



Edition Tsunami

Le Manuel Du Généraliste

Pneumologie

Tiré Des AKOS Traité

© Tsunami

Aérosolthérapie

L. Vecellio None, E. Lemarié, P. Diot

L'aérosolthérapie consiste à administrer des médicaments sous forme aérosol dans les voies respiratoires des patients. Ce mode d'administration présente l'avantage d'augmenter l'efficacité et la rapidité d'action des médicaments à visée pulmonaire tout en limitant ses effets secondaires. L'efficacité de ce traitement dépend non seulement du principe actif du médicament mais également du dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires. Ce dépôt est influencé par les propriétés physiques de l'aérosol, les conditions d'inhalation et l'anatomie des voies respiratoires. Il existe différentes techniques permettant de produire des aérosols. Les aérosols-doseurs avec gaz propulseurs (metered dose inhaler ou MDI) et les inhalateurs de poudre (dry powder inhaler ou DPI) sont des systèmes directement prêts à être employés. Leur utilisation est particulièrement adaptée chez les patients dont la pathologie obstructive est stable. Leur simplicité d'utilisation et leur facilité de transport en font le mode d'administration privilégié. Les nébuliseurs pneumatiques et les nébuliseurs ultrasoniques demandent une préparation préalable avant chaque séance d'inhalation. Les doses de médicaments délivrées sont importantes et l'aérosol généré est adapté au site à traiter. Les nébuliseurs sont particulièrement utilisés dans le cadre des insuffisances respiratoires sévères et plus particulièrement pour l'asthme et la mucoviscidose.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Aérosol ; Inhalation ; Nébuliseur ; Aérosol-doseur ; Poumons

Plan

■ Introduction	1
■ Définition des aérosols	1
■ Pénétration et dépôt des aérosols	2
■ Générateurs d'aérosol	2
Aérosols-doseurs avec gaz propulseurs (MDI)	2
Inhalateurs de poudre (DPI)	3
Nébuliseurs pneumatiques	4
Nébuliseurs ultrasoniques	4
■ Médicaments administrés en aérosol	4
Bronchodilatateurs	4
Corticoïdes	5
Antidégranulants	5
Anti-infectieux	6
Mucolytiques	6
■ Prescription des médicaments nébulisés	6
■ Conclusion	6

■ Introduction

L'aérosolthérapie est connue et pratiquée depuis l'Antiquité. Elle bénéficie depuis plusieurs années d'un vif regain d'intérêt et la recherche active au niveau international a permis une rationalisation des pratiques très positive.

Les β 2-adrénérergiques représentent probablement la classe de médicaments la plus prescrite, que ce soit sous forme d'aérosols-doseurs, de poudre pour inhalation ou de solution pour nébulisation. Les anticholinergiques et les corticoïdes existent aussi

sous différentes formes. D'autres médicaments, comme des antibiotiques, sont administrés par nébulisation, par exemple dans la mucoviscidose.

L'efficacité du traitement par aérosolthérapie dépend non seulement du principe actif du médicament mais également du dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires.

■ Définition des aérosols

Un aérosol est un système de particules dont le diamètre est suffisamment petit pour qu'elles restent en suspension dans l'air. Ces particules de différentes tailles peuvent avoir des formes diverses et être de nature solide (poudre) ou liquide (gouttelettes).

Le site de dépôt des aérosols dans les voies respiratoires dépend principalement de leurs propriétés aérodynamiques. Ces propriétés sont déterminées par la taille et la densité des particules constituant l'aérosol. Pour caractériser la taille des particules quels que soient leur poids, leur forme et leur densité, on définit le diamètre aérodynamique équivalent (Dae). Le diamètre aérodynamique est le diamètre d'une sphère ayant la même vitesse de chute que la particule et une masse spécifique égale à 1 g/cm³.

L'aérosol médicamenteux est le plus souvent polydispersé, c'est-à-dire constitué de particules de tailles différentes. Pour interpréter statistiquement cette distribution en taille des particules, on utilise le diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD). Le MMAD est le diamètre qui divise la masse de l'aérosol en deux moitiés également réparties de part et d'autre du MMAD. Ce paramètre conditionne le site de dépôt des aérosols dans les voies aériennes.

■ Pénétration et dépôt des aérosols

La pénétration et le dépôt des aérosols dans les voies aériennes sont fonction des propriétés physiques de l'aérosol, des conditions d'inhalation et de l'anatomie des voies respiratoires. [1]

Les recommandations pour les bonnes pratiques d'aérosolthérapie [2] définissent des sites de dépôt dans l'arbre respiratoire selon la taille des particules. Le dépôt se fait de préférence dans la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) pour des particules dont la taille est supérieure à 5 µm de diamètre aérodynamique, dans les bronches pour des particules comprises entre 2 et 6 µm de diamètre aérodynamique et dans le poumon profond pour des particules comprises entre 0,5 et 3 µm de diamètre aérodynamique. Les particules plus fines comprises entre 0,6 et 0,3 µm de diamètre aérodynamique sont généralement exhalées et les particules « extrafines » inférieures à 0,1 µm sont soumises au mouvement brownien.

Les conditions d'humidité peuvent être très importantes. Par exemple, dans les voies respiratoires où l'air est saturé d'humidité, une particule hypertonique verra sa taille augmenter. [3]

Les propriétés physiques des aérosols sont déterminées par trois paramètres : le générateur d'aérosol, la formulation chimique comportant le principe actif et le gaz vecteur. Par exemple, deux nébuliseurs différents utilisés avec le même médicament pourront donner des MMAD différents et deux médicaments différents utilisés avec le même nébuliseur pourront donner des aérosols aux propriétés physiques différentes.

Les modalités d'inhalation par le patient influent également sur le dépôt de l'aérosol. Les vitesses de particules sont déterminées par le générateur et sont influencées par le patient. Un débit d'inspiration trop rapide (0,5 l/s-2 l/s) augmente le dépôt des aérosols dans les voies aériennes supérieures. A contrario, une inspiration lente et profonde diminue l'impaction des particules dans la sphère ORL et favorise un dépôt dans les voies respiratoires basses. Cette inspiration peut être suivie d'une pause de quelques secondes pour améliorer le dépôt périphérique.

Pour les générateurs d'aérosols fonctionnant durant la phase inspiratoire, le temps d'administration de l'aérosol affecte aussi le dépôt. Une bouffée délivrée en début d'inspiration assurera un dépôt optimal dans les voies aériennes les plus basses alors qu'une bouffée délivrée tard durant la phase inspiratoire n'aura pas le temps de pénétrer jusqu'aux alvéoles.

Pour des raisons pratiques, l'inhalation de l'aérosol se fait le plus souvent en position assise ou debout. Il est probable que cette position favorise la sédimentation des aérosols vers la base des voies aériennes au détriment des sommets.

L'anatomie des voies respiratoires chez des patients avec des voies obstruées modifie considérablement l'hydraulique de l'air inspiré et affecte donc le dépôt de l'aérosol. Cette obstruction des voies aériennes entraîne une augmentation de la quantité d'aérosol inhalée et une non-uniformité du dépôt dans les voies respiratoires. Avec un aérosol de 1 µm, la quantité d'aérosol inhalée chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est deux fois plus importante que

chez des patients sains [4] et elle est d'autant plus importante que le degré d'obstruction est important. Des études par imagerie radio-isotopique pratiquée sur des patients atteints de BPCO ont montré que le dépôt d'un aérosol de colloïde marqué était d'autant plus proximal que l'obstruction était importante. [5]

Chez les enfants où les voies aériennes sont étroites, le rythme respiratoire rapide associé à une respiration nasale modifie la pénétration et le dépôt des aérosols. La coopération de l'enfant lors d'une séance d'inhalation est difficile et pose en plus des problèmes spécifiques. L'utilisation d'une interface de type masque est alors nécessaire. Ces masques sont plus ou moins bien adaptés à la morphologie de l'enfant et sont à l'origine de pertes d'aérosol par fuite et par dépôt nasal. Peu d'études ont évalué les doses à administrer chez les enfants.

Pour la nébulisation, les quantités d'aérosol déposées dans les poumons sont comprises entre 1 et 10 % de la dose introduite dans le nébuliseur. Chez des enfants de 3 mois à 5 ans hospitalisés pour crise d'asthme ou mucoviscidose, la fraction d'aérosol de salbutamol délivrée par aérosol-doseur était de 2 %. [6]

L'âge des enfants influe également sur la quantité d'aérosol inhalée et déposée. Il a été montré que chez des enfants de moins de 4 ans, la quantité d'aérosol de salbutamol déposée dans les poumons est deux fois moins importante que chez des enfants de plus de 4 ans. [7]

D'une façon générale, les doses prescrites pour les enfants sont souvent les mêmes que pour les adultes en faisant l'hypothèse que la dose appropriée à l'enfant est la dose adulte moins les pertes. [1]

■ Générateurs d'aérosol

Quatre types de générateurs d'aérosol sont actuellement commercialisés. Les aérosols-doseurs avec gaz propulseurs (*metered dose inhaler* ou MDI) et les inhalateurs de poudre (*dry powder inhaler* ou DPI) sont des systèmes directement prêts à être employés. Leur utilisation est particulièrement adaptée chez les patients dont la pathologie obstructive est stable. Leur simplicité d'utilisation et leur facilité de transport en font le mode d'administration privilégié. Les nébuliseurs pneumatiques et les nébuliseurs ultrasoniques (Tableau 1) demandent une préparation préalable avant chaque séance d'inhalation. Les doses de médicaments délivrées sont importantes et l'aérosol généré est adapté au site à traiter. Les nébuliseurs sont particulièrement utilisés dans le cadre des insuffisances respiratoires sévères et plus particulièrement pour l'asthme et la mucoviscidose.

Aérosols-doseurs avec gaz propulseurs (MDI)

Le principe des aérosols-doseurs réside dans la théorie de l'atomisation. Le médicament est contenu dans un flacon avec le gaz propulseur. Un système de valve doseuse se remplit de

Tableau 1.
Avantages et inconvénients des deux principaux systèmes de nébulisation.

	Nébuliseurs pneumatiques	Nébuliseurs ultrasoniques
Avantages	-Nébulise les solutions et les suspensions -Nébuliseurs pouvant être à usage unique	-Nébulisation rapide -Systèmes silencieux
Inconvénients	-Systèmes bruyants -Nébulisation parfois longue	-Ne nébulise pas les suspensions, les solutions avec une forte tension de surface -Risque de dégradation de certains médicaments -Pertes de médicaments parfois importantes dans le nébuliseur

médicament lorsque le flacon est positionné « tête en bas ». Le déclenchement de la valve permet au gaz contenu dans le flacon de propulser le médicament à grande vitesse sous forme de gouttelettes. Actuellement, les gaz propulseurs chlorofluorocarbones (CFC) impliqués dans l'appauvrissement de la couche d'ozone stratosphérique sont remplacés par d'autres gaz vecteurs, les hydrofluorocarbones (HFA), considérés comme plus écologiques.

L'avantage du concept de l'aérosol-doseur réside dans le fait que la totalité de la dose contenue dans la valve doseuse est disponible pour le patient. Cette dose sous forme de gouttelettes arrivant très rapidement dans la bouche du patient (30 m/s) est majoritairement constituée de grosses particules supérieures à 10 µm. Une grande partie de l'aérosol s'impacte alors dans les voies aériennes supérieures. Toutefois, la bonne utilisation des aérosols-doseurs permet d'optimiser la pénétration de l'aérosol dans l'arbre bronchique. L'aérosol-doseur doit d'abord être agité pour homogénéiser le principe actif dans la suspension. Le patient doit ensuite effectuer une expiration lente par la bouche suivie d'une inspiration lente par la bouche coordonnée avec le déclenchement de l'aérosol-doseur. L'inspiration doit être effectuée de façon prolongée puis suivie d'une apnée d'environ 10 secondes. C'est cette coordination main-bouche qui est difficile à réaliser. Sans une éducation préalable du patient à l'utilisation de l'aérosol-doseur, seuls 22 % des adultes et 20 % des enfants ont une technique adéquate. Après un entraînement, 38 % des adultes et 29 % des enfants ont une technique adéquate. [8] La mauvaise utilisation de l'aérosol-doseur diminue le dépôt dans les bronches et accroît l'impaction au niveau de l'oropharynx.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation avec les aérosols-doseurs CFC permet de diminuer le MMAD de l'aérosol et la vitesse des gouttelettes. Le dépôt au niveau de l'oropharynx est diminué d'un facteur 5 et le ratio efficacité/effets secondaires, liés au dépôt du médicament dans l'oropharynx, est augmenté. Ces chambres sont particulièrement recommandées chez les patients dont la coordination main-bouche est difficile. Chez les jeunes enfants, ces chambres d'inhalation peuvent être utilisées avec un masque.

Différentes chambres d'inhalation sont commercialisées. Elles diffèrent les unes des autres par leur forme, leur volume et la matière dont elles sont faites. Parmi les plus connues en France, citons les chambres Volumatic® et Babyhaler® des laboratoires Glaxo Smith Kline (Angleterre), les chambres Nebuhaler® des laboratoires Astra Zeneca (Suède) et les chambres Aéroscopic® des laboratoires Boehringer Ingelheim (Allemagne). Les performances des chambres en plastique peuvent être très différentes les unes des autres, notamment dans certaines conditions d'inhalation. Un enfant respirant avec un volume courant de 50 ml et une fréquence respiratoire de 30 cycles/min n'inhalera aucune dose de médicament si les chambres Space Chamber® ou celles d'un Vent-170® sont utilisées avec des aérosols-doseurs de 100 µg de Ventoline® ou de 50 µg de Béclovent®. Avec la chambre Aerochamber®, la dose inhalée sera respectivement de 37 µg de Ventoline® et 12 µg Béclovent®. [9] Toutes ces chambres en plastique ont des charges électrostatiques susceptibles de réduire la quantité de médicament disponible pour le patient du fait du dépôt d'une fraction de l'aérosol sur les parois. Les laboratoires Astra Zeneca ont développé une chambre métallique réduisant l'influence des forces électriques, avec une valve et un espace mort adaptés aux conditions ventilatoires pédiatriques : la Nes Spacer®. Les performances de cette chambre sont particulièrement adaptées chez l'enfant de moins de 6 ans, assurant la reproductibilité des doses délivrées au cours du temps. [10]

L'utilisation de gaz HFA a plusieurs effets bénéfiques. Elle permet la formulation de la béclométhasone en solution comme dans le QVAR® (laboratoires 3M, États-Unis) et l'Easi-Breath® (laboratoires Norton-Ivax). Elle augmente la température de

l'aérosol et diminue la taille et la vitesse des gouttelettes. Les effets cliniques obtenus après administration de 400 µg/j de béclométhasone propulsée par du HFA sont égaux, voire supérieurs à ceux obtenus avec une dose de 1 000 µg/j de béclométhasone propulsée par CFC. [11]

Par ailleurs, de nouveaux systèmes de délivrance autodéclenchés, tels que l'Autohaler® avec le QVAR®, permettent de s'affranchir du problème de la coordination main-bouche, ce qui contribue à accentuer les effets bénéfiques de la nouvelle formulation.

Les aérosols-doseurs sont efficaces et faciles à transporter. Leur utilisation est simple et rapide. La performance de ce système peut être améliorée en utilisant une chambre d'inhalation, y compris pour les aérosols-doseurs HFA non autodéclenchés. Pour les petits enfants et les personnes en incapacité de coordonner la main et la bouche, des chambres d'inhalation adaptées doivent être systématiquement utilisées.

Inhalateurs de poudre (DPI)

Les inhalateurs de poudre ont l'avantage de ne nécessiter aucune coordination main-bouche de la part du patient. Le principe actif sous forme de poudre est contenu dans des gélules ou dans un réservoir unitaire. Après armement de l'inhalateur, le médicament sous forme de poudre est aspiré par le flux d'air turbulent induit par l'effort inspiratoire du patient. Des débits inspiratoires de pointe compris entre 30 l/min et 120 l/min selon les modèles sont nécessaires pour obtenir une bonne efficacité du système. Cette forte inspiration a pour effet de désagréger la poudre et de lui assurer une bonne dispersion. Elle a en plus, dans certains cas, la fonction de sélecteur de particules, assurant aux patients l'inhalation des plus fines. Par conséquent, ce système génère des aérosols variables selon le débit inspiratoire du patient. Une étude comparative sur l'administration d'un aérosol de budésonide généré par un aérosol-doseur à gaz propulseur (200 µg/dose) associé à une chambre d'inhalation Nebuhaler® (Astra Zeneca) et par un inhalateur de poudre (Turbuhaler® 200 µg/dose, Astra Zeneca) a été effectuée sur 198 enfants asthmatiques âgés de 3 à 15 ans. [12] Les doses de budésonide inhalées par les enfants de plus de 5 ans avec le Turbuhaler® étaient deux fois plus importantes qu'avec l'aérosol-doseur à gaz propulseur (180 µg versus 90 µg). En revanche, les doses inhalées par les enfants de moins de 5 ans étaient beaucoup plus importantes et moins variables avec l'aérosol-doseur à gaz propulseur qu'avec le Turbuhaler®. Il est donc important d'adapter le système d'inhalation à l'âge de l'enfant.

Le Diskaler® (Glaxo Smith Kline) contient huit doses de salbutamol devant être administrées quotidiennement. Ce système permet au patient de surveiller son traitement en changeant de disque chaque jour. Le Diskus® (Glaxo Smith Kline) contient 60 doses de médicament et comporte un compteur qui permet au patient, comme avec le Turbuhaler®, de suivre sa consommation.

Pour obtenir un bon dépôt bronchique, il est recommandé, comme pour les aérosols-doseurs à gaz propulseur, de maintenir une apnée de quelques secondes après l'inhalation. Des effets d'humidification de la poudre peuvent également modifier le dépôt. Au contact des voies respiratoires, des phénomènes d'agrégation du vecteur de l'aérosol (généralement poudre de lactose) peuvent se produire et augmenter la taille des particules modifiant ainsi le dépôt bronchique.

Les inhalateurs de poudre ont l'avantage de ne pas utiliser de gaz propulseur et ne demandent pas de coordination main-bouche du patient. En revanche, du fait des variations des débits de pointe des patients, les quantités d'aérosol et les tailles des particules inhalées sont moins constantes qu'avec un aérosol à gaz propulseur.

Nébuliseurs pneumatiques

Les nébuliseurs pneumatiques fonctionnent à l'aide d'une source de gaz comprimé. Ce gaz est le plus généralement issu d'un compresseur d'air ou d'une prise d'air murale. L'air introduit dans le nébuliseur va atomiser la solution médicamenteuse contenue dans le réservoir du nébuliseur. Ces gouttelettes vont ensuite être éclatées sur un déflecteur, puis sélectionnées. Les plus grosses vont s'impacter sur les parois pour être recyclées sous forme de solution et les plus petites vont être administrées au patient.

La pression d'air ou le débit d'air introduit dans le nébuliseur détermine le MMAD de l'aérosol et la quantité d'aérosol générée. Il est donc très important d'utiliser le bon débit d'air ou le bon compresseur avec le bon nébuliseur. Un compresseur non adapté peut augmenter ou diminuer le MMAD de l'aérosol d'un facteur 2 modifiant ainsi le site de dépôt de l'aérosol. Les couples nébuliseur-compresseur sont donc indissociables.

La dose introduite dans le nébuliseur ne correspond pas à la dose disponible sous forme d'aérosol pour le patient. Une partie de l'aérosol est exhalée hors du nébuliseur durant la nébulisation et une grande quantité de médicament est piégée dans le nébuliseur. Ce volume résiduel de médicament est d'autant plus important que la solution se concentre pendant la nébulisation. En fin de nébulisation, la concentration du médicament peut augmenter dans un rapport de plus de 2 par rapport à la concentration initiale de la solution.

Il existe trois types de nébuliseurs pneumatiques : les nébuliseurs traditionnels, les nébuliseurs à venturi actif et les nébuliseurs dosimétriques. Les nébuliseurs à venturi actif se distinguent des premiers par leur système de prise d'air additionnel. Cette prise d'air augmente la quantité d'aérosol produite pendant l'inhalation du patient et réduit les pertes hors du nébuliseur lors de l'exhalation. Parmi les plus connus, citons le Pari LC+® et le Pari LC Star® de la société Pari (Allemagne), le Sidestream® de Medic-Aid (Angleterre) et le NL9® de la Diffusion Technique Française (France). Les nébuliseurs synchrones tels que l'Halolite® (Medic-Aid) et le Synchrone® (La Diffusion Technique Française) administrent l'aérosol uniquement durant la phase inspiratoire et limitent la contamination de l'environnement. Un système de capteurs détecte l'inspiration du patient et déclenche la nébulisation durant un temps donné.

Les nébuliseurs associés aux compresseurs donnent des performances très différentes en termes de MMAD et de masse d'aérosol disponible pour le patient (10 % à 50 % de la masse de médicament introduite dans le nébuliseur). Une norme européenne (CEN TC215WG2) est actuellement en cours de validation et fournira précisément les caractéristiques de l'aérosol produit par les nébuliseurs. En attendant, il est conseillé de s'en référer aux constructeurs pour connaître le MMAD et les pertes de solution dans le nébuliseur.

La séance d'inhalation se compose de trois étapes successives : la préparation du matériel, la séance d'inhalation et l'entretien du nébuliseur. Le nébuliseur doit être sec et propre avant chaque utilisation et tous les éléments du nébuliseur doivent être correctement montés. Le médicament doit être ensuite introduit dans le réservoir du nébuliseur aux doses prescrites et le nébuliseur doit être connecté au compresseur ou à une source d'air murale. La séance d'inhalation a ensuite lieu pendant environ 5 à 20 minutes selon le volume introduit et les performances du système d'inhalation. Le nébuliseur est ensuite nettoyé après chaque séance puis séché et conservé à l'abri d'une contamination bactérienne possible. La désinfection du nébuliseur doit être faite au minimum une fois par semaine et une fois par jour pour certains patients très sensibles à l'infection comme dans la mucoviscidose.

Dans certains cas particuliers, un filtre expiratoire doit être monté sur le nébuliseur pour ne pas contaminer l'environnement. Il avait été retrouvé des taux non négligeables de pentamidine dans les urines des infirmières délivrant des aérosols de pentamidine à des patients hospitalisés. L'administration de l'aérosol depuis le nébuliseur au patient se fait habituellement par un embout buccal. Chez les nourrissons, les personnes âgées ou en situation de crises d'asthme, il est possible d'utiliser une interface de type masque facial.

Les nébuliseurs pneumatiques sont adaptés pour nébuliser toutes sortes de médicaments (solutions, suspensions, huiles) en grande quantité. Leurs inconvénients sont le niveau sonore parfois élevé et l'encombrement que représentent certains compresseurs.

Nébuliseurs ultrasoniques

Le principe des nébuliseurs ultrasoniques est basé sur la vibration à haute fréquence d'un cristal piézoélectrique. Cette vibration de l'ordre du mégahertz crée un phénomène de cavitation qui va générer des gouttelettes. L'aérosol est ensuite délivré au patient par une ventilation continue ou stocké dans la chambre du nébuliseur puis inhalé. Dans ce dernier cas, le système a l'avantage de ne pas perdre d'aérosol lors de l'expiration du patient et de ne pas contaminer l'extérieur.

Deux sortes de nébuliseurs ultrasoniques sont commercialisées, avec ou sans interface d'eau. Les nébuliseurs sans interface d'eau ont l'inconvénient d'être difficiles d'entretien et de chauffer, ce qui pose problème pour des médicaments thermosensibles. Avec les nébuliseurs à interface d'eau, des coupelles jetables contenant le médicament garantissent une bonne hygiène de l'aérosolthérapie et l'eau située entre le cristal et le médicament limite la hausse de température.

La fréquence de vibration du cristal est parfois réglable directement sur l'appareil. Une hausse de celle-ci a pour effet de diminuer la taille des particules et d'augmenter le débit de l'aérosol jusqu'à 3 ml/min.

Pour réduire la grande quantité de médicament perdue dans le réservoir, certains nébuliseurs tels que le SamLS® de la société Syst'am (France) proposent d'utiliser une pièce supplémentaire directement adaptable dans le réservoir.

Les nébuliseurs ultrasoniques sont silencieux et capables de générer de grandes quantités de médicament rapidement. Ils ne nébulisent pas les huiles et les suspensions. Leurs inconvénients sont liés à l'encombrement que présentent certains modèles, à une relative fragilité et à l'élévation de température surtout pour les nébuliseurs sans interface d'eau.

■ Médicaments administrés en aérosol (Tableau 2)

Bronchodilatateurs

Les β_2 -adrénergiques et les anticholinergiques représentent les deux classes de médicaments bronchodilatateurs utilisés en aérosol, qu'il s'agisse d'aérosols « prêts à l'emploi » ou de nébulisations. Les deux indications essentielles sont l'asthme et les BPCO.

Les β_2 -adrénergiques d'action courte, produisent une bronchodilatation dans un délai de 3 à 5 minutes pour atteindre un pic entre 5 et 15 minutes. L'effet se maintient durant 4 à 5 heures. Les β_2 -adrénergiques de longue durée d'action entraînent une bronchodilatation qui débute 15 minutes après l'administration et qui persiste 12 heures. Les β_2 -adrénergiques en solution pour nébulisation sont d'action courte.

Les anticholinergiques sont bronchodilatateurs par blocage de l'activité bronchoconstrictrice vagale. L'innervation vagale est prédominante au niveau des gros troncs bronchiques tandis que les récepteurs β_2 -adrénergiques sont distribués tout au long des voies aériennes. L'anticholinergique utilisé en inhalation est le

Tableau 2.

Les huit médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché en 2002 pour la nébulisation.

Famille	Indication	Principe actif	Dénomination	Nébuliseur/Compresseur préconisé
Bronchodilatateurs	Asthme et BPCO	Terbutaline	Bricanyl®	Ventstream/Portaneb50 Ventstream/Freeway PariLC+/Pari Master PariLC+/Pari Boy PariLL/Pari Master PariLL/Pari Boy NL9MP/AtomisorAL Florapid/Nebair
	Asthme et BPCO	Salbutamol	Ventoline®	
	Asthme et BPCO	Ipratropium bromure	Atrovent®	
Corticoïdes	Asthme	Budésonide	Pulmicort®	
Antidégranulants	Asthme	Cromoglycate de sodium	Lomudal®	
Anti-infectieux	Pneumocystose	Pentamidine	Pentacarinat®	Respirgard II Atomisor NLSF Cirrus 1417 Respiromed CR01 (Utiliser ces nébuliseurs à 6 l d’air/min et avec un filtre expiratoire)
Mucolytiques	Mucoviscidose	rhDNase	Pulmozyme®	Pari LC+/Pari Master Pari LC+/Pari Boy Sidestream/Portaneb T Updraft/Pulmoaide
Anti-infectieux	Mucoviscidose	Tobramycine sans sulfite	Tobi™	Pari LC+/Pulmoaide

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; rhDNase : désoxyribonucléase recombinante humaine.

bromure d'ipratropium. Une quantité très faible est absorbée à partir des voies aériennes et du tractus digestif, ce qui limite tous les effets systémiques généraux liés aux atropiniques, notamment sur le système cardiovasculaire, l'œil et le tractus digestif. Après inhalation, l'effet bronchodilatateur est obtenu en une dizaine de minutes. Le pic est atteint en 30 à 90 minutes et l'effet se maintient durant 4 à 6 heures.

Dans l'asthme, les β_2 -adrénergiques sont utilisés en première intention, du fait de leur efficacité supérieure aux anticholinergiques. Ils sont indiqués en aérosols-doseurs aux quatre stades de l'asthme, intermittent, léger, modéré et sévère. Les β_2 -adrénergiques d'action courte sont prescrits à la demande, pas plus de trois à quatre fois par jour, à tous les stades. Les β_2 -adrénergiques de longue action sont indiqués dans les asthmes modérés et sévères. Les β_2 -adrénergiques en solution pour inhalation sont réservés au traitement d'urgence des asthmes aigus et au traitement des asthmes aigus sévères en milieu spécialisé. Les anticholinergiques viennent en complément des β_2 -adrénergiques dans certains asthmes dont le bronchospasme s'avère réversible sous cette thérapeutique.

Dans les BPCO, les bronchodilatateurs sont indiqués lorsqu'il existe une dyspnée. Le choix du bronchodilatateur doit se baser sur son efficacité sur les symptômes. La voie inhalée est préférable à la voie systémique. Les β_2 -adrénergiques et les anticholinergiques ont une efficacité a priori équivalente. En cas de symptômes continus, une prescription régulière est recommandée, le choix initial portant sur les anticholinergiques. En cas de symptômes variables, les bronchodilatateurs sont prescrits à la demande, le choix initial portant sur les β_2 -adrénergiques. L'efficacité insuffisante d'un bronchodilatateur doit conduire à utiliser l'autre classe ou à les associer. En cas de symptômes continus et d'efficacité des β_2 -adrénergiques, les β_2 -adrénergiques inhalés de longue durée d'action peuvent être proposés. Les β_2 -adrénergiques et les anticholinergiques en nébulisation sont réservés à certaines formes particulièrement sévères, en poussée aiguë et parfois au long cours à domicile.

Corticoïdes

La reconnaissance de l'asthme comme une maladie inflammatoire a conduit à faire une large place aux corticoïdes, aussi

bien dans le traitement des poussées aiguës qu'en traitement de fond. Les corticoïdes inhalés ont l'avantage d'agir spécifiquement sur l'inflammation bronchique. Jusqu'à 1 500 $\mu\text{g}/\text{j}$, il n'y a pas de freination de l'axe hypothalamohypophysaire et aucun effet systémique. Au début de leur introduction dans l'arsenal thérapeutique, on redoutait une atrophie de la muqueuse bronchique et la survenue d'infections à répétition. Il n'en est rien.

En dehors des asthmes légers, les corticoïdes inhalés administrés en aérosols-doseurs sont recommandés à tous les stades de l'asthme. Dès le stade d'asthme modéré, il est recommandé de prescrire 1 000 $\mu\text{g}/\text{j}$ de béclo-métasone ou 400 μg de budésonide. Une réévaluation régulière des critères d'activité doit permettre de moduler la posologie en fonction du contrôle de la maladie. La difficulté réside dans le manque de marqueurs simples et non invasifs de l'inflammation bronchique. Les corticoïdes en nébulisation sont réservés, pour l'instant, au traitement de l'asthme sévère, uniquement chez l'enfant, en particulier le nourrisson incapable d'utiliser les autres modes d'administration par voie inhalée.

Dans les BPCO, la corticothérapie inhalée a une place encore mal définie. Il n'y a actuellement aucun argument pour la recommander systématiquement. Une corticothérapie inhalée pourrait être proposée aux patients chez qui un bénéfice spirométrique a été obtenu avec une corticothérapie orale, ainsi qu'aux patients présentant une obstruction spastique et aux formes sévères. Selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française, la prescription doit être réévaluée tous les 3 mois afin de ne pas poursuivre un traitement inutile.

Antidégranulants

Le cromoglycate de sodium (Lomudal®) a été développé il y a 25 ans et largement utilisé dans la prophylaxie de l'asthme, notamment chez les enfants et les jeunes adultes traités pour asthme allergique. Il stabilise les mastocytes qui ne libèrent pas leurs médiateurs. Le cromoglycate de sodium est caractérisé par son excellente tolérance. Il se présente sous forme de capsules pour inhalation à l'aide d'un Spinhaler®, de poudre pour

aérosol et sous la forme de solution pour inhalation en nébulisation. Dans les trois cas, les indications sont le traitement préventif de la crise de l'asthme allergique et de l'asthme d'effort.

Le nédocromil (Tilade®) inhibe la libération ou la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires et chimiotactiques tels que l'histamine, les prostaglandines D₂, les leucotriènes C₄ et B₄. Il se présente sous la forme d'aérosol-doseur. Ses indications sont les asthmes légers à modérés nécessitant un traitement symptomatique quotidien. Ce médicament ne remplace pas les corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme mais il permet dans certains cas de mieux contrôler les symptômes.

Anti-infectieux

La voie aérosol permet de délivrer les antibiotiques directement au site de l'infection tout en limitant la toxicité systémique. Elle a été principalement évaluée dans la mucoviscidose et chez les sujets porteurs de bronchectasies. Compte tenu des germes en cause dans ces pathologies, les antibiotiques utilisés sont les aminosides (principalement gentamicine, tobramycine et amikacine), la colistine, et les bêta-lactamines.

Dans la mucoviscidose, les aérosols d'antibiotiques sont efficaces en termes de diminution du nombre d'hospitalisations et(ou) d'amélioration de la fonction respiratoire, dès lors qu'ils sont administrés en traitement d'entretien, y compris dans le cas d'infections à *Pseudomonas aeruginosa*. La Tobi®, tobramycine sans sulfite spécialement développée pour une administration par aérosol, a obtenu récemment l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication à la posologie de 300 mg deux fois par jour, 1 mois sur 2, en alternance avec les aérosols de Colimycine®. Aucun effet secondaire n'a été rapporté, en dehors d'une possible augmentation de la résistance in vitro de *Pseudomonas aeruginosa* à l'antibiotique utilisé.

Chez les patients aux bronches dilatées, les études sur l'antibiothérapie en aérosol sont moins nombreuses et les résultats plus contradictoires, y compris chez les patients colonisés ou infectés par *Pseudomonas aeruginosa*. Il n'est donc pas recommandé aujourd'hui de recourir à ce type de traitement en l'absence d'évaluation rigoureuse.

Les bronchites aiguës et les pneumonies communautaires ne sont pas une indication de l'antibiothérapie en aérosols.

La pentamidine en aérosol constitue le traitement de deuxième ligne, en cas d'échec ou d'intolérance du traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole, pour la prévention primaire ou secondaire des pneumocystoses au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise. La posologie est d'un aérosol de 300 mg par mois délivré au moyen d'un nébuliseur Respirgard II® ou équivalent. Chaque séance dure de 15 à 30 minutes et peut provoquer des phénomènes de toux. Il est donc conseillé d'administrer un aérosol de bronchodilatateur avant la séance et de réaliser celle-ci dans une salle aérée où ne se trouvent pas d'autres patients, afin de limiter les risques de contamination bactérienne et de dissémination du médicament.

Mucolytiques

La désoxyribonucléase recombinante humaine (rhDNase) (Pulmozyme®) est le seul produit de cette catégorie qui a eu, en 2001, une AMM pour la nébulisation. La rhDNase n'est indiquée que dans la mucoviscidose. Elle a fait l'objet de nombreuses études sur ses effets in vitro et in vivo. [13]

In vitro, la rhDNase hydrolyse l'ADN en 30 minutes et augmente sa pourabilité qui reflète l'interaction entre les sécrétions et la paroi d'un tube.

Ex vivo, la rhDNase augmente la capacité de transport du mucus des patients atteints de mucoviscidose par l'activité ciliaire et par la toux, et elle diminue l'élasticité, la viscosité et la rigidité du mucus. Son effet sur l'activité élastique du mucus est controversé.

In vivo, l'effet bénéfique des aérosols de rhDNase a été montré dans des études de court et de moyen terme chez des patients de plus de 5 ans avec une capacité vitale forcée (CVF) supérieure à 40 % de la valeur théorique. Chez ces patients, elle améliore la fonction respiratoire, les symptômes dus à l'atteinte des voies aériennes lors de la mucoviscidose tels que la dyspnée, la toux et la congestion, et elle diminue l'incidence des exacerbations infectieuses nécessitant le recours à une antibiothérapie parentérale.

Les études prenant en compte la masse de rhDNase déposée dans les poumons ont montré que les effets bénéfiques de la molécule in vivo ne sont pas liés à une amélioration de la clairance mucociliaire. Ce type d'étude a également permis de préciser l'influence de la fonction pulmonaire sur le dépôt de la rhDNase. Le dépôt pulmonaire des aérosols de rhDNase est inversement corrélé au volume expiratoire maximal seconde (VEMS). Ceci pourrait expliquer les phénomènes de « noyade » observés après inhalation d'un aérosol de 2,5 mg de rhDNase chez certains patients dont la fonction respiratoire est très altérée. Il est possible que ces phénomènes soient liés à un « surdosage » en rapport avec un dépôt inattendu de la molécule. Cette hypothèse pourrait conduire à proposer une réduction de la posologie ou une surveillance particulièrement attentive chez les patients les plus graves traités par rhDNase.

La rhDNase est le plus souvent inhalée par les patients à leur domicile avec l'un des nébuliseurs recommandés par les laboratoires Roche qui la commercialisent en France. Il est souhaitable que l'inhalation ait lieu le matin et qu'elle soit suivie dans la journée d'une séance de kinésithérapie de drainage.

■ Prescription des médicaments nébulisés

La prescription des médicaments à nébuliser comprend une prescription médicamenteuse, une prescription d'appareillage et éventuellement des prescriptions paramédicales.

La prescription des médicaments précise la dose de médicament pour une séance, le nombre de séance par jour et le nombre de jours de traitements. Si cela est nécessaire, elle précise le volume de dilution avec du sérum physiologique ainsi que le mélange de médicament dans le réservoir du nébuliseur. La prescription de l'appareillage se fait sur un formulaire standard du TIPS en indiquant le type (pneumatique ou ultrasonique) et le nom de l'appareil de nébulisation, le médicament associé à l'appareil, le type d'interface entre le patient et l'appareil (embout buccal, embout narinaire, masque facial) et la durée de la séance de nébulisation si nécessaire. La prescription paramédicale indique la séance de nébulisation par rapport aux autres soins éventuels, en particulier par rapport à la séance de kinésithérapie chez les sujets encombrés chez lesquels la pénétration de l'aérosol est limitée.

■ Conclusion

Les aérosols « prêts à l'emploi » sont les systèmes les plus adaptés pour l'utilisation quotidienne. Les nouveaux systèmes d'aérosols à gaz propulsés par HFA et autodéclenchés par l'inspiration du patient sont à privilégier. Les chambres d'inhalation améliorent les performances de ces aérosols et sont recommandées pour les enfants et les patients dans l'incapacité de coordonner la main et la bouche.

La nébulisation doit être choisie pour administrer de grandes quantités de médicaments. Pour les médicaments n'étant pas disponibles sous la forme d'aérosol prêt à l'emploi, l'administration doit se faire nécessairement par nébulisation.

Les nébuliseurs peuvent être fournis par les sociétés privées, les pharmacies ou les associations issues de l' Association nationale pour le traitement à domicile des insuffisants respiratoires (Antadir).

Les médicaments ayant reçu l'AMM en France pour la nébulisation sont au nombre de huit (Tableau 2). L'utilisation, sous forme d'aérosol, d'autres médicaments ayant l'AMM pour d'autres voies est parfois défendable, mais le prescripteur engage sa responsabilité. Le texte des bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation [2] déconseille de nébuliser des produits huileux susceptibles de provoquer des pneumopathies lipidiques, de l'eau pure, des solutions hypertoniques et des préparations ayant des additifs potentiellement dangereux (sulfites). Il devra être également porté attention à la sensibilité éventuelle du médicament au chauffage (nébuliseur ultrasonique) ainsi qu'à son osmolarité. [14]

L'aérosolthérapie est actuellement en plein développement. Des médicaments à visée systémique (insuline, prostacycline, thérapie génique) pourraient être proposés par voie inhalée au cours des prochaines années et de nouveaux générateurs d'aérosols devraient faire leur apparition sur le marché.

■ Références

- [1] Dolovich MB, MacIntyre NR, Anderson PJ, Camargo Jr CA, Chew N, Cole CH. Consensus statement: aerosols and delivery devices. *J Aerosol Med* 2000;**13**:291-300.
- [2] Bonfils P, Dautzenberg B, Diot P, Faurisson F, Fauroux B. Proposition de bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation. *Rev Mal Respir* 1997;**14**:512-6.
- [3] Phipps PR, Gonda I, Anderson SD, Bailey D, Bautovich G. Regional deposition of saline aerosol of different tonicities in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994;**7**:1474-82.
- [4] Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:899-905.
- [5] Lemarié E, Diot P. *L'aérosolthérapie par nébulisation*. In: Paris: éditions Margaux Orange; 2000. p. 25-32.
- [6] Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996;**128**:479-84.
- [7] Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, Devadason SG, LeSouef PN. Inhalation therapy in asthma: nebulizer or pressurized metered dose inhaler? In vivo comparison of lung deposition in children. *Eur Respir J* 1998;**12**:378S.
- [8] Liard R, Zureik M, Aubier M, Korobaef M, Henry C, Neukirch F. Misuse of pressurized metered dose inhalers by asthmatic patients treated in French private practice. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1995;**43**:242-9.
- [9] Mitchell JP, Nagel MW. In vitro performance testing of three small volume-holding chambers under conditions that correspond with use by infants and small children. *J Aerosol Med* 1997;**10**:341-9.
- [10] Bisgaard H. Delivery options for inhaled therapy in children under the age of 6 years. *J Aerosol Med* 1997;**10**:S37-S40.
- [11] Muir JF. An overview of the clinical efficacy of HFA-BDP in asthma. *Respir Med* 2000;**94**(supplD):S17-S20.
- [12] Agertoft L, Pedersen S, Nikander K. Drug delivery from the Turbuhaler® and Nebuhaler® pressurized metered dose inhaler to various age groups of children with asthma. *J Aerosol Med* 1999;**12**:161-9.
- [13] Tournier G, Sardet A, Grosskopf C, Baculard A, Delaisi B. Nouvelles approches pharmacologiques : La rhDNase. *Rev Pneumol Clin* 1995;**51**:193-200.
- [14] Portel L, Tunon de Lara JM, Vernejoux JM, Weiss I, Taytard A. Osmolarité des solutions utilisées en nébulisation. *Rev Mal Respir* 1998;**15**:191-5.

L. Vecellio None.

E. Lemarié.

P. Diot (diot@med.univ-tours.fr).

Inserm EMI-U 00-10, groupe de pneumologie, centre hospitalier universitaire Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex, France.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



ALLERGIES RESPIRATOIRES DE L'ADULTE : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

C. NEUKIRCH

Les allergies respiratoires (rhinite et asthme) sont caractérisées par des symptômes déclenchés par l'exposition aux allergènes et apparaissant rapidement (allergie immédiate) après cette exposition. La première étape du diagnostic allergologique repose sur une anamnèse rigoureuse, pour orienter de façon adéquate, dans une deuxième étape, les tests cutanés aux allergènes suspectés. Le bilan allergologique peut aussi être complété par des dosages biologiques, voire par des tests de provocation nasale ou bronchique en milieu spécialisé. La prise en charge thérapeutique repose sur les mesures d'éviction des allergènes, qui ne sont pas toujours réalisables, un traitement médical adapté et, dans certains cas, une immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée ou sublinguale, avec un strict respect des bonnes pratiques cliniques.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Allergies respiratoires ; Rhinite ; Asthme ; Tests cutanés ; IgE spécifiques ; Éviction des allergènes ; Immunothérapie

INTRODUCTION

Les allergies respiratoires (rhinite et asthme) sont caractérisées par des symptômes déclenchés lors de l'exposition aux allergènes et apparaissant rapidement (allergie immédiate) après cette exposition.

Des études épidémiologiques montrent depuis une vingtaine d'années une augmentation importante de la prévalence de la rhinite et de l'asthme dans les pays industrialisés, principalement chez les enfants et les jeunes adultes. En France, à Paris, des études épidémiologiques répétées dans le temps sur des populations comparables montrent que la prévalence cumulative de l'asthme, chez de jeunes adultes âgés en moyenne de 21 ans, est passée de 3,3 % en 1968 à 5,4 % en 1982 et à 13,9 % en 1992.^[19] Dans le même temps, la prévalence de la rhinite allergique est passée de 3,8 % en 1968, à 10,2 % à 1982 et à 28,5 % en 1992. En France, 30 % de la population âgée de 20 à 44 ans a au moins un test cutané positif aux pneumallergènes courants.

Il est probable que des augmentations de prévalence aussi marquées, survenant dans une période de temps aussi courte, soient surtout liées à des facteurs environnementaux, dont l'exposition croissante aux allergènes.

Il est donc nécessaire de déterminer l'origine allergique ou non de la rhinite ou de l'asthme, et d'identifier les allergènes responsables des manifestations cliniques. Pour ce faire, la première étape du diagnostic allergologique repose sur une anamnèse rigoureuse, afin d'orienter la seconde étape, les tests cutanés aux différents allergènes suspectés.

Plus rarement, le bilan allergologique est complété par des dosages biologiques et par des tests de provocation spécifique, nasale ou bronchique, en milieu spécialisé.

Dès lors, la prise en charge optimale de ces patients est basée sur les mesures d'éviction des allergènes, qui ne sont pas toujours réalisables, un traitement médical adapté et, dans certains cas, une immunothérapie spécifique.

RAPPEL IMMUNOLOGIQUE : RÉACTION ALLERGIQUE IMMÉDIATE

Dans une première phase, la phase de sensibilisation, les allergènes inhalés dans les voies respiratoires (pneumallergènes) induisent la synthèse

d'immunoglobulines E (IgE) chez certains individus (selon leur terrain génétique et les allergènes de leur environnement). Cette phase est latente et ne s'exprime pas cliniquement.

Dans une deuxième phase se produit la réaction allergique immédiate, lors d'un nouveau contact entre l'allergène et les organes cibles (muqueuses nasale et bronchique). Le contact de l'allergène avec les IgE spécifiques portées par les mastocytes induit l'activation mastocytaire, qui entraîne en quelques minutes la libération de médiateurs inflammatoires comme l'histamine, les leucotriènes et les prostaglandines ; secondairement va se produire un afflux local de cellules inflammatoires comme les polynucléaires éosinophiles.

