sévérité de l'ADD. Le degré de consommation des plaquettes constitue un indice de sévérité de la décompression chez l'homme en l'absence de signe d'ADD (Pontier et coll. 2008) et un indice de sévérité de l'ADD dans un modèle expérimental chez le rat (Pontier et coll. 2009). Si l'accident bullaire initial est à l'origine d'une obstruction mécanique des vaisseaux, l'activation des plaquettes sanguines est à l'origine d'un état thrombotique qui va jouer un rôle déterminant dans l'entretien et l'aggravation

des troubles hématologiques et rhéologiques locaux puis secondairement à distance. Il semble que le mécanisme initial d'activation soit lié aux interactions entre les bulles circulantes et les plaquettes sanguines et caractérisé par l'élévation plasmatique du PF₄, marqueur de l'activation plaquettaire (Pontier et coll. 2010). Cette activation plaquettaire pourrait s'accompagner de la sécrétion d'agonistes plaquettaires tels que l'adénosine di-phosphate (ADP) ou le thromboxane A₂ (TXA₂). Secondairement, les interactions entre agrégats bullo-plaquettaires et endothélium vasculaire serait à l'origine de génération de thrombine, un autre agoniste, caractérisée par l'élévation du sGPV et du complexe TAT (Pontier et coll. 2010).

Le concept d'une inhibition des fonctions plaquettaires pour prévenir un état thrombotique est récent. Les hématologistes savent depuis la fin des années 60 qu'une anomalie quantitative (observée dans les thrombopénies) ou qualitative (observée dans les thrombopathies constitutionnelles ou acquises) des plaquettes peut être à l'origine d'un trouble de l'hémostase responsable d'hémorragies. Ils font alors très tôt le pari qu'une thrombose (artérielle ou veineuse) pourrait finalement n'être qu'une hémostase inappropriée au mauvais endroit. En ce début des années 70, il s'agit bien d'hypothèses car les éléments scientifiques font défaut: les plaquettes sont les parents pauvres de l'hémostase toute tournée sur la biochimie de la coagulation. En fait, à cette époque, les connaissances sur les plaquettes sont très parcellaires et les outils technologiques manquent. Il faudra plus de 10 ans pour élucider les mécanismes des interactions plaquettes-paroi vasculaire (adhésion), plaquettes-plaquettes (agrégation) et décrypter progressivement les mécanismes moléculaires: i) celui de l'adhésion avec la découverte du complexe glycoprotéique Ib (ultérieurement complété par les glycoprotéines IX et V) récepteur du facteur Willebrand lié à la paroi vasculaire lésée, ii) celui de l'agrégation avec le complexe glycoprotéique IIb/IIIa récepteur du fibrinogène formant des ponts entre les plaquettes. En pratique, les voies d'activation plaquettaire s'avèrent être multiples: adénosine diphosphate (ADP), thrombine, thromboxane A₂ (dérivé éicosanoïde de l'acide arachidonique) et bien d'autres agonistes. Ainsi, au début des années 80, de nombreux éléments sont désormais réunis pour faire de la plaquette un acteur cellulaire dans l'évènement thrombotique. Les plaquettes

circulent sous forme inactive dans les conditions physiologiques et leur activation permet la formation du clou plaquettaire. En situation pathologique, l'activation de la coagulation sur la surface plaquettaire permet le développement et l'organisation du thrombus qui aboutit à la thrombose et à l'embolisation distale dans la microcirculation. Les étapes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire sont résumées dans la figure 1.