En effet, chez le patient allergique, un déséquilibre immunitaire est observé, avec une réponse lymphocytaire prédominante de type Th2 (lymphocytes T helper de type 2), produisant de l'interleukine 4 (favorisant la synthèse des IgE spécifiques) et de l'interleukine 5 (favorisant celle des éosinophiles), par rapport aux lymphocytes Th1 (produisant de l'interféron gamma), ce qui va entraîner une réaction inflammatoire allergique dans les muqueuses nasales et bronchiques.

DIAGNOSTIC D'ALLERGIE RESPIRATOIRE

● Interrogatoire

L'interrogatoire est le moment fondamental du diagnostic d'allergie respiratoire, car il n'existe pas de signe clinique spécifique de l'origine allergique ou non d'une rhinite ou d'un asthme.

L'association d'une rhinoconjonctivite à un asthme est un élément évocateur du diagnostic d'allergie respiratoire : plusieurs études ont montré que, chez les asthmatiques, la prévalence de la rhinite allergique était de 80 à 90 %.^[13]

Les circonstances déclenchantes des symptômes, leur rapidité d'apparition, ainsi que les données de l'environnement du patient, sont particulièrement importantes pour le diagnostic allergologique.

L'interrogatoire, rigoureux, doit donc préciser les éléments suivants.

Terrain

– Antécédents allergiques personnels et familiaux : recherche de dermatite atopique, d'asthme ou de rhinite, d'urticaire ou d'œdème de Quincke, d'allergie alimentaire associée.

– Autres antécédents : sinusites infectieuses, reflux gastro-œsophagien, pathologies dysimmunitaires, tabagisme.

Symptômes

– Signes évocateurs d'allergie nasale : rhinorrhée aqueuse, antérieure et/ou postérieure, prurit nasal, éternuements en salves, obstruction nasale bilatérale, lors de l'exposition aux allergènes.

– Présence d'une conjonctivite bilatérale associée à la rhinite, très évocatrice d'allergie.

– Symptômes d'asthme avec toux, sifflements, accès de dyspnée paroxystique, rythmés par l'exposition aux allergènes.

– Existence d'un syndrome oral, fréquent chez les patients atteints de rhinite aux pollens de bouleau, qui associe un œdème buccal et un prurit oropharyngé survenant quelques minutes après l'ingestion de certains aliments, comme les pommes, les pêches, les abricots, les noisettes. Ceci serait lié à une réaction croisée entre les pollens et les aliments.

– Âge de début des symptômes : classiquement avant 40 ans.

L'interrogatoire doit aussi préciser la sévérité des symptômes, leur évolution, spontanée ou après traitement, et l'altération de la qualité de vie qui en résulte.

Environnement du patient

Conditions de logement : type d'habitat ; proximité d'un parc ; literie ; moquette ; mode de chauffage ; animaux familiers ; humidité et moisissures ; présence de plantes vertes...

Environnement professionnel : symptômes au contact de la farine ou des moisissures chez les boulangers, au contact des gants en latex chez les professionnels de santé, des teintures chez les coiffeurs, des rongeurs dans les laboratoires, par exemple.

Facteurs déclenchants : activités de ménage ; séjour à la campagne ; activités de loisirs (sport, équitation, bricolage, jardinage), habitudes d'hygiène (parfums).

Périodicité des symptômes : exposition à des allergènes présents toute l'année comme les acariens, les phanères d'animaux ou les allergènes professionnels, ou à des allergènes saisonniers (printemps-été) comme les pollens ou certaines moisissures atmosphériques.

Éliminer les diagnostics différentiels

Dans les cas suivants, l'avis d'un spécialiste, oto-rhino-laryngologiste, pneumologue ou cardiologue, est recommandé lorsque les symptômes ne sont pas rythmés par l'exposition aux allergènes et que les tests allergologiques sont négatifs :

– en cas d'obstruction nasale unilatérale, d'anosmie, d'épistaxis, de douleur, de rhinite croûteuse (cancer de l'ethmoïde chez certains professionnels à risque comme les travailleurs du bois, granulomatose, corps étranger), mais également devant un tableau évoquant une rhinosinusite infectieuse, une rhinite chronique avec éosinophilie nasale, une polypose nasosinusienne, une rhinite médicamenteuse (prise de bêtabloquants, d'inhibiteurs d'enzyme de conversion, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de vasoconstricteurs), une rhinite hormonale (grossesse), une rhinite vasomotrice déclenchée lors des changements de température, une rhinite due aux irritants (parfums, fumées) et également en cas d'échec thérapeutique après un traitement médical adapté ;

– chez un adulte fumeur, présentant une bronchite chronique, ou lors de suspicion de cancer bronchopulmonaire ; après une inhalation de vapeurs toxiques, il faut évoquer un syndrome d'irritation des voies aériennes ; en présence d'une toux chronique, il faut rechercher un reflux gastro-œsophagien, très souvent associé à l'asthme ; de même, au décours d'une surinfection bronchique, une toux et des sifflements peuvent persister plusieurs semaines, en rapport avec une hyperréactivité bronchique non spécifique, non allergique ;

– plus rarement, l'embolie pulmonaire, les corps étrangers bronchiques, la mucoviscidose, sont à évoquer ;

– en cas de décompensation d'insuffisance cardiaque gauche, qui reste un diagnostic différentiel classique de l'asthme, à évoquer chez un patient aux antécédents cardiaques.

● Tests cutanés

Les tests cutanés à lecture immédiate sont la référence pour le diagnostic pratique de l'allergie immédiate.

Ils mettent en évidence une sensibilisation, c'est-à-dire la présence d'IgE spécifiques de l'allergène sur les mastocytes cutanés. La libération de médiateurs, notamment d'histamine, par les mastocytes, débute quelques minutes après l'introduction de l'allergène.

Technique

Ils sont effectués en peau saine (non réalisables en cas d'eczéma étendu sévère), sur la face antérieure des avant-bras ou éventuellement le dos, avec une distance d'au moins 3 cm entre chaque test. Le *prick-test* est la technique la plus utilisée pour les pneumallergènes.

Il s'agit de piquer l'épiderme avec une lancette au travers d'une goutte d'un extrait allergénique préalablement déposée sur la peau.

Lecture et interprétation

Les tests cutanés sont simples et rapides, mais leur interprétation nécessite un entraînement.

La lecture des tests cutanés s'effectue après 15 à 20 minutes.

La réactivité cutanée est contrôlée par un témoin négatif (sérum physiologique) pour éliminer un éventuel dermographisme et un témoin positif (phosphate de codéine, histamine).

La réaction cutanée dépend de plusieurs variables, dont la qualité de l'extrait allergénique utilisé. De nombreux extraits sont standardisés pour les pneumallergènes.

Une réaction positive se traduit par l'apparition d'un œdème (papule), d'un érythème périphérique et d'un prurit local (triade de Lewis). Le diamètre de la papule doit être supérieur à 3 mm,^[18] et supérieur à 50 % du diamètre du témoin positif.

Les *prick-tests* ont une très bonne sensibilité, dans certains cas proche des 100 %, mais leur spécificité est moindre, de 70 à 80 %.

Un test positif ne signifie pas obligatoirement que l'allergène est responsable de la pathologie observée. Les résultats de ces tests doivent donc toujours être confrontés à la clinique, dans la mesure où 10 à 20 % des personnes ayant des tests positifs aux pneumallergènes n'ont pas de symptômes cliniques.^[9]

Précautions

Le risque est très faible de déclencher une réaction syndromique lors des tests cutanés. Néanmoins, il est nécessaire de toujours effectuer les tests cutanés sous contrôle médical, et d'avoir à disposition une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline injectable, des bronchodilatateurs, des corticoïdes et des anti-histaminiques.

Dans une étude rétrospective de la Mayo Clinic (portant sur 497 656 tests cutanés effectués chez 18 311 patients),^[22] les réactions systémiques sont survenues dans les 30 minutes suivant la réalisation des *prick-tests*, dans 0,03 % des cas, essentiellement sous forme de symptômes respiratoires, associés ou non à des manifestations cutanées.

Avant les tests cutanés, il faut rechercher la prise de certains traitements :

– bêtabloquants, per os ou en collyre, contre-indiqués en raison d'une plus grande difficulté de traitement si une réaction anaphylactique survient lors des tests ;

– antihistaminiques, qui diminuent la réactivité cutanée ; ils doivent donc être arrêtés avant la séance de tests cutanés dans un délai variable en fonction de la molécule utilisée (4 jours environ pour les antihistaminiques les plus récents) ;

– neuroleptiques, antidépresseurs et barbituriques, qui peuvent également diminuer la réactivité cutanée.

La corticothérapie orale n'altère pas les résultats des tests cutanés à lecture immédiate.^[7] En revanche, les dermocorticoïdes risquent de négativer les tests cutanés.

Il faut effectuer les tests cutanés en dehors des périodes de symptômes et en dehors de la saison pollinique lorsqu'une allergie aux pollens est suspectée, afin d'éviter de déclencher une réaction syndromique parfois grave (rhinite et/ou asthme).

Principaux pneumallergènes

Les principaux pneumallergènes utilisables pour les tests cutanés à lecture immédiate sont les suivants :

– acariens domestiques (*Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *D. farinae*) et acariens de stockage ;

– pollens (arbres, graminées, herbacées), avec allergènes locaux selon la région d'habitation ;

– phanères d'animaux domestiques (chat, chien, rongeurs) et d'autres animaux (chevaux...) ;

– blattes et autres insectes ;

– moisissures : *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* ;

– latex, ficus...

La poussière de maison n'est plus testée actuellement.

● Tests biologiques

Tests multiallergéniques de dépistage

■ Test Phadiatop®

C'est un test sérique de dépistage de l'allergie aux pneumallergènes, basé sur la recherche d'IgE spécifiques dans le sérum du patient suspect d'allergie respiratoire. C'est un test qualitatif, à réponse positive ou négative. Sa sensibilité est de 94 % et sa spécificité de 98 %.^[14] Un test négatif ne permet cependant pas d'éliminer une allergie respiratoire car tous les pneumallergènes ne sont pas représentés. Sa cotation n'est pas cumulable avec celle des IgE spécifiques. D'autres tests sont basés sur le même principe (Stallerscreen®, Alatop®, Allergy screen®).

C'est la première étape du dépistage global de l'allergie respiratoire pour le praticien non allergologue, après l'interrogatoire.

■ Tests multiallergènes d'identification

Ils ont été mis au point, donnant une réponse semi-quantitative pour chaque allergène (Matrix Abbot : 12 pneumallergènes, BMD MAST-CLA : 36 pneumallergènes), mais ils manquent de sensibilité et de spécificité. Leur cotation n'est pas cumulable avec celle des IgE totales, des IgE spécifiques, ou du Phadiatop®.

Immunoglobulines E spécifiques

Les IgE spécifiques sont mesurées par la méthode *radio allerge sorbent test* (RAST), méthode radio-immunologique de référence : CAP RAST, Pharmacia® et Upjohn®. Elles ne sont effectuées que dans un deuxième temps, après la réalisation des tests cutanés. Elles sont moins sensibles que les tests cutanés, de 60 à 80 % pour les pneumallergènes, avec une bonne spécificité, souvent de plus de 90 %.^[9] La nouvelle nomenclature autorise, au maximum, le dosage de cinq pneumallergènes testés séparément. La prescription médicale doit obligatoirement mentionner les résultats des tests de dépistage, des tests cutanés, ou le motif de non-réalisation des tests cutanés.

■ Intérêts

- En cas d'impossibilité de réaliser les tests cutanés (dermatose étendue, dermographisme...).
- Absence d'influence des traitements antiallergiques, qui inhibent la réaction cutanée.
- Absence de risque de réaction syndromique pour le patient.
- En cas de contre-indication des tests cutanés (traitements par bêtabloquants).
- En cas de discordance entre la clinique et les résultats des tests cutanés.
- Avant de débuter une désensibilisation.

■ Limites

- Résultat semi-quantitatif.
- La présence d'IgE circulantes spécifiques d'un allergène permet de montrer l'existence d'une sensibilisation mais ne permet pas d'affirmer sa responsabilité dans les symptômes.
- Les résultats dépendent de la qualité de l'extrait allergénique.
- Des faux positifs sont possibles pour des valeurs d'IgE totales supérieures à 3 000 UI/ml.

Immunoglobulines E totales

Elles sont un marqueur classique du terrain atopique, mais ce dosage n'est guère utilisé en pratique allergologique car il manque de sensibilité et de spécificité : 20 % des sujets normaux ont une concentration supérieure à 150 UI/ml et 20 % de la population allergique, sensible à un allergène, a une faible concentration d'IgE totales.

Par ailleurs, une élévation des IgE totales peut s'observer au cours des parasitoses, des viroses, du syndrome néphrotique, du tabagisme, des déficits immunitaires, collagénoses, hémopathies ou néoplasies.

Éosinophilie sanguine

L'hyperéosinophilie (supérieure à 500/mm³) est également un marqueur de l'atopie, mais là encore non spécifique (infections parasitaires, affections dermatologiques, hémopathies, collagénoses, néoplasies).

● Tests de provocation spécifiques allergéniques

Ils sont plus rarement indiqués actuellement en raison des progrès techniques des tests cutanés et des dosages biologiques. Ils consistent à reproduire les symptômes et à mesurer la réponse allergique sur la muqueuse nasale ou bronchique après l'application de doses progressivement croissantes de l'allergène suspecté.

Ils gardent des indications dans le diagnostic étiologique de la rhinite et de l'asthme, lorsqu'il existe une discordance entre l'histoire clinique et les explorations (tests cutanés, IgE spécifiques), mais ils sont surtout utiles en pathologie professionnelle. Ils sont également indiqués dans les essais cliniques pour évaluer les effets de nouveaux traitements (médicaments, désensibilisation) ou dans les travaux de recherche sur la physiopathologie de la rhinite ou de l'asthme.^[15] Les tests de provocation durent de 2 à 3 heures. On ne peut tester qu'un seul allergène à la fois. Ils doivent être pratiqués en milieu spécialisé, si possible hospitalier, par des médecins entraînés, avec du matériel de réanimation à proximité. Ils sont remboursés par la Sécurité sociale.

Test de provocation nasale spécifique

Il est pratiqué à distance d'une obstruction nasale, en dehors des périodes d'exposition aux allergènes (pollens au printemps), et après l'arrêt des traitements antihistaminiques. La mesure du volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) ou du débit expiratoire de pointe (DEP) permet de vérifier l'absence de trouble ventilatoire obstructif à l'état basal.

Préalablement, une évaluation clinique et une mesure des résistances nasales de base par rhinomanométrie (antérieure ou postérieure) sont effectuées.

Une solution de sérum physiologique (témoin négatif), puis les solutions allergéniques sont pulvérisées à des concentrations progressivement croissantes dans chaque narine ou appliquées directement au contact de la muqueuse nasale, le patient étant en apnée. Un pince-nez est alors immédiatement mis en place, pendant 10 minutes. Après mouchage, il faut attendre quelques minutes avant d'évaluer la réponse allergique.

Les critères de positivité du test sont basés sur le score clinique (éternuements, rhinorrhée, obstruction nasale, prurit), l'augmentation des résistances nasales mesurées en rhinomanométrie et la chute du *peak-flow* nasal (débit inspiratoire maximal). Un autre critère de positivité est l'augmentation d'au moins 10 % des éosinophiles dans l'analyse cytologique des sécrétions nasales.

Le test de provocation nasale est mieux toléré et présente moins de risque d'effets systémiques secondaires que le test de provocation bronchique.

Test de provocation bronchique spécifique

Il consiste à faire inhaler des doses progressivement croissantes d'extrait allergénique à l'aide d'un nébuliseur, permettant ainsi de contrôler la dose administrée, et à effectuer une courbe débit-volume avec mesure du VEMS. La dose initiale d'allergène est fonction de l'intensité des symptômes lors de l'exposition à l'allergène, du seuil de réactivité cutanée à l'allergène mesuré par les tests cutanés et du seuil d'hyperréactivité bronchique non spécifique à la métacholine. Un contrôle du VEMS de base (au moins supérieur à 70 % de la valeur théorique) et du VEMS post-diluant doit être systématiquement effectué. Par mesure de prudence, la progression des doses d'allergène (doses doublantes) se fait à un intervalle de 20 à 30 minutes et en surveillant le VEMS toutes les 5 minutes. On mesure la dose d'allergène qui entraîne une chute d'au moins 15 % du VEMS.

Le test doit être effectué à distance de tout épisode infectieux, en dehors des contre-indications (asthme sévère, maladies cardiovasculaires sévères, traitement par bêtabloquant, grossesse), et après arrêt des traitements antiallergiques et des bronchodilatateurs. Il doit être pratiqué en milieu spécialisé avec du matériel de réanimation à proximité. La surveillance du patient doit se faire pendant plusieurs heures après le test pour les réactions bronchiques retardées (dans 50 à 80 % des cas). Bien que très sensible et spécifique, il est rarement indiqué actuellement en raison d'un danger potentiel de crises d'asthmes sévères.

TRAITEMENT

La prise en charge optimale des patients présentant une allergie respiratoire comprend les mesures suivantes : mesures d'éviction des allergènes ; traitement médical de la rhinite et de l'asthme ; dans certains cas, désensibilisation spécifique.

Mesures d'éviction

L'exposition aux allergènes de l'environnement peut induire une sensibilisation allergique chez certains sujets prédisposés et être un facteur déclenchant d'une allergie respiratoire.

Les principaux allergènes de l'environnement domestique sont les acariens, les phanères d'animaux, les moisissures, ainsi que d'autres allergènes (blattes, pollens de l'extérieur, plantes non pollinisantes comme le Ficus benjamina...).

Des mesures d'éviction permettent une réduction des symptômes allergiques en diminuant le contact avec les allergènes.

Acariens

Les acariens font partie de la classe des arachnides. On distingue les acariens domestiques (Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae), les acariens de stockage (Lepidoglyphus destructor, Acarus siro...), et les acariens tropicaux (Blomia tropicalis...).

La literie est le principal réservoir des allergènes d'acariens (matelas et sommiers). Les acariens sont également présents dans la poussière, les tapis et moquettes, les jouets en peluche, les supports textiles, les vêtements, le cuir chevelu. Ils se nourrissent de squames humaines, de squames animales, de débris alimentaires et de moisissures (Aspergillus). Ils prolifèrent dans des conditions d'humidité relative (de 70 à 80 % pour les D. pteronyssinus) et de température (optimale entre 26 °C et 32 °C) bien déterminées.

Les études ont montré que l'exposition précoce aux allergènes d'acariens était un facteur de risque important pour l'apparition d'asthme et qu'il existait une relation dose-réponse entre le niveau d'exposition aux acariens et le risque de crises d'asthme chez les patients sensibilisés.

Les mesures d'éviction des acariens comprennent d'une part la réduction de l'humidité relative à l'intérieur des maisons (utilisation de déshumidificateurs et augmentation de la ventilation par une aération quotidienne du logement) et, d'autre part, l'élimination des réservoirs d'acariens : utilisation de housses de matelas antiacariens, lavage de la literie à plus de 55 °C, aspiration hebdomadaire du sol avec des aspirateurs munis de filtres « haute efficacité pour les particules aériennes » (HEPA), et élimination des tapis et moquettes au profit des surfaces dures. La congélation de jouets en peluches au moins 24 heures est également une mesure efficace pour tuer les acariens. L'utilisation d'acaricides comme mesure d'éviction isolée donne des résultats controversés.

Animaux

L'éviction de l'animal domestique est difficile à obtenir en pratique. De plus, pour le chat, les taux d'allergènes restent élevés dans les habitations plusieurs mois après son départ. L'éviction du chat est par ailleurs souvent impossible chez les amis ou dans les lieux publics, les crèches et les écoles, les allergènes du chat étant transportés par les vêtements et les chaussures. Si l'éviction de l'animal est refusée par les familles, on peut proposer un lavage hebdomadaire du chat, l'élimination de la moquette, l'utilisation d'aspirateurs et de purificateurs d'air équipés de filtres HEPA, et au moins ne pas autoriser le chat à pénétrer dans la chambre à coucher.

Moisissures

Les principales moisissures responsables d'allergies respiratoires sont Alternaria, Aspergillus, Cladosporium et Penicillium. L'allergie aux moisissures est rarement isolée et existe chez les asthmatiques généralement polysensibilisés.

Les moisissures sont ubiquitaires, saprophytes des végétaux, des sols (surtout humides), des aliments (céréales), des textiles, des literies.

Les moisissures atmosphériques sont principalement Cladosporium herbarum, puis Alternaria. Elles se développent et sporulent sur les végétaux en voie de décomposition (forêts, champs de céréales, jardins), avec des variations saisonnières et des pics de sporulation en période estivale. Les asthmatiques qui sont sensibilisés à ces moisissures ont deux fois plus de risques d'avoir un asthme sévère.

Les moisissures domestiques comme Aspergillus, Penicillium et diverses espèces de Cladosporium ont une croissance qui dépend des conditions de l'habitat, du degré d'humidité et de ventilation : infiltration d'eau dans la salle de bain et la cuisine, décolllement des papiers, peintures cloquées, défauts d'aération et de systèmes de ventilation, vices de construction, développement dans les endroits plus humides.

L'élimination des spores de moisissures dans les habitations est difficile. Elle fait intervenir le contrôle de l'humidité, l'augmentation de la ventilation dans les habitations et la réduction des déchets, ainsi que le nettoyage régulier des surfaces de la cuisine et de la salle de bain avec des produits contenant de l'eau de Javel. Un changement de logement peut parfois s'avérer nécessaire.

Tableau 1. – Classification de la rhinite allergique, adaptée du Consensus Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA).

Rhinite intermittente	symptômes < 4 jours/semaine ou < 4 semaines/an
Rhinite persistante	symptômes > 4 jours/semaine et > 4 semaines/an
Rhinite légère	- sommeil et activités sociales et de loisirs normaux - activités professionnelles normales - symptômes peu gênants
Rhinite modérée à sévère	- sommeil et activités sociales et de loisirs perturbés - activités professionnelles perturbées - symptômes gênants

Tableau 2. – Traitement de la rhinite allergique, adapté du Consensus Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA).

Symptômes intermittents légers	- antihistaminique per os ou nasal et/ou décongestionnant
Symptômes intermittents modérés à sévères ou symptômes persistants légers	- antihistaminique per os ou nasal, et/ou décongestionnant, corticoïde nasal, cromone
Réévaluation après 2 à 4 semaines pour adaptation thérapeutique :	si amélioration : poursuite du traitement 1 mois si échec : augmenter le traitement
- considérer l'immunothérapie spécifique	
Symptômes persistants modérés à sévères	- corticoïde nasal de première intention, et réévaluer après 2 à 4 semaines :
	si amélioration : diminuer les doses et poursuivre 1 mois le traitement si échec : revoir le diagnostic, recherche d'une autre étiologie, évaluer la compliance :
	- augmenter la dose de corticoïde nasal - associer un antihistaminique si prurit/éternuements - associer de l'ipratropium si rhinorrhée - associer un décongestionnant ou corticoïde oral (cure courte) si obstruction :
	si échec : avis chirurgical
- considérer l'immunothérapie spécifique	

Blattes

La présence de blattes en milieu urbain est de plus en plus fréquente. Elles se développent dans les endroits humides de l'appartement (salle de bain, cuisine) et à proximité de la nourriture. Elles peuvent être une cause importante d'allergie dans les populations défavorisées vivant dans des habitations précaires.

Les mesures d'éviction des blattes sont difficiles à mettre en œuvre, et comprennent la propreté des locaux, la surveillance des lieux de stockage des marchandises et l'utilisation d'insecticides.

Traitement médical

Stratégie thérapeutique pour la rhinite

Le consensus 2001 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la rhinite allergique, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) permet une nouvelle classification de la rhinite selon la durée des symptômes (rhinite intermittente ou persistante, qui remplace l'ancienne terminologie saisonnière et/ou perannuelle), leur intensité (rhinite légère, modérée à sévère) et le retentissement sur la qualité de vie (Tableau 1).

Dans le consensus ARIA, la prise en charge thérapeutique globale de la maladie allergique respiratoire est préconisée, l'asthme et la rhinite étant très fréquemment associés.

Le traitement médical de la rhinite, en particulier par corticoïdes nasaux, peut améliorer un asthme concomitant, en diminuant l'hyperréactivité bronchique et en réduisant les exacerbations d'asthme avec recours aux urgences, comme cela a été montré récemment.

Choix des médicaments

Les antihistaminiques et les corticoïdes nasaux sont des classes thérapeutiques très efficaces pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique intermittente et persistante.

Les traitements en fonction du stade de sévérité sont présentés dans le Tableau 2 et sont à réévaluer régulièrement.

Tableau 3. – Immunothérapie spécifique

Traitement curatif de la maladie allergique - Modification de l'histoire naturelle de la maladie allergique, d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement précoce, pour des allergies respiratoires légères. - Diminution des scores de symptômes d'asthme, des besoins médicamenteux.^[1] - Diminution de l'hyperréactivité bronchique spécifique aux allergènes, et non spécifique à la méthacholine, mais effet modeste sur les paramètres fonctionnels respiratoires.^[1]
Traitement préventif de l'aggravation de la maladie allergique - Efficacité prolongée après l'arrêt de l'immunothérapie aux pollens, pendant au moins 3 ans, sur les scores cliniques, les traitements antiallergiques et sur la réactivité cutanée immunologique.^[11, 12] - Prévention de l'apparition de l'asthme chez les patients porteurs de rhinite allergique aux pollens.^[12] - Prévention du développement de nouvelles sensibilisations allergiques après 3 ans de traitement par immunothérapie aux acariens chez des enfants asthmatiques (de moins de 6 ans) monosensibilisés, par rapport aux enfants non désensibilisés.^[8]

Stratégie thérapeutique pour l'asthme

Le traitement de l'asthme doit suivre les recommandations du *Global Initiative for Asthma* (GINA).^[17]
L'éducation du patient et la réévaluation régulière de l'observance des traitements font partie intégrante de cette stratégie thérapeutique.

● Immunothérapie spécifique

L'immunothérapie reste le seul traitement capable de modifier l'évolution naturelle de la maladie allergique^[4] (Tableau 3).^[1, 8, 11, 12]
Elle permettrait de déplacer la réponse immunitaire lymphocytaire de type Th2 vers le type Th1,^[10] et agirait en diminuant le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires et de leurs médiateurs dans les muqueuses nasales et bronchiques.
Elle est indiquée dans la rhinoconjonctivite persistante modérée à sévère et dans l'asthme léger, chez les patients monosensibilisés, insuffisamment soulagés par le traitement médical ou chez lesquels la pharmacothérapie provoque des effets indésirables.
L'immunothérapie spécifique est particulièrement indiquée chez les patients qui ont à la fois des manifestations nasales et bronchiques, en agissant sur la sensibilisation allergique globale.
L'immunothérapie permet la diminution des symptômes de rhinoconjonctivite et/ou d'asthme allergique par l'administration par voie sous-cutanée ou sublinguale de doses progressivement croissantes de l'allergène auquel le patient est sensibilisé.

Principes de traitement

- **Immunothérapie par voie sous-cutanée**
L'immunothérapie débute dans une première phase (traitement d'attaque) par des injections sous-cutanées chaque semaine de doses progressivement croissantes d'extraits allergéniques, jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte. Cette période est de plusieurs semaines pour les progressions classiques (variable selon la sensibilité propre de chaque patient) et de quelques jours pour les désensibilisations accélérées (*rush*). La deuxième phase dite d'entretien consiste en l'injection de la dose d'allergène tolérée la plus forte, à des intervalles espacés progressivement toutes les 2, 3, puis 4 semaines.
Les études contrôlées en double aveugle ont confirmé qu'elle était efficace par voie sous-cutanée dans les cas suivants :^[4]
 - rhinoconjonctivites aux pollens (graminées, bouleau, ambroisie, armoise, pariétaire, cèdre) ;
 - asthmes aux pollens, en particulier de graminées ;
 - rhinoconjonctivites et asthmes aux acariens ;
 - asthmes à certaines moisissures (*Alternaria* et *Cladosporium*) ;
 - asthmes aux phanères de chat.L'immunothérapie à la poussière de maison, à *Candida albicans*, à *Trichophyton* ou aux extraits bactériens n'est plus recommandée actuellement.

- **Immunothérapie par voie sublinguale**
Les indications sont celles de l'immunothérapie par voie sous-cutanée pour la rhinoconjonctivite aux acariens ou à certains pollens, en particulier chez les patients pour lesquels la voie sous-cutanée est refusée ou provoque des effets secondaires.

Tableau 4. – Recommandations pour minimiser les risques de l'immunothérapie dans l'asthme et augmenter l'efficacité.^[4]

- Prescription par un allergologue et administration par des praticiens entraînés à prendre en charge les manifestations anaphylactiques qui pourraient survenir.
- Monosensibilisation ou sensibilisation prédominante à l'allergène en cause.
- Absence d'indication si les symptômes sont déclenchés par des substances autres que les allergènes.
- Meilleure efficacité chez l'enfant et le jeune adulte.
- Utilisation d'extraits allergéniques standardisés, de bonne qualité.
- Absence de symptôme au moment de l'injection, surtout chez les asthmatiques.
- Volume expiratoire maximum-seconde sous traitement au moins égal à 70 % de la théorique.

L'efficacité a été documentée dans des études contrôlées pour des doses cumulées au moins 50 à 100 fois plus élevées que celles utilisées pour la voie sous-cutanée.^[4]
Le traitement se prend le matin à jeun, et consiste à déposer des gouttes sous la langue et à les garder 2 minutes avant de les avaler. La prise du traitement se fait initialement avec un nombre de gouttes progressivement croissant jusqu'à la dose quotidienne d'entretien, obtenue après 3 à 4 semaines, parfois moins. L'avantage de cette méthode est d'éviter les injections, mais ce traitement demande une observance très régulière du traitement et une autosurveillance. Les effets secondaires sont rares et modérés (troubles gastro-intestinaux, urticaires, asthme). Aucun choc anaphylactique grave n'a été rapporté ce jour.

Durée de l'immunothérapie

Si elle est efficace, l'immunothérapie spécifique est poursuivie 3 à 5 ans, ce qui permet d'atteindre une dose cumulée suffisante d'allergène.

Recommandations, effets secondaires et contre-indications

- **Recommandations pour minimiser les risques de l'ITS et augmenter l'efficacité**
Elles sont développées dans le Tableau 4.^[4]
- **Effets secondaires de l'immunothérapie par voie sous-cutanée**
Ils surviennent plus volontiers lors de la phase initiale du traitement, lors de l'augmentation des doses, mais peuvent également survenir à n'importe quel moment de l'immunothérapie en fonction de la réactivité spécifique du patient et de son environnement.
Les réactions peuvent être locales, avec érythème, œdème et prurit, fréquentes, mais doivent inciter à la plus grande vigilance lorsqu'elles dépassent 5 cm de diamètre.
L'injection peut également provoquer de façon immédiate une réaction syndromique (rhinoconjonctivite ou asthme) et/ou des manifestations systémiques à type d'urticaire, d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique, nécessitant un traitement urgent.
Des réactions retardées peuvent aussi survenir, plus rarement, à type de maladie sérique, nécessitant l'arrêt du traitement.
Une étude rétrospective sur les effets secondaires de l'immunothérapie par voie sous-cutanée (protocoles accélérés) a été menée de 1990 à 1997, sur 657 patients (10 369 injections). Les effets secondaires systémiques, la plupart bénins, ont concerné 4,4 % des injections. Il y a eu moins de 1 % de réaction anaphylactique.^[16]
Les accidents majeurs anaphylactiques surviennent essentiellement lorsque les règles de bonnes pratiques de l'immunothérapie par voie sous-cutanée ne sont pas respectées.
Les réactions systémiques surviennent habituellement dans les 20 à 30 minutes après l'injection, ce qui justifie une surveillance prolongée chez le médecin.
Les facteurs de risque de ces accidents sont : l'asthme, surtout instable (77 % d'asthmatiques chez les personnes décédées d'immunothérapie spécifique) ; la saison pollinique ; la présence de symptômes respiratoires avant une injection ; une hypersensibilité immunologique importante (tests cutanés, IgE spécifiques) ; l'existence de réactions systémiques antérieures ; les traitements par bêtabloquants ; la désensibilisation accélérée (*rush*) ; les fortes doses d'allergènes ; les erreurs de flacon ou de dosage des allergènes.
Entre 1985 et 1989, sur une estimation de 33 millions de doses d'allergènes injectées aux États-Unis, le taux de mortalité annuel a été de 1 pour 2 millions d'injections.^[21]

Tableau 5. – Contre-indications à l’immunothérapie spécifique. ^[4]

- Maladies immunitaires et affections malignes
- Maladies cardiovasculaires (infarctus, angor, hypertension artérielle sévère)
- Traitements par bêtabloquants, y compris par voie locale
- Asthme sévère non contrôlé par un traitement médicamenteux, trouble obstructif avec volume expiratoire maximum-seconde de moins de 70 % de la valeur prédite.
- Mauvaise compliance et/ou psychopathie sévère.
- Au cours de la grossesse, il est déconseillé de débiter une désensibilisation. Cependant, si une grossesse survient en cours de désensibilisation, celle-ci peut être maintenue si elle est bien tolérée.

- Contre-indications à l’immunothérapie spécifique
Elles sont rapportées dans le Tableau 5. ^[4]

Bonnes pratiques cliniques

- Précautions avant une injection
 - Interrogatoire rigoureux afin de connaître les événements qui ont eu lieu depuis la précédente injection. Le carnet de désensibilisation qui est délivré est essentiel car il permet le suivi précis du traitement et le rythme des injections.
 - Si le patient est asthmatique, le DEP doit être mesuré et doit être supérieur à 70 % de la valeur théorique. Ne pas faire l’injection en cas de crise d’asthme.
 - Ne pas pratiquer l’injection en cas d’affection aiguë et/ou de fièvre.
 - Diminuer les doses injectées de pollens en période de pollinisation.
 - S’assurer que le patient n’a pas modifié son traitement depuis la dernière injection.
 - Contrôle de la trousse d’urgence : adrénaline injectable (voie sous-cutanée, intramusculaire), corticoïdes injectables, antihistaminiques injectables, bêta-2-mimétiques en aérosol-doseur.
 - Contrôle du flacon, de la concentration des allergènes, de la date de validité du produit.
- Lors de l’injection
 - Toute injection d’immunothérapie, par voie sous-cutanée profonde (région deltoïdienne ou face postéroexterne du bras), doit être faite par un médecin ou sous contrôle médical, à l’hôpital ou au cabinet du médecin, en aucun cas au domicile du patient.
- Après l’injection
 - Le patient doit être surveillé durant au moins 30 minutes après l’immunothérapie spécifique, à l’hôpital ou au cabinet.
 - Les exercices violents sont déconseillés pour le reste de la journée.

Tableau 6. – Considérations avant de débiter une immunothérapie, d’après l’Organisation mondiale de la santé. ^[4]

- Présence d’une rhinoconjonctivite ou d’un asthme allergique de mécanisme immunoglobulines (Ig) E clairement démontré (tests cutanés et/ou IgE spécifiques positifs)
- Existence d’une relation entre les symptômes et l’exposition aux allergènes auxquels le patient est sensibilisé, et si nécessaire montrée par les tests de provocation allergéniques
- Caractérisation des autres facteurs déclenchants pouvant entraîner les symptômes
- Détermination de la sévérité et la durée des symptômes, subjectifs et objectifs (épreuves fonctionnelles respiratoires essentielles pour exclure les patients avec asthme sévère)
- Considérer la réponse aux traitements non immunologiques : mesures d’éviction des allergènes, réponse aux traitements pharmacologiques
- Existence d’extraits allergéniques disponibles standardisés de bonne qualité
- Prise en compte des contre-indications
- Prise en compte des facteurs sociologiques (coût, qualité de vie)
- Mise en évidence objective de l’efficacité de l’immunothérapie par des études cliniques contrôlées en double aveugle, pour des patients sélectionnés

Critères d’efficacité

En pratique, l’efficacité se juge essentiellement sur les critères cliniques, avec la diminution des symptômes et la réduction des besoins médicamenteux. Les tests cutanés et biologiques peuvent être refaits en cours d’immunothérapie et montrent généralement une diminution de la sensibilisation à l’allergène, mais ils ne sont pas toujours bien corrélés à l’amélioration clinique.

Considérations avant de débiter une immunothérapie, d’après l’OMS ^[4]

Elles sont rapportées dans le Tableau 6.

CONCLUSION

L’immunothérapie spécifique est un traitement efficace de la rhinite allergique et/ou de l’asthme allergique léger, sous réserve d’un strict respect des indications, contre-indications, et bonnes pratiques cliniques.

L’immunothérapie spécifique par voie sub-linguale constitue un progrès indéniable par sa bonne tolérance.

C. Neukirch (Allergologue)

Adresse e-mail: catherine.neukirch@bch.ap-hop-paris.fr

Service de pneumologie du Pr M. Aubier, Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C. Neukirch. Allergies respiratoires de l'adulte : diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 6-0835, 2004, 7 p

R É F É R E N C E S

- [1] Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022-1041
- [2] Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 636-642
- [3] Arlian LG, Platts-Mills TA. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 suppl3: 406S-413S
- [4] Bousquet J, Lockett RF, Mailland HJ. WHO Position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 suppl44: 18S-27S
- [5] Bousquet J, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 suppl5: 1S-333S
- [6] De Blay F, Casel S, Colas F, Spirlet F, Pauli G. Eviction des pneumallergènes de l'environnement domestique. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 29-39
- [7] Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 522-527
- [8] Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453
- [9] Didier A, Rance F, Doussau S, Dutau G. Le diagnostic allergologique. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 203-210
- [10] Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-164
- [11] Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475
- [12] Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997; 52: 914-920
- [13] Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 suppl5: 201S-205S
- [14] Matricardi PM, Nisini R, Pizzolo JG, D'Amelio R. The use of Phadiatop in mass-screening programmes of inhalant allergies: advantages and limitations. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 151-155
- [15] Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JG, Frolund L et al. EAACI provocation tests with allergens. *Allergy* 1997; 52 suppl35: 5S-36S
- [16] Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling HJ. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1423-1429
- [17] National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO. Workshop Report 2002; 02-3659: 1-176. <http://www.ginasthma.com>.
- [18] Nelson HS, Lahr J, Buchmeier A, McCormick D. Evaluation of devices for skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 153-156
- [19] Neukirch F, Pin I, Knani J, Henry C, Pison C, Liard R et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three French cities. *Respir Med* 1995; 89: 685-692
- [20] Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 141-146
- [21] Reid MJ, Lockett RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 6-15
- [22] Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 132-136
- [23] Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community Respiratory Health Survey. *Br Med J* 2002; 325: 411-414

AMIANTE : CONSÉQUENCES RESPIRATOIRES, SURVEILLANCE DU SUJET EXPOSÉ

J AMEILLE

L'exposition professionnelle à l'amiante est responsable de maladies respiratoires variées, bénignes ou malignes, de la plèvre ou du poumon. Les pathologies pleurales asbestosiques bénignes sont dominées en nombre par les plaques pleurales. Cette forme de fibrose circonscrite de la plèvre pariétale est généralement asymptomatique et a un faible potentiel évolutif. La fibrose de la plèvre viscérale est moins fréquente. Elle succède habituellement à un épanchement pleural spontanément résolutif. Elle est fréquemment associée à une forme particulière de collapsus pulmonaire appelée atelectasie par enroulement. Ses conséquences fonctionnelles sont parfois importantes. L'asbestose est une fibrose pulmonaire induite par l'inhalation d'amiante. Son développement nécessite des expositions fortes. Le nombre des cancers bronchopulmonaires et des mésothéliomes pleuraux est en augmentation. Ces cancers ont en commun un long temps de latence et une relation dose-effet (l'incidence augmente avec la durée et l'intensité de l'exposition). La surveillance médicale repose principalement sur les examens radiologiques. L'examen tomodensitométrique thoracique, particulièrement en haute résolution, est beaucoup plus performant que la radiographie thoracique pour le dépistage des pathologies de l'amiante. Une conférence de consensus sur la surveillance médicale des personnes exposées à l'amiante a recommandé son utilisation tous les 6 à 10 ans, après une période de 20 à 30 ans suivant le début de l'exposition.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : amiante, plaques pleurales, cancer bronchopulmonaire, mésothéliome.

INTRODUCTION

Le terme amiante désigne des silicates naturels ayant une morphologie fibreuse c'est-à-dire une forme allongée avec un rapport longueur sur diamètre élevé. Les amiantes appartiennent à deux familles minéralogiques distinctes, les serpentines et les amphiboles. Le chrysotile (famille serpentine) est la variété la plus exploitée commercialement. Les principaux pays producteurs sont le Canada, la Russie et le Brésil. Dans la famille des amphiboles, certaines variétés sont commercialisées, comme la crocidolite, l'amosite et l'antophyllite, dont les principaux gisements se situent en Australie et en Afrique du Sud. Il existe également des variétés d'amphiboles non exploitées commercialement mais susceptibles de déterminer des pathologies environnementales, comme l'actinolite et la trémolite.

Le faible coût de l'amiante, ses remarquables propriétés de résistance à la chaleur (incombustibilité), aux agressions chimiques et biologiques et à l'usure, rendent compte de ses très nombreuses utilisations industrielles. On estime actuellement qu'une fraction de 25 à 30 % des retraités français vivants a subi une exposition à l'amiante, plus ou moins prolongée et intense, au cours de sa vie professionnelle. L'importation de toutes les variétés d'amiante est interdite en France depuis le 1^{er} janvier 1997, mais il persiste d'importantes quantités

d'amiante en place dans de nombreux bâtiments ou matériaux, donc de nombreuses sources d'exposition potentielles.

Plusieurs types d'expositions à l'amiante doivent être distingués.

- Les expositions professionnelles concernent les personnes qui produisaient l'amiante (extraction, conditionnement), qui utilisaient l'amiante pour des opérations de transformation (fabrication d'amiante-ciment, de textile amiante, de matériaux de friction...) ou d'isolation, ou qui intervenaient (et interviennent parfois encore) sur des matériaux contenant de l'amiante. Les secteurs industriels où les expositions sont les plus nombreuses, sinon les plus massives, sont le bâtiment et les travaux publics, la métallurgie, la construction et la réparation navales, et la mécanique automobile. Depuis quelques années une activité importante de retrait ou de confinement de l'amiante en place dans les bâtiments s'est également développée.

- Les expositions paraprofessionnelles et domestiques résultent de contacts avec les travailleurs de l'amiante, le plus souvent à l'occasion du brossage ou du nettoyage de vêtements de travail rapportés au domicile. Les expositions domestiques (activités de bricolage) se rapprochent par leurs caractéristiques des expositions professionnelles.

- Les expositions environnementales résultent de la présence naturelle d'amiante dans le sol de certaines régions (nord de la Corse par exemple) ou de pollutions de voisinage par des usines de

transformation de l'amiante. Appartiennent également à ce groupe les expositions, dites « passives intramurales », liées à l'inhalation de fibres d'amiante relarguées à partir de matériaux contenant de l'amiante friable utilisés pour l'isolation de bâtiments, par des occupants qui n'interviennent pas directement sur ces matériaux.

Les conséquences pour la santé des différents types d'exposition varient en fonction de la quantité d'amiante inhalé, et pour certaines pathologies, en fonction de la variété minéralogique.

L'amiante est responsable de maladies bénignes ou malignes du poumon et de la plèvre dont les caractéristiques communes sont un temps de latence important (temps écoulé entre le début de l'exposition et la survenue de la maladie), un risque d'apparition directement proportionnel à la dose totale d'amiante inhalé (relation dose-effet) et persistant malgré l'arrêt de l'exposition, et une absence fréquente de traitement curatif.

CONSÉQUENCES RESPIRATOIRES

● Pathologie bénigne

Pathologie pleurale bénigne [2, 3, 5]

Parmi les atteintes pleurales bénignes de l'amiante on distingue les atteintes de la plèvre pariétale, ou plaques pleurales, et les atteintes de la plèvre viscérale.

■ Plaques pleurales

Les plaques pleurales sont de loin les plus fréquentes de toutes les maladies liées à l'amiante. Il s'agit de plages circonscrites de tissu conjonctif, riches en collagène, peu cellulaires, recouvertes de cellules mésothéliales normales.

Leurs sièges de prédilection sont la paroi thoracique antérolatérale entre le 3^e et le 5^e espace intercostal, la paroi thoracique postérieure et postérolatérale entre le 5^e et le 8^e espace intercostal et le dôme du diaphragme ; plus rarement le péricarde.

Il n'existe pas de seuil démontré pour l'apparition des plaques. Des expositions faibles, de type environnemental, sont parfois suffisantes pour induire des plaques. Leur prévalence augmente néanmoins avec l'exposition cumulée. Des prévalences supérieures à 50 % ont été rapportées dans des populations de travailleurs de l'industrie de transformation de l'amiante ou de l'isolation. Le temps de latence moyen des plaques pleurales est supérieur à 20 ans. Les plaques pleurales, lorsqu'elles ne sont pas associées à d'autres pathologies de l'amiante, sont presque toujours asymptomatiques. Elles sont le plus souvent découvertes à l'occasion d'examens radiologiques systématiques prescrits dans le cadre de la surveillance médicale de personnes exposées ou ayant été exposées à l'amiante, ou de façon fortuite.

Sur la radiographie thoracique de face les plaques apparaissent comme des opacités allongées, de contours nets, parallèles à la paroi thoracique (incidence du faisceau de rayons X tangentielle) ou comme des opacités paraissant se projeter en plein parenchyme pulmonaire, de contours irréguliers et de faible densité (incidence du faisceau de rayons X non tangentielle). Lorsque les plaques ne sont pas calcifiées il est souvent très difficile de distinguer, sur une radiographie thoracique, les épaississements pleuraux vrais et les dépôts de graisse sous-pleurale. Le scanner thoracique est devenu l'examen de référence car il permet d'affirmer la nature pleurale ou graisseuse d'une image et de diagnostiquer des plaques inapparentes sur la radiographie de face, en particulier les plaques postérieures. En tomodensitométrie, les plaques sont caractérisées par des densités tissulaires, en surélévation le long de la face interne de la paroi thoracique, avec des angles de raccord abrupts, le plus souvent bilatérales et asymétriques.

Les plaques isolées n'entraînent pas ou n'entraînent que très peu de retentissement fonctionnel, au point qu'elles sont considérées par certains auteurs davantage comme un marqueur d'exposition à l'amiante que comme une véritable maladie. Néanmoins plusieurs études récentes ont montré des volumes pulmonaires significativement plus faibles dans des groupes de sujets porteurs de plaques pleurales, que dans des groupes de sujets exposés à l'amiante mais indemnes de lésions pleurales.

Les plaques pleurales ont un excellent pronostic et ne requièrent aucun traitement médical ou chirurgical. À exposition identique à l'amiante, il n'est pas démontré que les sujets porteurs de plaques présentent un risque accru de développement de

cancer bronchopulmonaire ou de mésothéliome, comparativement à des sujets indemnes de plaques.

■ Atteintes de la plèvre viscérale

Elles regroupent les pleurésies asbestosiques bénignes et la fibrose de la plèvre viscérale, souvent appelée fibrose pleurale diffuse ou épaississement pleural diffus.

– Les pleurésies asbestosiques bénignes sont généralement peu abondantes, uni- ou bilatérales, peu symptomatiques et spontanément résolutive. À la ponction, il s'agit d'un exsudat souvent riche en éosinophiles. Les pleurésies de l'amiante peuvent apparaître tôt après le début de l'exposition (quelques années) mais le temps de latence moyen est de l'ordre de 30 ans. Les niveaux d'exposition nécessaires au développement des pleurésies bénignes sont plus importants que ceux nécessaires au développement des plaques pleurales.

En l'absence d'anomalies histologiques spécifiques, le diagnostic ne peut être affirmé qu'après élimination des autres causes de pleurésie exsudative, asbestosiques (mésothéliome) ou non.

– Les fibroses de la plèvre viscérale sont généralement des séquelles de pleurésie asbestosique bénigne. Elles pourraient également résulter dans certains cas de l'extension à la plèvre d'une fibrose parenchymateuse sous-pleurale. La fibrose de la plèvre viscérale est habituellement associée à une symphyse des deux feuillets pleuraux.

Contrairement aux plaques, les atteintes fibreuses de la plèvre viscérale, même isolées, sont souvent symptomatiques. Les douleurs thoraciques sont fréquentes. Un essoufflement anormal à l'effort est habituel lorsque la fibrose est étendue et d'épaisseur importante. Au maximum, la fibrose de la plèvre viscérale peut réaliser une véritable « gangue » autour du poumon. Elle est alors responsable de troubles ventilatoires restrictifs, même en l'absence de fibrose parenchymateuse associée.

Sur une radiographie thoracique de face, la fibrose de la plèvre viscérale est caractérisée par un épaississement, plus ou moins étendu en hauteur, à bords souvent irréguliers. L'atteinte du feuillet viscéral de la plèvre ne peut être affirmée que s'il existe un comblement du cul-de-sac pleural homolatéral. En tomodensitométrie, il existe actuellement un relatif consensus pour retenir le siège viscéral de la fibrose pleurale lorsqu'il existe des signes témoignant d'un retentissement parenchymateux en regard de l'épaississement. Ces signes de retentissement parenchymateux sont soit des bandes parenchymateuses, soit des atélectasies par enroulement^[7].

Les bandes parenchymateuses sont des opacités linéaires, hyperdenses, longues de 2 à 5 cm, larges de quelques millimètres, qui partent de la plèvre et barrent le parenchyme pulmonaire.

Les atélectasies par enroulement réalisent des masses arrondies de quelques centimètres de diamètre, adossées à la surface pleurale, avec un angle de raccordement aigu entre la plèvre et l'opacité, une diminution du volume pulmonaire homolatéral, et un aspect en « queue de comète » résultant d'un phénomène d'enroulement des vaisseaux et des bronches qui pénètrent dans l'atélectasie.

La fibrose de la plèvre viscérale n'est pas spécifique de l'amiante et peut être observée au

décours de toute pleurésie, traumatique, infectieuse, inflammatoire ou médicamenteuse notamment.

Asbestose [2, 3, 10, 13, 14]

L'asbestose est la fibrose interstitielle pulmonaire induite par l'inhalation d'amiante. Initialement localisée au niveau des bifurcations bronchiques périphériques, elle peut progressivement s'étendre à l'ensemble de l'interstitium pulmonaire. Les lésions histologiques n'ont aucune spécificité.

L'existence d'un seuil d'exposition est admise. Les expositions environnementales sont insuffisantes pour induire une asbestose. Les asbestoses résultent d'expositions professionnelles intenses et/ou prolongées et sont peu fréquentes comparativement aux atteintes bénignes de la plèvre. Le temps de latence est le plus souvent situé dans une fourchette de 10 à 20 ans. Il est d'autant plus court que l'exposition cumulée à l'amiante a été plus importante.

Le diagnostic repose sur la confrontation de signes radiologiques avec l'anamnèse professionnelle.

Les signes radiologiques précèdent en règle générale les manifestations cliniques. Sur un cliché thoracique de face, l'asbestose est caractérisée par de petites opacités irrégulières (images réticulées), difficiles à distinguer de la trame vasculaire normale dans les formes débutantes. Quelle que soit l'importance de la fibrose, les anomalies prédominent toujours dans les régions basales et sous-pleurales. Elles sont bilatérales et symétriques. Dans les formes évoluées on observe des opacités microkystiques caractéristiques du poumon en « rayon de miel ».

La radiographie thoracique expose à un risque important de faux négatifs (15 % des fibroses pulmonaires ne sont pas détectées par la radiographie thoracique) et de faux positifs, en particulier chez les fumeurs et les obèses. Comme pour la pathologie pleurale, l'examen de référence est le scanner thoracique en haute résolution. Sur les coupes millimétriques réalisées de préférence en procubitus (pour s'affranchir des opacités déclives) et sans injection de produit de contraste, on peut observer, diversement associées, des lignes septales (opacités linéaires de 1 à 2 cm de longueur traduisant l'épaississement anormal des septa interlobulaires), des lignes intralobulaires, des lignes courbes sous-pleurales, et dans les formes avancées des images en « rayon de miel ».

L'évolution de l'asbestose est très variable en fonction de paramètres liés à l'exposition et de facteurs individuels. Certaines formes, très peu évolutives, restent asymptomatiques. D'autres formes, plus sévères, se manifestent par une dyspnée d'effort et une toux sèche. La présence de râles crépitants inspiratoires aux deux bases est très habituelle. L'hippocratisme digital est plus inconstant. Des anomalies des explorations fonctionnelles respiratoires sont observées dans environ huit cas sur dix. Les volumes pulmonaires sont amputés, réalisant un trouble ventilatoire restrictif et la diffusion de l'oxyde de carbone est diminuée. Du fait de la diminution des niveaux d'exposition à l'amiante, de moins en moins de patients meurent d'une insuffisance respiratoire directement liée à l'asbestose. En revanche beaucoup de patients porteurs d'une asbestose développent un cancer bronchopulmonaire. La principale explication de ce fait est que ces malades

ont été fortement exposés à l'amiante qui est un puissant agent cancérigène. Il semble toutefois que l'existence d'une fibrose pulmonaire majeure le risque de cancer bronchopulmonaire, par rapport à l'exposition seule.

● **Cancers**

Mésothéliome malin [3, 4, 12]

Le mésothéliome est une tumeur presque toujours maligne développée au niveau des séreuses. La plèvre est la localisation la plus habituelle mais il existe également des mésothéliomes péritonéaux et, de façon beaucoup plus exceptionnelle, péricardiques et testiculaires.

Il s'agit d'une tumeur dont l'incidence spontanée est très faible, de l'ordre de un à deux cas annuels par million d'individus. Une exposition à l'amiante est retrouvée chez 60 à 80 % des malades, avec une incidence croissante dans les pays industrialisés. Pour l'année 1996, le nombre de décès par mésothéliome en France a été évalué à 750 [8]. Compte tenu d'un temps de latence très long, 35 à 40 ans en moyenne, les effets des dispositions réglementaires prises à partir de 1977 (limitation des expositions puis interdiction) n'entraîneront probablement pas d'effets positifs avant une vingtaine d'années. Les modèles mathématiques prédictifs élaborés pour la France prévoient un pic de mortalité par mésothéliome en 2020. Dans les populations exposées, le risque de mésothéliome est corrélé à l'importance de l'exposition cumulée et au temps écoulé par rapport au début de l'exposition. Néanmoins l'existence d'un seuil d'exposition au-dessous duquel il n'y aurait pas d'excès de risque de mésothéliome n'est pas démontré, et des mésothéliomes peuvent survenir même après des expositions faibles, peu intenses et/ou peu prolongées [9]. Parmi les différentes variétés minéralogiques d'amiante les plus mésothéliogènes sont les amphiboles, en particulier la crocidolite ou amiante bleu.

Le mésothéliome pleural est souvent découvert à l'occasion de douleurs thoraciques, de dyspnée ou d'altération de l'état général. La radiographie thoracique montre un épanchement pleural dans 80 à 90 % des cas (il existe des formes tumorales pures) et l'aspect épaissi et festonné de la plèvre est évocateur. En tomodensitométrie, les formes débutantes sont difficiles à distinguer des lésions pleurales asbestosiques bénignes. Dans les formes évoluées, l'épaississement circonferenciel, irrégulier, mamelonné de la plèvre et la rétraction de l'hémithorax concerné sont caractéristiques, quoique non pathognomoniques.

Le diagnostic est histologique. La thoracoscopie est l'examen de choix pour accéder à des prélèvements de bonne qualité, effectués sous contrôle de la vue. L'immunohistochimie contribue au diagnostic positif, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux.

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif d'efficacité démontrée pour le mésothéliome, quelle qu'en soit la localisation. La survie médiane du mésothéliome varie actuellement selon les séries de 7 à 15 mois et le taux de survie à 5 ans reste inférieur à 5 %.

Cancer bronchopulmonaire [1, 3]

L'amiante est l'agent étiologique principal des cancers bronchopulmonaires professionnels. Tous

les types histologiques de cancer bronchopulmonaire et toutes les localisations (lobes supérieurs, moyen ou inférieurs, cancers proximaux ou distaux) peuvent être observés. Le nombre de décès par cancer bronchopulmonaire attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante a été évalué pour la France, en 1996, à 1 200 [8]. Une relation dose-effet est établie. L'existence d'un excès de risque de cancer bronchopulmonaire pour les expositions à l'amiante, faibles ou modérées, reste controversée. L'amiante et le tabac exercent leurs effets cancérigènes pour le poumon de façon multiplicative. Toutes les variétés minéralogiques d'amiante exposent à un risque accru de cancer bronchopulmonaire.

Aucun argument, clinique, radiologique ou histologique, ne permet de rattacher avec certitude un cancer bronchopulmonaire à une exposition professionnelle à l'amiante.

La présence de plaques pleurales ou de signes de fibrose pulmonaire est un élément d'orientation important mais elle est très instable et l'élément déterminant est l'anamnèse professionnelle. Le temps de latence des cancers bronchopulmonaires liés à l'amiante est long, plus de 20 ans en moyenne. Il importe donc de reconstituer l'ensemble de la carrière professionnelle des patients. Dans les cas difficiles, l'analyse minéralogique d'échantillons biologiques (expectoration, liquide de lavage bronchoalvéolaire, biopsie pulmonaire) est susceptible d'apporter des arguments en faveur de la responsabilité de l'amiante. Elle permet en effet, par la quantification en microscopie optique des corps asbestosiques (CA), d'évaluer la quantité d'amiante en rétention dans le poumon. Une exposition significative à l'amiante est probable lorsque la concentration de CA est supérieure à 1/mL dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire, à 1 000/g de tissu sec de poumon ou en cas de positivité de la recherche dans l'expectoration [11].

Autres cancers

La responsabilité de l'amiante est évoquée pour d'autres cancers, larynx, cancers digestifs ou urogénitaux notamment mais fait encore l'objet de débats.

SURVEILLANCE MÉDICALE DES SUJETS EXPOSÉS OU AYANT ÉTÉ EXPOSÉS À L'AMIANTE [3]

Il y a lieu de distinguer la surveillance des sujets encore exposés et celle des sujets anciennement exposés (surveillance postexposition ou postprofessionnelle).

Chez les sujets encore exposés, la surveillance médicale, dont la responsabilité incombe principalement aux médecins du travail, doit avant tout répondre à des objectifs de prévention primaire : évaluation et réduction des niveaux d'exposition, information des salariés sur les risques médicaux liés à l'inhalation d'amiante et sur les moyens de prévention, évaluation de l'aptitude à porter les équipements de protection individuels requis. Le dépistage de pathologies de l'amiante vient ici en seconde ligne.

Chez les sujets anciennement exposés, qu'ils soient encore ou non en activité professionnelle, l'objectif principal de la surveillance médicale est le dépistage des pathologies asbestosiques. En

l'absence de démonstration probante de l'utilité des examens radiologiques itératifs pour l'amélioration du pronostic des cancers bronchopulmonaires et faute de traitement utile et/ou efficace pour le mésothéliome et les pathologies asbestosiques bénignes, ce dépistage présente à ce jour un intérêt plus social et médico-légal (cessation anticipée d'activité pour les pathologies de l'amiante reconnues en maladie professionnelle, prestations liées à la reconnaissance en maladie professionnelle, indemnisation complémentaire accordée par le Fond d'indemnisation des victimes de l'amiante) que strictement médical.

● **Contexte réglementaire actuel**

La surveillance médicale des salariés exposés ou anciennement exposés à l'amiante est réglementée par le décret n° 96.98 du 7 février 1996 et par un arrêté du 13 décembre 1996.

Lorsque les niveaux d'exposition, tels qu'ils apparaissent notamment au travers des informations transmises par l'employeur, sont jugés suffisants par le médecin du travail pour justifier la mise en place d'une surveillance médicale spéciale, les examens à mettre en œuvre sont les suivants :

- un bilan médical initial destiné à servir de référence, comportant au minimum une radiographie thoracique de face et des explorations fonctionnelles respiratoires ;
- ultérieurement, un examen clinique au minimum annuel, une radiographie thoracique de face tous les 2 ans et des explorations fonctionnelles respiratoires, au minimum avec la même fréquence.

La poursuite de la surveillance médicale, après cessation de l'exposition au risque, est requise selon les mêmes modalités.

Chez les personnes qui ne sont plus en activité (retraités, personnes inactives, demandeurs d'emploi), le décret 93.644 du 26 mai 1993, complété par un arrêté du 28 février 1995, prévoit une surveillance, prise en charge par les Caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) par l'intermédiaire du Fonds national d'action sanitaire et social, accordée sur présentation par l'intéressé d'une attestation d'exposition remplie par l'employeur et le médecin du travail. En l'absence de cette attestation, la surveillance peut néanmoins être accordée si l'enquête diligentée par la CPAM établit la matérialité de l'exposition à l'amiante. L'assuré choisit librement le praticien qui met en œuvre la surveillance postprofessionnelle. Ses modalités sont un examen clinique et un examen radiologique thoracique tous les 2 ans, éventuellement complétés par des explorations fonctionnelles respiratoires.

Il n'existe pas de dispositions réglementaires concernant les expositions passives. Dans leur rapport consacré aux effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante [10], le groupe d'expertise collective de l'Inserm estimait que la mise en place d'une surveillance médicale des personnes exposées de façon passive ne semble pas s'imposer actuellement car « [...] le bénéfice potentiel escompté pour le petit nombre de personnes éventuellement dépistées et confirmées positives [...] serait amplement contrebalancé par le nombre considérablement plus important des faux positifs ainsi que par les effets pathogènes des rayonnements ionisants ainsi largement distribués dans les populations concernées ».

● **Recommandations du jury
de la conférence de consensus
du 15 janvier 1999** ^[6]

Une conférence de consensus sur « l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante » s'est tenue le 15 janvier 1999. Le jury, prenant acte du temps de latence important des pathologies de l'amiante, de l'absence fréquente de traitement curatif, et de la nette supériorité de la tomodensitométrie thoracique sur la radiographie conventionnelle pour le dépistage, a proposé des modalités de surveillance différentes des modalités réglementaires.

- Les principaux points concernent :
- la réalisation d'un bilan de référence comportant un examen clinique, une radiographie thoracique de face et des explorations fonctionnelles respiratoires pour tout sujet débutant une exposition professionnelle à l'amiante ;
 - la réalisation, pour tout sujet susceptible de bénéficier du droit à une retraite anticipée (à partir de la cinquantième année d'âge), d'un bilan comportant un examen tomodensitométrique ;
 - l'absence de bilan après le bilan initial pendant 10 ans pour les expositions « fortes » et pendant 20 ans pour les expositions « intermédiaires » ;

- la réalisation d'examens tomodensitométriques thoraciques tous les 6 ans à partir de la 10^e année suivant le début de l'exposition pour les expositions « fortes » et tous les 10 ans à partir de la trentième année pour les expositions « intermédiaires ».
- À ce jour, les recommandations de la conférence de consensus n'ont pas fait l'objet d'une transcription réglementaire. Préalablement, une expérimentation est en cours dans quatre régions pilotes, Aquitaine, Haute- et Basse-Normandie, Rhône-Alpes, afin d'en évaluer la faisabilité et les résultats.

Jacques Ameille : Praticien hospitalier, professeur de médecine du Travail, chef de l'unité de pathologie professionnelle et de santé du travail, hôpital Raymond Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France ; Institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris-Île-de-France, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Ameille. Amiante : conséquences respiratoires, surveillance du sujet exposé. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0895, 2003, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Albin M, Magnani C, Krstev S, Rapiti E, Shefer I. Asbestos and cancer: an overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 (suppl 2) : 289-298

[2] Ameille J, Brochard P, Pairon JC. Amiante et pathologie professionnelle. Collection de médecine du travail. Paris : Masson, 2000

[3] Ameille J, Letourneux M. Les pathologies asbestosiques non tumorales. *Rev Mal Respir* 1998 ; 15 : 479-487

[4] Boutin C, Schlessier M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 972-981

[5] Chailleux E, Letourneux M. Impact médical du dépistage des lésions pleurales bénignes liées à l'inhalation de poussières d'amiante. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1286-1293

[6] Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante. Texte du Jury. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1356-1362

[7] Gevenois PA, Martelaer V, Madani A, Sergent G, DeVuyst P. Asbestosis, pleural plaques, and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 1021-1027

[8] INSERM. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Paris : INSERM, 1997 : 1-434

[9] Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Ménard O, Massin N, Caillaud D et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 133-142

[10] Laurent F, Tunon De Lara M. Exposition à l'amiante. Outils de dépistage et de suivi. Imagerie thoracique. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1193-1202

[11] Pairon JC, Dumortier P. Place des analyses biométaboliques dans l'évaluation rétrospective des expositions à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1236-1243

[12] Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 666-672

[13] Valeyre D, Letourneux M. Asbestose. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1294-1307

[14] Wagner GR. Asbestosis and silicosis. *Lancet* 1997 ; 349 : 1311-1315

« Aspergillus » et système respiratoire

P. Germaud

Aspergillus est la première étiologie des mycoses respiratoires. Il est responsable de tableaux cliniques variés, de mécanismes physiopathologiques différents, dépendant principalement de facteurs favorisants locaux et généraux de l'hôte et de l'environnement. Il s'agit d'aspergillome par colonisation de cavités pulmonaires préexistantes, d'aspergillose pulmonaire invasive, infection aiguë souvent mortelle chez des patients immunodéprimés, d'aspergillose pulmonaire chronique nécrosante, d'aspergillose bronchopulmonaire allergique, réactions d'hypersensibilité affectant des patients asthmatiques ou porteurs d'une mucoviscidose. Ces dernières années ont été marquées par l'augmentation des aspergilloses, par l'amélioration des méthodes diagnostiques mycologiques, radiologiques et par le développement des antifongiques.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Aspergillus ; Aspergillome ; Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante ; Aspergillose pulmonaire invasive ; Aspergillose bronchopulmonaire allergique ; Aspergillose trachéobronchique ; Antifongiques

Plan

■ Introduction	1
■ Rappel mycologique	1
■ Physiopathologie des aspergilloses	2
■ Aspects cliniques et diagnostiques des aspergilloses	3
Aspergillome	3
Manifestations d'hypersensibilité	3
Aspergilloses bronchiques	4
Infections pulmonaires aspergillaires	5
■ Antifongiques	6
Amphotéricine B	6
Formes lipidiques d'amphotéricine B	7
Itraconazole	7
Voriconazole	7
Caspofungine	7
■ Traitements des aspergilloses	7
Aspergillomes	7
Aspergillose bronchopulmonaire allergique	7
Aspergillose pulmonaire invasive	7
Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante	7
■ Conclusion	8

■ Introduction

Aspergillus (A.) est une moisissure ubiquitaire dont les spores se propagent par voie aérienne. Les manifestations pathologiques sont essentiellement respiratoires touchant principalement les voies aériennes inférieures. En France, *Aspergillus* est la première étiologie des mycoses respiratoires. Ces vingt dernières années, la fréquence des infections aspergillaires a augmenté chez les patients immunodéprimés posant des problèmes

diagnostiques, thérapeutiques, et de prévention. Par ailleurs, ce germe peut être responsable d'autres manifestations de mécanismes physiopathologiques différents : aspergillomes, asthmes allergiques, alvéolites allergiques extrinsèques, aspergilloses bronchopulmonaires allergiques.

■ Rappel mycologique

Parmi 180 espèces d'*Aspergillus*, seules quelques-unes sont pathogènes pour l'homme : *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus*... du fait de la dimension de leurs spores, 2 à 3 µm, de leur thermotolérance, de leur virulence.

Le diagnostic des aspergilloses repose sur des méthodes histologiques, mycologiques et sérologiques.

L'étude anatomopathologique des biopsies bronchiques, pulmonaires, facilitée par la coloration de Gomori-Grocott, met en évidence les lésions tissulaires, les filaments ramifiés septés. Elle doit être complétée par une étude mycologique, d'autres champignons filamenteux pouvant donner le même aspect (*Fusarium*, *Scedosporium*).

Les études mycologiques peuvent être réalisées sur des biopsies, un lavage bronchoalvéolaire, un brossage bronchique, une aspiration de sécrétions bronchiques, voire une expectoration. L'examen direct peut mettre en évidence des filaments. Les cultures sur milieu de Sabouraud ou Czapek sont positives en 2 à 4 jours et permettent l'identification d'*Aspergillus*. Si l'isolement d'*Aspergillus* a une grande valeur diagnostique chez l'immunodéprimé, [1] chez le patient porteur d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), en particulier de bronchiectasies ou d'une mucoviscidose, cet isolement peut correspondre à une simple colonisation bronchique.

Parmi les techniques sérologiques, l'immunoélectrophorèse, selon la méthode de Paragon, donne des résultats satisfaisants avec une bonne sensibilité pour le diagnostic des aspergillomes, des aspergilloses pulmonaires chroniques nécrosantes et de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Sa spécificité est

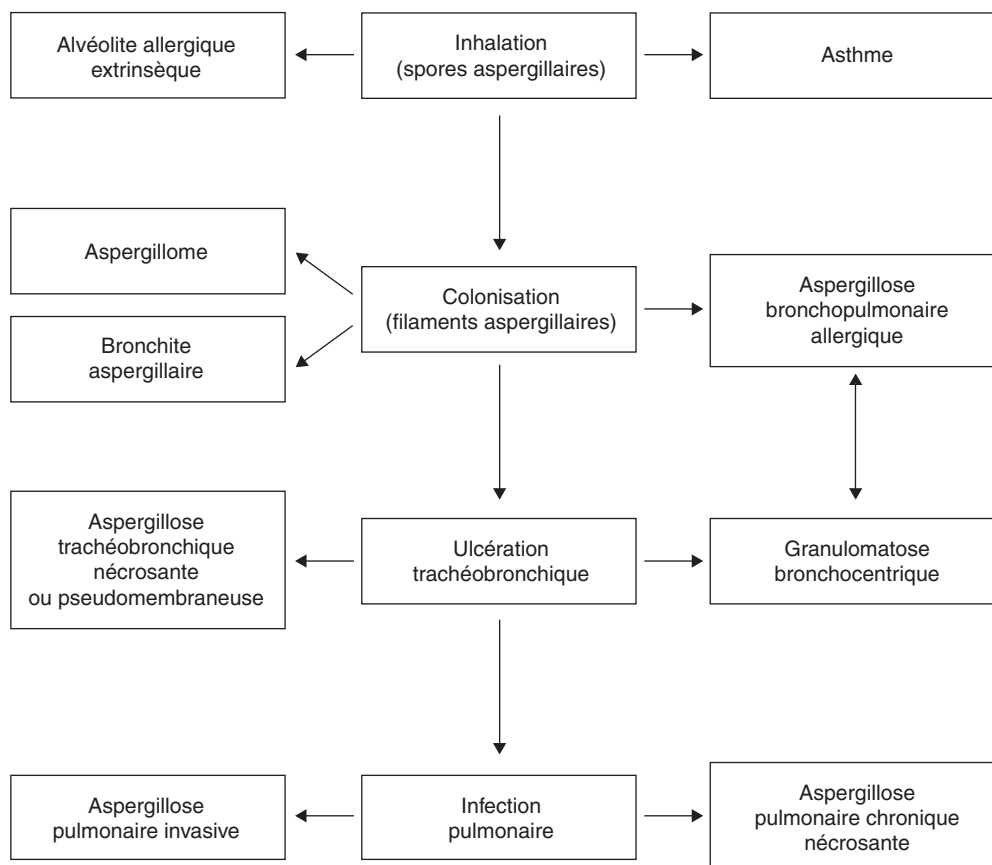


Figure 1. Différentes formes cliniques des aspergilloses bronchopulmonaires.

bonne lorsqu'il existe au moins trois arcs de précipitation avec l'activité catalasique. Les techniques d'hémagglutination indirecte, d'immunofluorescence sont plus sensibles et peuvent être intéressantes dans le diagnostic des infections aspergillaires.

Plus récemment, ont été élaborées des méthodes de mise en évidence d'antigène aspergillaire circulant : galactomannane (polysaccharide majeur de la paroi du champignon). Le test *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) (Platelia *Aspergillus*®) peut permettre le diagnostic précoce des aspergilloses invasives chez l'immunodéprimé. Sa sensibilité et sa spécificité seraient chez le neutropénique de 70 et 90 %. [2] Les techniques de biologie moléculaire *polymerase chain reaction* (PCR) ont été appliquées au diagnostic d'aspergilloses invasives, mais elles ne sont pas encore standardisées. [2]

“ Points forts

Diagnostic mycologique :

- examen direct : filaments ramifiés, septés ;
- identification par culture en 2 à 4 jours ;
- antigénémie par test Elisa ;
- recherche d'anticorps sériques.

■ Physiopathologie des aspergilloses

Les pathologies aspergillaires résultent de l'interaction entre un germe *Aspergillus*, l'appareil respiratoire plus ou moins altéré et l'état immunitaire de l'hôte.

Aspergillus représente 1 à 7 % des champignons environnementaux. La contamination de l'air est variable selon que l'on se trouve à l'intérieur ou à l'extérieur d'un bâtiment, selon le climat, les saisons, l'environnement, les mouvements d'air. La concentration moyenne de 0 à 100 cfu/m³ peut augmenter brusquement (10 000 cfu/m³) du fait de turbulence d'air occasionnée par des travaux et représenter un risque pour les patients immunodéprimés.

La porte d'entrée d'*Aspergillus* est essentiellement aérienne, plus rarement cutanée, voire digestive (Fig. 1).

L'inhalation des spores peut entraîner des réactions d'hyper-sensibilité de type I, responsables d'asthme, de type III ou IV, responsables d'alvéolites allergiques extrinsèques.

Les spores inhalées sont habituellement éliminées, d'une part par l'action du tapis mucociliaire et d'autre part par les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. En raison de facteurs locaux bronchopulmonaires favorisant ou de déficit immunitaire, les spores peuvent se développer dans l'appareil respiratoire sous forme filamenteuse.

Aspergillus peut coloniser des cavités bronchiques (bronchectasies), pulmonaires ou pleurales formant un aspergillome.

La colonisation bronchique peut se développer de façon asymptomatique, ou entraîner plus rarement une bronchite aspergillaire.

Plus particulièrement, chez les patients asthmatiques ou porteurs d'une mucoviscidose, la persistance d'*Aspergillus* au niveau trachéobronchique peut déclencher des réactions d'hypersensibilité de types I, III, voire IV, responsables d'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) ou de granulomatose bronchocentrique.

Essentiellement, chez des patients immunodéprimés, *Aspergillus* peut être responsable d'infections aiguës, de pronostic souvent défavorable : aspergillose pulmonaire invasive (API), aspergillose trachéobronchique nécrosante ou pseudomembraneuse ou subaiguë, voire chronique : aspergillose pulmonaire chronique nécrosante (APCN).

“ Points forts

Mécanismes physiopathologiques.

- Aspergillose = inhalation *Aspergillus* + modifications immunitaires ± altérations bronchopulmonaires favorisant.
- Cavité pulmonaire ⇒ colonisation ⇒ aspergillome.
- Immunodépression ⇒ infection ⇒ API.
- Altération pulmonaire + immunodépression modérée ⇒ infection ⇒ APCN.
- Altération muqueuse + atopie ⇒ colonisation + hypersensibilité ⇒ ABPA.

■ Aspects cliniques et diagnostiques des aspergilloses

(Tableaux 1, 2)



Aspergillome

L'aspergillome est dû à la colonisation par *Aspergillus* d'une cavité pulmonaire, bronchique, voire pleurale préexistante, du fait d'une diminution de l'immunité locale au niveau de la cavité, d'une modification de sa muqueuse et de la présence d'une bronche de drainage.

Actuellement, les étiologies de ces cavités sont moins souvent la tuberculose (environ 50 % des cas), mais de plus en plus des bulles d'emphysème, des bronchectasies kystiques, des sarcoidoses stade IV, des cavités récentes : abcès bactériens, cancer,



infarctus pulmonaire..., plus rarement une fibrose pulmonaire, une séquestration...

La truffe aspergillaire, qui réalise un aspect radiologique en « grelot », correspond sur le plan anatomopathologique à un matériel grumeleux, marron, clivable, mobile dans la cavité, constitué principalement de filaments enchevêtrés (Fig. 2). *Aspergillus* va être responsable de modifications importantes des structures locales avec hypervascularisation.

L'aspergillome peut être asymptomatique ou favoriser des surinfections bactériennes, des hémoptysies, une altération de l'état général, une aggravation de l'insuffisance respiratoire.

Le diagnostic [3] est évoqué devant la modification radiologique d'une cavité avec l'aspect caractéristique en « grelot » dans 60 % des cas (Fig. 3) ou un épaississement de la paroi de la cavité, un niveau hydroaérique associés à un épaississement pleural. La tomomodensitométrie (TDM) thoracique permet de mieux préciser ces lésions. La sérologie aspergillaire est le plus souvent positive. L'isolement d'*Aspergillus* dans l'expectoration ou dans les prélèvements endobronchiques est inconstant (50 % des cas).

L'évolution est souvent imprévisible : guérison spontanée (10 %), stabilisation (25 %) ou complications pouvant être mortelles. Les hémoptysies surviennent dans 50 % des cas avec une mortalité de 2 à 14 %.

“ Points forts

Aspergillome.

Cavité bronchopulmonaire ou pleurale préexistante.

TDM : modification de la cavité : image en « grelot »...

Sérologie aspergillaire positive.

± isolement *Aspergillus*.

Tableau 1.

Aspect radiologiques des aspergilloses bronchopulmonaires.

Formes cliniques	Aspects radiographiques et/ou scanographiques
Aspergillose bronchopulmonaire allergique	Infiltrats pulmonaires, atélectasies
Aspergillome	Bronchectasies proximales Grelot aspergillaire mobile Épaississement pleural
Bronchite aspergillaire	Atélectasies
Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante	Infiltrats, opacités excavées Localisations préférentielles (lobes supérieurs, segments de Fowler) ± épaississement pleural
Aspergillose pulmonaire invasive	Précocement : nodules ou infiltrats avec signe du halo Tardivement : excavation, signe du croissant gazeux

Tableau 2.

Aspects mycologiques et immunologiques des aspergilloses bronchopulmonaires.

Formes cliniques	<i>Aspergillus</i> dans les sécrétions bronchiques	Précipitines immunoélectrophorèse	Antigénémie sérique	IgE totales sériques	IgE spécifiques <i>Aspergillus</i>	Tests cutanés au 1/1 000 ^e
Aspergillose bronchopulmonaire allergique	++	++ à +++	–	++++	+++	++++ immédiat
Aspergillome	++	++++	–	–	–	–
Bronchite aspergillaire	++++	– à ++	–	–	–	–
Aspergillose trachéobronchique nécrosante ou pseudomembraneuse	++++	– à ++	?	–	–	–
Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante	+ à +++	++ à +++	?	–	– à +	–
Aspergillose pulmonaire invasive	+ à +++	– à ++	+++	–	–	–

Ig : immunoglobulines.

Manifestations d'hypersensibilité

Asthme aspergillaire

Il s'agit rarement d'une monosensibilisation à *Aspergillus*. Cet allergène est plus fréquent dans les asthmes du milieu agricole. Le diagnostic repose sur la clinique, la réaction immédiate au test cutané, l'élévation des immunoglobulines (Ig) E spécifiques.

Alvéolite allergique extrinsèque

Les alvéolites allergiques extrinsèques sont dues à une exposition répétée à des concentrations importantes d'*Aspergillus*. Il existe un facteur probablement génétique, cette affection ne touchant qu'une partie des gens exposés.

Il s'agit d'une hypersensibilité de type III et IV à *Aspergillus* avec une réaction semi-retardée 6 à 8 heures après l'inhalation.

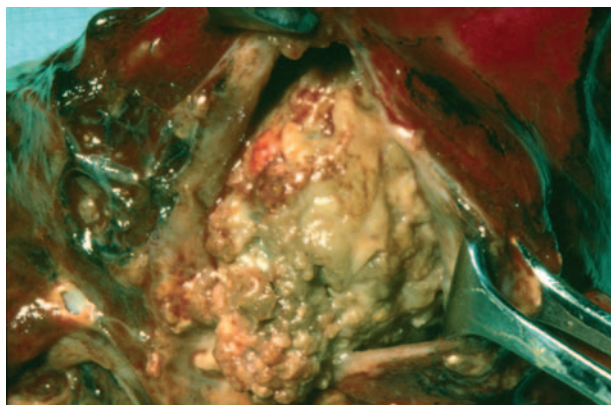


Figure 2. Vue macroscopique : pièce de lobectomie, truffe aspergillaire dans une cavité séquellaire de tuberculose.



Figure 3. Coupe tomographique millimétrique en fenêtre parenchymateuse : images du « grelot » dans des bulles d'emphysème.

Ces alvéolites allergiques extrinsèques sont souvent d'origine professionnelle : poumons du fermier, du compost, d'ouvriers du malt (*A. clavatus*), d'ouvriers du tabac (*A. fumigatus*)... Il peut s'agir également d'alvéolites domestiques favorisées par des locaux humides, des matériaux organiques en décomposition ou une contamination des systèmes de climatisation.

Le tableau clinique se présente sous trois formes. Les formes aiguës avec syndrome pseudogrippal 6 à 8 heures après l'exposition, accompagné d'une toux sèche, d'une dyspnée et de râles crépitants bilatéraux. Le tableau subaigu est marqué par l'apparition d'une asthénie, d'un amaigrissement, d'une toux chronique, d'une dyspnée se majorant et d'un syndrome interstitiel. Le tableau chronique est consécutif à la répétition des expositions et à l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique par fibrose pulmonaire. Le diagnostic est porté sur l'aspect radiologique d'opacités réticulomicronodulaires, de verre dépoli, voire de fibrose, sur les modifications des explorations fonctionnelles avec trouble du transfert du CO et apparition d'un syndrome restrictif. La sérologie aspergillaire est positive, le lavage bronchioalvéolaire permet de mettre en évidence souvent une hyperlymphocytose à CD8. Les biopsies pulmonaires peuvent mettre en évidence des infiltrats lymphoplasmocytaires interstitiels et des granulomes.

Aspergillose bronchopulmonaire allergique

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique est due à une colonisation bronchique par *Aspergillus*, favorisée par des anomalies sévères de la clairance mucociliaire (asthme chronique, mucoviscidose...), qui va déclencher, chez certains patients, des réactions d'hypersensibilité de type I, III, voire IV, et un syndrome inflammatoire responsable de séquelles : bronchectasies, fibrose. Cette maladie évolue par exacerbations. Sa fréquence est de 4 à 14 % chez l'asthmatique corticodépendant, 6 % dans la mucoviscidose.

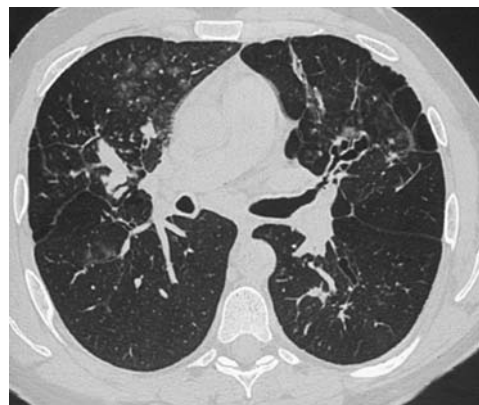


Figure 4. Coupe tomographique millimétrique en fenêtre parenchymateuse : impactions mucoïdes et bronchectasies proximales.

Le diagnostic [4] est évoqué sur l'aggravation de la dyspnée, l'apparition de douleurs thoraciques, d'une expectoration de moules bronchiques blancs ou bruns, d'une altération de l'état général, d'une fièvre, d'atélectasies, d'infiltrats pulmonaires souvent des lobes supérieurs, de bronchectasies (Fig. 4).

Le diagnostic repose sur des éléments constants : test cutané immédiat, IgE à *Aspergillus* positives, IgE totales > 1 000 kU/ml, ± bronchectasies proximales (TDM thoracique) ; et sur d'autres inconstants présents lors d'exacerbations : sérologie aspergillaire, hyperéosinophilie sanguine, isolement d'*Aspergillus* dans l'expectoration.

L'évolution se fait par poussées d'exacerbation difficilement prévisibles. Leur traitement précoce permet d'éviter des séquelles : bronchectasies, fibrose.

“ Points forts

Aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Savoir y penser chez un asthmatique devant :

- une résistance au traitement, des signes généraux ;
- une hyperéosinophilie sanguine ;
- des anomalies radiologiques.

Aspergilloses bronchiques

Colonisation bronchique

La colonisation aspergillaire est fréquente au cours de la mucoviscidose, plus rare dans les dilatations des bronches, les bronchites chroniques obstructives, l'asthme chronique, exceptionnellement en l'absence de facteurs favorisants. [5] Elle est définie par l'isolement répété d'*Aspergillus* dans l'expectoration. Elle ne justifie pas de traitement antifongique systématique, mais une surveillance.

Bronchite aspergillaire

La bronchite aspergillaire est une infection rare, survenant chez des patients n'ayant pas toujours d'antécédents bronchiques, caractérisée par des signes généraux (hyperthermie, +/- altération de l'état général), une dyspnée, des douleurs thoraciques, une expectoration de moules bronchiques, des hémoptysies. La muqueuse bronchique présente un aspect inflammatoire non spécifique ; l'infection est endoluminale superficielle.

Aspergillose trachéobronchique nécrosante ou pseudomembraneuse

L'aspergillose trachéobronchique nécrosante ou pseudomembraneuse est une infection de la muqueuse plus ou moins

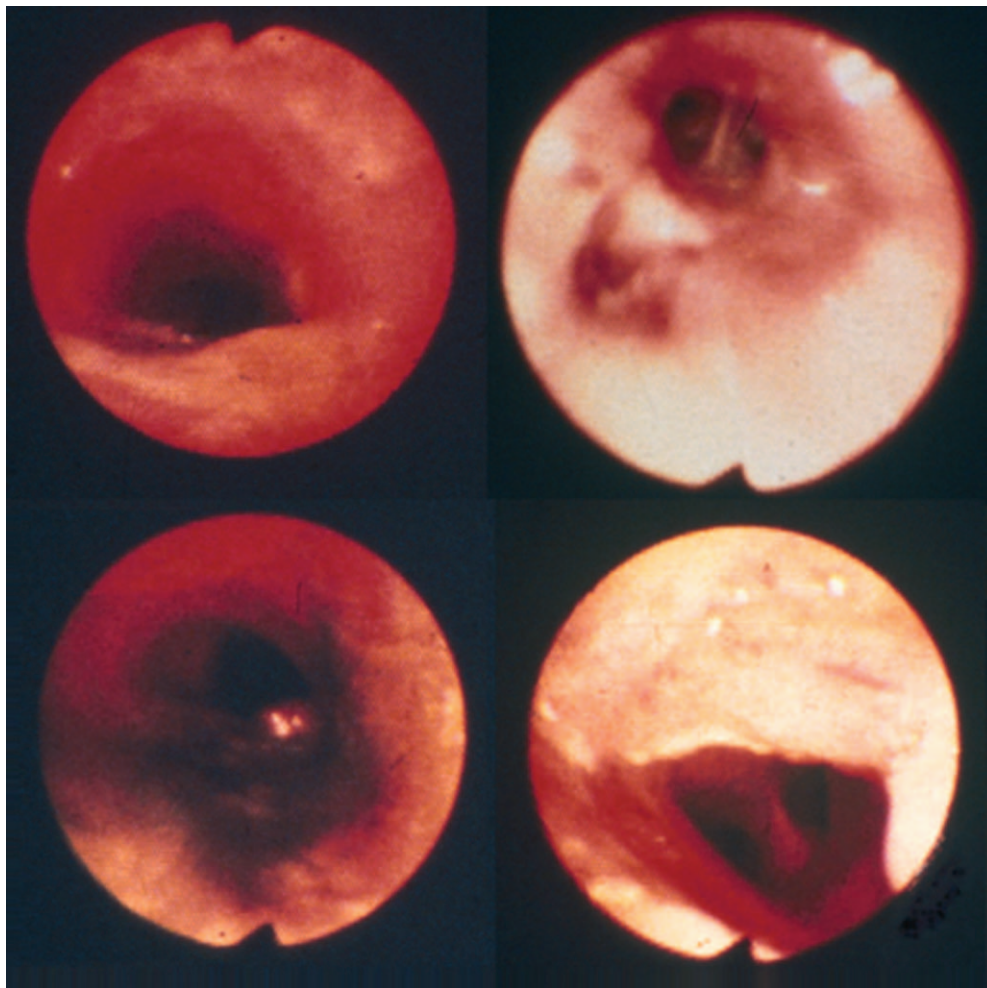


Figure 5. Vues macroscopiques endobronchiques : aspects d'aspergilloses trachéobronchiques nécrosantes et pseudomembraneuses.

invasive pouvant se compliquer d'aspergillose pulmonaire invasive, d'obstruction bronchique par les pseudomembranes, d'hémoptysies, de fistulisation dans le médiastin. Elle survient le plus souvent chez des patients immunodéprimés : transplantés pulmonaires, [6] syndrome de l'immunodéficience acquise (sida), hémopathies. Les signes révélateurs sont la fièvre, la toux, les hémoptysies, la dyspnée. L'endoscopie met en évidence des lésions bronchiques nécrotiques, hémorragiques, recouvertes de pseudomembranes (Fig. 5). La coloration de Grocott permet d'objectiver la nécrose bronchique par les filaments aspergillaires. Le pronostic, souvent favorable, dépend de la précocité du traitement, de l'importance de l'immunodépression, de l'extension des lésions.

Infections pulmonaires aspergillaires

Aspergillose pulmonaire invasive

Sa fréquence n'a cessé de croître depuis 1970. Elle est une complication infectieuse majeure de l'immunodéprimé, responsable d'une mortalité de plus de 50 %. Ses facteurs favorisants [7] sont la neutropénie profonde ($< 500/\text{mm}^3$) prolongée (> 15 j), les immunosuppresseurs : corticoïdes... Elle touche principalement les malades traités pour hémopathies : 5 % des leucémies aiguës, 10 % des allogreffés de moelle osseuse, les greffés d'organe (rein < 2 %, cœur 5 %, foie 2 à 10 %, pulmonaires 8,4 %), les patients porteurs d'un sida évolué ($\text{CD4} < 50$), [8] des patients sous corticoïdes ou sous immunosuppresseurs pour bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), maladie de système... Son origine peut être extrahospitalière ou nosocomiale.