Des rats, mâles, Sprague-Dawley (n=209) (Charles River, France), avec un poids moyen de 379 ± 53 g ont été utilisés pour cette étude selon les règles éthiques en vigueur et le respect des conventions concernant l'expérimentation animale (EU directive 87/848). Les animaux étaient placés dans des cages individuelles au sein d'une animalerie à la température contrôlée ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) avec des cycles de 12 heures simulant le jour et la nuit. Durant toute l'expérimentation, les animaux

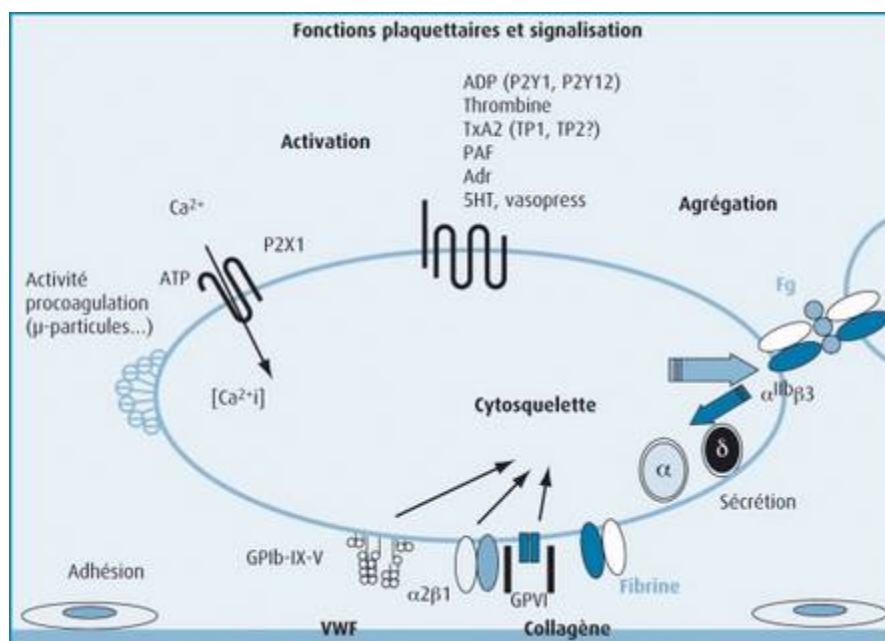


Fig.1. Mécanismes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire

Les antiagrégants plaquettaire inhibent la participation plaquettaire lors de processus de thrombose artérielle. Il en existe actuellement 2 grandes classes en pratique courante : les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) et les thiéno-pyridines, respectivement représentés par l'aspirine et le clopidogrel. Les antagonistes des glycoprotéines IIb/IIIa de la membrane plaquettaire représentent une troisième classe à usage parentéral strict.

MATERIELS ET METHODES

Population étudiée

pouvaient s'alimenter et s'hydrater ad libitum.

Protocole expérimental

A partir des résultats obtenus avec notre modèle animal d'ADD (Pontier et coll.2008), les animaux étaient répartis en trois groupes de façon randomisée : le premier groupe recevait un traitement avant l'exposition hyperbare et la décompression (groupe C/DC, n=120), le second groupe recevait un traitement avant une exposition à la pression atmosphérique sans décompression (groupe non C/DC, n=39) et le troisième groupe qui ne recevait aucun traitement avant l'exposition (groupe contrôle, n=49). Dans les deux premiers groupes (C/DC et non C/DC), les animaux recevaient de l'acide acétyl-salicylique (ASA avec

n=30 et n=13 respectivement), du clopidogrel (CLOP avec n=60 et n=13 respectivement) ou de l'héparine (HPR avec n=30 et n=13 respectivement). ASA et clopidogrel étaient dissout dans du sérum salé isotonique et administrés ensuite par gavage. ASA (Amilly, France) était administré en une prise quotidienne (100 mg/kg) durant les 2 jours précédant l'exposition. Le clopidogrel (Plavix®, Laboratoire Sanofi, Toulouse, France) était administré en une prise quotidienne (50 mg/kg) durant les 3 jours précédant l'exposition. L'héparine (Calciparine®, Laboratoire Sanofi, Gentilly, France) était administrée par voie sous-cutanée 3 heures avant l'exposition à la dose de 500 UI/kg. Dans le groupe contrôle, les animaux recevaient le placebo consistant à l'administration orale d'une dose de sérum salé isotonique et l'injection par voie sous-cutanée d'une dose identique.