Le mécanisme physiopathologique de cette infection est particulier. Les spores aspergillaires inhalées vont se développer au niveau bronchique sous forme filamenteuse. Les filaments

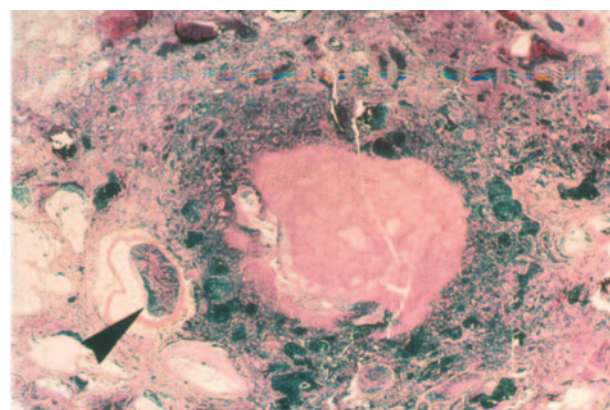


Figure 6. Coupe microscopique du parenchyme (grossissement $\times 100$). Coloration hématoxyline-phloxine-safran. Lésion en cible résultant de l'invasion artériolaire (tête de flèche) par les filaments. Le parenchyme pulmonaire en nécrose ischémique (rose clair) est entouré d'un liseré hémorragique (rouge sombre).

vont être responsables d'une nécrose bronchique, de l'envahissement du parenchyme contigu avec un tropisme pour l'artère pulmonaire adjacente (Fig. 6). Les filaments vont entraîner une thrombose artérielle et un infarctus pulmonaire, puis disséminer dans le parenchyme ou par voie hématogène vers d'autres organes : peau, os, cerveau, cœur, etc.

Le tableau clinique est celui d'une pneumopathie bactérienne résistante à une antibiothérapie à large spectre avec fréquemment des douleurs thoraciques et des hémoptysies.

Les aspects radiologiques initiaux sont des opacités arrondies ou triangulaires périphériques, voire des nodules. L'examen



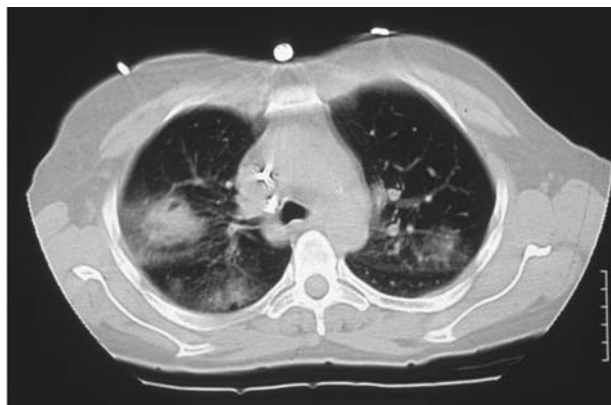


Figure 7. Coupe tomodensitométrique millimétrique en haute résolution : signe du halo, aspect en verre dépoli entourant la lésion, correspondant au liseré hémorragique.

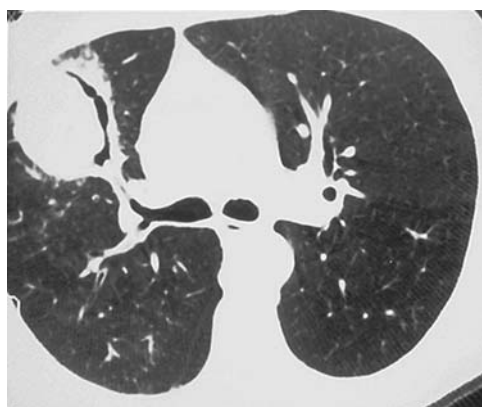


Figure 8. Coupe tomodensitométrique millimétrique en fenêtre parenchymateuse : aspect du croissant gazeux.

TDM peut mettre en évidence, les premiers jours, sur les clichés en haute définition, le signe du halo,^[9] zone en verre dépoli entourant la lésion et correspondant au liseré hémorragique périphérique de l'infarctus (Fig. 7).

Après 15 jours d'évolution peut apparaître une image en croissant gazeux (Fig. 8) ou une nécrose centrale due à l'ischémie de la partie centrale de l'infarctus.^[10]

Le diagnostic de certitude sur les biopsies pulmonaires est rarement possible chez ces patients à hauts risques.

Le diagnostic sera le plus souvent probable chez un patient à risque devant un aspect radioclinique compatible associé, soit à un aspect TDM évocateur, soit à l'isolement d'*Aspergillus* au cours d'une fibroscopie, soit à une antigénémie (Platelia *Aspergillus*®) ou une PCR positive, plus rarement à une séroconversion en hémagglutination indirecte ou en immunofluorescence.

Le diagnostic possible, sur l'aspect radioclinique, sera suffisant pour mettre en route le traitement chez le neutropénique.

“ Points forts

Aspergillose pulmonaire invasive.

- Savoir y penser devant une pneumonie résistante aux antibiotiques chez l'immunodéprimé : neutropénique, greffé...
- Réaliser : TDM thorax, antigénémie, ± fibroscopie, antifongiques dès la présomption diagnostique.

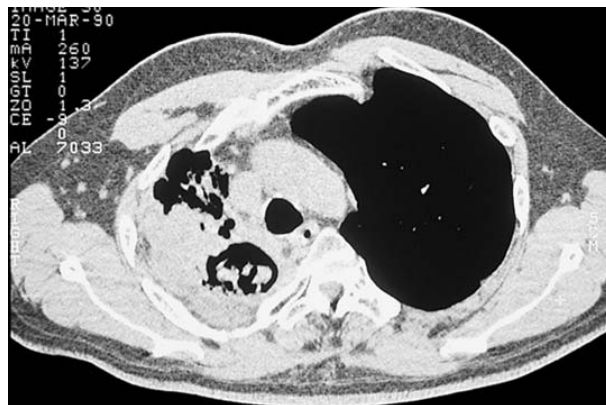


Figure 9. Coupe tomodensitométrique millimétrique en fenêtre parenchymateuse : opacité excavée apicale droite à parois épaisses, avec séquestres intracavitaires et pachypleurite.

Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante

L'aspergillose pulmonaire chronique nécrosante^[11] est une entité plus difficile à définir sur le plan clinique et anatomopathologique. Il s'agit d'une infection d'évolution prolongée favorisée par une immunodépression modérée (diabète, cirrhose, traitement par immunosuppresseurs, corticothérapie...) et par des facteurs locaux (BPCO, fibrose, pneumonie radique, sarcoïdose stade IV...).

Les filaments mycéliens envahissent le parenchyme, provoquant des plages de nécrose avec formation de cavités sans envahissement vasculaire, une inflammation chronique avec présence inconstante de granulomes tuberculoïdes. L'extension est locorégionale.

Le diagnostic est souvent tardif. Le début est insidieux, progressif, marqué par l'apparition d'une fièvre au long cours (65 %), d'une altération de l'état général (70 %), de toux avec expectoration brunâtre, voire hémoptoïque, de douleurs thoraciques, de dyspnée.

L'aspect radiologique, mieux précisé par la TDM, retrouve des infiltrats plus ou moins excavés (apparition de cavités nouvelles ou extension de cavités préexistantes). La localisation est préférentiellement les lobes supérieurs et les segments apicaux des lobes inférieurs (Fig. 9).

Le diagnostic de certitude repose sur les données anatomopathologiques et mycologiques : biopsies pulmonaires transbronchiques ou chirurgicales, ponction transpariétale.

Le diagnostic de probabilité est porté sur les critères radiocliniques, l'évolution progressive, les prélèvements mycologiques endobronchiques, l'absence d'isolement d'autres germes, la sérologie positive (90 %).

“ Points forts

Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante.

Infection subaiguë, voire chronique.
Diagnostic différentiel : cancer, tuberculose, actinomycose, abcès pulmonaire...
Traitement antifongique prolongé.



■ Antifongiques

Amphotéricine B

Le désoxycholate d'amphotéricine B est l'antifongique de référence depuis 1961. Ce polyène agit sur l'ergostérol fongique,

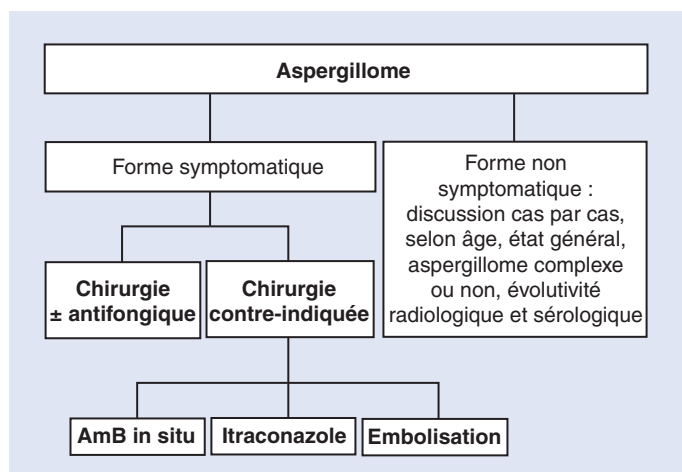


Figure 10. Arbre décisionnel. Traitement d'un aspergillome.

augmentant la perméabilité de la membrane cellulaire. Il doit être utilisé par voie intraveineuse, n'étant pas absorbable par voie digestive, à la posologie de 1 mg/kg/j, en perfusion de 4 à 6 heures. Les complications immédiates (fièvre, frissons, céphalées, nausées, irritation veineuse, allergie) et surtout la néphrotoxicité cumulative (hypokaliémie, élévation créatinémie) limitent son usage prolongé.

Formes lipidiques d'amphotéricine B

Les formulations lipidiques d'amphotéricine B (amphotéricine B liposomale, amphotéricine B en complexe phospholipidique) ont la même efficacité. Leur intérêt réside dans une meilleure tolérance, surtout rénale.

Itraconazole

L'itraconazole est un triazolé inhibant la biosynthèse de l'ergostérol par action au niveau de la C-14 alpha déméthylase. L'itraconazole est disponible par voie orale sous forme de gélule ou de suspension. La posologie initiale est de 400 mg/j. Sa bonne absorption doit être contrôlée par un dosage sérique. Les effets indésirables sont peu fréquents : troubles digestifs, céphalées, vertiges, œdèmes, élévation des transaminases, hypokaliémie... Comme pour les autres azolés, il existe des interactions médicamenteuses.

Voriconazole

Le voriconazole vient d'être commercialisé sous forme intraveineuse et orale. Des études [12] ont montré l'efficacité de cet antifongique dans les aspergilloses invasives parfois supérieure à celle de l'amphotéricine B. La tolérance est bonne. Il faut signaler la possibilité de troubles visuels bénins, transitoires (30-40 %), d'élévation des transaminases, de photosensibilisation, d'interactions médicamenteuses.

Caspofungine

L'acétate de caspofungine est le premier médicament d'une nouvelle classe d'antifongique, les échinocandines. Son mode d'action est différent : il inhibe la synthèse du bêta (1,3)-D-glucane, composant essentiel de la paroi cellulaire du champignon. Sa posologie est de 70 mg le 1^{er} jour, puis de 50 mg/j par voie intraveineuse.

Traitements des aspergilloses

Aspergillomes (Fig. 10)

Le traitement de référence reste l'exérèse chirurgicale [13] qui permet d'enlever la cavité et la truffe aspergillaire. La morbidité

de cette chirurgie reste importante (> 20 %), mais a diminué ainsi surtout que la mortalité (≥ 4 %). En cas de contre-indication, si l'aspergillome est asymptomatique, on se contentera souvent d'une surveillance en l'absence de signe d'évolutivité. Dans les formes symptomatiques, on peut proposer un traitement antifongique plus palliatif que curatif. Il peut s'agir d'injections intracavitaires d'amphotéricine B ou de pâte d'amphotéricine B sous scanner. [14] Dans les autres cas, il pourra être discuté un traitement par itraconazole [5] pendant au moins 6 mois. Cet antifongique peut également être utilisé en pré- et postchirurgical chez des patients présentant une altération de l'état général ou un aspergillome complexe mal limité. En cas d'hémoptysies, l'artériographie bronchique avec embolisation est souvent indiquée, mais ses résultats sont transitoires.

Aspergillose bronchopulmonaire allergique

Le traitement de référence reste la corticothérapie au cours des exacerbations de la maladie [15] avec une dose initiale de 0,5 à 0,7 mg/kg de prednisone et une durée de traitement de 6 mois. Des études récentes [16] ont montré l'intérêt du traitement par itraconazole en association ou non avec la corticothérapie. Cet antifongique à une dose minimale de 200 mg/j et une durée de traitement d'au moins 6 mois peut être une alternative thérapeutique ou avoir une action synergique à la corticothérapie. Cependant, nous disposons de peu d'études prospectives permettant de préciser ses indications.

Aspergillose pulmonaire invasive



Il s'agit d'une infection sévère nécessitant la mise en route la plus précoce possible d'un traitement par antifongique (Fig. 11).

Jusqu'à présent, l'amphotéricine B intraveineuse était le traitement de référence à une posologie supérieure ou égale à 1 mg/kg/j en perfusion intraveineuse. En cas d'insuffisance rénale, principalement chez le patient neutropénique ou les greffés de moelle osseuse ou d'organes, ou d'association à des médicaments néphrotoxiques, l'amphotéricine B peut être donnée, sous forme de complexes lipidiques.

Le voriconazole représente une alternative thérapeutique de première intention recommandée depuis la conférence de consensus 2004 et, en cas d'échec, l'acétate de caspofungine peut être utilisé en monothérapie ou en association.

Dès l'amélioration clinique, en l'absence de malabsorption digestive, un relais per os sera pris par voriconazole ou itraconazole avec une durée de traitement d'environ 3 mois, dépendant de la gravité initiale, de l'immunodépression et de l'évolution radioclinique.

Chez les patients neutropéniques et parfois les transplantés d'organes, ce traitement antifongique peut être complété par une exérèse chirurgicale. [17] L'indication est portée soit devant un risque hémorragique lorsque la lésion aspergillaire jouxte une artère pulmonaire, soit plus tardivement dans les formes localisées afin de permettre l'exérèse complète de la lésion aspergillaire et d'éviter des rechutes lors de la reprise du traitement immunosuppresseur.

Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante

Le traitement initial sera antifongique, amphotéricine B intraveineuse ou itraconazole. [5] Le voriconazole est en cours d'évaluation dans cette indication. L'éradication fongique est longue à obtenir, nécessitant une surveillance radioclinique et mycologique. En cas d'échec thérapeutique ou d'évolution

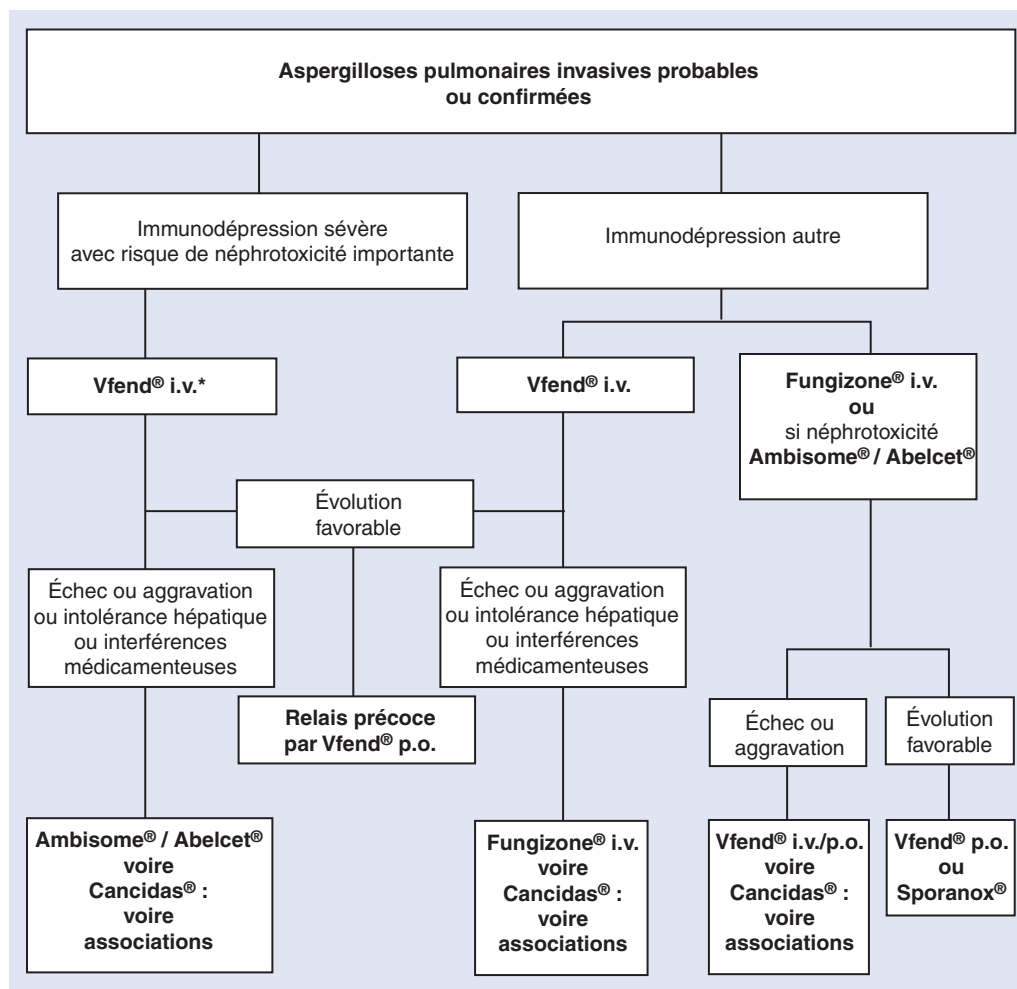


Figure 11. Arbre décisionnel. Traitement médicamenteux des aspergilloses pulmonaires invasives probables ou confirmées (d'après conférence de consensus, Paris, 13 mai 2004). *Attitude préférentielle, mais alternative possible : amphotéricines B.

radiologique non satisfaisante, une exérèse chirurgicale est proposée. [18] Le traitement par amphotéricine B intracavitaire a été également réalisé dans cette indication.

Conclusion

Les critères de diagnostic des différentes entités aspergillaires se sont précisés grâce au développement de la TDM thoracique et des méthodes biologiques. Les nouveaux traitements antifongiques devraient entraîner une diminution de la morbidité et de la mortalité de ces aspergilloses.

☆ Remerciements pour leur participation à l'iconographie à Odile Morin, Anne-Yvonne de Lajarte, Olivier Maillard, Guillaume Deslandes

Références

- [1] Yu VL, Muder RR, Poorsattar A. Significance of isolation of Aspergillus from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: results from a three-year prospective study. *Am J Med* 1986;**81**:249-54.
- [2] Bretagne S, Costa JM, Bart-Delabesse E, Dhedin N, Rieux C, Cordonnier C. Comparison of serum galactomannan antigen detection and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1407-12.
- [3] Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;**121**:1988-99.
- [4] Salez F, Lamblin C, Wallaert B. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique. *Rev Mal Respir* 2000;**17**:265-78.
- [5] Germaud P, Renaudin K, Danner I, Morin O, De Lajarte AY. Aspergilloses bronchopulmonaires : les nouveaux enjeux. *Rev Mal Respir* 2001;**18**:257-66.
- [6] Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, Ross DJ, Berry G, Lewiston NJ, et al. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. A new form of invasive aspergillosis 1-3. *Am Rev Respir Dis* 1991;**144**:552-6.
- [7] Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:781-803.
- [8] Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis disease spectrum, treatment practice, and outcomes. *Med* 2000;**79**:250-60.
- [9] Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiol* 1985;**157**:611-4.
- [10] Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomographic scans in patients with neutropenia. *J Clin Onco* 2001;**19**:253-9.
- [11] Binder RE, Faling J, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Med* 1982;**61**:109-24.

- [12] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;**347**:408-15.
- [13] Babatasi G, Massetti M, Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Khay A, et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;**119**:906-12.
- [14] Giron J, Poey C, Fajadet P, Sans N, Fourcade D, Senac JP, et al. CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases. *Eur J Radiol* 1998;**28**:235-42.
- [15] Wark PA, Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: new concept of pathogenesis and treatment. *Respirology* 2001;**6**:1-7.
- [16] Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;**342**:756-62.
- [17] Baron O, Guillaumé B, Moreau P, Germaud P, Despins P, De Lajartre AY, et al. Aggressive surgical management in localized pulmonary mycotic and nonmycotic infections for neutropenic patients with acute leukemia: report of eighteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;**115**:63-9.
- [18] Saraceno JL, Phelps DT, Ferro ThJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Approach to management. *Chest* 1997;**112**:541-8.

Pour en savoir plus

Bretagne S, Durand C, Bille J, Tod M, Dannaoui E, Lortholary O, et al. Conférence de consensus commune : prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte 2004. In: Régnier B, editor. *Ann Fr Anesth Réanim*; 2004. p. 1-8.

P. Germaud, Praticien hospitalier (patrick.germaud@chu-nantes.fr).

Service de pneumologie, hôpital Guillaume et René-Laennec, boulevard Jacques-Monod, 44093 Nantes cedex 1, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Germaud P. « Aspergillus » et système respiratoire. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0925, 2005.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Asthme aigu grave

S. Salmeron, F. Girard, M.-L. Robin, P. L'Her

L'asthme aigu grave (AAG) est défini par l'existence de signes cliniques de gravité et/ou d'une valeur de débit expiratoire de pointe (DEP) inférieure à 30 % de la théorique. Son traitement repose en priorité sur les β 2 agonistes inhalés, la nébulisation étant la voie d'administration de choix, en raison de sa simplicité d'administration, de son efficacité et de sa tolérance. Les anticholinergiques sont recommandés en association aux β 2 agonistes nébulisés. Malgré leur effet différé, les corticoïdes doivent être administrés par voie systémique. La réponse au traitement doit être évaluée au cours de la première heure, permettant la détection précoce des sujets « répondeurs » et des « non répondeurs » au traitement initial. La grande majorité des décès par AAG reste évitable, soulignant l'importance des mesures de prévention. Celle-ci repose sur l'obtention du contrôle de l'asthme par le traitement de fond basé sur les corticoïdes inhalés au long cours et sur l'utilisation des corticoïdes oraux en cure courte dans le traitement des exacerbations. Un traitement de fond insuffisant ou inadapté est souvent en cause ; cependant, l'AAG peut survenir à tous les stades de sévérité de la maladie, y compris lorsque l'asthme est contrôlé. Des plans d'action écrits doivent être utilisés pour le traitement des crises et des exacerbations.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme aigu grave ; β 2 agonistes ; Anticholinergiques ; Corticoïdes ; Évaluation ; Sulfate de magnésium ; Prévention

Plan

■ Introduction	1
■ Définition de l'asthme aigu grave	1
■ Facteurs concourant à la survenue de l'asthme aigu grave	2
Profil de l'asthmatique à risque d'asthme mortel	2
Mauvaise perception de la dyspnée et sous-évaluation de la gravité de la crise par certains patients	2
Prise en charge insuffisante des patients	2
Certains facteurs déclenchants	2
■ Rapidité de survenue de l'asthme aigu grave et facteurs déclenchants	2
Asthme instable ou exacerbation de l'asthme pendant plusieurs jours	2
Crise d'asthme d'aggravation rapide : en moins de 24 heures	3
Asthme suraigu : en moins de 3 heures	3
■ Tableau clinique de l'asthme aigu grave	3
■ Examens complémentaires	3
Saturation transcutanée en oxygène et gaz du sang	3
Radiographie de thorax	3
Électrocardiogramme	3
Autres examens non nécessaires en urgence	3
■ Traitement de l'asthme aigu grave	3
Traitement initial	3
Réponse au traitement initial	4
Traitement secondaire	4
■ Prévention	4

■ Introduction

Grande urgence médicale/thérapeutique, l'asthme aigu grave (AAG) est dû à un bronchospasme majeur responsable d'une insuffisance respiratoire aiguë menaçant le pronostic vital [1-4]. L'AAG reste responsable de 1 500 à 2 000 décès par an en France malgré les progrès dans la connaissance de la maladie et les traitements efficaces disponibles [5]. Les décès surviennent quasi exclusivement au domicile ou au cours du transport à l'hôpital, justifiant une prise en charge préhospitalière optimale et le développement des transports médicalisés. La grande majorité de ces décès est évitable, soulignant l'importance des mesures de prévention.

■ Définition de l'asthme aigu grave

Il n'existe pas de définition univoque de l'AAG. Il s'agit dans tous les cas d'une crise inhabituelle, menaçant à court terme le pronostic vital [1-4]. On peut cependant distinguer plusieurs aspects :

- clinique : crise intense résistante au traitement bronchodilatateur inhalé usuel ;
- gazométrique : crise sévère s'accompagnant d'une hypoventilation alvéolaire relative (normocapnie) ou absolue (hypercapnie) ;
- fonctionnel : obstruction majeure des voies aériennes avec débit expiratoire de pointe (DEP) ou volume expiratoire maximal/seconde (VEMS) effondré.

La valeur-seuil de DEP inférieure à 150 l/min, souvent utilisée en France pour définir l'AAG, peut se révéler inappropriée. Elle est susceptible de surestimer la gravité chez la personne âgée qui a un asthme ancien (DEP théorique autour 400 l/min pour les

Tableau 1.
Signes de gravité de l'asthme aigu.

<i>Signes d'alarme faisant craindre la mort imminente</i>
Troubles de la conscience, somnolence, coma
Pauses ou arrêt respiratoire
Hypercapnie > 50 mmHg
<i>Signes de gravité définissant l'asthme aigu grave</i>
• Signes respiratoires
Difficulté à parler ou tousser
Fréquence respiratoire > 30/min, orthopnée (nécessité de maintenir la position assise)
Contraction des sterno-cléido-mastoïdiens, respiration abdominale paradoxale
Sueurs, cyanose
Silence auscultatoire
• Signes hémodynamiques
Fréquence cardiaque > 120/min
• Signes neuropsychiques
Anxiété, agitation
• Données paracliniques
Débit expiratoire de pointe (DEP) < 30 % théorique
PaCO ₂ > 40 mmHg

“ Point important

D'un point de vue pratique, l'existence de signes cliniques de gravité et/ou d'une valeur de DEP ≤ 30 % de la théorique signe l'AAG (Tableau 1). Ces critères sont admis de manière internationale et conditionnent la prise en charge immédiate, sans attendre la documentation d'une hypercapnie.

femmes de 65 ans pour 1,45 m), mais surtout de la sous-estimer chez l'homme jeune (DEP théorique 640 l/min à 35 ans pour 1,80 m), plaçant pour la divulgation des abaques des valeurs de DEP en fonction du sexe, de l'âge et de la taille des personnes.

■ Facteurs concourant à la survenue de l'asthme aigu grave

Certains facteurs sont identifiés comme favorisant la survenue de l'AAG.

Profil de l'asthmatique à risque d'asthme mortel (Tableau 2)

Certains facteurs liés à l'histoire de l'asthme du patient et aux conditions psychosociales caractérisent l'asthmatique à risque. Ces critères doivent toujours être recherchés par l'interrogatoire car ils déterminent les mesures de prévention. La non-observance du traitement est un facteur de risque majeur.

Mauvaise perception de la dyspnée et sous-évaluation de la gravité de la crise par certains patients

Certains patients ont une sensation de dyspnée éteinte et sont incapables de ressentir une obstruction, même marquée, des voies aériennes [6, 7]. Ces « mauvais percepteurs » n'ont aucun symptôme jusqu'à ce que l'importance de l'obstruction soit majeure, responsable d'une détresse respiratoire. Ces patients qui ont un évanouissement de la sensation de dyspnée

Tableau 2.
Profil de l'asthmatique à risque d'asthme mortel.

Facteurs sociodémographiques
Conditions socioéconomiques défavorisées, précarité
Difficultés d'accès aux soins
Histoire de l'asthme
Intubation précédente pour asthme aigu grave
Hospitalisations ou consultations répétées aux urgences dans l'année précédente
Hospitalisation ou consultation aux urgences le mois précédent
Pneumothorax ou pneumomédiastin au cours d'un asthme aigu grave
Maladie cardiaque ou respiratoire sévère associée
Corticothérapie orale au long cours
Intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens
Facteurs sociopsychologiques
Non-compliance au traitement ou aux rendez-vous
Déni de la maladie, poursuite du tabagisme, corticophobie
Maladie psychiatrique ou problèmes psychologiques graves

consultent plus fréquemment aux urgences et sont plus fréquemment hospitalisés pour AAG que les patients qui ont une perception normale [8].

Prise en charge insuffisante des patients

Une prise en charge inadéquate contribue à la survenue d'un AAG. Une étude a montré que seulement 28 % des patients adultes hospitalisés pour un asthme aigu avaient un plan écrit de gestion de la crise en cas d'exacerbation sévère [9]. Dans cette étude, 60 % des patients qui avaient contacté leur médecin pendant l'exacerbation qui avait précédé l'admission à l'hôpital n'avaient eu aucune modification thérapeutique [9]. En France, l'enquête ASUR a révélé que moins de la moitié des patients qui avaient consulté un médecin dans les 24 heures précédant leur arrivée à l'hôpital avaient reçu une prescription ou l'administration d'une corticothérapie générale [10]. Le traitement de fond, en particulier, les corticoïdes inhalés restent sous-utilisés en regard des recommandations en vigueur.

Certains facteurs déclenchants

Une prise médicamenteuse contre-indiquée (en particulier la prise d'aspirine chez les sujets intolérants) ou une exposition à certains allergènes comme la moisissure *Alternaria* sont associées à un risque accru d'AAG [11, 12].

■ Rapidité de survenue de l'asthme aigu grave et facteurs déclenchants

L'AAG peut survenir après une aggravation progressive ou de manière explosive. Les facteurs déclenchants sont souvent distincts [11].

Asthme instable ou exacerbation de l'asthme pendant plusieurs jours

La persistance des symptômes pendant plus de 24 heures ou la répétition des crises devenant pluriquotidiennes est actuellement définie comme une « exacerbation de l'asthme ». L'inflammation bronchique est quasi constante dans ce contexte. Les exacerbations sont favorisées par un traitement de fond insuffisant et peuvent être déclenchées par les infections des voies aériennes supérieures (sinusite), la grippe, les bronchites aiguës et l'exposition persistante aux allergènes ou à des vapeurs toxiques (notamment lors d'exposition professionnelle ou à des produits d'entretien domestiques). Dans une étude, plus de 50 % des patients hospitalisés pour un asthme sévère avaient un asthme mal contrôlé depuis plus de 7 jours [13].

Crise d'asthme d'aggravation rapide : en moins de 24 heures

L'AAG peut survenir après l'aggravation d'une crise en moins de 24 heures. Les facteurs favorisants peuvent être ceux de l'asthme instable ou de l'asthme suraigu.

Asthme suraigu : en moins de 3 heures

L'asthme suraigu est une forme particulière d'AAG marquée par une asphyxie survenant de manière explosive, pouvant conduire au décès en moins de 1 heure, parfois en quelques minutes [14]. Il est responsable d'un grand nombre de décès au domicile ou au cours du transport à l'hôpital. Il touche volontiers des sujets jeunes de moins de 30 ans. L'inflammation peut être minime ou absente, le bronchospasme étant le mécanisme prédominant. Le facteur déclenchant est souvent un conflit ou stress psychologique, une prise médicamenteuse contre-indiquée ou une exposition allergénique massive. Les surinfections bronchiques sont rarement en cause.

■ Tableau clinique de l'asthme aigu grave (Tableau 1)

Tout appel téléphonique pour une crise d'asthme doit faire considérer qu'elle menace le pronostic vital [15]. La recherche de signes de gravité doit être systématique devant toute crise inhabituelle motivant une consultation en urgence. Elle repose sur l'examen clinique et la mesure du DEP. La présence d'un des signes impose une prise en charge immédiate optimale et le transfert en milieu spécialisé. Aucun des signes cliniques pris isolément n'étant étroitement corrélé à la sévérité de l'obstruction, la mesure du DEP doit être systématique [4]. Une valeur inférieure à 30 % de la théorique témoigne de la sévérité de l'obstruction. En cas de gravité extrême, une minorité de patients ne parvient pas à exécuter la manœuvre ; les autres signes de gravité sont alors indiscutables.

■ Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont réalisés à l'hôpital.

Saturation transcutanée en oxygène et gaz du sang

L'hypoxémie est rarement majeure au cours de l'AAG. Une saturation du sang artériel en oxygène (SaO_2) inférieure à 90 % témoigne de la sévérité de l'obstruction. Les gaz du sang doivent être réalisés en présence de signes cliniques de gravité. Ils ne sont donc pas nécessaires en cas de DEP supérieur à 200 l/min ou 40 % de la théorique [16, 17]. Une normocapnie et, a fortiori, une hypercapnie témoignent de la gravité car elles reflètent une hypoventilation relative, voire l'impossibilité à maintenir la ventilation. L'hypercapnie annonce un épuisement respiratoire. Une pression partielle en gaz carbonique (PaCO_2) supérieure ou égale à 50 mmHg fait craindre l'arrêt respiratoire. Une acidose métabolique lactique est souvent associée à l'hypercapnie.

Radiographie de thorax

La radiographie de thorax est systématique à la recherche des complications (pneumothorax, pneumomédiastin) ou d'un facteur déclenchant comme un foyer parenchymateux. Elle montre habituellement une distension thoracique avec hyperclarté et horizontalisation des côtes, parfois des épaississements des parois bronchiques ou des atélectasies en bandes dues à des bouchons muqueux.

Électrocardiogramme

L'ECG montre habituellement une tachycardie sinusale. Des signes électriques de cœur pulmonaire aigu peuvent être

observés, associés à une tachycardie sinusale, y compris chez les sujets jeunes, indemnes de maladie cardiovasculaire. Ces anomalies ne contre-indiquent pas l'utilisation des β_2 agonistes.

Autres examens non nécessaires en urgence

D'autres examens sont parfois nécessaires de manière plus différée en fonction du contexte, à la recherche d'un facteur déclenchant : numération-formule sanguine (NFS) (une hyperéosinophilie est souvent observée), hémocultures, radiographie des sinus, sérologie aspergillaire, scanner, pHmétrie œsophagienne...

■ Traitement de l'asthme aigu grave

L'AAG est une urgence médicale imposant l'hospitalisation en réanimation ou en milieu spécialisé. Cependant, le traitement doit être débuté immédiatement, au domicile du patient par le médecin traitant, une équipe préhospitalière (SAMU, SMUR ou pompiers) ou aux urgences de l'hôpital. Le traitement initial fait appel aux bronchodilatateurs, aux corticoïdes et à l'oxygène lorsqu'il est disponible.

Traitement initial

Oxygène nasal

Il est toujours indiqué, dès que possible, quel que soit le niveau de la capnie (car il ne s'agit pas ici d'une hypercapnie chronique) ; un débit de 3-4 l/min est habituellement suffisant pour maintenir une SaO_2 supérieure à 90 %. L'oxygène est le gaz vecteur habituel des nébulisations de bronchodilatateurs. Il est alors utilisé à un débit compris entre 6 et 8 l/min.

Bronchodilatateurs

β_2 agonistes

Les β_2 agonistes sont les bronchodilatateurs les plus puissants et les plus rapides ; ils agissent directement sur le muscle lisse bronchique. Ils ont un index thérapeutique élevé permettant l'administration de fortes doses. Leur effet est immédiat (net après 5 minutes, maximal après 15 - 20 minutes). Il n'existe aucune limitation à la dose à administrer tant que l'obstruction bronchique reste sévère ; ils peuvent donc être administrés sans crainte pour traiter l'AAG chez un patient qui en a consommé de nombreuses bouffées dans les heures qui précèdent. La voie inhalée est toujours prioritaire en raison de son efficacité, de sa tolérance et de sa simplicité d'administration [1-4]. La nébulisation est la méthode de choix (deux à trois nébulisations de 5 mg de salbutamol ou 10 mg de terbutaline) car très rapidement efficace, y compris chez les patients hypercapniques [18]. Elle permet une pénétration efficace en respiration spontanée, sans nécessiter la coopération du patient.

D'autres modalités d'administration répétée de β_2 agonistes inhalés peuvent être efficaces et utiles au domicile du patient, en attendant l'intervention d'une équipe médicale préhospitalière : aérosols doseurs à l'aide d'une chambre d'inhalation (deux à quatre bouffées, soit 200 à 400 μg de salbutamol ou équivalent) toutes les 5 à 10 minutes [1-4, 19, 20]. Cette modalité nécessite cependant la coopération du patient et une supervision par un personnel expérimenté [19]. Les inhalations répétées de β_2 agonistes sous forme de poudre ou d'aérosols doseurs autodéclenchés ont été moins étudiées mais sont également susceptibles d'être efficaces [4, 19]. L'efficacité de ces dispositifs a été démontrée chez des patients présentant des exacerbations sévères en dehors des conditions de gravité extrême.

L'administration sous-cutanée de β_2 agonistes (0,5 mg de salbutamol ou terbutaline) est également efficace. Elle est utilisée en médecine de ville ; cependant, l'efficacité de la voie inhalée en limite l'intérêt [4]. L'administration intraveineuse de

β_2 agonistes, fréquemment utilisée dans la plupart des centres de réanimation en France (salbutamol 0,5 mg/h en doublant les doses toutes les 15 min si nécessaire), a été peu évaluée chez l'adulte. Elle est souvent associée aux nébulisations en l'absence de réponse initiale ; cependant, sa place n'est pas bien précisée [21]. L'adrénaline est utilisée en réanimation par certains dans les formes les plus graves, mais sa supériorité par rapport aux β_2 agonistes sélectifs n'est pas démontrée [4].

Anticholinergiques

Leur effet bronchodilatateur est moins puissant et plus progressif que celui des β_2 agonistes (délai 15 à 20 minutes, effet maximal 30 à 90 minutes). Malgré certains résultats contradictoires, le bénéfice de l'association répétée des anticholinergiques nébulisés aux β_2 agonistes dans le traitement de l'AAG est démontré [22, 23], notamment dans les services d'urgence où ils sont recommandés [1, 3, 4]. La dose utilisée chez l'adulte est de 0,5 mg de bromure d'ipratropium associé aux β_2 agonistes nébulisés.

Corticoïdes

Leur effet est différé (plus de 3 à 4 h) aussi bien après administration intraveineuse qu'après administration orale. Leur emploi précoce est néanmoins systématique car ils réduisent la durée des exacerbations sévères et permettent d'éviter les aggravations secondaires [1-4]. Ils agissent sur l'inflammation bronchique et potentialisent l'effet des β_2 agonistes en induisant la synthèse de récepteurs aux β_2 agonistes au niveau du muscle lisse bronchique [24]. La voie orale et la voie intraveineuse ont une efficacité comparable. Une dose de 1 à 2 mg/kg pendant les 24 premières heures est souvent proposée. La méthylprednisolone intraveineuse est le plus souvent utilisée (l'hémisuccinate d'hydrocortisone contient des sulfites) ; cependant, les corticoïdes oraux, prednisone et prednisolone, peuvent être utilisés, en particulier au domicile par le patient. Les corticoïdes oraux (30 à 60 mg/j) doivent être poursuivis pendant 7 à 10 jours après la sortie de l'hôpital [1, 3].

Réponse au traitement initial

L'évaluation de la réponse thérapeutique doit être faite rapidement, au mieux au cours de la première heure. Lorsque les critères de réponse sont prédéfinis (comme atteindre 50 % de la valeur du DEP théorique), les patients qui présentent une « bonne réponse » peuvent être individualisés très tôt, souvent dès la 30^e minute (après la première nébulisation) [1, 20]. Un DEP supérieur ou égal à 50 % de la théorique dans les heures qui suivent, chez un patient plus calme, et dont la fréquence respiratoire est diminuée, témoigne d'une bonne réponse au traitement [18]. Tout patient présentant un AAG doit être hospitalisé, même en cas de réponse favorable au traitement initial [4]. Le transfert à l'hôpital d'une crise grave doit être assuré par une équipe préhospitalière médicalisée [15].

Traitement secondaire

La grande majorité des patients répond bien au traitement initial. Cependant, une proportion de patients (20 à 30 %) n'est pas améliorée ou s'aggrave malgré un traitement adéquat [20]. Étant donné les risques liés à l'intubation et à la ventilation mécanique au cours de l'AAG, un traitement de seconde ligne est tenté. Ce traitement secondaire peut faire appel à des médicaments administrés par voie intraveineuse (2 β agonistes, aminophylline, sulfate de magnésium) ou à un mélange hélium-oxygène. Les techniques de ventilation non invasive et la ventilation avec des dérivés halogénés font l'objet de publications anecdotiques et ne peuvent faire l'objet de recommandations [1-4].

Sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium a une action relaxante sur le muscle lisse bronchique. Il peut être utilisé par nébulisation, mais la majorité des études ont concerné la voie intraveineuse. L'administration de 1 à 2 g en 20 minutes est efficace chez les patients

les plus graves, ayant un DEP ou un VEMS inférieur à 30 % de la théorique à l'arrivée [25]. L'utilisation du sulfate de magnésium isotonique (7,5 mg/100 ml) en tant que véhicule associé au salbutamol nébulisé s'est également avérée efficace chez des patients ayant une obstruction sévère [26].

Aminophylline

L'aminophylline n'est plus recommandée en première intention dans le traitement de l'AAG dans les pays industrialisés, lorsque les β_2 agonistes sont disponibles [1-4]. Elle a un effet très inférieur à celui des β_2 agonistes, un index thérapeutique faible et des effets secondaires fréquents, potentiellement sévères. Elle n'augmente pas l'efficacité des β_2 agonistes mais potentialise leurs effets secondaires [27]. Très peu utilisée à l'heure actuelle, elle reste un recours pour certains en monitorant les taux plasmatiques.

Mélange hélium-oxygène

Le mélange hélium oxygène est moins dense que l'air et modifie le régime d'écoulement gazeux en cas d'obstruction bronchique, en le rendant laminaire. L'héliox permet de soulager rapidement les patients qui présentent une obstruction extrême en diminuant ses conséquences hémodynamiques (pouls paradoxal) et le travail respiratoire. Il agit rapidement et pourrait constituer une alternative dans les cas les plus graves en attendant l'effet des médicaments conventionnels. Son efficacité a été rapportée dans des études ouvertes ou comportant un faible nombre de patients. Son intérêt n'a pas été démontré à grande échelle, ne permettant pas d'établir des recommandations [4].

Ventilation mécanique – ventilation non invasive

La ventilation mécanique est habituellement instituée en dernier recours, après échec du traitement médical maximal, devant des troubles de conscience ou un arrêt respiratoire. Il s'agit d'une ventilation à haut risque de complication barotraumatique (pneumothorax, pneumomédiastin). Son but est d'essayer de minimiser les phénomènes d'hyperinflation, sans chercher à normaliser la PaCO₂ [28]. Il faut tenter d'éviter les curares en raison du risque élevé de myopathies liées à l'association curares-corticoïdes [29].

La ventilation non invasive est souvent tentée pour éviter le recours à l'intubation chez les patients conscients qui ne sont pas au stade d'arrêt respiratoire [30, 31].

■ Prévention

La prévention de l'AAG repose sur la prise en charge au long cours et la supervision régulière des patients à risque. Les corticoïdes inhalés constituent la base du traitement de fond, réduisant les exacerbations, la fréquence des hospitalisations et l'incidence de l'asthme mortel [1, 3, 32]. La mesure du DEP et la recherche systématique des facteurs aggravants doivent être effectuées d'une manière régulière, à chaque consultation. L'évaluation de la perception de la dyspnée pourrait être proposée à l'avenir chez certains patients consultant fréquemment pour exacerbation sévère. Après une hospitalisation ou une consultation urgente pour exacerbation de l'asthme, une corticothérapie orale de courte durée (30 à 60 mg/j de prednisone ou équivalent) est indiquée pendant 7 à 10 jours, sans qu'une décroissance des doses soit nécessaire si l'asthme est contrôlé [1-3]. Les plans d'autogestion écrits (basés sur les valeurs du DEP ou sur l'importance des symptômes) sont recommandés pour adapter le traitement à la sévérité de l'exacerbation [1, 3]. La prévention de l'AAG constitue une priorité du « Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme 2002-2005 » élaboré par le ministère délégué à la Santé [33].



Références

- [1] Global initiative for asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH publication n°02-3659, January 2005. www.ginasthma.org.
- [2] British guidelines on the management of asthma. *Thorax* 2003; **58**(suppl):S1-S94.
- [3] Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report. *CMAJ* 1999; **161**(suppl11):S1-S61.
- [4] L'Her E. Révision de la 3^e conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1988 : prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation* 2002; **11**:1-9.
- [5] *Nombre de décès par asthme en France de 1968 à 1996. Statistiques sur les causes médicales de décès. Rapport INSERM SC8*. 1997.
- [6] Rubinfeld AR, Pain MC. Perception of asthma. *Lancet* 1976; **1**:882-4.
- [7] Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemoresponsivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; **330**:1329-34.
- [8] Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002; **121**:329-33.
- [9] Hartert TV, Windom HH, Peebles Jr. RS, Freidhof LR, Togias A. Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospitals. *Am J Med* 1996; **100**:386-94.
- [10] Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir JF, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001; **358**:629-35.
- [11] Picado C. Classification of severe asthma exacerbations: a proposal. *Eur Respir J* 1996; **9**:1775-8.
- [12] O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; **324**:359-63.
- [13] Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma - A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**:1804-9.
- [14] Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; **142**:108-11.
- [15] Barriot P, Riou B. Prevention of fatal asthma. *Chest* 1987; **92**:460-6.
- [16] Nowak RM, Tomlanovitch MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma: predicting patients outcomes. *JAMA* 1983; **249**:2043-6.
- [17] Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax* 1995; **50**:186-8.
- [18] Salmeron S, Brochard L, Mal H, Tenaillon A, Henry-Amar M, Renon D, et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**:1466-70.
- [19] Lipworth BJ. Treatment of acute asthma. *Lancet* 1997; **350**(supplIII):18-23.
- [20] Rodrigo C, Rodrigo G. Therapeutic response patterns to high and cumulative doses of salbutamol in acute severe asthma. *Chest* 1998; **113**:593-8.
- [21] Travers AH, Rowe BH, Barker S, Jones A, Camargo CA. The effectiveness of IV β -agonists in treating patients with acute asthma in the emergency department. *Chest* 2002; **122**:1200-7.
- [22] Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999; **34**:8-18.
- [23] Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**:1862-8.
- [24] Adcock IM, Stevens DA, Barnes PJ. Interactions of glucocorticoids and β_2 -agonists. *Eur Respir J* 1996; **9**:160-8.
- [25] Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo Jr. CA. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2000; **36**:181-90.
- [26] Nannini Jr. LJ, Pendino JC, Corna RA, Mannarino S, Quispe R. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med* 2000; **108**:193-7.
- [27] Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute severe asthma: lack of therapeutic benefit and increase of toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhalers with a spacer. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **106**:1071-6.
- [28] Corbridge TC, Hall JB. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**:1296-316.
- [29] Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, David SF, Iber C. muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**:1686-90.
- [30] Meduri UG, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Non-invasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996; **110**:767-74.
- [31] Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, Fernandez R. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 2001; **27**:486-92.
- [32] Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997; **277**:887-93.
- [33] *Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme 2002-2005*. Direction générale de la santé, ministère de l'Emploi et de la Solidarité; Janvier 2002.

S. Salmeron (ssalmeron@hopital-saint-joseph.org).

F. Girard.

M.-L. Robin.

Service de pneumologie-allergologie, Fondation Hôpital Saint-Joseph, 185, rue Raymond-Losserand, 75674 Paris cedex 14, France.

P. L'Her.

Service de pneumologie, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, 101, avenue Henry-Barbusse, 92141 Clamart cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Salmeron S., Girard F., Robin M.-L., L'Her P. Asthme aigu grave. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0915, 2006.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

ASTHME DE L'ADULTE : DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT (EN DEHORS DE L'ASTHME AIGU)

C. TAILLÉ

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes entraînant une obstruction bronchique réversible. La prévalence de la maladie ainsi que sa sévérité sont en augmentation depuis les années 1970 dans les pays industrialisés, mais sa mortalité reste stable. Le diagnostic de la maladie est avant tout clinique et repose sur les données de l'interrogatoire. Il doit être confirmé par la mise en évidence du trouble ventilatoire obstructif et de sa réversibilité par la spirométrie. L'identification de tous les éléments aggravants et/ou déclenchants de la maladie (pneumallergènes, rhinite et sinusite, irritants, etc.) est fondamentale pour la prise en charge de la maladie. La sévérité de l'asthme est jugée sur l'importance des symptômes et sur le débit expiratoire de pointe. La prise en charge thérapeutique est adaptée selon ce score de gravité, de manière à limiter les symptômes, les exacerbations et les besoins médicamenteux et à maintenir une fonction ventilatoire normale. Le traitement médicamenteux associe le plus souvent, selon la gravité de la maladie, des corticoïdes donnés généralement par voie inhalée, et des agonistes β_2 adrénergiques. L'éducation du patient est fondamentale pour obtenir l'adhésion au traitement.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Asthme ; Trouble ventilatoire obstructif ; Allergie ; Corticoïdes inhalés ; Agonistes β_2 adrénergiques

INTRODUCTION

- « L'instauration du traitement inflammatoire doit être le plus précoce possible. »
- « Moins de 50 % des patients réalisent des inhalations efficaces. »

DÉFINITION

L'asthme est défini, comme il a été proposé en 1992 par un comité d'experts, comme un « désordre inflammatoire des voies aériennes. Cette inflammation est secondaire à un infiltrat inflammatoire polymorphe, comprenant des mastocytes et des éosinophiles. Sur un terrain particulier, cette inflammation entraîne des symptômes qui sont, en général, en rapport avec une obstruction bronchique diffuse et variable, réversible spontanément ou sous traitement. Par ailleurs, cette inflammation est la cause d'une hyperréactivité bronchique à de nombreux stimuli ». Si cette définition insiste sur la physiopathologie de l'asthme, c'est en pratique la clinique qui est le fondement du diagnostic. ^[1]

DIAGNOSTIC POSITIF ^[2]

Le diagnostic d'asthme est porté sur l'association de symptômes cliniques épisodiques évocateurs d'une obstruction bronchique et de la mise en évidence par la spirométrie de cette obstruction et de sa réversibilité, au moins partielle. L'association des deux éléments est indispensable. Le diagnostic repose donc sur un interrogatoire précis de l'histoire de la maladie, l'examen clinique et l'épreuve fonctionnelle respiratoire. Le reste du bilan doit ensuite s'attacher à éliminer un autre diagnostic et à retrouver des facteurs déclenchants ou aggravants.

● Interrogatoire

La symptomatologie clinique de l'asthme est variable d'un patient à l'autre et chez un même patient au cours du temps. Le diagnostic d'asthme doit être

Tableau 1. – Asthme de l'adulte : diagnostic différentiel

Bronchopneumopathie chronique obstructive
Insuffisance cardiaque congestive
Embolie pulmonaire
Dysfonction des cordes vocales (fermeture paradoxale des cordes vocales au cours de la respiration)
Obstruction mécanique des voies aériennes (tumeur maligne ou bénigne laryngée, trachéale ou bronchique)
Toux médicamenteuse (inhibiteurs de l'enzyme de conversion +++)
Inhalation récente de vapeurs toxiques

évoqué devant diverses situations cliniques : épisodes paroxystiques récurrents de dyspnée sifflante, de toux, parfois isolée, ou d'oppression thoracique, notamment s'ils surviennent la nuit ou au petit matin et réveillent le patient. La crise d'asthme dans sa forme typique s'installe rapidement, réveille le patient la nuit et l'oblige à s'asseoir au bord du lit. Elle cède au bout de quelques minutes à plusieurs heures, plus rapidement après inhalation d'un β_2 mimétique. Elle est suivie d'une phase de toux productive (« crachats perlés »). La réversibilité et la variabilité sont deux éléments importants à rechercher. La survenue ou l'aggravation des symptômes à l'exercice, au froid, lors d'un épisode viral, lors d'une exposition à la fumée, aux pollens, à la poussière ou aux moisissures, lors d'une émotion forte, en période menstruelle, en présence d'animaux à poils est un élément très en faveur du diagnostic qui doit être recherché. Les antécédents familiaux d'asthme ou d'allergie doivent être précisés. Enfin, « tout ce qui siffle n'étant pas asthme », il faut absolument éliminer certains diagnostics différentiels (Tableau 1).

● Examen clinique

L'examen clinique, en dehors de la crise d'asthme, est classiquement normal. En particulier, les sibilants lors de l'expiration non forcée et l'allongement du temps expiratoire, typiques de l'obstruction bronchique, peuvent être absents. L'existence d'une dermatite atopique ou d'un eczéma constituent un élément en

faveur du diagnostic. Les signes de rhinite ou de polypes nasaux doivent être recherchés par un examen oto-rhino-laryngologique (ORL) soigneux (75 % des asthmatiques ont une rhinite). L'examen doit, là encore, s'attacher à éliminer un autre diagnostic (souffle cardiaque en particulier).

● Explorations fonctionnelles

La mise en évidence d'une obstruction bronchique et de sa réversibilité est un élément fondamental du diagnostic, bien que non spécifique. La spirométrie doit donc faire partie de l'évaluation de tout patient suspect d'asthme, puis de son suivi. L'obstruction bronchique induit une baisse du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et du rapport VEMS/CV (rapport de Tiffeneau). La réversibilité de l'obstruction est définie par l'augmentation d'au moins 15 % (ou de 200 ml en valeur absolue) du VEMS par rapport aux valeurs de base, après inhalation d'un β_2 mimétique d'action rapide ou d'un atropinique. Cependant, l'absence de réponse n'exclut pas le diagnostic et le test peut alors être répété après un traitement de 15 jours par des glucocorticoïdes oraux (prednisone 0,5 mg kg⁻¹).

En dehors de la crise, la fonction respiratoire peut être normale, ce qui n'exclut pas, là encore, le diagnostic d'asthme dont la caractéristique est la variabilité. On peut alors mettre en évidence l'existence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique par un test de provocation à la méthacholine ou à l'histamine. Ce test a une bonne sensibilité chez les sujets symptomatiques mais sa bonne valeur prédictive négative le rend davantage utile à exclure le diagnostic d'asthme. L'hyperréactivité bronchique n'est pas un élément spécifique de l'asthme car elle peut être observée en cas d'insuffisance cardiaque, de bronchite chronique post-tabagique, de bronchite ou de rhinite allergique. Le test de provocation, en raison du risque de bronchoconstriction sévère, doit être pratiqué par une équipe entraînée et est contre-indiqué si le VEMS est inférieur à 65 % de la valeur prédite.^[3]

Enfin, lorsque le patient présente des symptômes d'asthme mais que la spirométrie est normale, la recherche de la variabilité au cours de la journée du débit expiratoire de pointe (DEP ou *peak flow*, qui est le débit maximal généré par une expiration forcée) sur une période de 1 à 2 semaines peut aider au diagnostic. Le DEP est classiquement au plus bas au réveil, et au plus haut au milieu de la journée. Une variation de plus de 20 % entre le DEP mesuré au réveil avant la prise d'un β_2 agoniste de courte durée d'action et celui du soir (de façon optimale, celui de l'après-midi) mesuré après la prise du β_2 , est un élément en faveur du diagnostic d'asthme. Il est important de vérifier la manière dont le patient utilise son débitmètre.^[4]

● Autres explorations

Elles visent essentiellement à éliminer un diagnostic différentiel. Une radiographie de thorax doit impérativement être réalisée lors de la première consultation lorsque le diagnostic n'est pas encore connu pour éliminer un autre diagnostic. Réalisée au cours d'une exacerbation, elle peut montrer des opacités transitoires liées à des bouchons muqueux. Une endoscopie bronchique est réalisée si l'on suspecte un obstacle des voies aériennes. Il ne faut pas omettre d'explorer la fonction cardiaque au moindre doute, notamment chez le sujet âgé.

ÉVALUER LA SÉVÉRITÉ DE L'ASTHME

La sévérité de l'asthme est évaluée facilement sur les données de l'interrogatoire : fréquence et gravité des symptômes diurnes et nocturnes, retentissement sur l'activité physique et socioprofessionnelle, consommation médicamenteuse, nombre de consultations aux urgences et d'hospitalisations, en réanimation notamment, et enfin variabilité du DEP sont des éléments à noter. Le patient peut s'aider d'un journal de bord pour aider au suivi. Cela permet de classer la maladie selon les divers stades de gravité qui vont guider le traitement (Tableau 2). La classification s'effectue avant le début du traitement. La présence d'un seul des items suffit à attribuer le degré de sévérité le plus grave.

RECHERCHER LES FACTEURS DÉCLENCHANTS

Il est essentiel de rechercher des éléments contribuant à l'entretien ou à l'aggravation de l'asthme, car leur traitement fait partie de la prise en charge de la maladie.

● Allergènes

Les allergènes susceptibles d'induire un asthme dit « allergique » sont de plusieurs natures : pneumallergènes (saisonniers comme les pollens, ou perannuels comme les acariens, poils d'animaux de compagnie, blattes et moisissures), antigènes médicamenteux, allergènes professionnels (farine du boulanger, isocyanates, etc.). L'interrogatoire peut orienter vers l'un ou l'autre de ces allergènes s'il existe une recrudescence des crises dans certaines circonstances particulières (saison pollinique, sur le lieu de travail, etc.).

Les explorations immunoallergiques visant à mettre en évidence une sensibilisation à un allergène ont un intérêt particulier chez le sujet jeune, notamment pour permettre la mise en place de mesures d'éviction, efficaces sur la réduction des symptômes et de la consommation médicamenteuse. Les tests de sensibilisation sont actuellement recommandés chez les sujets ayant un asthme persistant nécessitant un traitement quotidien, pour rechercher une sensibilisation à des allergènes type acariens, moisissures ou poils de chat auxquels le patient est exposé de façon régulière. Cependant, un test positif, qu'il soit cutané par *prick test* ou in vitro, démontre la sensibilisation à l'allergène, mais ne prouve pas sa responsabilité dans la survenue des symptômes. Il est donc indispensable d'interpréter tout test de sensibilisation en fonction de sa relevance clinique, c'est-à-dire de la réalité de l'exposition à l'allergène testé et s'il existe des arguments pour incriminer cet allergène dans la survenue des symptômes (exacerbation des symptômes lors d'une exposition importante ou au contraire amélioration lors des séjours en dehors du domicile par exemple). En ce qui concerne la sensibilisation à des allergènes saisonniers (pollens, graminées...), l'interrogatoire est souvent très évocateur.

● Irritants

L'exposition aux fumées de tabac, qu'elle soit passive ou active, est un élément majeur participant à l'aggravation des symptômes d'asthme. Il faut noter également que le tabagisme maternel favorise le développement de l'asthme chez l'enfant à naître.

Tableau 2. – Critères de sévérité de l'asthme (Organisation mondiale de la santé [OMS]-National Heart Lung and Blood Institute [NHLBI])				
	Intermittent	Léger	Persistant Modéré	Sévère
Symptômes	≤ 2 fois/semaine Crises brèves d'intensité variable Asymptomatique entre les crises	> 2 fois/semaine mais < 1 /jour Retentissement sur le sommeil et l'activité	Quotidiens Prise quotidienne de β_2 de courte durée d'action Activité limitée Crises ≥ 2/semaine	Continus Activité physique limitée Crises fréquentes
Symptômes nocturnes	≤ 2 fois/ mois	> 2 fois/mois	> 1 fois/semaine	fréquents
EFR	VEMS ≥ 80 % théorique Variabilité DEP < 20 %	VEMS ≥ 80 % Variabilité DEP 20 à 30 %	60 % < VEMS < 80 % Variabilité DEP > 30 %	VEMS ≤ 60 % Variabilité DEP > 30 %

La sévérité est évaluée avant traitement. L'existence d'au moins un des éléments suffit à classer le patient dans une catégorie. Chaque patient, quelle que soit sa sévérité, peut faire des crises légères, modérées ou sévères. EFR : Épreuve fonctionnelle respiratoire ; VEMS : volume expiratoire maximale seconde ; DEP : débit expiratoire de pointe.

Toute exposition à des fumées, vapeurs ou gaz dans l'environnement domestique ou professionnel peut entraîner une exacerbation chez un sujet asthmatique, indépendamment d'une allergie. Les pics de pollution atmosphérique (par l'exposition à l'ozone, NO₂, SO₂ et aux particules en suspension) entraînent une augmentation des symptômes, de la consommation médicamenteuse et des hospitalisations chez les asthmatiques. Il est donc indispensable de contrôler l'environnement respiratoire des asthmatiques.

● **Reflux gastro-œsophagien**

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est plus fréquent chez les patients asthmatiques mais sa participation à l'entretien des symptômes reste très discutée. Les micro-inhalations de liquide gastrique pourraient être des irritants pour les voies aériennes. Le diagnostic doit être recherché par l'interrogatoire. Aucune confirmation invasive n'est nécessaire s'il existe des symptômes cliniques évocateurs. En revanche, la recherche d'un RGO asymptomatique par pHmétrie peut être indiquée chez des patients dont l'asthme est difficile à contrôler, notamment lorsque les symptômes respiratoires prédominent la nuit.

● **Traitement médicamenteux**

Les traitements β -bloquants non cardiosélectifs, même utilisés en collyres, peuvent aggraver un asthme et sont donc contre-indiqués.

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent entraîner des exacerbations de la maladie car ils perturbent le métabolisme de l'acide arachidonique. L'intolérance à l'aspirine doit être en particulier évoquée chez des asthmatiques sévères ayant une polypose nasale récidivante présentant des exacerbations quelques minutes à quelques heures après l'ingestion d'aspirine (triade de Widal), accompagnées d'érythème, de nausées, de crampes abdominales, de malaise pouvant aller jusqu'à l'état de choc. Le diagnostic est confirmé par un test de provocation par voie orale ou inhalée. L'éviction de l'aspirine et des AINS est impérative.

● **Rhinite et sinusite**

L'asthme est souvent associé à une rhinite ou à une sinusite. La rhinite est parfois plus invalidante que l'asthme. Le traitement des rhinites améliore l'asthme. La sinusite est souvent moins symptomatique mais doit être recherchée car elle favorise les exacerbations.

● **Allergies alimentaires**

Les sulfites, utilisés comme conservateurs alimentaires en raison de leurs propriétés antioxydantes et qui sont retrouvés également dans le vin et la bière, peuvent déclencher des crises d'asthme, surtout chez les patients dont l'état est le plus grave.

● **Influence hormonale**

On observe une recrudescence prémenstruelle de l'asthme chez certaines femmes, ainsi qu'au moment de la ménopause.

FORMES CLINIQUES

● **Asthme d'effort**

L'asthme d'effort se caractérise par le déclenchement des crises à l'effort ou surtout à l'arrêt de celui-ci. On peut en rapprocher les crises déclenchées par l'inhalation d'air froid.

● **Asthme instable**

Il est défini par la variabilité quotidienne du DEP supérieure à 20 %. C'est un signe d'alarme, témoin de l'activité de la maladie, qui doit conduire à une intensification du traitement.

● **Asthme à dyspnée continue**

C'est une forme d'asthme sévère évolué de l'adulte, associant une dyspnée permanente avec des sibilants et des exacerbations, souvent graves. Il existe une obstruction bronchique fixe aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).

● **Asthme asymptomatique**

Certains asthmatiques se disent asymptomatiques alors que la spirométrie montre une obstruction bronchique, parfois sévère. Cela est lié à une baisse du seuil de perception de la dyspnée, qui peut conduire à un traitement sous-dosé. Cela souligne l'importance de la mesure du VEMS dans le suivi.

● **Asthme aigu grave**

La crise met le pronostic vital directement en jeu. L'asthme s'aggrave progressivement sur quelques jours, voire quelques heures, résiste aux traitements et peut conduire rapidement à un état asphyxique. L'asthmatique doit absolument être éduqué à savoir reconnaître les signes d'alarme pour consulter rapidement.

● **Toux isolée**

Une toux spasmodique isolée peut révéler un asthme. Elle est souvent sèche et à prédominance nocturne. Le diagnostic est aisé si on retrouve la notion de sifflements associés, en particulier la nuit ou à l'effort, ou s'il existe une obstruction bronchique réversible à la spirométrie. Le diagnostic est beaucoup plus difficile si la toux est le seul symptôme, et même s'il existe une hyperréactivité bronchique non spécifique, qui peut être liée à un épisode infectieux viral. Un traitement d'épreuve par bronchodilatateurs et corticoïdes confirme le diagnostic si la toux disparaît.

● **Aspergillose bronchopulmonaire allergique**

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une forme d'asthme particulière, caractérisée par la présence d'infiltrats pulmonaires à éosinophiles, labiles, corticostensibles mais récidivants, et de bronchectasies proximales. Il existe une éosinophilie sanguine souvent élevée. On retrouve des immunoglobulines E (IgE) spécifiques et des précipitines dirigées contre *Aspergillus fumigatus*. Les tests cutanés aux extraits d'*A. fumigatus* sont positifs de façon immédiate et retardée. L'aspergillus peut être retrouvé dans l'expectoration. L'asthme évolue généralement vers la corticodépendance et des lésions parenchymateuses irréversibles se constituent.

● **Maladie de Churg et Strauss**

C'est une angéite granulomateuse et nécrosante. Il s'agit d'une maladie rare à prédominance masculine, associant un asthme sévère corticodépendant, une éosinophilie élevée (> 1 500/mm³) et des manifestations extrapulmonaires (neuropathies périphériques, lésions cutanées, cardiaques, etc.).

● **Asthme du sujet âgé**

L'asthme existe chez les sujets âgés, bien que l'apparition d'un asthme vrai soit rare. Il est primordial d'éliminer à cet âge une bronchite chronique post-tabagique, une insuffisance ventriculaire gauche (« asthme cardiaque »), une embolie pulmonaire ou un obstacle, tumoral en particulier.

● **Asthme de la femme enceinte** ^[5]

L'asthme reste stable dans un tiers des cas, s'améliore dans un tiers des cas. En revanche, une recrudescence des crises peut être observée entre la 29^e et la 36^e semaine. L'asthme est généralement quiescent au moment de l'accouchement. Au cours des grossesses ultérieures, environ deux tiers des femmes signalent les mêmes modifications de leur asthme.

Un asthme mal contrôlé peut entraîner un retard de croissance intra-utérin ou une prématurité, et des complications maternelles plus fréquentes (toxémie, hypertension, travail difficile...). La grossesse ne constitue pas en soi une période à risque pour l'asthmatique lorsque la maladie est contrôlée. Un contrôle optimal de la maladie doit être obtenu absolument.

● **Traitement de l'asthme (en dehors de la crise)**

Le traitement de l'asthme vise à limiter les symptômes, diminuer la fréquence et la sévérité des crises et réduire l'obstruction bronchique. Le mauvais contrôle de l'asthme est une cause majeure de mortalité. Il est donc indispensable de trouver le traitement le plus approprié, par une approche graduelle guidée par la gravité de la maladie (Tableau 3). Deux classes de médicaments sont utilisées : les

Tableau 3. – Traitement de fond de l'asthme			
	Traitement de fond	Traitement des symptômes	Autres mesures
Niveau 4 Persistant sévère	Corticoïdes inhalés forte dose ± autres anti-inflammatoires ET β_2^+ longue durée ET Corticoïdes oraux (cures discontinues si possible)	β_2^+ d'action rapide à la demande.	
Niveau 3 Persistant modéré	Corticoïdes inhalés dose moyenne ± autres anti-inflammatoires ET β_2^+ longue durée (surtout si symptômes nocturnes)	β_2^+ d'action rapide à la demande (une utilisation quotidienne indique le besoin d'intensifier le traitement)	Éviction allergénique en cas d'asthme allergique. En cas d'asthme non allergique, contrôle de l'environnement Dans tous les cas, traitement des facteurs aggravants.
Niveau 2 Persistant léger	Corticoïdes inhalés $< 500 \mu\text{g j}^{-1}$ ou cromoglycate de sodium ou nédocromil ; antileucotriènes, théophylline. Éventuellement, β_2^+ longue durée (surtout si symptômes nocturnes)	β_2^+ d'action rapide à la demande (une utilisation quotidienne indique le besoin d'intensifier le traitement)	
Niveau 1 Intermittent	Pas de traitement quotidien nécessaire.	β_2^+ d'action rapide à la demande (mais utilisation > 2 fois/semaine indique la nécessité d'un traitement de fond)	

L'intensité du traitement dépend de la sévérité des symptômes. Une corticothérapie orale ponctuelle peut être nécessaire à chaque niveau de sévérité.

traitements au long cours, à visée essentiellement anti-inflammatoire, et les traitements bronchodilatateurs symptomatiques des exacerbations. Il est clair que les corticoïdes inhalés représentent actuellement la voie la plus efficace et la plus rapide pour réduire l'inflammation bronchique : *l'instauration du traitement anti-inflammatoire doit être la plus précoce possible, afin de normaliser la fonction pulmonaire et peut-être pour prévenir le remodelage ultérieur des voies aériennes.* L'éviction et le traitement des facteurs favorisant l'asthme doivent faire partie intégrante de la prise en charge de tout asthmatique. Enfin, un traitement de fond optimal ne saurait être conduit sans la participation active des patients et donc leur éducation.

● Objectifs du traitement

Le but du traitement de l'asthme est d'obtenir un contrôle optimal de la maladie : limiter les symptômes chroniques et notamment nocturnes, permettre une activité physique normale, prévenir les exacerbations et limiter les visites aux urgences et les hospitalisations, maintenir une fonction pulmonaire normale ou presque ($> 80\%$ de la théorique), éviter au maximum les effets secondaires des traitements. L'adaptation du traitement se fait donc sur les symptômes cliniques et l'évolution de la spirométrie, qui doit faire partie intégrante du suivi des asthmatiques.

PRINCIPALES CLASSES D'ANTI-ASTHMATIQUES

Ils sont résumés dans le Tableau 4.

● Traitements anti-inflammatoires

Corticostéroïdes

Ce sont les plus efficaces des traitements anti-inflammatoires.^[6] Ils doivent être utilisés largement, en préférant la voie inhalée au long cours, car elle permet le contrôle de l'inflammation avec très peu d'effets secondaires pour des doses inférieures à 1 mg j^{-1} (voix rauque et mycoses buccales, qui peuvent être prévenues en se rinçant la bouche après la prise). Le traitement est prescrit en deux prises par jour, 10 minutes après la prise du β_2 mimétique, à des doses pouvant atteindre $1\,500$ à $2\,000 \mu\text{g j}^{-1}$ dans les formes les plus sévères. Son efficacité est atteinte en 2 à 3 semaines. La voie orale est utilisée au cours des exacerbations, en cure courte de 8 à 10 jours pour obtenir un contrôle rapide de la maladie, ou bien dans les formes les plus sévères d'asthme. Son utilisation doit être contrôlée, en raison de l'importance des effets secondaires, notamment

osseux. Les corticoïdes retard ne doivent pas être utilisés chez l'asthmatique car la posologie ne peut être adaptée à la variabilité de la maladie.

Nédocromil et cromoglycate de sodium

En plus de leurs propriétés antihistaminiques, ils sont doués d'un effet anti-inflammatoire plus faible que les corticoïdes mais néanmoins intéressant. Ils peuvent être utilisés dans les asthmes modérés, même non allergiques, en association aux corticoïdes ; ils sont également proposés dans l'asthme d'exercice ou en prévention en cas d'exposition prévue à un allergène.

● Traitements bronchodilatateurs

β_2 mimétiques de courte durée d'action

Utilisés par voie bronchique, c'est le traitement de choix des symptômes aigus. La quantification de leur utilisation est un bon élément pour apprécier le contrôle de l'asthme. Ils sont pris à la demande. La technique d'inhalation doit absolument être contrôlée. De plus en plus de spécialités sont présentées en poudre : elles ont la même efficacité et la prise en est plus simple car ne nécessite plus la synchronisation main-bouche. La voie sous-cutanée est recommandée en situation d'urgence, en attendant le médecin. La voie intraveineuse est réservée à la réanimation, bien que supplantée par les nébulisations.

Les effets secondaires sont mineurs, essentiellement tachycardie et tremblements. Les formes injectables, orales ou les formes inhalées à fortes doses peuvent induire des hypokaliémies sévères.

β_2 mimétiques de longue durée d'action

Ce sont des adjuvants importants aux corticoïdes inhalés pour le contrôle au long cours des symptômes, notamment nocturnes. Ils peuvent aider à réduire les doses de corticoïdes.^[7] Ils sont prescrits en deux prises par jour. Ils peuvent être utilisés également dans l'asthme d'effort. Leur délai d'action (environ 15 minutes) fait qu'ils ne doivent pas être prescrits au cours de la crise. La forme orale peut être préférée chez les sujets qui maîtrisent mal l'utilisation des aérosols doseurs. Les effets secondaires sont les mêmes que ceux des β_2 mimétiques de courte durée d'action.

Théophylline

Elle a un effet bronchodilatateur, mais aussi anti-inflammatoire, et améliore la contraction diaphragmatique. Elle est prescrite par voie orale à la dose de $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$, en deux prises par jour avec une forme à libération prolongée. La voie intraveineuse est réservée à l'urgence mais n'a quasiment plus d'indication. La marge thérapeutique étroite (8 à 20 mg l^{-1}), rend la surveillance des taux

Tableau 4. – Classification des antiasthmatiques

β₂ mimétiques		
	Spécialité	Posologie
Traitement inhalé	Courte durée d'action, aérosol doseur	
	Bérotec®	200 µg × 2 à la demande
	Bricanyl®	250 µg × 2 à la demande
	Maxair®	200 µg × 2 à la demande
	Bronchodual®	50 µg fénotérol + 20 µg ipratropium × 2 à la demande
	Courte durée d'action, poudre	500 µg × 2 à la demande
	Brincanyl turbuhaler®	100 µg × 2
	Ventodisk®	
	Longue durée d'action	
	Sérévent®	50 µg × 2 × 2/j
Traitement oral	Foradil®	12 µg × 2 × 2/j
	Solution pour nébulisation	
	Ventoline®	5 mg/aérosol
	Terbutaline®	5 mg/aérosol
	Courte durée d'action	
	Bricanyl®	
	Ventoline® LP	
	Longue durée	
	Oxéol®	1 cp le soir
	Bricanyl® LP	1 à 2 cp/j
Corticoïdes		
	Spécialité	Posologie
Traitement inhalé	Aérosol doseur	
	Bécotide®	500 à 2 000 µg/j
	Bronilide®	500 à 2 000 µg/j
	Flixotide®	500 à 2 000 µg/j
	Prolair®	500 à 2 000 µg/j
	Pulmicort®	400 à 1 600 µg/j
	Poudre	
	Pulmicort turbuhaler®	400 à 1 600 µg/j
	Nébulisation	
	Pulmicort® suspension	0,5 à 1 mg × 2/j
Traitement oral	Cortancyl®	Variable
	Solupred®	Variable
	Médrol®	Variable
Anticholinergiques		
	Spécialité	Posologie
Traitement inhalé	Aérosol doseur	
	Atrovent®	2-4 bouffées × 3-4/j
	Tersigat®	2 bouffées × 2-3/j
	Solution pour nébulisation	
	Atrovent®	0,5 mg × 3/j

plasmatiques impérative. Des effets secondaires à type de nausées, tremblements, vomissements, tachycardie ou troubles du rythme peuvent être observés en cas de surdosage. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses et doivent être surveillées. Elle est peu utilisée, toujours en association aux corticoïdes, en raison des effets secondaires et des interactions médicamenteuses, en particulier chez les sujets âgés.

Anticholinergiques

Leur effet bronchodilatateur est inférieur à celui des β₂ mimétiques chez l'asthmatique. Ils peuvent cependant avoir un effet additif en nébulisation avec des β₂ mimétiques de courte durée au cours de l'asthme grave. Ils peuvent être une alternative en cas de mauvaise tolérance des β₂ mimétiques. Ils trouvent leur place au long cours chez les patients sévères, instables, corticodépendants.

Antileucotriènes

C'est la plus récente des classes thérapeutiques.^[8] Administrés par voie orale, ils s'opposent aux effets des cystéinyl leucotriènes, et sont doués d'effet

Tableau 5. – Asthme : signes d'alerte et de gravité

Signes d'alerte

- Augmentation de la consommation de β₂ mimétiques
- Diminution de l'efficacité des β₂ mimétiques
- Diminution du débit expiratoire de pointe (DEP)
- Mauvaise tolérance à l'effort
- Troubles du sommeil

Signes de gravité

- Fréquence respiratoire > 30 min⁻¹, fréquence cardiaque > 120 min⁻¹
- Difficulté à parler
- DEP < 30 % des valeurs habituelles ou < 120 min⁻¹
- Sueurs, cyanose
- Mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, respiration paradoxale
- Pouls paradoxal > 20 mmHg
- Silence auscultatoire
- Normo- ou hypercapnie
- Agitation, confusion, troubles de conscience
- Pausas respiratoires
- Bradycardie, collapsus, choc

bronchodilatateur et anti-inflammatoire. Ils sont efficaces à tous les stades de sévérité, et permettent notamment de réduire les posologies de corticoïdes. Leur place exacte dans le traitement de fond de l'asthme n'est pas encore bien définie, mais ils sont indiqués actuellement dans les asthmes persistants légers à modérés insuffisamment contrôlés par les corticoïdes inhalés et les β₂ mimétiques à la demande.

● Principes de la mise en place d'un traitement de fond de l'asthme

Un traitement de fond de l'asthme doit permettre le contrôle optimal et le plus rapide possible de la maladie. L'approche thérapeutique est guidée par la sévérité de l'asthme (Tableau 3). Il faut donc commencer par un traitement maximal d'emblée afin de contrôler les symptômes au plus vite, puis entreprendre une « désescalade » thérapeutique prudente pallier par pallier jusqu'au traitement minimal suffisant pour remplir les objectifs du traitement cités ci-dessus. Cela implique des consultations régulières pour s'assurer que le niveau thérapeutique reste adapté à la situation actuelle. À l'inverse, en présence de signes d'alerte (Tableau 5), l'intensification du traitement doit être immédiate (voir traitement de l'asthme aigu).

L'aide d'un pneumologue peut être indiquée dans diverses circonstances : lorsque le diagnostic est difficile ou les symptômes atypiques, lorsque plusieurs pathologies sont intriquées (polypose, RGO, ABPA...), lorsqu'une origine professionnelle est suspectée, lorsque le contrôle thérapeutique n'est pas obtenu, lorsque l'asthme est persistant sévère ou a conduit à des hospitalisations en réanimation.

Le choix du mode d'administration du traitement est primordial. L'essentiel des traitements de fond de l'asthme est présenté sous forme d'aérosols doseurs, dont l'intérêt essentiel est de délivrer de fortes doses localement, en évitant les effets secondaires systémiques. Cependant, leur utilisation correcte est difficile car elle nécessite une bonne coordination main-bouche. L'apprentissage de leur utilisation est une phase incontournable de la prise en charge de l'asthmatique et doit surtout être contrôlée par le praticien. Moins de 50 % des patients réalisent des inhalations efficaces.^[9] Une démonstration et des exercices pratiques d'utilisation sont beaucoup plus efficaces que des instructions écrites. En cas d'échec, le recours à une chambre d'inhalation ou à une forme poudre est recommandé. Certaines formes orales peuvent également trouver une indication dans de telles situations.

● Traitement des facteurs aggravants

L'ensemble des facteurs aggravants cités ci-dessus doit être pris en compte.

L'éviction allergénique est la première mesure à envisager lorsqu'une sensibilisation a été mise en évidence. Cependant, elle n'est pas toujours possible, notamment pour les pollens. La désensibilisation peut être efficace mais ne doit être envisagée par un spécialiste qu'en cas de monosensibilisation, après mesures d'éviction, si les symptômes sont assez invalidants. De plus, c'est une méthode mal standardisée, coûteuse et longue. Le contrôle de l'environnement, notamment tabagique, ne peut être que souligné à nouveau.

La vaccination antigrippale est conseillée chez les asthmatiques en raison du rôle aggravant des virus sur la symptomatologie.

En cas de RGO, même si leur rôle reste controversé, on préconisera des mesures hygiénodietétiques puis un traitement médicamenteux classique.^[10]

● **Éducation, préventions**

Le succès de la prise en charge de l'asthmatique tient dans l'adhésion du patient à son traitement et donc dans la compréhension qu'il a de sa maladie. Il doit, dans l'idéal, connaître ses symptômes, évaluer leur gravité et connaître la situation à tenir en cas d'aggravation et de crise. On lui expliquera l'intérêt du suivi du DEP, ses valeurs normales, après avoir validé la bonne exécution de la manœuvre. Enfin, le patient doit avoir parfaitement connaissance des facteurs aggravants sa maladie, notamment allergènes, afin de les éviter. On insistera sur les médicaments, leurs rôles respectifs et la façon de les prendre, ainsi que leur modulation en fonction des symptômes. Le suivi d'un asthmatique est souvent difficile, car de nombreux facteurs psychologiques entrent en jeu. L'aide d'équipes spécialisées peut alors apporter une aide certaine.

● **Surveillance**

La surveillance d'un asthmatique, comme pour toute pathologie chronique, nécessite un suivi régulier afin d'évaluer si l'objectif thérapeutique est atteint. *Le DEP réalisé matin et soir, deux à trois fois par semaine est un élément important pour juger de la stabilité de l'asthme.* Tout patient ayant un asthme persistant doit

donc disposer d'un *peak flow*, savoir l'utiliser correctement, noter les valeurs sur son « journal de bord » et en connaître les seuils d'alerte pour adapter son traitement ou pour consulter son médecin si besoin.

On surveille également la tolérance du traitement, qui influe sur l'observance thérapeutique.

CONCLUSION

Le diagnostic d'asthme repose sur :^[11]

- la présence de signes d'obstruction bronchique (dyspnée sifflante +++, oppression thoracique, toux) récidivants et variables ;
- la présence d'une obstruction bronchique réversible à la spirométrie. La variabilité quotidienne du DEP peut avoir la même valeur diagnostique. La mise en évidence d'une hyperéactivité bronchique à la méthacholine, non spécifique, peut aider au diagnostic si la spirométrie est normale.

Au cours du premier bilan, il faut :

- évaluer la gravité de la maladie ;
- rechercher les éléments aggravants l'asthme ;
- éliminer un diagnostic différentiel.

Le traitement de fond est adapté à la sévérité de la maladie. La corticothérapie inhalée est la base du traitement et doit être instaurée rapidement. L'éducation des patients est un élément fondamental pour la conduite du traitement.

C. Taillé
Adresse e-mail: camilletaille@hotmail.com
Unité Inserm 408, faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France
et Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, Hôpital Beaujon, 100, avenue du Général Leclerc, 92100 Clichy, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C. Taillé. Asthme de l'adulte : diagnostic et traitement (en dehors de l'asthme aigu).
Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Akos, 6-0905, 2003, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Guidelines for the diagnosis and management of asthma National Institutes of Health, 1997

[2] Sterk PJ, Buist SA, Woolcock AJ, Marks GB, Platts-Mills TA, von Mutius E et al. The message from the World Asthma Meeting. *Eur Respir J* 1999; 14: 1435-1453

[3] Guidelines for metacholine and exercise challenge testing *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 161: 309-329

[4] Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a working party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J [suppl]* 1997; 24: 2S-8S

[5] Luskin AT. An overview of the recommendations of the working group on asthma and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 2Pt2: S350-S353

[6] Chanez P, Vachier I, Michel FB, Bousquet J, Godard P. Corticosteroid therapy of asthma. *Presse Méd* 2000; 29: 1469-1478

[7] Lemanske RF, Sorkness CA, Mauger EA, Lazrus SC, Boushey HA, Fahy JV et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2594-2603

[8] Salvi SS, Krishna MT, Sampson AP, Holgate ST. The antiinflammatory effects of leukotriene-modifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001; 119: 1533-1546

[9] Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph H. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patients compliance, devices and inhalation technique. *Chest* 2000; 117: 542-550

[10] Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 198-204

[11] Godard P, Chanez P, Bousquet J, Demoly P, Pujol JL, Michel FB. Asthmologie. Abrégés. Paris: Masson, 1996

ASTHME : DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

P DEMOLY, D JAFFUEL, FB MICHEL, P GODARD

L'asthme est cliniquement caractérisé par une dyspnée sifflante, variable, souvent nocturne, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. Les progrès réalisés dans la connaissance de sa physiopathologie et dans sa prise en charge n'ont pas permis de s'opposer à l'augmentation de sa prévalence, de sa sévérité et de sa mortalité. Ces données font l'objet de constantes mises à jour et de conférences dites « de consensus », afin de répondre aux questions non résolues et d'homogénéiser le traitement des asthmatiques. Les objectifs et guides modernes de la prise en charge de l'asthme insistent sur trois points fondamentaux : reconnaître, traiter et suivre l'asthmatique. Il s'agit d'une prise en charge progressive, à plusieurs niveaux, dans laquelle traitements symptomatiques et traitements de fond s'associent en fonction de la sévérité de la maladie. La reconnaissance et le traitement rapide des exacerbations est un des objectifs majeurs de la prise en charge. La place de l'éducation et du suivi y est primordiale.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Comme le démontrent les mauvais résultats des études épidémiologiques récentes, la connaissance de l'asthme et la prise en charge des patients qui en souffrent sont certainement insuffisantes. Elles ne permettent pas en effet de s'opposer à l'augmentation de la prévalence, de la sévérité et de la mortalité de la maladie. L'asthme est encore trop souvent méconnu ou diagnostiqué tardivement, et sa sévérité est mal appréciée. Chaque année, des patients asthmatiques meurent de leur maladie, et l'analyse de ces décès conclut que la plupart auraient pu être évités.

Les experts soulignent fréquemment l'importance du diagnostic précoce, de l'évaluation de la sévérité, du contrôle des facteurs aggravants, de l'éducation du patient, de l'établissement d'un plan de traitement pour une prise en charge à long terme, de la mise en place de conduites à tenir en cas d'exacerbation et d'un suivi régulier.

QU'EST-CE QUE L'ASTHME ?

● Définition

L'asthme est cliniquement caractérisé par une dyspnée sifflante, souvent nocturne, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. À cette définition clinique ancienne, une définition plus récente, anatomophysiologique a été proposée par un groupe d'experts.

L'asthme est un désordre inflammatoire des voies aériennes ; cette inflammation est secondaire à un infiltrat inflammatoire polymorphe, comprenant notamment des mastocytes et des éosinophiles. Sur un terrain particulier, cette inflammation entraîne des symptômes qui sont en général en rapport avec une obstruction bronchique diffuse et variable, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. Cette inflammation est la cause d'une hyperréactivité bronchique à de nombreux stimuli.

● Physiopathologie

Mécanismes de l'asthme

Les trois principales composantes physiopathologiques de l'asthme doivent être prises en compte lors du traitement.

- ✓ **Obstruction bronchique.**
- ✓ **Inflammation bronchique.**
- ✓ **Hyperréactivité bronchique (HRB).**

Spasme et inflammation sont responsables de l'obstruction bronchique. Le spasme, ou contraction du muscle lisse bronchique, est lui-même responsable du trouble ventilatoire obstructif réversible sous β_2 -mimétiques. Une hypertrophie du muscle lisse bronchique a été décrite. L'inflammation, quasi constante, même au début de la maladie, associe œdème, hypersécrétion, desquamation épithéliale et infiltrat muqueux inflammatoire à éosinophiles, mastocytes, cellules monocytaires et lymphocytes. Certains parlent de l'asthme comme d'une bronchite chronique à éosinophiles. Le degré d'inflammation est corrélé à la sévérité des manifestations cliniques. Des lésions à type de dilatations des bronches sont possibles plus tardivement. Les études à partir de biopsies bronchiques, transbronchiques et lavages bronchoalvéolaires ont démontré que cette obstruction/inflammation siègeait à la fois sur les grosses bronches (obstruction centrale) et les petites bronches (obstruction périphérique), et qu'elle intéressait même les alvéoles. L'atteinte des grosses

bronches avec vieillissement bronchique accéléré fixe cependant le pronostic et est responsable du handicap respiratoire. Ces « lésions » sont éminemment variables d'un sujet à l'autre et chez un même sujet au cours du temps, pouvant expliquer :

- l'extrême hétérogénéité de l'asthme (chaque patient étant en quelque sorte unique, avec ses propres facteurs déclenchants et étiologiques et ses propres lésions anatomopathologiques, conditionnant sa propre sévérité) ;
- la variabilité du débit de pointe et de l'inflammation dans la journée ou d'un jour à l'autre ;
- la réversibilité de l'obstruction bronchique sous traitement β_2 -mimétique ou anti-inflammatoire.

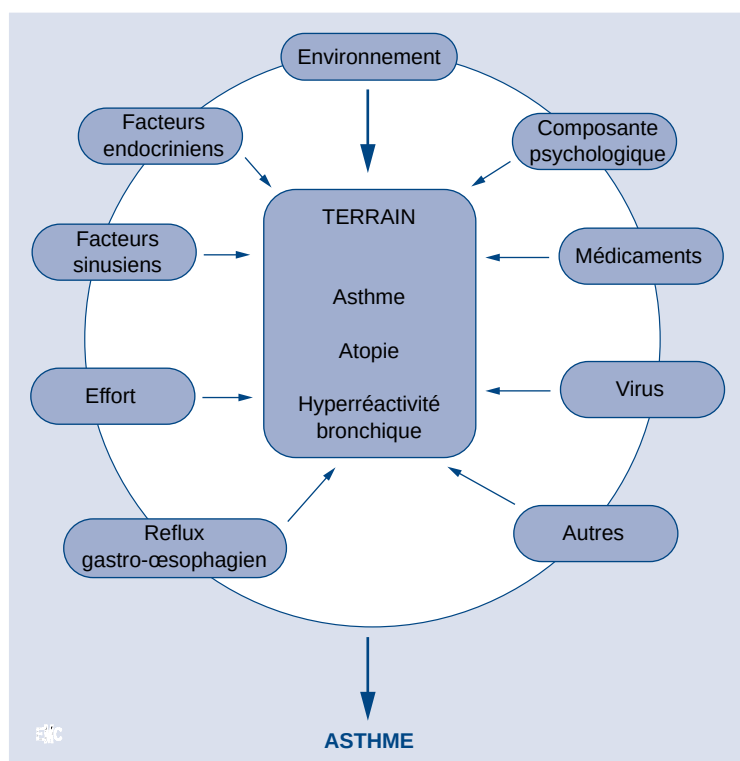
Les mécanismes de l'inflammation bronchique sont encore mal connus, et les théories sont multiples : inflammation neurogène, inflammation mastocytaire, monomacrophagique et/ou éosinophilique, anomalie de la présentation antigénique ou encore inflammation lymphocytaire. En fait, l'ensemble des cellules et médiateurs impliqués dans l'asthme constitue un réseau complexe.

L'HRB non spécifique est une des caractéristiques importantes, et elle se mesure après inhalation d'agents bronchoconstricteurs tels que l'acétylcholine et ses dérivés (carbachol, métacholine) ou l'histamine. Elle est en partie expliquée par l'inflammation bronchique et semble corrélée, au sein d'un groupe de sujets, à la sévérité de l'asthme.

Causes de l'asthme

Les causes de l'asthme ne sont pas connues. L'atopie (capacité à développer une réaction immunitaire IgE-dépendante vis-à-vis des allergènes de l'environnement) est transmise héréditairement, comme pourrait l'être indépendamment l'asthme et l'HRB. Il est clair que plusieurs gènes sont impliqués. Ils ont notamment été localisés en 5q, 6p, 11q, 12q et 14q.