Les rats étaient numérotés, identifiés puis pesés 30 minutes avant et immédiatement après l'exposition. Ils étaient ensuite placés par groupe de 5 à 6 animaux dans une cage compartimentée disposée à l'intérieur d'une enceinte hyperbare (200 litres), au sec. Ils conservaient la possibilité de se mouvoir librement à l'intérieur de la cage. Durant toute l'exposition, ils étaient observés par un hublot et au moyen d'une caméra vidéo. La mise en pression s'effectuait à la vitesse de 100 kPa/min (10 mètres/min) jusqu'à la profondeur équivalente de 1000 kPa (90 mètres) pour une durée de séjour à la pression maximale de 45 min. Les animaux étaient ensuite décompressés à la vitesse de 100 kPa/min jusqu'à la profondeur équivalente de 200 kPa (10 mètres) avec un premier palier de 5 minutes à cette pression puis un second palier de 5 min à 160 kPa (6 mètres) et enfin un palier de 10 minutes à 130 kPa (3 mètres). Entre les paliers la vitesse de décompression était de 10 kPa/min (1 mètre/min) [Fig.2]. Le dioxyde de carbone et la vapeur d'eau produits par les animaux étaient respectivement captés par des réserves de chaux sodée (taux de dioxyde de carbone inférieur à 300 ppm) et de silicagel (taux d'humidité entre 40 et 60%). La température de l'air était maintenue à 25°C. A la fin de la phase de décompression, les rats étaient placés dans des cages individuelles séparées puis observés durant une période de 60 minutes. La présence de signes et leur délai d'apparition étaient enregistrés par deux observateurs entraînés. La classification

retenue était STADE 1 pour l'absence de signes d'ADD, STADE 2 pour une forme neurologique d'ADD avec présence de signes déficitaires de localisation, STADE 3 pour une forme pulmonaire d'ADD avec présence de signes ventilatoires et enfin STADE 4 pour les animaux dont le décès survenait durant le séjour au pallier et avant la fin de la décompression. La mort était jugée lorsque cessaient les mouvements ventilatoires spontanés de l'animal. Les signes neurologiques d'ADD incluaient des difficultés à marcher, des paralysies franches de l'un des 4 segments avant et/ou arrière.

Dans le groupe non C/DC, les animaux étaient placés à l'intérieur de l'enceinte hyperbare. Ils étaient maintenus à la pression atmosphérique (1 atm) durant une période de temps équivalente.

Prélèvement de sang et numération formule sanguine

Pour la numération des plaquettes sanguines, des prélèvements de 20 µl de sang étaient effectués au moyen d'une incision à l'extrémité de la queue de chaque animal. Cette méthode permet de réaliser de prélèvements répétés dans le temps. Le sang était collecté à l'intérieur d'un tube Ependorf et fixé au moyen d'une solution EDTA (12 mM). Les prélèvements étaient réalisés 30 min avant et 30 minutes après exposition pour chaque animal dans les deux groupes. La mesure du nombre des plaquettes sanguines était réalisée à partir d'un automate (Animal Blood Counter, société Scilvet, France).

A la fin des 60 minutes de la période d'observation, les animaux des deux groupes étaient anesthésiés avec de l'halothane (5% avec de l'oxygène, Halothane, Belamont) puis une injection létale de pentobarbital (400mg/kg, i.p., Sanofi Santé Animal) était réalisée.