Les facteurs environnementaux apparaissent cependant indispensables, et ils conditionnent l'apparition d'un asthme chez un sujet atopique (fig 1).



1 Facteurs étiologiques et/ou aggravants de l'asthme.

Ces facteurs sont importants à connaître, car ce sont également des facteurs aggravants qu'il conviendra d'identifier et de prendre en charge pour chaque patient.

Facteurs pouvant être aggravants

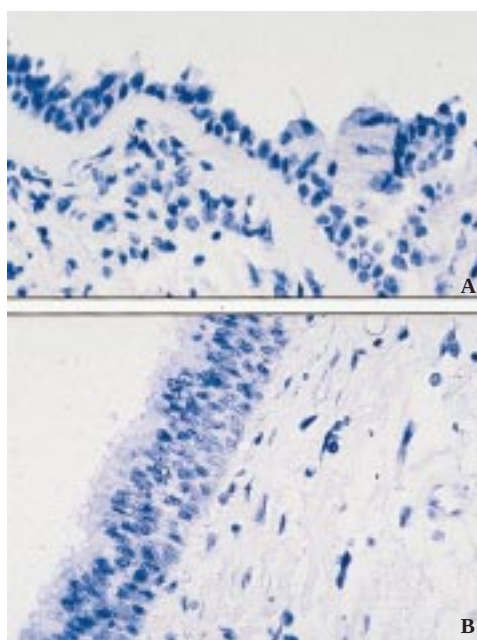
- ✓ L'exposition à de fortes concentrations d'allergènes (acariens de la poussière de maison par exemple).
- ✓ Les infections virales pendant l'enfance.
- ✓ La pollution atmosphérique (ozone, NO_2 , SO_2), ce qui reste toutefois à préciser.
- ✓ Le tabagisme passif, en particulier maternel, durant la grossesse et la petite enfance.

✓ Anomalies lésionnelles

- Œdème, bouchons muqueux endoluminaux.
- Infiltration éosinophilique, mastocytaire et lymphocytaire.
- Desquamation épithéliale.

✓ Anomalies reconstructives

- Hyperplasie des glandes et cellules à mucus.
- Épaississement des muscles lisses.
- Fibrose sous-épithéliale.
- Hyperplasie et activation myofibroblastique.



2 A. Biopsie bronchique chez un asthmatique montrant la desquamation épithéliale, l'épaississement de la membrane basale, l'œdème et l'infiltrat cellulaire inflammatoire de la muqueuse (coloration hématoxyline-éosine).

B. Ces caractéristiques inflammatoires ne sont pas retrouvées chez un sujet non asthmatique.

● Anatomopathologie

Morphologiquement, les voies aériennes de l'asthmatique sont anormales. Les lésions histologiques sont d'autant plus nettes que l'on considère les couches les plus proches de la lumière. Ainsi, l'épithélium est la tunique la plus lésée. Aucune des lésions observées (tant au niveau de l'épithélium,

du chorion que de la sous-muqueuse) n'est spécifique, mais leur association est extrêmement évocatrice (fig 2).

Ces anomalies sont focales et de type inflammatoire, à la fois lésionnelles et reconstructives.

● Épidémiologie

L'asthme résulte d'interactions complexes entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La prévalence, la morbidité et la mortalité liées à cette maladie ont connu, ces 20 dernières années, une inflation qui fait de l'asthme un réel problème mondial de santé publique. La rapidité d'évolution de ce phénomène fait qu'il ne peut être expliqué par la seule modification des facteurs génétiques, et elle souligne la part prépondérante des facteurs environnementaux. Dans les pays occidentaux, dont la France, la prévalence cumulée des maladies dites « allergiques » est importante.

- ✓ Asthme de l'enfant : 6-8 %.
- ✓ Asthme de l'adulte : 6-12 %.
- ✓ Rhinite allergique : 10-20 %.
- ✓ Rhinite non allergique : 2-4 %.
- ✓ Urticaire : 10-20 %.
- ✓ Dermate atopique : 10-15 %.
- ✓ Tests cutanés positifs : 20-30 %.

L'asthme est ainsi la maladie chronique la plus courante parmi les enfants d'âge scolaire. Les trois quarts des malades ont leur première crise avant l'âge de 20 ans. Un second pic d'apparition de la maladie se situe aux environs de la cinquantaine. La prévalence et la sévérité de l'asthme sont en constante augmentation depuis 1960 dans la plupart des pays du monde. La fréquence des hospitalisations pour asthme a également augmenté, en particulier chez l'enfant, et la mortalité est en augmentation. L'essentiel des décès concerne les plus de 65 ans, mais également les 5-34 ans. En France, après un pic dans les années 1970 à 1985, la mortalité est tombée à quatre décès pour 100 000 habitants en 1990 (soit 1 924 décès). La majorité de ces morts par asthme est évitable. Les facteurs de risque sont importants à connaître.

- ✓ Antécédents d'asthme aigu grave.
- ✓ Antécédents d'hospitalisation l'année précédant le décès.
- ✓ Antécédents de ventilation mécanique pour asthme aigu grave.
- ✓ Mauvaise estimation de la gravité de la crise (degré d'obstruction, retard au diagnostic).
- ✓ Traitement insuffisant (utilisation insuffisante des corticostéroïdes, inobservance du traitement et mauvaise éducation).
- ✓ Désordres psychosociaux (incluant alcoolisme, dépression, troubles de la personnalité, chômage récent, consommation de psychotropes).

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET FONCTIONNELLES

Il est en général facile d'évoquer le diagnostic lorsque l'on examine un patient en crise avec une dyspnée sibilante prédominant à l'expiration. La grande variabilité de l'obstruction bronchique explique cependant que nombre d'asthmatiques puissent être asymptomatiques lors de l'examen. Il faut alors s'attacher à mettre en évidence les symptômes d'asthme par l'interrogatoire, l'examen clinique et l'examen de la fonction respiratoire. Si tous ces examens sont normaux, on s'aidera de la recherche d'une HRB.

● Interrogatoire

L'interrogatoire est un élément capital du diagnostic. Il s'attache à :

- faire le diagnostic d'asthme (description des crises et symptômes équivalents) ;
- éliminer un autre diagnostic ;
- évaluer la sévérité de l'asthme ;
- rechercher les circonstances de survenue et les facteurs associés : périodicité dans l'année (saisonnier ou perannuel), antécédents allergiques (personnels et familiaux), facteurs ORL (rhinite, sinusite et polypes), facteurs digestifs (reflux gastro-œsophagien), médicaments (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion), infections (principalement virales respiratoires).

Les symptômes de l'asthme sont multiples et peuvent varier en intensité. Ils associent de façon variable :

- une gêne respiratoire (pas toujours associée aux sifflements), améliorée après inhalation de β_2 -mimétiques ;
- des sifflements ou des sibilants : intermittents, s'aggravant à l'expiration et disparaissant de façon caractéristique après inhalation de β_2 -mimétiques ;
- une toux (généralement non productive), améliorée après β_2 -mimétiques et/ou anti-inflammatoires ;
- une sensation d'oppression thoracique ;

Facteurs favorisants et/ou aggravants

- ✓ Allergènes (acariens de la poussière de maison, pollens, épithélia de chat, moisissures, blattes).
- ✓ Facteurs irritants (fumée de tabac, polluants de l'air, fortes odeurs, autres fumées).
- ✓ Infections virales respiratoires hautes.
- ✓ Facteurs physiques (exercice, air froid, hyperventilation, rires, pleurs).
- ✓ Agents professionnels.
- ✓ Émotions (stress).
- ✓ Médicaments (bêtabloquants, aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- ✓ Additifs alimentaires (métabisulfites, tartrazine).
- ✓ Changements de temps.
- ✓ Facteurs endocriniens (cycle menstruel, grossesse, pathologies thyroïdiennes).

- une expectoration (en général peu abondante).

L'interrogatoire recherchera également les facteurs favorisants et/ou aggravants. Cela permet non seulement de prévenir et de traiter les crises, mais également de mieux contrôler la maladie asthmatique elle-même. Ces facteurs sont nombreux et doivent être recherchés soigneusement.

● Examen clinique

L'examen clinique d'un patient asthmatique peut être normal, particulièrement entre les crises. De façon caractéristique peuvent être retrouvés :

- des sibilants diffus (prédominant à l'expiration) ;
- une distension thoracique ;
- une déformation de la cage thoracique (chez les enfants dont l'asthme est sévère) ;
- des signes d'insuffisance respiratoire aiguë ;
- des signes associés (rhinite, sinusite, polypes nasaux, eczéma).

● Examens complémentaires

Spirométrie

L'exploration fonctionnelle respiratoire est l'examen qui permet la meilleure approche diagnostique. Elle est indispensable afin d'apprécier la sévérité de l'asthme et d'assurer sa surveillance. La

Paramètres ventilatoires mesurés

✓ **La capacité vitale (CV), ou volume pulmonaire mobilisable.**

✓ **Le volume expiratoire maximum seconde (VEMS), ou volume expulsé pendant la première seconde d'une expiration forcée, est la valeur la plus utile. Le VEMS explore les grosses bronches.**

✓ **Le rapport de Tiffeneau, ou coefficient d'utilisation de la CV (rapport $VEMS \times 100/CV$), est un index de sévérité de l'obstruction bronchique. Il peut être faussement normal car la CV est plus dépendante de l'effort que le VEMS.**

✓ **Le débit expiratoire de pointe (DEP), ou débit expiratoire maximal obtenu pendant une expiration forcée, au cours des premières millisecondes, explore les grosses bronches.**

✓ **Le débit expiratoire médian (DEM 50 ou DME) correspond au débit maximal expiré après expulsion de la moitié du volume de la capacité respiratoire forcée. Il est indépendant de l'effort et il explore les petites bronches. Son intérêt est donc de refléter cette obstruction lorsque VEMS et DEP sont normaux.**

✓ **Le DEM 25-75, ou débit maximal expiré entre 25 et 75 % de la capacité vitale forcée divisé par le temps nécessaire à ce changement de volume, fournit les mêmes renseignements que le DEM 50.**

caractéristique principale de l'asthme est la variabilité de l'obstruction bronchique. Chez certains patients, cette variabilité peut être très importante et avoir lieu sur de courtes périodes, d'où l'intérêt de multiplier ce type de test. Dans la plupart des cas, il est recommandé de mesurer la fonction respiratoire à chaque consultation spécialisée. La répétition de tests simples est plus importante que la réalisation de tests compliqués. Bien qu'il existe de nombreux tests sophistiqués de la fonction respiratoire, le test donnant le maximum d'informations est la courbe débit-volume, avant et après inhalation de bronchodilatateurs. Les valeurs citées dans l'encadré comparées aux valeurs théoriques (pour l'âge, le sexe et la taille du patient), donnent le plus d'informations.

Lors de la crise, tous les paramètres mesurant les débits bronchiques sont franchement diminués (VEMS, DEP, DEM 25-75 et DEM 50). La CV peut également être réduite, car certaines voies aériennes se ferment prématurément lors de l'expiration, mais le coefficient de Tiffeneau est diminué, confirmant l'obstruction bronchique. VEMS et CV sont dépendants de l'effort et peuvent donc être diminués chez les sujets peu coopérants.

En dehors des crises, la fonction respiratoire peut être normale ou présenter un déficit marqué au début sur les petites voies aériennes (DEM), et pour un asthme plus sévère, un déficit marqué par une altération du VEMS.

Le moment essentiel est la recherche de la réversibilité de l'obstruction bronchique après inhalation de β_2 -mimétiques (ou d'atropiniques de synthèse). Une amélioration de plus de 15 % du VEMS (par rapport aux valeurs théoriques) est évocatrice du diagnostic d'asthme, mais une absence d'amélioration ne permet pas d'éliminer le diagnostic. Un test aux corticoïdes peut alors être réalisé. La prednisolone est donnée per os à la dose de 0,5 mg/kg/j pendant 2 semaines, avec éventuellement mesure biquotidienne du DEP et surtout mesure du VEMS à la fin de la période d'essai. Une amélioration de plus de 15 % de ces paramètres est en faveur du diagnostic d'asthme.

Mesure régulière du DEP

Le DEP, ou *peak-flow* des Anglo-Saxons, est le test de mesure de la fonction respiratoire le plus simple, pouvant être mesuré au domicile avec un simple débitmètre de pointe. Le DEP est un reflet de l'obstruction bronchique des grosses voies aériennes. Il peut être totalement normal chez des patients n'ayant qu'une obstruction, même marquée, des petites voies aériennes. Il permet d'apprécier la sévérité et l'activité (stabilité) de l'asthme. Il est très dépendant de l'effort mais relativement reproductible chez un même patient, si celui-ci réalise correctement le test.

Outre la valeur du meilleur DEP du matin et du soir (en général plus élevée), la différence entre ces deux

Conditions de mesure du DEP

- ✓ **Il doit être mesuré debout, l'appareil étant horizontal.**
- ✓ **Le patient doit prendre une inspiration profonde et expirer très vite et très fort dans le débitmètre de pointe (sans tousser).**
- ✓ **Trois mesures doivent être réalisées, et la valeur la plus élevée notée.**
- ✓ **La mesure doit se faire deux fois par jour (au réveil et avant de se coucher, avant tout traitement).**

valeurs (ou variabilité du DEP) est importante. Une variabilité du DEP supérieure à 15 % est considérée comme anormale.

Autres tests de la fonction respiratoire

Ils sont rarement nécessaires, mais peuvent être utiles en cas de doute diagnostique.

La **pléthysmographie** permet de mettre en évidence une augmentation des résistances des voies aériennes, avec parfois une augmentation de la capacité pulmonaire totale et du volume résiduel (par distension).

Le **transfert du monoxyde de carbone** est en général normal lorsqu'il est rapporté au volume, mais il peut être augmenté.

La **gazométrie sanguine** n'est indispensable qu'en cas d'exacerbation d'un asthme, pour évaluer la gravité. L'alcalose respiratoire est habituelle lors d'une crise d'asthme modérée, elle est marquée par une hypoxémie avec hypocapnie. Le passage à la normocapnie, et surtout à l'hypercapnie (responsable d'une acidose respiratoire), est un élément de mauvais pronostic de l'asthme aigu grave.

Tests de bronchodynamie

La **recherche d'une hyperréactivité bronchique** non spécifique à l'histamine ou à la méthacholine est parfois utilisée lorsque les mesures de la fonction respiratoire sont normales et que l'histoire clinique est fortement évocatrice d'un asthme. Sa valeur pronostique à l'échelon individuel, et donc son utilité dans le suivi du patient, est controversée.

Le **test à l'exercice** est utile chez l'enfant et le jeune adulte quand il y a un doute diagnostique. Il est plus spécifique mais moins sensible que les tests précédents.

Les **tests de provocation allergénique** sont le plus souvent des outils de recherche. Ils ne sont pas utilisés en routine, hormis pour les tests professionnels (avec le produit chimique ou professionnel suspecté), et uniquement dans certains centres spécialisés.

Explorations radiologiques

Les **radiographies du thorax** sont obligatoirement pratiquées lors de la première consultation afin de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel. Ultérieurement, les clichés sont moins opportuns et réservés aux crises atypiques, aux formes fébriles pour rechercher un foyer infectieux, ou aux formes compliquées. En dehors des crises, elles sont en général normales ou montrent une distension. Parfois, et particulièrement chez l'enfant, il est possible d'observer des infiltrats transitoires (prédominants au lobe moyen et à la lingula, par bouchons muqueux). L'aspergillose bronchopulmonaire allergique s'associe également souvent à ces infiltrats transitoires. En période de crise, la distension est plus importante, des atélectasies sont possibles (par bouchons muqueux endobronchiques), de même qu'un pneumothorax ou un pneumomédiastin. Le scanner du thorax n'est réalisé que pour documenter des dilatations des bronches ou de l'emphysème.

Les **radiographies des sinus** apportent souvent peu d'informations (épaississement muqueux en cadre, niveau hydroaérique, anomalies anatomiques), et un **scanner des sinus** est bien plus utile.

Tests d'allergologie

Les **tests cutanés** recherchent des sensibilisations à différents allergènes, avec, pour les plus fréquents, les acariens de la poussière de maison, les pollens de graminées, les épithélia d'animaux et les moisissures.

Le phosphate de codéine ou l'histamine sont utilisés comme contrôle positif, le sérum salé comme contrôle négatif.

Les **IgE totales** ne sont pas d'un grand intérêt.

La **recherche d'IgE spécifiques sériques** n'a d'intérêt que lorsque la réalisation des tests cutanés n'est pas possible (par exemple en cas d'eczéma sévère) ou lorsqu'il existe une dissociation entre l'anamnèse et les tests cutanés d'allergie. Si l'interrogatoire ne fait pas suspecter une allergie, la recherche d'IgE spécifiques à l'aide de tests tels que le Phadiatop® semble suffisante. Bien entendu, cette réponse n'est pas formelle à 100 %, mais environ 90 % des patients pourront être classés d'une manière correcte. **Chez tout sujet suspect d'allergie, des tests cutanés d'allergie doivent être réalisés.**

Tests d'évaluation de l'inflammation

L'hyperéosinophilie sanguine (éosinophiles supérieurs à 500/dL ou supérieurs à 5 %) est rarement présente. Des taux très élevés (supérieurs à 1 500/dL) doivent faire rechercher un syndrome de Churg et Strauss, une périartérite noueuse, une aspergillose bronchopulmonaire allergique, une parasitose ou une allergie médicamenteuse par exemple.

L'**analyse de l'expectoration** montre de façon caractéristique une hyperéosinophilie. Son évaluation dans un but de mesurer l'inflammation bronchique (avec dosage de médiateurs) est en cours de validation, de même que le sont des dosages sanguins de médiateurs éosinophiliques (comme l'*eosinophil cationic protein*).

L'**endoscopie bronchique** reste, dans ce cadre, un examen de recherche. Elle est en revanche indispensable si un diagnostic différentiel est suspecté.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'asthme est le plus souvent un diagnostic facile à partir de l'histoire clinique et de la mesure simple du souffle (ou la surveillance du DEP).

Il est important d'éliminer chez l'adulte les maladies suivantes :

- obstructions mécaniques (tumorales) des voies aériennes (radiographie du thorax, endoscopie bronchique) ;
- bronchopneumopathies chroniques obstructives (histoire clinique, fonction respiratoire, tests aux corticoïdes) ;
- insuffisance cardiaque (histoire clinique, examen clinique, électrocardiogramme, radiographie et échographie cardiaques) ;
- embolie pulmonaire (contexte clinique, radiographie du thorax, électrocardiogramme) ;
- dysfonction des cordes vocales (histoire clinique, examen ORL) ;
- inhalation récente de vapeurs toxiques (contexte clinique).

Le diagnostic différentiel chez le nourrisson et l'enfant est plus difficile en raison de certaines présentations cliniques particulières. La présentation clinique la plus classique est la « bronchite » récidivante (en dehors de tout épisode infectieux) et les toux récurrentes (particulièrement la nuit, à l'exercice et aux rires). L'enfant est en général asymptomatique entre ces épisodes, au moins au début. La persistance de symptômes, associée à des problèmes de croissance, et de modifications radiologiques ou d'autres signes doit faire évoquer la possibilité des diagnostics différentiels suivants :

- mucoviscidose (histoire clinique, stéatorrhée, test de la sueur) ;
- inhalation d'un corps étranger (contexte clinique, radiographie de thorax, endoscopie bronchique) ;

- reflux gastro-oesophagien (contexte clinique, pH-métrie œsophagienne prolongée) ;
- infections à virus respiratoire syncytial (contexte clinique, sérodiagnostic, culture virale) ;
- déficits en IgG, IgA ou IgM (contexte clinique, dosage pondéral des immunoglobulines) ;
- dyskinésies ciliaires (contexte clinique, scanner du thorax, étude de la motilité ciliaire) ;
- dysplasie bronchopulmonaire (contexte clinique, scintigraphie, endoscopie bronchique) ;
- autres malformations œsotrachéobronchiques et arcs aortiques (contexte clinique, endoscopie, scanner) ;
- tabagisme passif (contexte clinique, nicotinurie).

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME

Des recommandations ont été publiées dans de nombreux pays pour le traitement de l'asthme. Ces recommandations sont basées sur les connaissances actuelles de la physiopathologie et du mode d'action des médicaments de l'asthme. La nécessité d'établir au préalable le diagnostic avec certitude est inhérente au suivi de ces recommandations, de même que l'évaluation de la sévérité de la maladie et de sa réponse au traitement.

● Diagnostiquer l'asthme

L'asthme est encore trop souvent méconnu ou diagnostiqué tardivement, en particulier chez l'enfant (où il est considéré comme une bronchite infectieuse sibilante dite « asthmatiforme », ou comme une pneumonie) et chez l'adulte fumeur. Les asthmatiques dont le diagnostic n'est pas affirmé sont souvent traités par des antibiotiques (le plus souvent inutiles), ne faisant que reculer le moment du traitement antiasthmatique de fond. Or il semblerait que lorsque les corticoïdes inhalés sont indiqués, leurs effets bénéfiques sont d'autant plus marqués qu'ils sont prescrits tôt.

✓ Évaluation clinique

- **Nombre de crises (leur durée et leur traitement).**
- **Présence d'intervalles totalement libres des symptômes.**
- **Nombre de réveils nocturnes liés à des symptômes d'asthme.**
- **Nombre de jours d'absence au travail ou à l'école en raison de l'asthme.**
- **Possibilité de maintenir une activité physique normale.**
- **Nécessité de recours à des traitements supplémentaires « à la demande ».**
- **Nombre d'hospitalisations ou de recours à l'urgence médicalisée.**
- **Nombre d'épisodes d'asthme aigu grave ayant nécessité un recours aux soins intensifs.**

✓ Évaluation fonctionnelle

- **Par mesure du VEMS.**
- **Par mesure ambulatoire du DEP.**

✓ Évaluation thérapeutique

- **Par la prise en compte des traitements quotidiens réguliers.**

Tableau I. – Classification de la sévérité de l’asthme adaptée des récentes recommandations. La sévérité de l’asthme est définie cliniquement et fonctionnellement sur les 12 mois précédents et prend en compte l’histoire clinique de la maladie (dont la fréquence et la sévérité des symptômes ainsi que la réponse au traitement) de même qu’une mesure de l’obstruction des voies aériennes par spiromètre et mesure ambulatoire du DEP. Le critère de plus haute sévérité dicte la sévérité de la maladie.

Sévérité	Caractéristiques cliniques avant traitement	Fonction pulmonaire	Traitement de fond nécessaire au contrôle de la maladie
Asthme intermittent léger	Moins d’une crise par semaine Moins de deux crises nocturnes par mois Asymptomatique entre les exacerbations Pas de limitation de l’activité journalière, en particulier pas d’absentéisme scolaire ni professionnel	DEP et VEMS > 80 % des valeurs théoriques Variabilité du DEP* < 20 %	Recours occasionnel aux β2-mimétiques à courte durée d’action (moins d’une fois par semaine)
Asthme chronique léger	Plus d’une crise par semaine Plus de deux crises nocturnes par mois	DEP et VEMS > 80 % des valeurs théoriques Variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %	Corticothérapie inhalée quotidienne à faibles doses (ou cromones ou théophyllines à libération prolongée) β2-mimétiques à longue durée d’action si nécessaire (en particulier dans l’asthme nocturne)
Asthme chronique modéré	Symptômes quotidiens Plus d’une crise nocturne par semaine Symptômes nécessitant le recours quotidien aux β2-mimétiques à courte durée d’action	DEP et VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs théoriques Variabilité du DEP* >30 %	Corticothérapie inhalée quotidienne à fortes doses β2-mimétiques à longue durée d’action ou théophyllines à libération prolongée
Asthme chronique sévère	Symptômes permanents Asthme nocturne fréquent Exacerbations fréquentes Activité physique limitée	DEP et VEMS < 60 % des valeurs théoriques Variabilité du DEP* > 30 %	Corticothérapie inhalée quotidienne à fortes doses β2-mimétiques à longue durée d’action ou théophyllines à libération prolongée Recours fréquents à la corticothérapie orale

DEP : débit expiratoire de pointe ; VEMS : volume expiratoire maximum seconde.
* La variabilité du DEP est définie ainsi : 100 x (débit de pointe du soir - débit de pointe du matin)/0,5 x (débit de pointe du matin + débit de pointe du soir).

● Évaluer la sévérité de l’asthme

L’évaluation de la sévérité de l’asthme requiert la mise en place d’outils cliniques et fonctionnels respiratoires appropriés.

L’**histoire clinique** du patient permet au mieux d’apprécier la sévérité de sa maladie. Chez certains patients, elle n’est pas fiable, soit parce qu’ils ne sont pas capables de décrire parfaitement leur histoire clinique (quelle qu’en soit la raison), soit parce qu’ils ne ressentent pas les variations de leur obstruction bronchique (ce qui pourrait d’ailleurs avoir un lien direct avec la mortalité de l’asthme). La sévérité clinique est évaluée sur l’année précédant la consultation.

La sévérité de l’asthme s’évalue également fonctionnellement. La **variation de la fonction respiratoire** est certainement le paramètre fonctionnel de mesure de la sévérité et d’appréciation du contrôle de l’asthme le plus important. De nombreux médecins recommandent de surveiller, au domicile, la fonction respiratoire des asthmatiques instables à l’aide d’un débitmètre de pointe. Cette mesure n’est certainement pas utile pour les asthmes légers intermittents. Elle constitue la base des programmes d’autogestion des exacerbations de l’asthme, bien que ses détracteurs lui reprochent de ne détecter une détérioration de la fonction respiratoire que plusieurs jours après l’apparition des premiers symptômes évocateurs.

Les **traitements quotidiens** pris pour contrôler les symptômes sont le troisième indicateur de sévérité de l’asthme. Il est ainsi évident qu’un asthmatique dont l’asthme n’est équilibré que sous corticoïdes oraux a un asthme de sévérité maximale. Les possibilités de baisse de la pression thérapeutique doivent cependant avoir été évaluées.

C’est à partir de ces informations cliniques et fonctionnelles respiratoires qu’il est possible de classer les asthmatiques en niveaux de sévérité variable (tableau I).

● Évaluer la qualité du contrôle de l’asthme

Les objectifs proprement dits de la prise en charge de l’asthme peuvent se résumer ainsi : faire disparaître les symptômes, récupérer une fonction respiratoire normale ou optimale, diminuer le risque d’exacerbation sévère, permettre une croissance normale chez l’enfant, diminuer l’absentéisme scolaire et professionnel tout en évitant les effets secondaires.

La réussite de toute stratégie thérapeutique, lorsqu’il s’agit d’une maladie chronique, dépend non seulement de l’efficacité des traitements disponibles, mais aussi de la volonté du patient de contribuer à la prise en charge de sa maladie. Ainsi, et les recommandations internationales le soulignent parfaitement, le traitement de l’asthme associe mesures de prévention, traitement médicamenteux et mesures éducatives.

● **Assurer le suivi régulier de l’asthme**

Le suivi régulier des asthmatiques est un objectif important. Ainsi, la prise en charge à long terme du patient nécessite des visites régulières afin de vérifier si le plan de traitement prescrit (dont il faut vérifier l’observance) a atteint les objectifs définis. Les méthodes sont celles de l’évaluation de la sévérité de l’asthme. En cas d’asthme léger bien contrôlé, cette évaluation peut être occasionnelle. En cas d’asthme sévère perannuel, l’enregistrement quotidien des symptômes et la mesure des DEP à la maison sont certainement nécessaires.

TRAITEMENTS DE L’ASTHME

Les traitements de l’asthme ont longtemps été classés en traitements bronchodilatateurs et traitements anti-inflammatoires. Cependant, ces divers médicaments ont des actions multiples, ce qui tend à diminuer l’exactitude de cette classification (tableau II).

● Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques appartiennent à la classe des bronchodilatateurs. Ils permettent un contrôle rapide des symptômes. Leur mécanisme d’action principal se situe au niveau de la relaxation du muscle lisse bronchique (bien que d’autres effets sur les voies aériennes puissent participer à leur effet antiasthmatique). Les β2-mimétiques, les théophyllines et les anticholinergiques représentent les trois médicaments bronchodilatateurs utilisés.

β2-mimétiques à courte durée d’action

■ **Mode d’action et propriétés pharmacologiques**

Ce sont des agonistes fonctionnels des récepteurs β2-adrénergiques du muscle lisse bronchique (effet de relaxation des petites et grosses voies aériennes), des glandes séromuqueuses (augmentation de la clairance mucociliaire) et des mastocytes (activité antiallergique expliquant, au moins en partie, l’effet protecteur dans l’asthme induit par l’exercice et les allergènes). Expérimentalement, ils diminuent l’exsudation plasmatique et le réflexe cholinergique. Ils n’ont aucune action sur l’HRB et l’inflammation bronchique chronique.

■ **Effets secondaires**

Ils ne sont pas rares et sont dus aux actions sur les récepteurs β2-adrénergiques auriculaires (tachycardie) et du muscle squelettique (tremblements, hypokaliémie). Ils peuvent aussi entraîner une irritabilité, une insomnie et un nervosisme.

■ **Indications**

Il n’est pas recommandé de prescrire des β2-mimétiques à courte durée d’action de façon régulière et quotidienne pour une période prolongée. Ces médicaments doivent plutôt être utilisés à la demande, en cas de nécessité, et leur consommation sert à apprécier l’activité et la sévérité de la maladie. Ils peuvent être administrés en inhalation (spray doseur, poudre ou nébulisation), par voie orale ou injectable.

Tableau II. – Classification des traitements antiasthmatiques.

	Contrôle des symptômes chroniques d'asthme (en quelques semaines ou mois)	Contrôle des symptômes aigus d'asthme (en quelques minutes ou heures)
Corticostéroïdes inhalés	+++	-
Corticostéroïdes oraux	++	++ (en quelques heures)
Cromoglycate	+	-
Nédocromil	+	-
β2-mimétiques inhalés :		
– à action brève	±	+++
– à longue action	++	-
β2-mimétiques oraux :	+	-
Théophylline	++	+/-
Anticholinergiques inhalés	±	++
Antileucotriènes	++	-
Kétotifène	+	-
Immunothérapie	+	-

β2-mimétiques à longue durée d'action

Ils comprennent d'une part le salmétérol et le formotérol, et d'autre part le bambutérol. Tous permettent une bronchodilatation et une protection contre la bronchoconstriction sur une période de 12 heures. Ils sont indiqués chez les patients prenant déjà des doses modérées à fortes de corticoïdes inhalés de

façon quotidienne. Ils sont utiles dans l'asthme nocturne et permettent une protection prolongée contre l'asthme à l'exercice. Ils n'ont pas d'effet anti-inflammatoire lorsqu'ils sont utilisés seuls ; ainsi, ils doivent toujours être utilisés en association avec des corticoïdes inhalés. Les formes inhalées ont réellement amélioré la prise en charge de l'asthmatique.

- ✓ **Salbutamol (Ventoline®, Ventodisk®, Spréor®)**
Sirop pour enfant (2 mg/mesure de 5 mL) : 0,15 mg/kg/prise (maximum : 3 mg) jusqu'à 4 fois/j.
Solution pour nébulisation (5 mg/mL) :
– chez l'enfant : 0,15 mg/kg (maximum : 5 mg), dilués dans 2 à 3 mL de sérum physiologique ;
– chez l'adulte : 2,5 à 10 mg, dilués dans 2 à 3 mL de sérum physiologique, jusqu'à 4 fois/j.
Spray (100 µg/bouffée) avec ou sans chambre d'inhalation : 1 à 2 bouffées à la demande jusqu'à 4 fois/j.
Poudre (Diskhaler®) (200 µg) : 1 à 2 prises à la demande jusqu'à 4 fois/j.
Intraveineux :
– chez l'enfant : 0,1 à 0,2 µg/kg/min ;
– chez l'adulte : débiter à 5 µg/min, augmenter progressivement en fonction de la tolérance cardiaque (tachycardie < 120/min), en moyenne 3 à 20 µg/min.
✓ **Terbutaline (Bricanyl®)**
Solution pour nébulisation (unidose, 2 mL = 5 mg) :
– chez l'enfant : 0,3 mg/kg (maximum : 10 mg) ;
– chez l'adulte : 2,5 à 5 mg jusqu'à 4 fois/j.
Spray (250 µg/bouffée) avec ou sans chambre d'inhalation : 1 à 2 bouffées à la demande jusqu'à 4 fois/j.
Poudre (Turbuhaler®) (500 µg par prise) : 1 dose à la demande jusqu'à 4 prises/j.
Sous-cutané : 1 ampoule (500 µg), à renouveler si besoin.
Intraveineux :
– chez l'enfant : 0,02 à 0,06 µg/kg/min ;
– chez l'adulte : 1,5 à 5 µg/min.
✓ **Fénotérol (Berotec®)**
Spray (100 µg/bouffée) : 1 à 2 bouffées à la demande jusqu'à 4 fois/j.
✓ **Pirbutérol (Maxair® Autohaler®)**
Spray (200 µg/bouffée) : 1 à 2 bouffées à la demande jusqu'à 4 fois/j.

- ✓ **Salmétérol (Serevent®)**
Spray (25 µg/bouffée) : 1 à 4 bouffées 2 fois/j.
Poudre (Diskhaler®) (50 µg/prise) : 1 à 2 doses 2 fois/j.
Poudre (Diskus®) (50 µg/prise) : 1 à 2 doses 2 fois/j.
✓ **Formotérol (Foradil®)**
Poudre (12 µg/bouffée) : 1 à 2 doses 2 fois/j.
✓ **Bambutérol (Oxéol, non commercialisé)**
Comprimé (10 mg/cp) : 1 à 2 cp/soir.
✓ **Terbutaline (Bricanyl® LP)**
Comprimé (5 mg/cp) : 1 à 2 cp/j.

Théophyllines

- **Mode d'action et propriétés pharmacologiques**
Ce sont des bases xanthiques. Elles sont classées parmi les bronchodilatateurs, mais des doses relativement fortes sont nécessaires pour induire une relaxation complète du muscle lisse bronchique. Les multiples mécanismes d'action décrits ne permettent pas d'expliquer l'ensemble des effets antiasthmatiques des théophyllines, étant donné que la plupart de ces effets ne surviennent qu'à des concentrations bien supérieures à celles utilisées en thérapeutique. À plus faibles doses (permettant des concentrations sériques de 5 à 10 mg/L), elles ont des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs démontrés. Les mécanismes principaux semblent être l'inhibition de la mobilisation du calcium intracellulaire et l'inhibition des phosphodiesterases (avec augmentation des taux d'acide adénosine monophosphorique et de GMP cycliques). Elles inhibent les récepteurs à l'adénosine (peu de données sont disponibles quant à la participation de cet effet à leurs propriétés antiasthmatiques), augmentent la sécrétion d'adrénaline et inhibent les prostaglandines et l'hydrolyse des phospho-inositides.
- **Effets secondaires**
Ils sont nombreux et dose dépendants. Les effets mineurs (impatience, agitation, tachycardie, céphalées, nausées et vomissements) surviennent fréquemment (50 % des patients) si le traitement initial est trop rapidement progressif, avec des taux sériques compris entre 10 et 20 mg/L. Les effets toxiques (confusion, convulsions, arythmie cardiaque) surviennent lors d'un surdosage, avec des taux sériques supérieurs à 30 mg/L, et sont favorisés par des interactions médicamenteuses et/ou des pathologies associées.
- **Indications**
Elles peuvent être utilisées seules ou en association avec les autres médicaments de l'asthme. De nombreuses préparations orales longue-action sont disponibles. Il convient d'augmenter progressivement la dose initiale de 5 mg/kg en 2 prises/j par paliers de 3 jours, de façon à obtenir une théophyllinémie entre 5 et 15 mg/L. La posologie classique est de 10 mg/kg/j chez l'adulte et de 15 mg/kg/j chez l'enfant. Certaines préparations galéniques autorisent une prise par jour, le soir au coucher.
- Anticholinergiques**
■ **Mode d'action et propriétés pharmacologiques**
Les ammoniums quaternaires dérivés de l'atropine agissent essentiellement sur les voies aériennes proximales. Ces médicaments sont des antagonistes

✓ **Facteurs augmentant la théophyllinémie**

- Allopurinol, cimétidine, érythromycine, roxithromycine, énoxacine, troléandomycine, isoniazide, ciprofloxacine, kétoconazole, méxilétiline, propafénone, propranolol, vérapamil, disulfirame, fluvoxamine, pentoxifylline, ticlopidine, interféron, méthotrexate, œstrogènes.
- Insuffisance cardiaque gauche congestive, insuffisance hépatique, fièvre prolongée.

✓ **Facteurs diminuant la théophyllinémie**

- Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, aminogluthéthimide, carbamazépine.
- Tabac et marijuana.

des récepteurs muscariniques, inhibant le réflexe de bronchoconstriction cholinergique et diminuant le tonus vagal cholinergique.

■ **Effets secondaires**

Ils sont rares et surtout retrouvés avec les formes nébulisées : goût amer, bronchoconstriction paradoxale (en général due aux additifs dans les aérosols), glaucome (pour les nébulisations sans embout buccal) et effets systémiques (tels que bouche sèche, rétention urinaire, constipation), très rarement.

■ **Indications**

Leur effet bronchodilatateur est plus faible que celui des β_2 -mimétiques. Ils sont particulièrement indiqués chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants et dans les asthmes hypersécrétants.

● **Traitements de fond**

Le traitement de fond a pour objectif de supprimer l'inflammation de l'asthme. Les cromones, les théophyllines et surtout les corticoïdes sont les principaux traitements de fond.

✓ **Bromure d'ipratropium (Atrovent®)**

- Solution pour nébulisation (unidose, 250, enfant, ou 500, adulte, $\mu\text{g}/2 \text{ mL}$) : 1 dose 3 à 4 fois/j.
- Spray (20 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$) : 1 à 2 bouffées 3 à 4 fois/j.

✓ **Bromure d'ipratropium + β_2 -mimétique**

- Spray (20 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$) + fénotérol (50 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$) : 1 à 2 bouffées 3 à 4 fois/j (Bronchodual®).
- Poudre (40 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$) + fénotérol (100 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$) : 1 à 2 doses 3 à 4 fois/j (Bronchodual®).
- Spray (20 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$) + salbutamol (100 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$) : 1 à 2 bouffées 3 à 4 fois/j (Combivent®).

✓ **Bromure d'oxitropium (Tersigat®)**

- Spray (100 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$) : 2 bouffées 3 fois/j.

Cromones

■ **Mode d'action et propriétés pharmacologiques**

Les mécanismes d'action des cromones sont encore incomplètement élucidés. Elles stabilisent la membrane des mastocytes et inhibent leur activation. Elles inhibent l'activation des nerfs sensitifs et l'activation d'autres types cellulaires (éosinophiles, monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules épithéliales bronchiques) in vitro. Elles inhibent les stimulations bronchiques indirectes (allergènes, exercice, air froid, SO_2 , bradykinine).

■ **Effets secondaires**

Ils sont exceptionnels avec le cromoglycate et très rares avec le nédocromil (toux, sensation de brûlure, goût amer).

■ **Indications**

Les cromones diminuent les symptômes d'asthme chez certains asthmatiques légers à modérés, et particulièrement chez l'enfant. Elles sont moins efficaces que les corticoïdes inhalés, mais peuvent être utilisées chez l'enfant à titre d'essai avant de débiter éventuellement les corticoïdes inhalés. Elles sont par ailleurs efficaces (mais pas autant que les β_2 -mimétiques) dans la prévention des symptômes induits par les allergènes et l'exercice (lorsque la prise se fait immédiatement avant le stimulus). Leur effet additif ou épargneur des corticoïdes reste à préciser.

✓ **Cromoglycate de sodium (Lomudal®)**

- Solution pour nébulisation (ampoule de 2 mL = 20 mg) : 3 à 4 fois/j.
- Poudre (capsules à 20 mg) avec ou sans chambre d'inhalation (Spinhaler®) : 3 à 4 fois/j.
- Spray (5 mg/bouffée) avec ou sans chambre d'inhalation : 1 à 2 bouffées 4 fois/j.
- ✓ **Nédocromil sodium (Tilade®)**
- Spray (2 mg/bouffée) avec ou sans chambre d'inhalation (Synchroner®) : 2 bouffées 2 à 4 fois/j.

Corticoïdes inhalés

■ **Mode d'action et propriétés pharmacologiques**

En se fixant sur les récepteurs aux glucocorticoïdes, les corticoïdes régulent l'expression de nombreux gènes. Ils inhibent ainsi la synthèse de cytokines impliquées dans l'inflammation de l'asthme, en particulier les facteurs chimiotactiques des éosinophiles, diminuant alors leur infiltration dans les voies aériennes. Ils inhibent la production d'autres médiateurs inflammatoires tels que les leucotriènes et les prostaglandines. Ils inhibent l'exsudation plasmatique et la sécrétion de mucus. Ils augmentent l'expression des récepteurs β_2 -adrénergiques des voies aériennes. Leur rôle dans la prévention du remodelage des voies aériennes reste controversé.

■ **Effets secondaires**

Les effets locaux sont liés à la dose déposée dans l'oropharynx (au moins 80 % de la dose inhalée). Ils sont diminués en cas d'utilisation d'une chambre d'inhalation et rinçage de la bouche. Ce sont la raucité de la voix ou dysphonie (jusqu'à 40 % des patients utilisant de fortes doses), la candidose oropharyngée (5 % des patients) et l'irritation de la gorge avec toux (vraisemblablement liées aux additifs introduits dans

les sprays, rarement retrouvée avec les poudres). Les effets secondaires généraux sont liés à l'absorption du corticoïde inhalé au niveau du tractus gastro-intestinal et du tractus respiratoire (10 % de la dose inhalée). La fraction absorbée par voie gastro-intestinale est nettement réduite par l'utilisation d'une chambre d'inhalation et le rinçage de la bouche. Elle est plus faible avec le budésonide (rapidement métabolisé par effet de premier passage dans le foie) et la fluticasone (dont l'absorption gastro-intestinale est faible). Ces effets secondaires sont peu fréquents, leur impact clinique est vraisemblablement nul pour des doses inférieures à 400 mg/j chez l'enfant et 800 mg/j chez l'adulte et est inconnu pour des doses plus importantes, mais il convient d'être particulièrement prudent lorsque de fortes doses sont utilisées et chez certains patients à susceptibilité accrue (enfants notamment). Ils comprennent le freinage de l'axe hypothalamohypophysaire, le freinage de la croissance chez l'enfant, l'augmentation du renouvellement osseux, l'atrophie cutanée et les ecchymoses faciles.

■ **Indications**

Les corticoïdes inhalés sont maintenant introduits à un stade beaucoup plus précoce du traitement de l'asthme. Ils permettent de diminuer les symptômes d'asthme, d'améliorer la fonction respiratoire, de diminuer le recours aux β_2 -mimétiques, la fréquence des exacerbations de l'asthme et des hospitalisations et l'HRB. Ces effets disparaissent lorsqu'ils sont interrompus (ainsi, ils suppriment l'inflammation mais ne traitent pas la cause sous-jacente de cette inflammation).

✓ **Dipropionate de béclométhasone (Bécotide®, Spir®, Prolair®, Beclojet®)**

- Spray (250 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$).
- ✓ **Budésonide (Pulmicort®)**
- Spray (100 et 200 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$).
- Poudre (100, 200 et 400 $\mu\text{g}/\text{prise}$ en Turbuhaler®). Des données suggèrent que la dose utilisée doit être à peu près la moitié de celle utilisée en spray, mais des adaptations individuelles sont nécessaires.

- Solution pour nébulisation (unidose, 2 mL = 0,5 et 1 mg).

✓ **Flunisolide (Bronilide®)**

- Spray (250 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$).
- ✓ **Fluticasone (Flixotide®)**
- Spray (250 $\mu\text{g}/\text{bouffée}$).
- Poudre (Diskus®) (500 $\mu\text{g}/\text{prise}$).
- ✓ **Triamcinolone, mométazone (non commercialisées)**

Corticoïdes oraux

■ **Indications**

Ils sont indispensables dans le traitement des exacerbations de l'asthme. Leur utilisation au long cours est parfois indiquée chez les patients les plus sévèrement atteints dont l'asthme ne peut être contrôlé ni par la prescription d'une corticothérapie inhalée à fortes doses associée à des β_2 -mimétiques de longue durée d'action, ni par la théophylline, une éducation parfaite et un contrôle des facteurs déclenchants. La dose minimale efficace permettant

de contrôler l'asthme sera prescrite, en une seule prise orale par jour (le matin à 8 heures), si possible à jours alternés.

- ✓ **Prednisone orale (Cortancyl® : cp à 1, 5 et 20 mg).**
- ✓ **Prednisolone orale (Solupred® : cp à 5 et 20 mg, 20 gouttes = 1 mg = 1 mL).**
- ✓ **Méthylprednisolone orale (Médrol® : cp à 4 et 16 mg).**
- ✓ **Méthylprednisolone IV (Solu-Médrol® : ampoule à 20, 40 et 120 mg).**

■ Effets secondaires

Ils surviennent surtout lors de cures prolongées, mais des susceptibilités individuelles existent. Il peut s'agir d'insuffisance surrénalienne, de redistribution faciotronculaire des graisses, d'obésité, d'ostéoporose, de retard de croissance et pubertaire chez l'enfant, de troubles cutanés (atrophie cutanée et ecchymoses faciles), de diabète, d'hypertension artérielle systémique, de cataracte, de glaucome, d'ulcères peptiques, de réactivation d'une tuberculose, d'infections opportunistes et enfin de troubles psychiatriques (euphorie, dépression, manie). La surveillance de leur apparition doit être régulière (mais ne fait l'objet d'aucun consensus, tant dans la fréquence que dans la nature des explorations à réaliser).