Analyse statistique

Chaque animal était son propre contrôle avant et après exposition. La moyenne et l'écart-type ont été utilisés pour présenter les résultats. Le logiciel Sigmasat 3.0 software program (SPSS inc., Chicago, Illinois) a été utilisé pour l'analyse statistique de distributions des variables étudiées. Compte-tenu du faible effectif de la population étudiée, nous avons opté pour l'utilisation de tests non paramétriques. Le test de Wilcoxon pour série

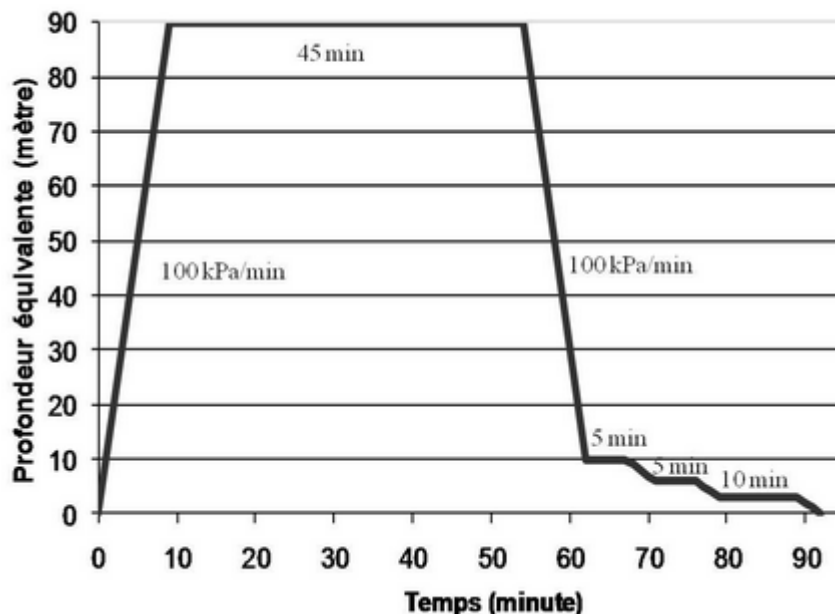


Fig.2. Profil de plongée expérimentale en enceinte hyperbare. Vitesse de mise en pression de 100 kPa/min jusqu'à la profondeur équivalente de 1000 kPa, durée de séjour sur le fond de 45 min. Vitesse de décompression de 100 kPa/min jusqu'à la profondeur de 100 kPa puis de 10 kPa/min jusqu'à la surface. Temps total de la décompression: 38 min.

appariée et le test de Mann Whitney pour la comparaison entre groupe expérimental et contrôle ont été utilisés. La valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

RESULTATS

Concernant le nombre d'ADD ainsi que la sévérité des formes rencontrées, les résultats ne montrent pas de différence significative entre le groupe

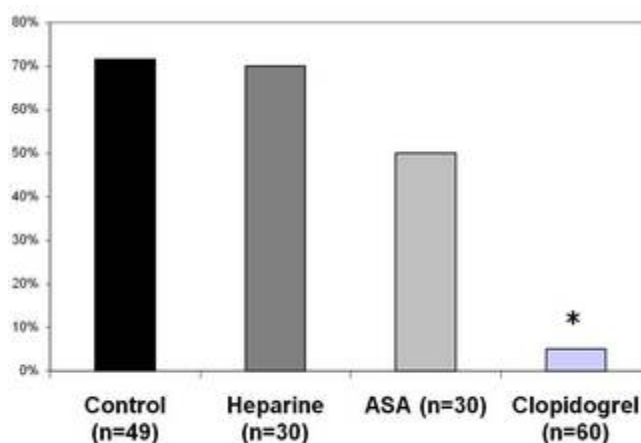


Fig.3. Pourcentage des formes pulmonaires d'accident de décompression ayant entraîné le décès de l'animal durant la période d'observation.* $p < 0.01$

contrôle, le groupe d'animaux ayant reçu l'ASA et celui l'héparine (**Tableau 1**). La forme sévères d'ADD associant une symptomatologie pulmonaire et le décès précoce des animaux survient chez 35 animaux sur 49 (72%) des rats dans le groupe contrôle, chez 21 sur 30 (70%) dans le groupe ayant reçu l'héparine, chez 15 sur 30 (50%) dans le groupe ayant reçu de l'ASA et chez 3 animaux sur 60 (5%) dans le groupe ayant reçu le clopidogrel avec une différence significative entre ce dernier groupe et les trois autres ($p < 0.01$) (Fig. 3). Les formes neurologiques d'ADD sans décès des animaux durant la période d'observation survient chez 12 animaux sur 49 (24%) dans le

groupe contrôle, chez 5 sur 30 (17%) dans le groupe des animaux ayant reçu l'héparine, chez 6 sur 30 (20%) dans le groupe ayant reçu l'ASA et 6 sur 60 (10%) dans le groupe ayant reçu le clopidogrel avec une différence significative entre le dernier groupe et les trois autres ($p < 0.01$) (Fig.4). Finalement dans le groupe ayant reçu le clopidogrel, 48 animaux sur 60 (85%) ne présentent pas de signe d'ADD et seulement 2 sur 49 (4%) dans le groupe contrôle, 4 sur 30 (13%) dans le groupe ayant reçu l'héparine et 9 sur 30 (30%) dans le groupe ayant reçu l'ASA avec une différence significative entre le groupe CLOPI et les trois autres groupes ($p < 0.001$) (Fig.4).

Nombre (%)	Contrôle	Groupe Heparine	Groupe ASA	Groupe Clopidogrel
Formes d'ADD pulmonaires	35 (72 %)	21 (70 %)	15 (50 %)	3 (5 %)
Formes d'ADD neurologiques	12 (24 %)	5 (17 %)	6 (20 %)	9 (15 %)
Absence de signe d'ADD	2 (4 %)	4 (13 %)	9 (30 %)	48 (80 %)
Total	49 (100 %)	30 (100 %)	30 (100 %)	60 (100 %)

Tableau 1: Nombre d'ADD et sévérité des formes rencontrées

En revanche dans le groupe expérimental C/DC, la diminution du nombre des plaquettes entre les valeurs mesurées avant et après exposition est significativement plus basse dans le groupe des animaux ayant reçu le clopidogrel en comparaison avec celles mesurées dans le groupe ayant reçu l'héparine, l'ASA ou dans le groupe contrôle des animaux sans traitement (respectivement -4.5%, -19.9%, -19.5% et -29.6%, $p < 0.05$) (Fig.5). Si l'on s'intéresse à présent à la sévérité des formes d'ADD chez les animaux du groupe C/DC, la valeur moyenne de la diminution du nombre des

plaquettes sanguines est significativement diminuée dans le groupe des animaux ayant reçu le clopidogrel en comparaison avec les autres groupes et le contrôle pour les formes pulmonaires sévères d'ADD ($34.8\% \pm 14.4$ dans le groupe clopidogrel *vs* $55.8\% \pm 22.4$ dans le groupe contrôle, $p < 0.01$) et pour les formes neurologiques d'ADD ($25.2\% \pm 8.1$ dans le groupe clopidogrel *vs* $38.2\% \pm 26.5$ dans le groupe contrôle, $p < 0.05$). Pour les animaux qui ne présentent pas de signe d'ADD, les résultats ne montrent pas de différence significative entre les valeurs de diminution du

Effet protecteur du Clopidogrel dans les ADD

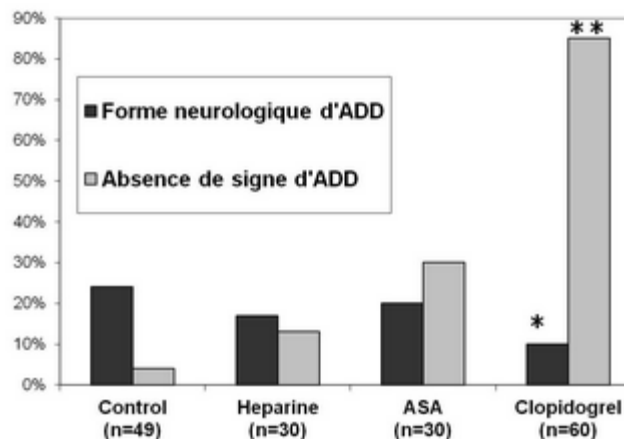


Fig.4. Pourcentage des formes neurologiques d'accident de décompression n'ayant pas entraîné de décès (en noir) et pourcentage des animaux n'ayant présenté aucun signe évocateur d'un accident de décompression (en gris) durant la période d'observation. * $p < 0.01$ et ** $p < 0.001$