Kétotifène

C'est un anti-histaminique avec des effets sédatifs. Il est souvent responsable, au début, d'une somnolence et d'une augmentation de l'appétit, et il est donc conseillé de recourir à une dose journalière unique (Zaditen® : gélule à 1 mg) le soir, puis après 15 jours de traitement, de prescrire le produit à dose biquotidienne de 1 mg ou 1 comprimé de Zaditen® LP à 2 mg le soir. Les essais contrôlés ont montré peu ou pas d'effet bénéfique chez l'enfant et l'adulte.

Antihistaminiques

Ils ne permettent pas un contrôle clinique des symptômes d'asthme lorsqu'il n'existe pas de rhinite associée. Les antihistaminiques non sédatifs administrés par voie orale (astémizole, cétirizine, loratadine, et bientôt ébastine et Féxofénadine) ou par voie nasale (azélastine) sont en revanche très utiles en cas de rhinite associée.

Désensibilisation spécifique

Elle consiste à administrer au patient des doses croissantes de l'allergène auquel il est sensible. Cette thérapeutique a fait l'objet de nombreuses controverses pour le traitement de l'asthme, mais il apparaît maintenant clairement que dans des indications bien ciblées, la désensibilisation est un traitement efficace. Avant de proposer une désensibilisation dans le traitement de l'asthme allergique, le praticien doit toujours comparer les bénéfices relatifs, les risques encourus par le patient (réactions locales et anaphylaxie), le coût et les désagréments des traitements pharmacologiques et immunologiques. Les désensibilisations aux pollens de graminées, aux acariens de la poussière de maison et aux phanères de chat sont efficaces. Les autres extraits n'ont pas été testés dans des études contrôlées. Ainsi, la désensibilisation peut être proposée lorsque le poids de la sensibilisation à ces allergènes a été démontré,

lorsque l'asthme résiste aux mesures d'éviction et au traitement pharmacologique classique, ou lorsque ce dernier a des effets secondaires importants ou est refusé par le patient, si ce dernier en accepte les risques et la durée bien sûr. On ne traitera pas les patients ayant une fonction respiratoire altérée (VEMS < 70 % des valeurs prédictives), un asthme instable et ceux qui sont polysensibilisés.

Antileucotriènes

Plusieurs antagonistes du récepteur cysLT1 aux leucotriènes (pranlukast, montélukast, zafirlukast) et inhibiteurs de la 5-lipoxygénase (zileuton, Bay x1005) ou de son enzyme activatrice (FLAP) sont maintenant en phase d'expérimentation clinique en France et commercialisés dans certains pays. Ils sont actifs par voie orale et ont les propriétés suivantes : ils inhibent la bronchoconstriction induite par les allergènes, l'exercice, l'air froid et l'aspirine ; ils diminuent les symptômes d'asthme et la consommation de β_2 -mimétiques (mais moins efficacement que les corticoïdes inhalés), et ils améliorent la fonction respiratoire dans les essais cliniques (de façon quasi équivalente aux corticoïdes inhalés). Ces médicaments peuvent être fort utiles, soit dans le traitement de l'asthme chronique léger à modéré, soit comme médicaments épargneurs des corticoïdes. Ils peuvent également être le traitement de choix chez l'asthmatique intolérant à l'aspirine.

Mucolytiques et antibiotiques

Ils n'ont aucun effet bénéfique démontré dans le traitement de fond de l'asthme. L'antibiothérapie n'est utile que dans le traitement des pneumopathies bactériennes et des sinusites aiguës.

Médicaments épargneurs des corticoïdes

Chez certains patients dont le contrôle de la maladie nécessite la prise quotidienne de corticoïdes oraux (asthmes corticodépendants), d'importants effets secondaires tels que ostéoporose, myopathie, glaucome, cataracte ou diabète doivent faire discuter l'utilisation de médicaments épargneurs des corticoïdes. Cependant, ces traitements sont souvent eux-mêmes responsables d'importants effets secondaires et ne doivent donc être utilisés que lorsque les effets secondaires des corticoïdes oraux sont inquiétants. Dans des essais contrôlés, ces traitements ont permis de réduire la dose de prednisolone de 5 à 10 mg/j en moyenne, avec une grande variabilité d'un patient à l'autre. Ces traitements (γ -globulines intraveineuses, dapson, méthotrexate, sels d'or, ciclosporine A) ne doivent être prescrits qu'après avis spécialisé.

Crénothérapie et thermalisme

De longue date, ils représentent des traitements adjuvants de l'asthme, bien qu'ils n'aient pas encore fait la preuve formelle de leur efficacité. Leur intérêt est valorisé lorsque des programmes d'éducation de l'asthmatique y sont associés. Ils sont surtout efficaces dans les asthmes aux acariens (séjours en altitude) et les asthmes avec sinusite invalidante.

Psychothérapie

Il n'est pas rare que l'asthme retentisse sur l'équilibre du malade. Il est en revanche exceptionnel que des conflits psychologiques soient les seuls facteurs déclenchants. Il convient parfois de recourir à cette thérapeutique, en particulier chez l'enfant, pour améliorer la compliance thérapeutique, diminuer la peur de la crise et pour permettre à l'asthmatique de mieux vivre avec son asthme.

Rééducation respiratoire

Elle est surtout indiquée dans les cas les plus sévères et s'intègre dans la prise en charge globale du patient. Elle permet d'éviter l'apparition ou de combattre les déformations thoraciques, en particulier chez l'enfant, d'apprendre à l'asthmatique à « mieux respirer », en particulier lors des crises, de développer les aptitudes sportives des patients pour les motiver, les valoriser et leur montrer que les asthmatiques sont capables de faire un sport, même de haut niveau.

GUIDE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME

● Traitement de fond de l'asthme : prise en charge à plusieurs niveaux

Des guides de prise en charge de l'asthme ont été mis en place et adoptés dans de nombreux pays. Ils sont basés sur les connaissances actuelles en matière de physiopathologie et de mode d'action des médicaments antiasthmatiques. La place de l'éducation y est importante. Seule une équipe médicale et paramédicale elle-même éduquée peut assurer la prise en charge des asthmatiques, comme l'on démontré en Angleterre les campagnes de formation des médecins généralistes au traitement des exacerbations de l'asthme.

Il s'agit d'une prise en charge à plusieurs niveaux. Les patients doivent démarrer au niveau le plus adapté à la sévérité de leur asthme (*tableau I*), et leur traitement doit progresser vers le niveau suivant lorsqu'un contrôle de la maladie ne peut pas être obtenu, après s'être bien sûr assuré que les médicaments sont pris de façon correcte. Une fois le contrôle et la stabilité de la maladie obtenus pendant plusieurs semaines, des essais de passage au niveau inférieur doivent être tentés, de façon à ce que le traitement minimal efficace soit prescrit.

Mesures de prévention

Ce sont les premières à mettre en œuvre. Lorsqu'elle est possible, l'éviction allergénique est le traitement de choix des maladies allergiques. Il est cependant rare de pouvoir éliminer tous les allergènes de l'environnement. Ces mesures comprennent notamment la lutte contre les acariens de la poussière de maison, la séparation des animaux domestiques (en particulier des chats) lorsque le sujet est sensibilisé et lorsque cela est possible, l'arrêt du tabagisme (actif ou passif), l'identification et l'éviction d'éventuels facteurs professionnels responsables de l'asthme. Les bêtabloquants (en comprimés ou en collyre) doivent être évités chez tous les patients. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être proscrits chez les patients intolérants à l'aspirine. Les facteurs aggravants tels que l'exercice ou l'air froid qui ne peuvent être évités doivent être pris en charge dans le traitement.

Premier niveau

Le premier niveau est l'utilisation, à la demande, des β_2 -mimétiques inhalés à courte durée d'action de façon à contrôler les symptômes. Si ce médicament est nécessaire plus d'une fois par semaine, il convient de passer au deuxième niveau (en s'assurant d'abord que le patient utilise son aérosol de façon correcte). L'utilisation de façon régulière des β_2 -mimétiques inhalés à courte durée d'action reflète une insuffisance du traitement de fond.

Deuxième niveau

Le deuxième niveau est l'utilisation régulière des anti-inflammatoires inhalés. Si le β 2-mimétique inhalé à courte durée d'action est utilisé plus d'une fois par semaine ou si des symptômes nocturnes existent plus de deux fois par mois, il est recommandé d'ajouter un corticoïde inhalé. Il est conseillé de démarrer à des doses suffisantes (100 à 250 mg chez l'enfant et 200 à 500 mg chez l'adulte) et de diminuer ensuite lorsque le contrôle de la maladie est obtenu. Les cromones et les théophyllines à libération prolongée peuvent être utilisées de façon alternative ; mais si le contrôle de la maladie n'est pas atteint après quelques semaines, il convient de débiter un traitement par corticoïdes inhalés.

Troisième niveau

Le troisième niveau est l'utilisation régulière des corticoïdes inhalés à fortes doses. En cas de contrôle insuffisant de l'asthme, il est recommandé d'augmenter la dose de corticoïdes inhalés, jusqu'à 1 000 mg par jour chez l'enfant et 2 000 mg par jour chez l'adulte. Si le patient utilise un spray, y ajouter une chambre d'inhalation ; toujours conseiller de rincer la bouche après utilisation. L'ajout d'un β 2-mimétique à longue durée d'action s'est récemment révélé tout aussi efficace, voire plus, que le doublement de la corticothérapie inhalée.

Quatrième niveau

Le quatrième niveau est l'ajout de bronchodilatateurs. Aux corticoïdes inhalés à fortes doses, il est possible d'ajouter des bronchodilatateurs de façon régulière. Un essai de quelques semaines doit être tenté de façon séquentielle avec les produits suivants : β 2-mimétiques inhalés à longue durée d'action 2 fois par jour, théophyllines à libération prolongée, anticholinergiques par voie inhalée 3 à 4 fois par jour, bronchodilatateurs en nébulisation 4 fois par jour.

Dernier niveau

Le dernier niveau est l'utilisation des corticoïdes oraux. Un traitement par prednisolone orale en une prise quotidienne peut être mis en place, en utilisant la dose minimale permettant un contrôle de la maladie.

Réévaluations

Une fois le contrôle de la maladie obtenu, le traitement doit être réévalué régulièrement, tout au moins initialement. Chaque visite est aussi l'occasion de renforcer l'éducation. La possibilité de baisser la pression thérapeutique doit être évaluée régulièrement chez les patients prenant des corticoïdes inhalés au long cours, et la dose doit être réduite jusqu'à obtention de la dose minimale permettant le contrôle de la maladie.

Quand demander l'avis à un spécialiste ?

Un avis auprès d'un médecin spécialiste en asthme s'impose chaque fois qu'il y a un doute diagnostique (croissance anormale chez l'enfant, sibilances chez l'adulte fumeur, toux chronique, présence d'autres symptômes tels que rash cutané, arthrite, perte de poids, protéinurie...), lorsqu'un asthme professionnel est suspecté, chez le patient dont l'asthme est difficile à contrôler (asthme instable, persistance de symptômes malgré l'utilisation de fortes doses de corticoïdes inhalés, au-delà du troisième niveau), chez la femme enceinte dont l'asthme est aggravé, chez le patient dont la qualité de vie est franchement altérée, chez le patient ayant des problèmes d'observance thérapeutique ou des

Tableau III. – Signes d'alerte et de gravité d'une crise d'asthme.

Signes d'alerte

Augmentation de la fréquence des crises, devenant pluriquotidiennes
Gêne respiratoire retentissant sur les activités quotidiennes
Augmentation de la consommation de β 2-mimétiques
Diminution de l'efficacité et/ou de la durée d'action des aérosols-doseurs de β 2-mimétiques
Diminution des DEP

Signes de gravité

Difficulté à parler
Agitation, sueurs
Contraction permanente des sternocléidomastoïdiens
Troubles de la conscience
Cyanose
Respiration paradoxale
Silence auscultatoire
Bradycardie, collapsus
Pauses respiratoires
DEP < 150 L/min ou à 30 % de la meilleure valeur connue
Fréquence respiratoire > 30 cycles/min
Fréquence cardiaque > 120 cycles/min
Pouls paradoxal > 20 mmHg
Normo- ou hypercapnie

DEP : débit expiratoire de pointe.

problèmes psychologiques, chez le patient récemment hospitalisé et enfin chez le patient corticodépendant.

Traitement des exacerbations

Urgence médicale

La prise en charge correcte des exacerbations de l'asthme est indispensable. Elle dépend de l'interprétation des signes d'alerte (tableau III) et du traitement adéquat au domicile, de l'évaluation de l'indication d'hospitalisation, de l'évaluation et du traitement corrects dans les services d'urgence et du suivi adapté avec modifications thérapeutiques appropriées.

Les critères d'hospitalisation peuvent être les suivants : présence de signes de gravité, absence d'amélioration (symptômes persistants et/ou DEP < 50 % des valeurs habituelles) rapide (au-delà de 1 ou 2 heures) malgré un traitement adéquat, aggravation progressive des symptômes, présence de facteurs de risque (antécédents d'asthme aigu grave avec hospitalisation ou de ventilation mécanique, inobservance thérapeutique, désordres psychosociaux), et enfin des conditions de vie défectueuses ou une surveillance à domicile difficile.

Traitement au domicile

L'administration de β 2-mimétiques doit être précoce et systématique (par exemple, 20 bouffées dans une chambre d'inhalation ou une nébulisation de 5 à 10 mg de salbutamol, parfois associé à 0,5 mg de bromure d'ipratropium ou à une ampoule en sous-cutané [SC] de 0,5 mg de terbutaline). Si la crise ne cède pas rapidement et totalement, le recours aux corticoïdes systémiques doit être précoce et systématique (par exemple, méthylprednisolone per os, en intraveineux [IV] ou en intramusculaire [IM], 0,5 à 2 mg/kg). En cas d'amélioration, les bronchodilatateurs sont répétés toutes les 2 à 4 heures, jusqu'au retour à l'état normal, et les corticoïdes sont poursuivis puis diminués progressivement sur 7 à 10 jours. S'il n'y a pas d'amélioration, l'hospitalisation est nécessaire, avec transport médicalisé.

Traitement dans les services d'urgence

Les β 2-mimétiques (associés ou non aux anticholinergiques) sont poursuivis en nébulisation toutes les 2 à 4 heures ou en IV ; la corticothérapie est poursuivie toutes les 6 heures. L'oxygène est administré (par masque facial ou sonde nasale) pour maintenir la saturation supérieure à 95 %. Si le patient ne s'améliore pas, peuvent être utilisés : les théophyllines IV, le mélange hélium/oxygène et l'adrénaline. La ventilation assistée est l'ultime recours.

Suivi adapté

La prise en charge d'une exacerbation nécessite le plus souvent une corticothérapie orale dégressive, la prescription de bronchodilatateurs inhalés réguliers jusqu'à disparition complète des symptômes (puis ensuite à la demande) et une introduction (s'ils n'étaient pas pris auparavant) ou une augmentation (s'ils étaient pris avant l'hospitalisation) des corticoïdes inhalés pendant 2 à 4 semaines. C'est également l'occasion de réinstaurer les mesures de prévention et d'éducation.

Méthodes d'éducation

Éducation : une des pierres angulaires du traitement de l'asthme

Il est aujourd'hui admis que le résultat de tout traitement est largement conditionné par l'éducation des malades. Les études le montrent, le changement de comportement dépend très largement de l'information du sujet sur sa maladie. Il convient également d'informer l'ensemble des médecins prenant en charge les patients asthmatiques (généralistes, pneumoallergologues et pédiatres) et de standardiser au mieux leur prise en charge.

Nous l'avons souvent répété dans cet article, l'éducation est une des pierres angulaires du traitement de l'asthme. Le succès de la prise en charge de l'asthmatique dépend en grande partie de la compréhension de l'asthme et de son traitement par le patient. Le médecin doit prendre le temps d'expliquer cela à son patient (ou à ses parents dans le cas d'un jeune enfant), et il doit également s'enquérir de ses connaissances et de ses craintes sur le sujet.

Le patient doit être informé

Le praticien doit tout d'abord encourager le patient à chercher l'information. Cette information ne consiste pas simplement en un transfert de la connaissance du médecin vers le malade, mais doit être adaptée à chaque patient et répétée à chaque occasion (visites de contrôle notamment). Son support doit être varié, adapté à chaque patient et original.

Il s'agit d'informations sur l'asthme (Qu'est-ce que l'asthme ? Quels en sont les facteurs aggravants ? Que signifient inflammation et bronchoconstriction ? Comment en évaluer la sévérité ? Comment distinguer une crise banale d'une crise grave ? Quels en sont les aspects psychologiques ?), d'informations sur le contrôle de l'environnement et les mesures prophylactiques indispensables (décrites ci-dessus), d'informations sur les moyens du traitement (médicaments disponibles, mécanismes d'action, voies d'administration, effets secondaires) et les possibilités d'autogestion de la maladie.

Le véhicule de cette information ne peut être standardisé, quel que soit le malade. Il n'existe en effet pas de méthode universelle applicable à tous les asthmatiques. Il est fondamental que l'information orale soit renforcée par d'autres méthodes et répétée. Ainsi, des brochures, des livres et bandes dessinées, des posters dans les salles d'attente, des journaux (fig 3), des cassettes vidéo (très populaires), des



3 Le journal *Asthme infos*, un outil d'éducation de l'asthmatique.



4 Jaquette du cédérom d'éducation de l'asthme ELENA, conçu par les docteurs Magard et Didier et distribué par les Laboratoires Glaxo-Wellcome.

diaporamas et des cédéroms (fig 4) améliorent considérablement la compréhension des patients.

Les acteurs et lieux de cette information peuvent également être variés. Ainsi, si la consultation

singulière doit être un lieu privilégié d'éducation du patient, l'expérience a démontré le rôle fondamental de livres en vente libre dans les librairies, d'expériences éducatives de groupe dans le cadre de véritables « écoles de l'asthme » (à l'hôpital, en camps de vacances pour enfants...) où médecins, infirmières, kinésithérapeutes et psychologues écoutent et éduquent les patients, d'actions régionales ou nationales auprès des médecins généralistes (comme les « Semaines de mesure du souffle »), ou enfin d'interventions « grand public » telles que les « États généraux de l'asthme » organisés chaque année par l'association « Asthme », où des asthmatiques de toute la France ont l'occasion, pendant une journée, de côtoyer les spécialistes nationaux de l'asthme et de leur poser toutes les questions concernant leur maladie.

Le médecin doit vérifier l'observance thérapeutique

Les principales causes d'un contrôle insuffisant de l'asthme sont l'échec (fréquent, puisque 20 à 80 % des asthmatiques sont non compliants) dans la prise régulière des médicaments prescrits à la dose prescrite (quelle qu'en soit la raison : chronicité de la maladie, vécu péjoratif, réticence à suivre un traitement régulier, oubli, difficulté à utiliser certains médicaments, intolérance au médicament, idées fausses sur la maladie, mauvaise relation médecin-malade...) et l'échec dans l'utilisation correcte des dispositifs d'inhalation. Ainsi, le médecin doit s'efforcer de vérifier l'observance thérapeutique à chaque visite et en particulier la technique d'inhalation.

Le médecin doit évaluer les possibilités d'autogestion

Les possibilités d'autogestion de l'asthme doivent être enseignées aux patients les plus volontaires et réceptifs. La prise en charge de l'asthme se faisant de façon ambulatoire pour la majorité des patients, le médecin a besoin d'informations objectives sur l'état du patient dans ses activités quotidiennes. Pour les asthmes les plus sévères, un journal de bord peut apporter ces informations. Les résultats de la mesure du DEP à la maison y sont colligés, de même que les symptômes (diurnes et nocturnes, avec leur intensité) et les médicaments consommés (régulièrement et « en plus »). Ce journal de bord est particulièrement utile pour évaluer un nouveau patient ou lorsque le traitement est modifié. Il est également un bon moyen de contrôle de l'observance thérapeutique. Il est important de connaître la meilleure valeur de DEP obtenue pour chaque patient, particulièrement lorsque ceux-ci ne sont pas dans les valeurs normales. Les

consensus de traitement de l'asthme ont été établis en fonction des valeurs de ces DEP et de leurs variations dans la journée. Cependant, la plupart des patients trouvent cela ennuyeux et abandonnent rapidement ces mesures. Ce type de surveillance, deux fois par jour, peut être réservé aux patients dont l'asthme est difficile à contrôler.

Le patient a également besoin de savoir comment moduler son traitement, sans consulter son médecin à chaque fois, et quand et où consulter en cas de besoin. On peut également fournir au patient des conduites à tenir écrites. Il en existe de nombreuses, des plus simples aux plus compliquées, mais, comme toujours en matière de prise en charge de l'asthme, les plus simples sont les meilleures. Si la conduite à tenir dépasse une page dactylographiée, elle ne sera en général pas comprise par la totalité des patients, et les recommandations ne seront donc pas suivies. Une conduite à tenir simple, de la taille d'une carte de crédit, a été proposée et validée. Elle doit contenir les éléments suivants : les noms et numéros de téléphone de tous les médecins traitants (et hospitaliers), le traitement régulièrement suivi, avec les doses exactes et les instructions d'utilisation, la situation souhaitée en cas de contrôle correct de la maladie (basée sur les symptômes et/ou la mesure des DEP), les médicaments supplémentaires simples (bronchodilatateurs et corticoïdes) à prendre en cas d'exacerbations (basées sur les symptômes et/ou la mesure des DEP), et parfois également les conseils de baisse thérapeutique dès l'amélioration de la situation.

CONCLUSION

Nous l'avons vu, la rédaction d'une ordonnance ne résume pas la prise en charge de l'asthmatique, et nous souhaitons conclure en rappelant les points fondamentaux suivants :

- reconnaître précocement l'asthme ;
- évaluer la sévérité de l'asthme par des mesures objectives de la fonction respiratoire ;
- mettre en évidence et contrôler les facteurs aggravants ;
- établir un plan de traitement pour une prise en charge à long terme ;
- établir une conduite à tenir en cas d'exacerbations ;
- insister sur l'éducation du patient ;
- assurer un suivi régulier.

Pascal Demoly : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.

Dany Jaffuel : Interne des Hôpitaux.

François-Bernard Michel : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.

Philippe Godard : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Clinique des maladies respiratoires, hôpital Arnaud de Villeneuve, 555, route de Ganges, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Demoly, D Jaffuel, FB Michel, P Godard. *Asthme : diagnostic et traitement*.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0770, 1998, 10 p

RÉFÉRENCES

[1] Godard P, Chanez P, Bousquet J, Demoly P, Pujol JL, Michel FB. *Asthmologie*. Paris : Masson, 1996

[2] Michel FB, Bousquet J, Godard P. *Vivre avec son asthme*. Monaco : Du Rocher, 1992

[3] Partridge MR. Delivering optimal care to the person with asthma: what are the key components and what do we mean by patient education? *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 298-305

[4] Vaincre l'asthme. Stratégie globale pour la guidance de l'asthme et sa prévention. *Rev Fr Allergol* 1996 ; 6 : 545-740

Bronchiolites de l'adulte

M. Fournier, G. Dauriat, G. Thabut, M. Colombat, O. Groussard

Les bronchiolites sont des maladies inflammatoires des bronchioles. Contrairement aux bronchiolites de l'enfant, les bronchiolites de l'adulte ont une présentation clinique polymorphe, et leurs étiologies ou leurs contextes d'apparition sont multiples. Les symptômes sont dominés par la toux et la dyspnée, de développement progressif sur plusieurs semaines. L'examen tomodensitométrique thoracique en coupes fines et en expiration forcée est l'outil de choix pour repérer les signes directs et indirects d'atteinte bronchiolaire. En matière de classification des bronchiolites la référence demeure histologique. Histologiquement, on distingue les bronchiolites cellulaires et les bronchiolites obstructives, en particulier la bronchiolite constrictive. La correspondance entre l'histopathologie et la présentation radioclinique où l'étiologie n'est cependant pas univoque. Les formes obstructives et diffuses de bronchiolite sont à l'origine d'un trouble ventilatoire obstructif. L'évolution peut se faire, en particulier dans les bronchiolites constrictives, vers une insuffisance respiratoire obstructive grave. La démarche diagnostique et la détermination de l'étiologie sont aisées lorsque la cause est manifeste ou le contexte clinique évocateur : polyarthrite rhumatoïde, transplantation pulmonaire ou greffe de moelle, inhalation de composés toxiques. Dans les autres situations, le diagnostic formel est apporté via une biopsie pulmonaire chirurgicale. Le traitement dépend de l'étiologie et du contexte. Les formes obstructives graves de bronchiolite requièrent en général l'administration de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, dont l'efficacité est limitée. Les inhibiteurs spécifiques des cytokines pro-inflammatoires constituent une perspective thérapeutique prometteuse.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Bronchiolite ; Bronchiolite constrictive ; Trouble ventilatoire obstructif ; Bronchiolite cellulaire ; Biopsie pulmonaire

Plan

■ Introduction	1
■ Définition, classifications histologiques, relations anatomocliniques	2
Définition	2
Relations anatomocliniques	2
■ Relations structure-fonction	2
■ Imagerie des bronchiolites	3
Signes directs de bronchiolite	3
Signes indirects de bronchiolite	3
■ Organisation du diagnostic	4
■ Pathologies essentiellement bronchiolaires	4
Bronchiolites infectieuses et bronchiolite cryptogénique	4
Séquelles d'infection bronchiolaire	5
Rhumatologie et maladies systémiques	5
Transplantation pulmonaire et greffe de moelle	6
Bronchiolites par inhalation de composés toxiques gazeux, organiques ou de poussières minérales	7
Panbronchiolite diffuse	7
Bronchiolite respiratoire du fumeur et bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle	7
Conditions cliniques rares	7

■ Pathologies alvéolo-interstitielles avec composante bronchiolaire	8
Pneumopathies d'hypersensibilité	8
Pneumopathies interstitielles et granulomatoses pulmonaires	8
Bronchiolite oblitérante avec polypes endoluminaux	8
■ Conclusion	8

■ Introduction

Les bronchiolites sont des maladies inflammatoires des bronchioles. En clinique, on réserve le terme de bronchiolite aux quelques maladies bien individualisées, caractérisées par une atteinte préférentielle des bronchioles, étendue aux deux poumons. Cet usage restrictif du terme bronchiolite doit être distingué de l'usage qui en est fait en anatomie pathologique, où l'objectif est de rapporter les lésions observées à l'une ou plusieurs des atteintes bronchiolaires répertoriées. Or, les maladies ou les conditions pathologiques qui comportent des lésions bronchiolaires sont nombreuses. L'articulation entre la clinique et l'histologie est donc au cœur des problèmes diagnostiques posés par les bronchiolites ; cette articulation a aussi un impact pronostique.

Les maladies sources de bronchiolite, leur pronostic, leurs traitements sont très différents chez l'enfant et chez l'adulte ;

schématiquement, les bronchiolites d'origine infectieuse prédominent chez l'enfant, alors que chez l'adulte, le spectre morphologique et étiologique des bronchiolites est bien plus large. La caractérisation tomodensitométrique des bronchiolites est robuste, validée, et permet de s'appuyer sur cet examen pour conduire le diagnostic. Lorsque le contexte clinique n'est pas évident, le diagnostic est porté à l'analyse histologique de prélèvements pulmonaires chirurgicaux.

■ Définition, classifications histologiques, relations anatomocliniques

Définition

La définition des bronchiolites est histologique : il s'agit d'affections inflammatoires des bronchioles. L'inflammation de la paroi bronchiolaire, cellulaire ou fibrotique, sa distribution, sectorielle ou circonférentielle, son extension, intraluminaire ou périluminaire, sa topographie, le long de l'axe bronchiolaire, et l'existence de lésions associées constituent le fondement des classifications histologiques.

Relations anatomocliniques

Il n'existe pas de classification générale consensuelle qui permette de concilier la précision de la description anatomique, et l'utilité en pratique clinique. La classification présentée dans le **Tableau 1** est volontairement clinique. Les caractéristiques histopathologiques des entités cliniques sont précisées dans les paragraphes correspondants. L'existence d'anomalies fonctionnelles respiratoires patentes, trouble ventilatoire obstructif (TVO) ou restrictif (TVR), est mentionnée.

De façon générale, l'histopathologie de la région bronchiolaire est complexe [1-3], et la construction du diagnostic étiologique nécessite une analyse conjointe, anatomique et clinique. En effet, la nature et la distribution des lésions histologiques peuvent parfois signer ou être très évocatrices d'une maladie ou d'un groupe précis de maladies. C'est le cas des formes typiques de panbronchiolite diffuse, des atteintes bronchiolaires lors des

Tableau 1. Classification clinique des bronchiolites.

Pathologies essentiellement bronchiolaires	TVO
Bronchiolites infectieuses	
Séquelles d'infections bronchiolaires	
Complication bronchiolaire de la polyarthrite rhumatoïde	
Complications bronchiolaires des transplantations pulmonaires	
Complications bronchiolaires des greffes de moelle	
Panbronchiolite diffuse	
Bronchiolite respiratoire du fumeur	
Bronchiolite par exposition à des poussières minérales ou des composés organiques	
Bronchiolites par inhalation de fumées ou de gaz toxiques	
Autres	
Pathologies alvéolo-interstitielles avec composante bronchiolaire	TVR
Pneumopathies d'hypersensibilité	
Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle du fumeur	
Bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP)	
Autres	
Pathologies bronchiques avec composante bronchiolaire	TVO
Maladie bronchectasique diffuse	
Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	
Asthme	
Mucoviscidose	

pneumoconioses ou de certaines granulomatoses. Dans ces cadres pathologiques cependant, les lésions ne sont pas purement bronchiolaires.

Mais souvent, l'aspect histopathologique se résume à une bronchiolite cellulaire, ou à une bronchiolite constrictive. Sans renseignement clinique, le pathologiste aura bien du mal à rapporter les lames caractérisées par une prédominance de lésions de bronchiolite constrictive à un syndrome de bronchiolite oblitérante chez un transplanté pulmonaire ou un greffé de moelle, à la bronchiolite oblitérante d'une polyarthrite rhumatoïde, aux séquelles bronchiolaires d'une inhalation accidentelle de solvant industriel, et même à certaines formes évoluées de panbronchiolite diffuse ; toutes situations compliquées par un éventuel tabagisme chronique, qui ajoute ses propres lésions bronchiolaires. De même, en présence de lésions isolées de bronchiolite cellulaire non folliculaire, il est bien difficile de distinguer une infection à mycoplasme ou virale, les lésions débutantes d'une polyarthrite rhumatoïde, l'atteinte bronchiolaire de certains rejets chez le transplanté pulmonaire, a fortiori une bronchiolite cryptogénique.

C'est donc précocement que doit se discuter l'indication d'une biopsie pulmonaire chirurgicale. L'analyse en sera fructueuse si le clinicien et le pathologiste collaborent étroitement.

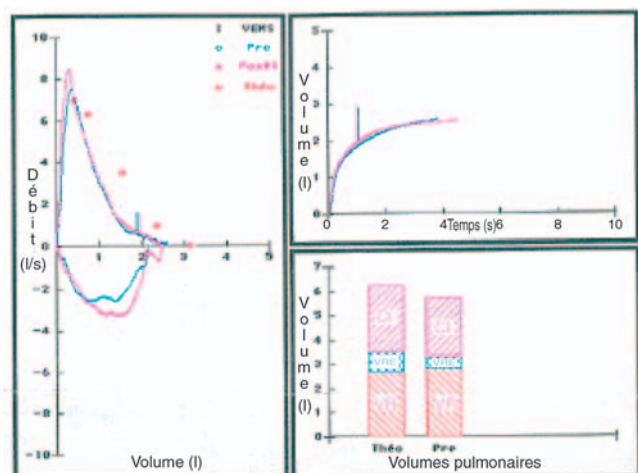
■ Relations structure-fonction

Les bronchioles constituent une transition entre les voies aériennes de conduction, centrales, cartilagineuses, et les voies aériennes intra-acinaires participant aux échanges gazeux. Leur diamètre moyen est de l'ordre du millimètre. De façon générale, les processus de bronchiolite affectent les bronchioles membraneuses et, tous types histopathologiques confondus, induisent, à des degrés divers, une réduction du diamètre des bronchioles.

En général, les pathologies essentiellement bronchiolaires provoquent, lorsqu'elles sont étendues, un TVO. Elles affectent en effet les bronchioles terminales, au sommet de l'acinus, et les bronchioles membraneuses en amont. Elles laissent donc libres les voies aériennes les plus distales, espaces alvéolaires inclus. La réduction cumulée des sections bronchiolaires est à l'origine de l'obstacle à l'écoulement du flux gazeux, donc du TVO. Celui-ci est mesurable, et symptomatique si l'atteinte bronchiolaire est diffuse et bilatérale. Le TVO est défini par une valeur du rapport entre le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), et la capacité vitale (CV), inférieure à 0,70. Ce rapport peut cependant être normal, alors que les lésions bronchiolaires ont déjà un impact sur les flux aériens. Cet impact peut être apprécié en examinant la courbe débit-volume en expiration forcée (**Fig. 1**) ; l'aspect de la courbe et la mesure des flux expiratoires forcés aux bas volumes pulmonaires permettent de repérer ce TVO débutant. En pratique, on observe une baisse du débit expiratoire médian entre 25 % et 75 % de la capacité vitale forcée (DEM 25-75). À ce stade, seuls des efforts importants induisent une dyspnée.

Les formes évoluées de bronchiolite, c'est typiquement le cas des bronchiolites constrictives, sont caractérisées par une insuffisance respiratoire obstructive. La dyspnée est au premier plan. Le VEMS est franchement abaissé, l'augmentation de la capacité pulmonaire totale témoigne de la distension thoracique, et l'hématose est perturbée : il existe une hypoxémie au repos, qui s'aggrave à l'effort. L'apparition d'une hypercapnie est plus tardive. À ce stade, les lésions bronchiolaires sont essentiellement fibreuses, et des plages d'emphysème sont souvent observées. Ces formes évoluées de bronchiolite constrictive ont tendance à se compliquer de bronchectasies qui affectent le réseau bronchique de façon centripète.

L'impact sur la mécanique respiratoire des pathologies interstitielles avec composante bronchiolaire est différent : l'atteinte interstitielle étant prédominante, c'est un TVR qui est constitué, avec diminution des volumes pulmonaires et conservation du rapport VEMS/CV. Les autres anomalies fonctionnelles respiratoires (baisse de la capacité de transfert du CO₂ et de la compliance pulmonaire) et l'hypoxémie sont celles des



		Pré-bronch			Post-bronch		
		Mesuré Théo.		VThéo.	Mesuré VThéo.		VThéo
MECANIQUE PULMONAIRE							
CVF	(L)	2.58	3.17	82	2.52	80	+2
VE/VE	(L)	1.88	2.36	80	1.95	83	4
VE/VE	(%)	73	74		78		6
VE/VE	(%)	64	67				
DEM 75%	(L/sec)	5.42	6.30	86	5.39	86	-1
DEM 50%	(L/sec)	1.82	3.49	82	1.87	84	3
DEM 25%	(L/sec)	0.54	0.94	88	0.64	88	19
DPE	(L/sec)	7.53	6.95	108	0.42	121	12
DEM 25-75%	(L/sec)	1.29	2.52	82	1.47	88	14
DEM 15-25%	(L/sec)	0.42			0.49		17
CVIF	(L)	2.15			2.49		16
DIN 50%	(L/sec)	2.38	4.23	98	3.22	76	35
DEM 50%/DIN 50%		0.77	0.63		0.58		-25
VOLUMES PULMONAIRES							
CVL	(L)	2.95	3.50	84			
CI	(L)	2.40	2.68	90			
VR	(L)	0.55	0.82	87			
CRF	(L)	3.31	3.51	94			
VR	(L)	2.75	2.68	103			
CPT	(L)	5.71	6.18	92			
VR/CPT	(%)	48	45				

Figure 1. Étude de la fonction respiratoire chez un adulte non fumeur, se plaignant d'une toux et d'une dyspnée pour des efforts importants, dont le début a été progressif, et qui se sont développés depuis 2 mois. Le débit expiratoire de pointe est normal. En revanche, il existe une diminution des débits expiratoires forcés aux bas volumes pulmonaires. La biopsie pulmonaire chirurgicale, l'absence de contexte particulier ou d'antécédent, ont fait porter le diagnostic de bronchiolite cryptogénique. Pré-bronch : prébronchodilatateurs ; Post-bronch : postbronchodilatateurs.

pneumopathies interstitielles, et leur importance croît avec l'évolution de l'atteinte interstitielle.

■ Imagerie des bronchiolites

Le développement des techniques de tomographie par émission de positons (TDM) a fait progresser l'imagerie des bronchiolites. Les radiographies sont en effet souvent normales, et les éventuelles anomalies sont d'une spécificité trop faible pour contribuer au diagnostic. Deux types de signes, directs et indirects, caractérisent l'imagerie des bronchiolites en TDM HR (Fig. 2, 3).

Signes directs de bronchiolite [4]

Il s'agit des micronodules branchés et des petites arborisations, très corticales, réalisant un aspect d'arbre en bourgeon. Les micronodules ont une topographie centrolobulaire et sont solidaires du réseau bronchiolaire ; ils n'ont pas la distribution diffuse et homogène des lésions nodulaires liées à une dissémination hématogène d'un processus infectieux ou tumoral. Les micronodules liés à une atteinte bronchiolaire peuvent être observés dans tous les territoires pulmonaires, mais laissent libre une fine bande de parenchyme pulmonaire sous-pleural, de l'ordre de 2 à 3 mm d'épaisseur. On postule que les micronodules et les petites arborisations branchées correspondent à

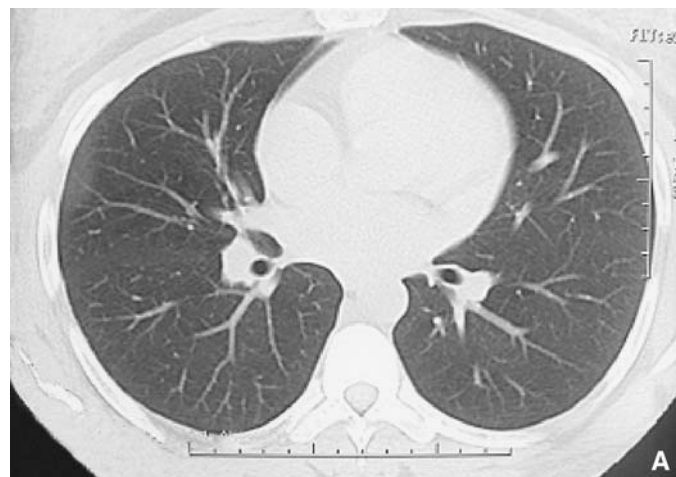


Figure 2. Par comparaison avec une coupe tomographique thoracique normale (A), aspect dit en « mosaïque » sur une coupe en expiration forcée (B) associé à des micronodules centrolobulaires diffus dans les deux champs pulmonaires ; cet aspect correspond à une bronchiolite constrictive histologiquement documentée.

l'image, variable selon l'incidence du trajet bronchiolaire par rapport au plan de coupe, de bronchioles à la paroi épaissie, et à la lumière plus ou moins obstruée.

Signes indirects de bronchiolite [5-7]

Leur sens est restreint aux bronchiolites avec TVO. Dans ces situations, les régions les plus touchées, c'est-à-dire de plus haute résistance au flux aérien, ont une constante de temps de renouvellement de l'air supérieure à celle des régions anatomiquement normales. En expiration forcée, ce mécanisme de piégeage de l'air intra-alvéolaire est accentué, se traduit par la formation de zones de faible atténuation sur les coupes en TDM HR, et se trouve renforcé par la réduction in situ, de la vascularisation pulmonaire. Le contraste est encore accentué par la redistribution du flux vasculaire dans les territoires normalement ventilés. L'ensemble constitue l'aspect dit « en mosaïque », signe indirect d'atteinte bronchiolaire obstructive. Un tel aspect doit être distingué des images en « verre dépoli », analysées sur des coupes fines en inspiration, et qui sont constituées, au plan anatomique, de lésions alvéolo-interstitielles.

Les formes très évoluées de bronchiolite constrictive ont une présentation radiologique différente, liée au développement de deux processus pathologiques : la formation progressive de bronchioectasies et de broncheectasies centripètes, et la disparition, progressive également, du réseau bronchiolaire, et probablement microvasculaire. Des lésions emphysemateuses peuvent s'y ajouter. Les anomalies, sur les coupes en TDM HR, se résument alors à de vastes territoires déshabités et à de nombreuses dilatations des bronches.

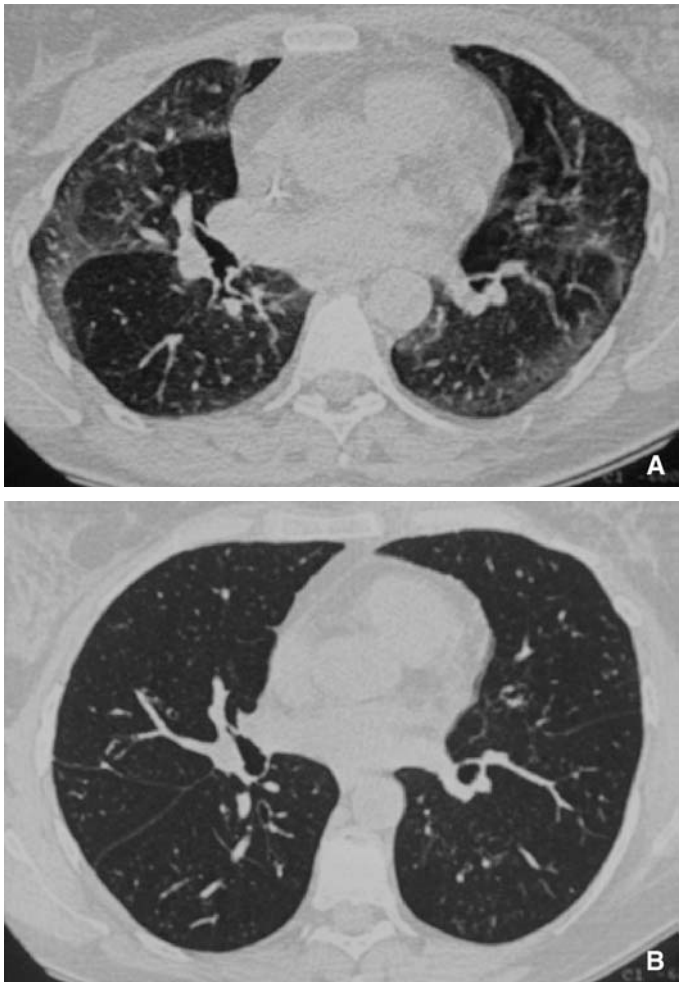


Figure 3. Coupes tomodensitométriques en inspiration (A) et en expiration (B) forcées illustrant un aspect en « mosaïque » chez une transplantée pulmonaire ayant un syndrome de bronchiolite oblitérante.

■ Organisation du diagnostic

Les formes localisées de bronchiolite sont souvent de découverte fortuite, à l'occasion de la réalisation d'une TDM HR. En revanche, les formes étendues ont, en général, une traduction clinique. Le début peut être clairement défini, souvent en rapport avec une cause précise (infection, inhalation de toxique). Plus fréquemment, le début est progressif et se résume au développement sur plusieurs semaines d'une dyspnée d'intensité croissante, et d'une toux plutôt sèche. L'auscultation pulmonaire peut être normale. On peut aussi entendre des sibilants, et parfois, des couinements (*squeaks*), distincts des râles crépitants, et suggestifs d'une atteinte bronchiolaire obstructive diffuse. Le cliché thoracique est généralement normal et les altérations de la spirométrie sont discrètes. Ce TVO est peu sensible ou insensible à l'inhalation de bronchodilatateurs. L'hématose est normale au repos, ou se limite à une hypoxémie modérée et isolée.

Ces seules données ne permettent pas de suspecter a priori le développement d'une bronchiolite, surtout si le sujet est fumeur. L'existence d'un contexte évocateur modifie considérablement la démarche diagnostique.

Lorsque la cause de la bronchiolite est déterminée, ou lorsque le contexte permet de la pressentir (Tableau 2), ce sont des signes d'atteinte bronchiolaire qui sont d'abord recherchés en TDM HR. L'exploration endoscopique des bronches vise essentiellement à identifier une comorbidité (infection liée à une immunosuppression thérapeutique notamment), ou, lorsque le contexte s'y prête, à étayer une exposition professionnelle ou accidentelle.

Lorsque rien, du contexte ou de l'anamnèse, ne permet de suspecter le développement d'une bronchiolite, la démarche

Tableau 2.
Bronchiolites de causes ou contextes déterminés, ou de prévalence élevée chez l'adulte.

Inhalation de fumées ou de gaz toxiques
Exposition à des poussières minérales ou des composés organiques
Transplantation pulmonaire
Grefe de moelle
Polyarthrite rhumatoïde

Tableau 3.
Principales investigations couplées à l'exploration endoscopique des bronches.