nombre des plaquettes sanguines ($17.8\% \pm 23.1$ dans le groupe clopidogrel vs $21.4\% \pm 30.1$ dans le groupe contrôle; Mann-Whitney, $p=0.08$) [Fig.6].

plaquettaire concerne la voie de l'acide arachidonique avec l'activation de la phospholipase A2. L'acide arachidonique est alors secondairement transformée en prostaglandine G2 (PGI2) et H2 (PGH2) par la cyclo-oxygénase 1 plaquettaire, puis en thromboxane A2 (TXA2). Ce dernier constitue un puissant agoniste plaquettaire via un récepteur spécifique. L'acide acétylsalicylique (AAS), dont le chez de file est

DISCUSSION

L'un des mécanismes d'activation et d'agrégation

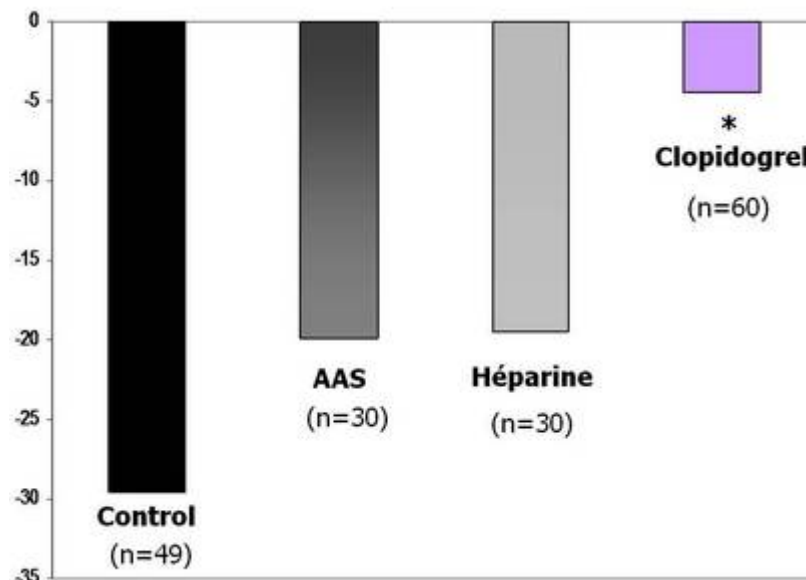


Fig.5. Pourcentage (%) de consommation des plaquettes sanguines entre les valeurs mesurées avant et après exposition dans les groupes d'animaux ayant reçu le placebo, l'ASA, l'Héparine et le Clopidogrel. * $p < 0.05$

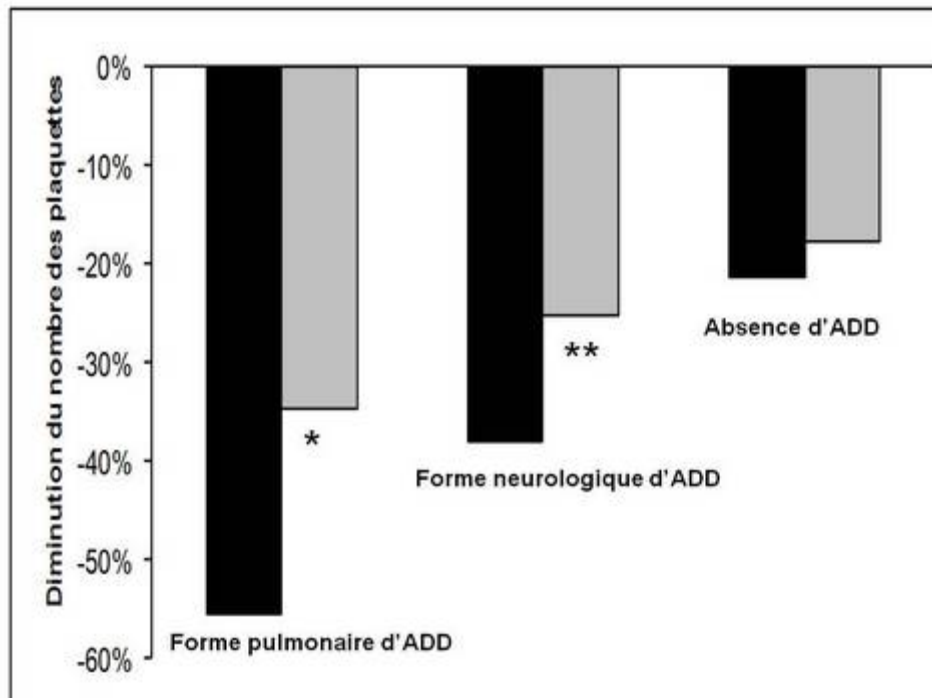


Fig.6 Pourcentage (%) de consommation des plaquettes sanguines entre les valeurs mesurées avant et après exposition dans le groupe contr, le (en noir) et le groupe d'animaux ayant reçu le clonidine (en gris) pour les formes pulmonaires d'ADD ayant entraîné le décès, les formes neurologiques et en l'absence de signe d'ADD. * $p < 0.01$ et ** $p < 0.05$

l'aspirine, est un inhibiteur de la production de TXA₂ par acétylation irréversible de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) plaquettaire. Mais cette inhibition de l'agrégation n'est que partielle puisque l'action n'intéresse que l'une des voies d'activation. Il existe deux iso-enzymes de la cyclo-oxygénase: la COX-1, enzyme constitutive plaquettaire et la COX-2 inducible exprimée notamment en réponse ... des stimuli inflammatoires.

La plupart des études portant sur un modèle animal d'ADD utilise sur le rat. Or selon l'effet pharmacologique recherché, les doses d'aspirine administrées sont différentes entre ce dernier et l'homme. Les études sur l'ADD chez le rat imposent des posologies d'aspirine 5 ... 10 fois supérieure ... celle utilisée chez l'homme. Les résultats de notre étude ne montrent pas de diminution du nombre des ADD et de leur sévérité lorsque l'aspirine est administrée durant les 3 jours qui précèdent l'exposition hyperbare et la décompression. En outre, les résultats ne montrent

pas d'effet sur la diminution du nombre des plaquettes sanguines induit par l'agrégation plaquettaire et le phénomène bullaire. Ces résultats confirment ceux d'autres études réalisées chez l'animal (Bennet et coll. 1969, Brousseau et coll. 1973) et pour des doses de 300 mg/kg/jour chez le rat (Montcalm-Smith et coll. 2008). Une seule étude qui porte sur 202 rats a montré que l'administration orale et régulière d'aspirine le mois précédent un profil de décompression pathogène permettait de réduire de façon significative l'incidence des ADD (40% des animaux du groupe contr, le versus 22% pour les rats traités pas l'aspirine) ainsi que la mortalité (31% dans le groupe contr, le versus 12% dans le groupe traité) pour des doses quotidiennes d'aspirine de 55 mg/kg/jour (Popovic et coll. 1982). La différence des résultats entre ces deux études pourrait trouver une justification par la différence de posologie d'aspirine administrée. Chez l'homme, une étude clinique portant sur un effectif de 24 plongeurs ne montre pas d'effet d'une plongée ... saturation sur la diminution du