Observation macroscopique de la muqueuse bronchique et des sécrétions endoluminales
Recherche d'agents infectants, bactériens et viraux, à l'origine de la bronchiolite
Mise en évidence de lésions spécifiques sur les biopsies bronchiques lorsque le processus pathologique s'étend aux voies aériennes proximales ; cette situation est rare (granulomatoses, vascularites, par exemple)
Analyse minéralogique des produits de lavage
Analyse cytotologique et immunocytochimique des cellules libres intra-alvéolaires
Documentation d'une surinfection bactérienne ou mycotique dans les formes évoluées avec bronchectasies
Analyse histologique de prélèvements bronchioloalvéolaires obtenus par voie transbronchique

diagnostique se fait par étapes, modulées par l'âge du sujet. La recherche de causes courantes de dyspnée implique d'abord de vérifier l'absence d'asthme chez le sujet jeune, de dysfonction cardiaque gauche, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), et d'anémie chez le sujet plus âgé, d'infection bronchique récente et de causes métaboliques à tout âge. La négativité de ces recherches conduit à indiquer un examen tomodensitométrique thoracique, une exploration endoscopique bronchopulmonaire extensive (Tableau 3), et à rechercher des arguments cliniques, biologiques, éventuellement histologiques extrathoraciques en faveur d'une connectivite, d'une vascularite. La coexistence d'arguments radiocliniques en faveur d'une pathologie bronchiolaire ou bronchioloalvéolaire sans cause clairement identifiée doit alors faire discuter une biopsie pulmonaire chirurgicale. En général, cette indication est confortée par l'absence d'amélioration clinique, radiologique, et spirométrique, après une cure courte de corticoïdes par voie orale. La biopsie pulmonaire doit être chirurgicale car la voie transbronchique est inappropriée pour l'analyse histologique de la région bronchiolaire.

Plus généralement, les principaux arguments pour disposer d'un diagnostic histologique sont :

- individualiser et apprécier l'importance des lésions relevant d'une comorbidité bronchopulmonaire génératrice d'un TVO (BPCO, par exemple) ;
- rechercher la cause d'un TVO grave et mal compris, affectant l'espérance de vie chez un sujet jeune ;
- disposer d'une certitude histologique dans la perspective de traitements potentiellement toxiques ;
- fournir une aide à la constitution d'un dossier d'accident du travail ou de reconnaissance en maladie professionnelle.

■ Pathologies essentiellement bronchiolaires

Bronchiolites infectieuses et bronchiolite cryptogénique

Bronchiolites infectieuses

Les bronchiolites infectieuses de l'adulte [8] sont des maladies rares, par comparaison avec celles de l'enfant et du nourrisson,

mais leur incidence est inconnue. Elles ne surviennent pas sur un mode épidémique. Les agents infectants sont rarement mis en cause ; les cas rapportés se réfèrent essentiellement à *Mycoplasma pneumoniae*, les autres agents pathogènes sont des virus (*Adenovirus*, virus *Parainfluenzae*, virus varicelle-zona, *Cytomegalovirus*), rarement des bactéries (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*), exceptionnellement des mycobactéries [9]. Chez les sujets immunodéprimés, le spectre des agents infectants est différent : pyogènes, mycobactéries, *Aspergillus*, sont plus fréquemment identifiés que chez les sujets immuno-compétents. Le tableau clinique se résume à une toux sèche ou peu productive, et une dyspnée se développant rapidement dans un contexte fébrile, chez un adulte jeune, sans antécédent respiratoire. On entend à l'auscultation pulmonaire des sibilants ou, plus typiquement, des râles crépitants ou des *squeaks*. La radiographie thoracique est en général normale. L'atteinte bronchiolaire est souvent visible en TDM HR ; elle est volontiers asymétrique, en aires disséminées. Les images anormales sont surtout faites de micronodules et d'opacités en « verre dépoli ». Les débits forcés sont abaissés, la capacité pulmonaire en général normale, l'hypoxie modérée. La fibroscopie bronchique et les techniques de prélèvement associées sont nécessaires à la mise en évidence de l'agent infectant. L'évolution sous traitement approprié est en général favorable.

Une variante est la bronchiolite d'aspiration [10]. Il s'agit d'une bronchiolite plutôt diffuse, secondaire à des aspirations chroniques. Elle est surtout observée chez des patients séniles et alités souffrant de troubles neurologiques ou démentiels, et sujets à une dysphagie oropharyngée. Le contexte infectieux n'est pas nécessairement au premier plan. La clinique est surtout faite de toux productive et de dyspnée. On postule que les lésions bronchiales radiologiques, qui prédominent aux bases, correspondent à l'association d'infections bactériennes et de produits d'inhalation d'origine alimentaire.

Bronchiolite cryptogénique

La bronchiolite cryptogénique [11] se présente sur le même mode que les bronchiolites infectieuses. Par définition, aucune étiologie, aucun contexte n'est retrouvé. L'incidence est inconnue, mais les cas rapportés sont en nombre limité, et concernent plutôt des femmes d'âge moyen. Les données radiologiques et fonctionnelles respiratoires sont celles des bronchiolites infectieuses. Une neutrophilie est notée à l'étude des produits du lavage alvéolaire. L'évolution naturelle est mal connue. Une dégradation progressive de la fonction respiratoire vers une insuffisance respiratoire grave a été décrite ; cette évolution est cohérente avec la mise en évidence, en TDM HR, de bronchectasies ; elle est aussi cohérente avec la mise en évidence sur les biopsies pulmonaires, de lésions de bronchiolite constrictive. Le traitement n'est pas codifié. Une corticothérapie par voie orale est en général administrée à titre de test thérapeutique ; son bénéfice n'est pas évalué.

Séquelles d'infection bronchiolaire

Le diagnostic est souvent porté chez des sujets se plaignant d'une toux productive ancienne, de bronchites itératives et d'une dyspnée d'effort d'apparition progressive. L'observation d'une insuffisance respiratoire obstructive déjà constituée est courante. L'identification de l'épisode infectieux causal est rarement possible. Deux tableaux radiologiques peuvent se présenter.

Le syndrome de Swyer-James ou de MacLeod [12, 13]. Il est la conséquence d'une infection bronchiolopulmonaire survenue dans la petite enfance. Il se caractérise par un petit poumon clair unilatéral avec piégeage unilatéral et raréfaction vasculaire. En TDM HR, ce sont les signes indirects de bronchiolite constrictive évoluée qui prédominent ; il est rare qu'ils soient strictement unilatéraux. On attribue la petite taille du poumon concerné aux conséquences des lésions infectieuses bronchiolo-vasculaires sur un poumon en croissance (hypotrophie pulmonaire).

Le second tableau est comparable à celui d'une bronchiolite constrictive évoluée : les anomalies radiologiques en TDM HR

comportent essentiellement des plages d'aspect emphysémateux, et des images de bronchiolectasie et de bronchectasies. En scintigraphie, les défauts de perfusion sont nombreux et non systématisés. On postule qu'il s'agit de l'évolution vers une bronchiolite constrictive de lésions initiales de bronchiolite cellulaire.

Rhumatologie et maladies systémiques

La première cause de bronchiolite, dans ce domaine, est la polyarthrite rhumatoïde, et la bronchiolite y est essentiellement de type constrictif. Il est probable que l'association à la polyarthrite d'un traitement par la D-pénicillamine, éventuellement par les sels d'or, explique la prévalence élevée du TVO [14]. Celle-ci, selon Geddes [15], peut atteindre 30 % des cas. La présentation typique se résume à l'installation progressive d'une dyspnée et d'un TVO fixé chez une femme séropositive pour le facteur rhumatoïde, dont la polyarthrite est connue et soignée depuis longtemps. Le diagnostic est facilement évoqué si le sujet n'est pas fumeur et si un aspect en mosaïque est présent sur les coupes en TDM HR en expiration forcée [16]. L'introduction ou le renforcement d'une corticothérapie orale (0,5 mg/kg/j de prednisone ou prednisolone) pendant 1 mois est usuellement mis en œuvre, sans efficacité sur le TVO. Chez le sujet fumeur, l'arrêt du tabagisme est impératif, mais la discussion des parts respectives de la BPCO et de la bronchiolite dans le développement du TVO est assez théorique. Des cas de stabilisation de la fonction respiratoire sous érythromycine au long cours ont été rapportés par des auteurs japonais [17]. Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs du TNF α sur les lésions bronchiales, efficacité rapportée ponctuellement [18] ; ces molécules (étanercept, infliximab) sont indiquées en France, et efficaces, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde cliniquement active malgré l'administration de méthotrexate. Classiquement, l'aggravation de la fonction respiratoire est inéluctable, mais la vitesse évolutive est variable d'un cas à l'autre [19]. Les formes évoluées se compliquent de bronchectasies et d'infections bronchiques chroniques ou récurrentes [20] (bacilles à Gram négatif, *Aspergillus*, mycobactéries), dont la recherche perfibroscopique doit être répétée, mais dont le traitement est difficile. Le risque avéré de reviviscence de tuberculose sous inhibiteurs du TNF α requiert des mesures de prévention et de surveillance particulières.

Les lésions histologiques des bronchioles sont variées et probablement d'âge différent [21] : les aspects de bronchiolite constrictive sont prédominants et considérés comme l'évolution d'un processus fibrosant ; les aspects de bronchiolite folliculaire sont interprétés comme l'expression d'un processus immunopathologique ; des cas de bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP) et de panbronchiolite diffuse ont été également rapportés [19]. Ces atteintes bronchiales peuvent coexister avec les autres manifestations pleuropulmonaires classiquement décrites dans la polyarthrite rhumatoïde (épaulements pleuraux, nodules rhumatoïdes, pneumopathie interstitielle) [22].

L'évolution rapide des schémas thérapeutiques et l'introduction des molécules anticytokines (anti-TNF α , anti-CD-20, anti-IL 1) induiront probablement une diminution de l'incidence des bronchiolites constrictives. L'accent est mis, en effet, sur un contrôle précoce de la polyarthrite, sur l'élection du méthotrexate comme traitement de référence, et sur les associations thérapeutiques, ce qui conduit à une réduction marquée de l'emploi de la D-pénicillamine.

Dans le lupus, la sclérodermie, la maladie de Goodpasture, les microangiopathies pulmonaires pauci-immunes ou avec p-ANCA, l'atteinte bronchiolaire n'est pas bien documentée lorsque l'histologie est disponible, et peu d'arguments indirects laissent suspecter : les anomalies radiologiques sont de type alvéolo-interstitiel, et le développement d'un TVO est inhabituel [23].

Il en va différemment dans les maladies suivantes, qui peuvent comporter une atteinte bronchiolaire, mais celle-ci est au second plan par référence à l'obstruction bronchique extrabronchiolaire.

Maladie de Churg et Strauss [24] : vascularite essentiellement pulmonaire, elle se développe chez des sujets porteurs d'un asthme allergique, ancien et sévère ; le TVO, particulièrement sensible à de hautes doses de corticoïdes, résulte d'une atteinte inflammatoire de l'ensemble des voies aériennes.

Maladie de Wegener [25], polychondrite atrophiant [26] : un TVO, éventuellement majeur, est parfois observé ; il est alors dû à des lésions trachéobronchiques très proximales.

Maladie de Gougerot-Sjögren [27, 28] : c'est une exocrinopathie auto-immune, et l'infiltration lymphocytaire peut affecter l'ensemble des voies aériennes et des structures alvéolo-interstitielles. Les anomalies radiologiques en TDM HR sont plus fréquentes que les symptômes respiratoires ; ceux-ci sont dominés par l'installation d'une toux d'irritation chronique, qui peut conduire à la découverte d'une pneumopathie interstitielle. Cependant, les anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), en règle modestes, sont plutôt de type obstructif ; une hyperréactivité bronchique paraît fréquente. L'atteinte bronchiolaire est du type bronchiolite cellulaire. L'évolution vers une bronchiolite constrictive n'est pas bien documentée. La pauvreté et la sécheresse des sécrétions bronchiques favorisent les infections bactériennes ; ces infections répétées et l'involution de la muqueuse bronchique peuvent conduire à la formation de bronchectasies.

Ponctuellement, il a été rapporté l'association d'une fasciite à éosinophiles [29], d'un TVO, d'une distension pulmonaire, ainsi que d'une bronchiolite constrictive histologiquement documentée, chez une femme traitée par D-pénicillamine.

Transplantation pulmonaire et greffe de moelle

Transplantation pulmonaire

Le syndrome de bronchiolite oblitérante (SBO) touche environ la moitié des transplantés pulmonaires et affecte leur espérance de vie [30]. Il se présente sous la forme d'une insuffisance respiratoire obstructive progressive, dont la vitesse d'évolution, en pratique la baisse du DEM 25-75, puis celle du VEMS, est variable d'un cas à l'autre. Les SBO d'apparition précoce après la transplantation ont une évolution plus rapide et un pronostic plus sombre que les syndromes d'apparition tardive [31]. On utilise le terme « syndrome de bronchiolite oblitérante » pour deux raisons : la certitude histologique est rarement disponible, et les lésions histologiques ne sont pas univoques. À la classique bronchiolite constrictive s'ajoutent en effet, à des degrés variables, des lésions des voies aériennes centrales (bronchite cellulaire, bronchectasies), des lésions de rejet aigu, des séquelles d'infection du parenchyme, et une vasculopathie [32]. Cette variété des lésions est à rapprocher de celle des facteurs prédisposant à la survenue d'un SBO : les principaux facteurs (sévérité, fréquence, persistance des rejets aigus) soulignent le lien entre le processus immunopathologique de rejet chronique et la bronchiolite oblitérante ; mais la pneumopathie à cytomégalovirus (CMV) est aussi un facteur aggravant clairement établi, via des lésions infectieuses directes, ou une augmentation de l'alloréactivité ; le rôle de l'ischémie-reperfusion, de l'ischémie bronchique, d'autres infections bronchopulmonaires, ou du reflux gastro-œsophagien reste mal connu, mais probable.

En pratique, le diagnostic se construit progressivement. Le point de départ est, idéalement, la découverte d'une dégradation des débits expiratoires forcés en amont de l'apparition d'une dyspnée. Il importe alors de vérifier l'absence d'autres causes de TVO, et la non-réversibilité de ce TVO après renforcement ponctuel de l'immunosuppression. Les anomalies radiologiques du greffon apparaissent bien après les altérations fonctionnelles. Curieusement, les signes tomographiques directs d'atteinte bronchiolaire font en général défaut. La sémiologie radiologique se résume donc souvent à un poumon « clair », dont les voies aériennes centrales sont ou seront le siège de bronchectasies. En règle générale, ces données radiocliniques suffisent à établir le diagnostic de

SBO. La documentation histologique des lésions bronchiolaires est donc inutile. Les régimes d'immunosuppression sont alors modifiés, en général renforcés. L'évolution individuelle n'est cependant guère prévisible, allant de la stabilisation pendant plusieurs années à une détérioration linéaire en quelques mois.

Les efforts portent donc sur la prévention du SBO, et sur sa détection précoce. La prévention est centrée sur l'administration, dès la transplantation, d'antiviraux actifs sur les herpès virus, modulée selon les données sérologiques du donneur et du receveur, et sur le traitement rapide des infections bronchopulmonaires. La prévention du SBO est maintenant étendue à la recherche et au traitement, éventuellement chirurgical, d'un reflux gastro-œsophagien. La détection repose sur la mesure systématique, par le transplanté, de ses débits expiratoires forcés. L'hypothèse en cours est que le diagnostic et le traitement précoces d'une bronchiolite encore cellulaire, en amont d'une dyspnée avérée, augmentent la probabilité d'induire une réversibilité des lésions. L'échec de ces mesures, dans quelques cas très sélectionnés, peut conduire à proposer une retransplantation, dont les résultats sont comparables à ceux d'une transplantation première [33] ; la pénurie de greffons en limite la pratique.

Greffe de moelle

De 5 à 10 % des survivants au long cours après greffe de moelle développent un TVO [34]. Le début clinique est insidieux, parfois marqué par un épisode respiratoire d'allure virale. La radiographie thoracique est en général normale. La dyspnée d'effort apparaît en décalage par rapport à la réduction de flux expiratoires. Le contexte est particulier, car la plupart de ces bronchiolites surviennent entre le 3^e et le 18^e mois après la greffe de moelle, chez des malades affectés par une GVH (greffon versus hôte) chronique [35]. Le risque de survenue de cette dernière est accru en cas de greffe sans déplétion en T lymphocytes, chez les donneurs et receveurs âgés, et chez les sujets affectés par une GVH aiguë. Les risques additionnels de bronchiolite sont une hypogammaglobulinémie et un reflux gastro-œsophagien. L'évolution est rapide vers une insuffisance respiratoire. Elle est systématiquement marquée par une colonisation, puis une infection bactérienne bronchique chronique, dont la progression ou les récurrences s'accompagnent de la formation de bronchectasies. Le décès survient en 2 à 3 ans, souvent précipité par une infection pulmonaire [36]. La coexistence GVH-bronchiolite est un argument fort pour un processus immunopathologique affectant les voies aériennes distales. Les immunodépresseurs sont cependant rarement efficaces, au moins au stade de TVO avéré ; les molécules utilisées sont les mêmes et aux mêmes posologies qu'en transplantation d'organe. L'intérêt théorique du mycophénolate mofétil, dans ce cadre, tient à ses propriétés antifibrosantes. Par analogie avec la transplantation pulmonaire, les lésions de bronchiolite constrictive après greffe de moelle compliquée de GVH sont rarement isolées [37] ; s'y associent, à des degrés divers, des lésions de bronchite/bronchiolite lymphocytaire, de dommage alvéolaire diffus, et de BOOP. Certaines de ces lésions (bronchiolite cellulaire et constrictive) procèdent probablement d'un même mécanisme immunopathologique, mais correspondent à des stades évolutifs différents. D'autres lésions peuvent être liées à la toxicité du conditionnement prégreffe, d'autres enfin représentent des séquelles d'infections pulmonaires, à CMV en particulier [38].

La stratégie de prévention et de traitement de la bronchiolite et de ses surinfections est la même qu'en transplantation pulmonaire. Lorsque cette stratégie a échoué, lorsque le succès de la greffe de moelle est considéré comme acquis, le pronostic hématologique bon, l'âge du sujet compatible, et le recul important, il n'y a pas de raison théorique suffisante pour contre-indiquer a priori une transplantation pulmonaire. Chez de tels sujets cependant, l'impact de la transplantation pulmonaire sur l'espérance de vie n'a pas été évalué ; et l'expérience de cette option thérapeutique demeure très limitée.

Bronchiolites par inhalation de composés toxiques gazeux, organiques ou de poussières minérales

Toxiques gazeux

L'inhalation de gaz est rarement à l'origine de bronchiolite avec constitution d'un TVO. La plupart des cas rapportés concernent l'exposition aiguë massive, ou prolongée aux oxydes d'azote ; ceux-ci sont des produits naturels de fermentation des céréales dans les silos [39] ; ils sont aussi produits en milieu industriel [40] lors de réactions chimiques avec des composés nitrés. Les oxydes d'azote sont de puissants oxydants, peu solubles dans l'eau, donc dans le mucus bronchique, mais solubles en milieu lipidique, donc à la surface du revêtement alvéolaire. La phase aiguë, qui peut manquer, consiste en l'apparition d'un œdème lésionnel, avec ses caractéristiques habituelles, radiocliniques et hémodynamiques. Cet œdème se développe quelques heures après une exposition massive [41]. Les corticoïdes sont réputés avoir une certaine efficacité à ce stade. Quelques semaines plus tard, souvent après une certaine amélioration de la condition respiratoire, se constitue un tableau de bronchiolite avec trouble ventilatoire obstructif ou mixte, avec deux particularités : la présence de micronodules diffus sur le cliché thoracique, et la corticosensibilité de ces anomalies. Histologiquement, à ce stade, ce sont des lésions de bronchiolite avec bourgeons endoluminaux qui sont décrites ; l'évolution spontanée est en général favorable, plus rapide sous corticoïdes, même si la récupération fonctionnelle respiratoire est incomplète.

Toxiques organiques

L'inhalation continue de composés organiques, en milieu industriel, peut également être à l'origine de bronchiolites avec TVO [42]. La prévalence observée de TVO chez les ouvriers non fumeurs, dans une usine de fabrication de pop-corn employant 135 personnes, s'est avérée être plus de 10 fois supérieure à la prévalence attendue ; et 8 d'entre eux ont été affectés par une forme grave de bronchiolite [43]. Ce travail fait suspecter une confusion diagnostique probable, dans les activités professionnelles comparables, entre les bronchiolites et les asthmes professionnels d'une part, dont le rythme des symptômes est pourtant différent, et la BPCO chez les sujets fumeurs d'autre part. Le caractère composite des substances volatiles inhalées ne permet pas d'attribuer à un seul composé la toxicité bronchiolaire.

Poussières minérales

L'impact de l'inhalation professionnelle chronique de poussières ou de fibres minérales sur les bronchioles, est bien connu pour les composés à base de silice ou de silicates, moins bien connu pour les fibres d'amiante [44]. Les lésions sont étagées le long des bronchioles membraneuses et respiratoires : elles comportent des dépôts pariétaux ou interstitiels de substances minérales, éventuellement de corps ferrugineux, une fibrose murale des bronchioles et une distorsion de l'axe bronchiolaire. Il est souvent difficile de déterminer la part de ces lésions dans la constitution du TVO, pour deux raisons : une proportion importante des cas étudiés en histologie concerne des sujets fumeurs, chez qui, parallèlement, aura pu se développer une BPCO ; et les lésions bronchiolaires sont souvent, en elles-mêmes, associées à des lésions d'emphysème focal, d'extension très variable.

Panbronchiolite diffuse

La panbronchiolite diffuse est une maladie d'étiologie indéterminée, affectant l'ensemble des voies aériennes, évoluant vers un état suppuratif bronchique chronique, et remarquablement sensible à l'administration à faibles doses et au long cours de certains macrolides [45, 46]. Elle est fréquente au Japon et rare dans les pays occidentaux. Initialement, la symptomatologie se résume à une toux productive chronique et une dyspnée d'effort ; ronchus et sibilants, et parfois des râles crépitants sont

audibles aux bases pulmonaires ; le développement d'une sinusite chronique et la présence d'agglutinines froides sont usuels. Les anomalies radiologiques sur le cliché thoracique comportent des micronodules disséminés dans les deux champs pulmonaires, prédominant aux bases, et parfois un aspect de distension pulmonaire. En TDM HR, l'aspect est typique d'une bronchiolite diffuse (micronodules centrolobulaires, structures branchées, bronchiolectasies plus tardivement). La constitution de bronchectasies centrales est contemporaine de l'installation d'un état suppuratif bronchique, et d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. La capacité pulmonaire totale est peu altérée, mais le TVO est franc. Celui-ci, sans traitement, s'aggrave, avec constitution d'une insuffisance respiratoire grave, hypoxique, hypercapnique, compliquée d'hypertension artérielle pulmonaire. Les principales lésions histologiques [47] affectent les bronchioles respiratoires ; l'infiltration cellulaire murale est composite, faite de lymphocytes, de plasmocytes, et d'histiocytes. Une hypertrophie des follicules lymphoïdes, le long des voies aériennes est fréquemment observée. Ultérieurement, un tissu de granulation obstrue la lumière bronchiolaire. L'administration à faibles doses et pendant plusieurs mois d'érythromycine, moins clairement d'ofloxacine, éventuellement répétée au gré des récurrences de la symptomatologie bronchique, produit chez une majorité de sujets une amélioration clinique et fonctionnelle respiratoire substantielle [48-50].

Bronchiolite respiratoire du fumeur et bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle

Il est vraisemblable que des lésions des bronchioles respiratoires sont histologiquement présentes chez la majorité des fumeurs. Elles sont cependant modérées, car infraradiologiques (cliché du thorax), sans traduction clinique, et sans anomalie des EFR chez les sujets qui en sont porteurs. Leur découverte est en effet fortuite, à l'occasion d'une résection chirurgicale pulmonaire. Les anomalies histologiques [51, 52] sont intralobulaires : elles se résument à l'accumulation de macrophages pigmentés dans la paroi des bronchioles respiratoires, et dans les alvéoles adjacentes ; peut s'y associer un discret infiltrat inflammatoire. Elles peuvent cependant avoir une expression radiologique en TDM HR [52], concentrée dans les régions apicales pulmonaires, sous forme de micronodules et de petites opacités en « verre dépoli », parfois associés à des lésions localisées d'emphysème centrolobulaire.

L'extension de ces lésions, en particulier dans les régions alvéolaires péribronchiolaires, conduit à définir la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle [53-55]. Les aspects tomodynamométriques sont ceux de la bronchiolite respiratoire, mais plus étendus et plus marqués, avec parfois de petites bandes d'atélectasie. Les anomalies fonctionnelles respiratoires ne sont pas stéréotypées (trouble ventilatoire obstructif, restrictif, ou mixte). Ces aspects sont plus volontiers observés chez des sujets jeunes, très tabagiques, parfois symptomatiques (toux, dyspnée d'effort) ; l'évolution n'est pas bien cernée ; une régression des images est rapportée après cessation du tabagisme. Sa poursuite pourrait conduire au développement d'une pneumopathie interstitielle desquamative.

Le lien entre la bronchiolite du fumeur et le développement des lésions distales des voies aériennes dans la BPCO est avancé, mais non démontré.

Conditions cliniques rares

Des cas, souvent ponctuels, de bronchiolite avec TVO, ont été rapportés, en association avec les maladies suivantes :

- hyperplasie de cellules neuroendocrines, qui sont constitutives de l'épithélium bronchiolaire ;
- colite ulcéreuse ;
- pemphigus paranéoplasique ;
- ingestion de *Sauropus androgynus*.

Dans ces cas, l'analyse histologique fait en général état de bronchiolites de type constrictif.

■ Pathologies alvéolo-interstitielles avec composante bronchiolaire

Pneumopathies d'hypersensibilité [56, 57]

Il s'agit d'affections relativement fréquentes, qui résultent de l'inhalation répétée d'agents organiques chez des sujets sensibilisés. Les symptômes, du moins au début, sont rythmés par les inhalations de ces composés, et sont dominés par une toux, peu productive, parfois une altération de l'état général. Le diagnostic est facilement suspecté lorsque l'interrogatoire met en évidence une profession exposée ou des habitudes domestiques particulières (métiers de l'agriculture, élevage d'oiseaux, notamment). Des tests sérologiques appropriés confirment les données de l'interrogatoire. Histologiquement, les lésions comportent l'association d'une alvéolite essentiellement lymphocytaire, de granulomes et d'une bronchiolite cellulaire. Celle-ci peut s'accompagner de lésions de fibrose péribronchiolaire, et réduire la lumière bronchiolaire. Dans ce cas, l'aspect en TDM HR est composite, et comprend des plages de « verre dépoli », des formations micronodulaires, et un aspect en mosaïque en expiration forcée. Le type et le degré d'altération des EFR dépend de l'importance relative des deux types d'atteinte, alvéolaire et bronchiolaire ; en général, c'est un syndrome mixte qui est observé, obstructif et restrictif. Les lésions histologiques et les images correspondantes sont en principe réversibles, et corticossensibles, si l'exposition aux composés organiques est interrompue. Une exposition continue conduit à une évolution fibrosante, alvéolo-interstitielle et bronchiolaire, et à une insuffisance respiratoire.

Pneumopathies interstitielles et granulomatoses pulmonaires

De nombreuses maladies affectant prioritairement les structures alvéolo-interstitielles peuvent, par extension, affecter les bronchioles. L'impact clinique, radiologique, fonctionnel respiratoire et pronostique de l'atteinte bronchiolaire est cependant négligeable. C'est le cas des principales pneumopathies interstitielles chroniques, fibrosantes ou non. C'est aussi le cas des granulomatoses pulmonaires, idiopathiques (sarcoïdose, histiocytose), infectantes (germes à croissance lente : mycobactéries, champignons), ou immunoallergiques (pneumopathies d'hypersensibilité).

Dans de rares cas de granulomatose infectante avec dissémination bronchogène (mycobactérioses), les lésions peuvent être essentiellement bronchiolaires.

Bronchiolite oblitérante avec polypes endoluminaux [58, 59]

C'est la BOOP (*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*) des auteurs anglo-saxons, également dénommée *cryptogenic organizing pneumonia* en Grande-Bretagne ; c'est aussi la forme « moderne » de l'alvéolite végétante décrite par Delarue. Il s'agit donc d'une entité anatomopathologique ; les cliniciens utilisent le terme de « BOOP » pour désigner certaines anomalies radiologiques, décrites ci-après, lorsque le contexte est évocateur.

La lésion principale est un tissu de granulation agencé en polypes, formé dans les espaces aériens distaux, et faisant saillie dans la lumière bronchiolaire. Souvent, cette lésion se forme au sein de lésions de pneumonie, mal délimitées ; elle est comprise comme un processus de réparation incomplet à la suite d'une agression bronchioloalvéolaire, de nature variée, infectieuse, immunoallergique, ou chimique, mais souvent inconnue. La BOOP est donc le plus souvent idiopathique ; mais des BOOP secondaires, ou réactionnelles, sont fréquemment observées. Leurs étiologies sont multiples. Il peut s'agir d'une pneumonie bactérienne, virale, ou fongique, en phase d'organisation. Des BOOP sont aussi décrites dans les suites de pneumonie chronique à éosinophiles, au cours de certaines pneumonies médicamenteuses, comme complication d'une vascularite ou d'une collagénose, et chez des sujets présentant un reflux gastro-œsophagien ou des

inhalations répétées ; enfin, des lésions de BOOP sont souvent observées chez des transplantés pulmonaires, des greffés de moelle, ou dans le cadre d'un poumon radique.

La présentation clinique usuelle associe une toux non productive, une altération de l'état général ou des malaises, et une dyspnée d'effort ; un état fébrile modéré est parfois noté ; ces symptômes peuvent fluctuer des mois durant. Le diagnostic peut aussi être évoqué fortuitement à l'occasion de la réalisation d'un cliché thoracique. En TDM HR, comme sur l'examen radiographique, les principales anomalies sont des zones de condensation parenchymateuse. Celles-ci sont en plages uniques ou multiples, grossièrement arrondies, et prédominent dans les territoires sous-pleuraux ou péribronchiques. Des images en « verre dépoli » ou, plus rarement, des plages de micronodules plus ou moins confluent peuvent aussi s'observer. Les images de condensation parenchymateuse peuvent prendre spontanément un caractère migrateur.

L'évolution des images dans les BOOP réactionnelles dépend du traitement de la cause. Lorsque celui-ci est efficace, mais aussi dans les BOOP idiopathiques, le pronostic est bon ; la corticossensibilité des lésions de BOOP est en effet usuelle, même si des récurrences à l'arrêt de la corticothérapie sont assez souvent observées.

■ Conclusion

Le spectre des lésions histologiques des bronchiolites de l'adulte est large, et leur présentation clinique se résume souvent à une toux et une dyspnée d'effort. La démarche diagnostique est aidée par l'existence d'une sémiologie radiologique de l'atteinte bronchiolaire bien validée sur les coupes tomodensitométriques en expiration forcée. Le diagnostic est rapidement évoqué dans certaines maladies ou conditions pathologiques au cours desquelles la prévalence d'une bronchiolite est élevée (polyarthrite rhumatoïde, transplantation pulmonaire ou greffe de moelle, inhalation de toxiques). Ces situations ont en commun le développement d'une forme grave de bronchiolite, la bronchiolite constrictive, dont l'évolution se fait en général vers une insuffisance respiratoire obstructive grave.

Les autres formes de bronchiolite s'observent dans des conditions cliniques variées ; elles peuvent constituer une atteinte satellite d'autres lésions pulmonaires, prédominantes ; leur impact fonctionnel est alors négligeable. Elles peuvent être aussi d'origine infectieuse, et répondent alors au traitement approprié, ou bien cryptogénique. Ce sont ces formes qui requièrent une certitude histologique, donc la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale.

“ Points essentiels

- Les bronchiolites sont des maladies inflammatoires des bronchioles.
- Le spectre histologique des lésions bronchiolaires est varié, comme la physiopathologie de ces lésions (infectieuse, immunopathologique, toxique) lorsqu'elle est connue.
- La symptomatologie de l'atteinte bronchiolaire est non-spécifique.
- La tomodensitométrie thoracique en coupes fines et en expiration forcée permet de mettre en évidence des signes directs et indirects d'atteinte bronchiolaire.
- Dans un nombre limité de maladies ou de contextes cliniques où la prévalence de la bronchiolite est élevée, le diagnostic est facilement porté.
- Dans les autres situations, le recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale permet une certitude diagnostique ; la biopsie pulmonaire doit être tôt discutée dans le cours évolutif de la maladie.



Références

- [1] Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 1998;**2**:321-34.
- [2] Colby TV. Bronchiolar pathology. In: Epler GR, editor. *Diseases of the bronchioles*. New York: Raven Press; 1994. p. 77-100.
- [3] Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders state of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:1277-92.
- [4] Aquinol SL, Gamsu G, Webb WR, Kee ST. Tree-in-bud pattern: frequency and significance on thin section CT. *J Comput Assist Tomogr* 1996;**20**:594-9.
- [5] Eber CD, Stark P, Bertozzi P. Bronchiolitis obliterans on high-resolution CT: a pattern of mosaic oligemia. *J Comput Assist Tomogr* 1993;**17**:853-6.
- [6] Hansell DM, Rubens MB, Padley SP, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology* 1997;**203**:721-6.
- [7] Essadki O, Grenier P. Les bronchiolites : signes tomodensitométriques. *J Radiol* 1999;**80**:17-24.
- [8] Penn CC, Liu C. Bronchiolitis following infection in adults and children. *Clin Chest Med* 1993;**14**:645-54.
- [9] Trulock EP, Bolman RM, Genton R. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium chelonae* in a heart-lung transplant recipient with obliterative bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1989;**140**:802-5.
- [10] Matsuse T, Oka T, Kida K, Fukuchi Y. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest* 1996;**110**:1289-93.
- [11] Kraft M, Mortenson RL, Colby TV, Newman L, Waldron Jr. JA, King Jr. TE. Cryptogenic constrictive bronchiolitis. A clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1993;**148**:1093-101.
- [12] Marti-Bonmali L, Perales FR, Catala F, Mata JM, Calonge E. CT findings in Swyer-James syndrome. *Radiology* 1989;**172**:477-80.
- [13] Moore AD, Godwin JD, Dietrich PA, Verschakelen JA, Henderson Jr. WR. Swyer-James syndrome: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992;**158**:1211-5.
- [14] Stein HB, Patterson AC, Offer RC, Atkins CJ, Teufel A, Robinson HS. Adverse effects of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1980;**92**:24-9.
- [15] Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ, Turner-Warwick M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med* 1977;**46**(184):427-44.
- [16] Aquino SL, Webb WR, Golden J. Bronchiolitis obliterans associated with rheumatoid arthritis: findings on HRCT and dynamic expiratory CT. *J Comput Assist Tomogr* 1994;**18**:555-8.
- [17] Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toyoshima M, Chida K, Iwata M. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:1531-6.
- [18] Cortot AB, Cottin V, Miossec P, Fauchon E, Thivolet-Bejui F, Cordier JF. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med* 2005;**99**:511-4.
- [19] Begin R, Masse S, Cantin A, Menard HA, Bureau MA. Airway disease in a subset of non-smoking rheumatoid patients. Characterization of the disease and evidence for an autoimmune pathogenesis. *Am J Med* 1982;**72**:743-50.
- [20] Despau J, Polio JC, Toussiot E, Dalphin JC, Wending D. Rheumatoid arthritis and bronchiectasis. A retrospective study of fourteen cases. *Rev Rhum* 1996;**63**:801-8 [Engl Ed].
- [21] Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985;**131**:770-7.
- [22] Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994;**193**:375-82.
- [23] King Jr. TE. Connective tissue disease. In: Schwartz MI, King Jr. TE, editors. *Interstitial lung diseases*. Hamilton: BC Decker; 1998. p. 451-505.
- [24] Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000;**55**:870-7.
- [25] Langford CA, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999;**54**:629-37.
- [26] Krell WS, Staats BA, Hyatt RE. Pulmonary function in relapsing polychondritis. *Am Rev Respir Dis* 1986;**133**:1120-3.
- [27] Franquet T, Gimenez A, Monill JM, Diaz C, Geli C. Primary Sjögren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1997;**169**:655-8.
- [28] Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol* 2003;**76**:880-4.
- [29] Epler GR, Snider GL, Grensler EA, Catheart ES, Fitzgerald MX, Carrington CB. Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. A possible relationship to the use of penicillamine. *JAMA* 1979;**242**:528-32.
- [30] Heng D, Sharples LD, Mc Neil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998;**17**:1255-63.
- [31] Brugière O, Pessione F, Thabut G, Mal H, Jébrak G, Lesèche G, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after single lung transplantation: impact of time to onset on functional pattern and survival. *Chest* 2002;**121**:1883-9.
- [32] Abernathy EC, Hruban RH, Baumgartner WA, Reitz BA, Hutchins GM. The two forms of bronchiolitis obliterans in heart-lung transplant recipients. *Hum Pathol* 1991;**22**:1102-10.
- [33] Brugière O, Thabut G, Castier Y, Mal H, Dauriat G, Marceau A, et al. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long-term follow-up in a series of 15 recipients. *Chest* 2003;**123**:1832-7.
- [34] Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation: study of 130 consecutive transplanted patients. *Cancer* 1986;**58**:1047-54.
- [35] Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N, Sullivan KM, Crawford SW, Thomas ED. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1987;**107**:648-56.
- [36] Chan CK. Bone marrow transplantation bronchiolitis obliterans. In: Epler GR, editor. *Diseases of the bronchioles*. New York: Raven Press; 1994. p. 247-57.
- [37] Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 1995;**26**:668-75.
- [38] Crawford SW, Clark JG. Bronchiolitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1993;**14**:741-9.
- [39] Douglas WW, Norman G, Hepper G, Colby TV. Silo filler's disease. *Mayo Clin Proc* 1989;**64**:291-304.
- [40] Douglas WW, Colby TV. Fume-related bronchiolitis obliterans. In: Epler GR, editor. *Diseases of the bronchioles*. New York: Raven Press; 1994. p. 187-214.
- [41] King Jr. TE. Bronchiolitis. In: Olivieri D, du Bois RM, editors. *Interstitial lung diseases. European respiratory monograph*. Sheffield: European Respiratory Society Journals Ltd; 2000. p. 247-8.
- [42] Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *N Engl J Med* 2002;**347**:330-8.
- [43] Apkinar-Elci M, Kanwal R, Kreiss K. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn plant workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:A526 [abstract].
- [44] Churg AM. Mineral dust-induced bronchiolitis. In: Epler GR, editor. *Diseases of the bronchioles*. New York: Raven Press; 1994. p. 115-38.
- [45] Nagai H, Shishido H, Yoneda R, Yamagushi E, Tamura A, Kurashima A. Long-term low-dose administration of erythromycin patients with diffuse panbronchiolitis. *Respiration (Herrlisheim)* 1991;**58**:145-9.
- [46] Ichikawa Y, Ninomiya H, Koga H, Tanaka M, Kinoshita M, Tokunaga N, et al. Erythromycin reduces neutrophils and neutrophil-derived elastolytic activity in the lower respiratory tract of bronchiolitis patients. *Am Rev Respir Dis* 1992;**146**:196-203.
- [47] Maeda M, Saiki S, Yamanaka A. Serial section analysis of the lesions in diffuse panbronchiolitis. *Acta Pathol Jpn* 1987;**37**:693-704.
- [48] Nagai H, Shishido H, Yoneda R, Yamagushi E, Tamura A, Kurashima A. Long-term low-dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. *Respiration (Herrlisheim)* 1991;**58**:145-9.
- [49] Ichikawa Y, Ninomiya H, Koga H, Tanaka M, Kinoshita M, Tokunaga N, et al. Erythromycin reduces neutrophils and neutrophil-derived elastolytic activity in the lower respiratory tract of bronchiolitis patients. *Am Rev Respir Dis* 1992;**146**:196-203.
- [50] Akira M, Higashihara T, Sakatani M, Hara H. Diffuse panbronchiolitis: follow-up CT examination. *Radiology* 1993;**189**:559-62.
- [51] Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1994;**291**:755-8.
- [52] Rémy-Jardin M, Rémy J, Gosselin B, Becette V, Edme JL. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations. *Radiology* 1993;**186**:643-51.

- [53] Rémy-Jardin M, Rémy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1993;**186**: 107-15.
- [54] Myers JL, Veal CF, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;**135**:880-4.
- [55] Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, Raghu G. High-resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1993;**17**:46-50.
- [56] Silver SF, Müller NL, Miller RR, Lefcoe MS. Hypersensitivity pneumonitis: evaluation with CT. *Radiology* 1989;**173**:441-5.
- [57] Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996;**199**:123-8.
- [58] Cordier JF, Peyrol S, Loire R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a model of inflammatory lung disease. In: Epler GR, editor. *Diseases of the bronchioles*. New York: Raven Press; 1994. p. 313-46.
- [59] Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 1993;**14**:677-92.

M. Fournier (michel.fournier@bch.aphp.fr).

G. Dauriat.

G. Thabut.

Service de pneumologie B et transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, AP-HP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

M. Colombat.

Service d'anatomie pathologique, Hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

O. Groussard.

Service d'anatomie pathologique, Hôpital Bichat, AP-HP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Fournier M., Dauriat G., Thabut G., Colombat M., Groussard O. Bronchiolites de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0775, 2008.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

BRONCHIOLITES OBLITÉRANTES AVEC OU SANS PNEUMONIE ORGANISÉE

JF CORDIER

Les bronchiolites sont définies par une inflammation des bronchioles, zone de transition entre bronches et alvéoles. Il existe d'ailleurs très souvent une inflammation concomitante des bronches ou des alvéoles.

© Elsevier, Paris.

COMMENT DÉFINIR LA BRONCHIOLITE OBLITÉRANTE ?

● Classification anatomopathologique des bronchiolites oblitérantes ^[2]

Les bronchiolites cellulaires comportent une infiltration cellulaire inflammatoire de la paroi de la bronchiole (bronchiolites aiguës infectieuses et certaines bronchiolites chroniques lymphocytaires). Les bronchiolites oblitérantes sont définies par une réduction de la lumière bronchiolaire, qu'elle soit d'origine pariétale (bronchiolite constrictive) ou endoluminale (bronchiolite proliférative).

Dans la bronchiolite oblitérante constrictive, une inflammation cellulaire active, souvent compliquée de fibrose collagène concentrique de la paroi bronchiolaire, entraîne la diminution globale de la lumière bronchiolaire. Parfois même, la bronchiole est totalement détruite, ne laissant qu'une cicatrice fibreuse.

La bronchiolite oblitérante proliférative est caractérisée par la présence, dans la lumière bronchiolaire, de bourgeons constitués principalement de fibroblastes, de cellules inflammatoires et de tissu conjonctif. Ces bourgeons conjonctifs occupent aussi les canaux alvéolaires et la lumière des alvéoles (pneumopathie organisée).

● Classification étiologique des bronchiolites ^[2]

Les lésions histopathologiques de bronchiolite n'ont généralement pas de spécificité, et des causes diverses peuvent entraîner le même type de bronchiolite. Une même cause, à l'inverse, peut entraîner des types histopathologiques différents de bronchiolite.

Certaines bronchiolites sont de cause déterminée (par exemple, inhalation de vapeurs toxiques). Pour d'autres, il n'est pas possible de mettre en évidence une cause précise, mais la bronchiolite survient dans un contexte défini particulier (par exemple, transplantation pulmonaire). Dans d'autres cas enfin, la bronchiolite est véritablement idiopathique ou cryptogénique, survenant isolément sans qu'aucune cause ou contexte pathologique associé(e) ne puisse être identifié(e).

Les principales étiologies des bronchiolites sont indiquées dans le *tableau I*.

Tableau I. – Principaux types étiologiques des bronchiolites.

Bronchiolites d'étiologie déterminée

Infections : virales, bactériennes, parasitaires

Inhalation de gaz et fumées toxiques, de liquides

Médicaments

Bronchiolites d'étiologie indéterminée

Contexte défini :

- connectivites
- transplantation pulmonaire
- greffe de moelle osseuse

Cryptogénétiques

Bronchiolites au cours d'autres entités

Pneumopathies d'hypersensibilité

Vascularites

Fibrose idiopathique pulmonaire

AVEC TROUBLE VENTILATOIRE OBSTRUCTIF

Ces bronchiolites, rares, sont surtout de type constrictif. Elles sont souvent associées à des bronchectasies.

● Bronchiolites oblitérantes de cause déterminée ^[2]

Inhalation de fumées et gaz toxiques

Les manifestations respiratoires dépendent de l'intensité de l'exposition. Après l'inhalation, survient une irritation intense des voies aériennes, avec œdème pulmonaire en cas d'exposition massive. L'évolution immédiate est généralement favorable, mais des manifestations chroniques peuvent apparaître après 2 à 4 semaines, avec une dyspnée associée à un trouble ventilatoire obstructif (TVO) (ou mixte). La radiographie pulmonaire initiale montre parfois un aspect micronodulaire transitoire qui laisse la place à une distension ou à la normalisation.

C'est le dioxyde d'azote (NO₂) qui est responsable de la majorité des accidents, mais d'autres gaz toxiques peuvent aussi entraîner une bronchiolite (par exemple, le dioxyde de soufre, les composés chlorés, l'ammoniac). L'évolution des bronchiolites aiguës par inhalation de gaz et vapeurs toxiques est

variable. Dans certains cas, les corticoïdes peuvent entraîner une régression des lésions inflammatoires précoces, alors que dans les formes chroniques de bronchiolite oblitérante constrictive fibreuse, le TVO, souvent sévère, est irréversible.

Causes infectieuses

Les bronchiolites infectieuses, fréquentes chez l'enfant (virus respiratoire syncytial), sont beaucoup plus rares chez l'adulte.

La maladie survient en hiver ou au début du printemps, et se manifeste par une tachypnée sifflante succédant à une infection des voies aériennes supérieures. La radiographie pulmonaire montre une distension, parfois un aspect infiltratif diffus. L'évolution de cette bronchiolite cellulaire simple est favorable dans l'immense majorité des cas. La survenue d'une bronchiolite oblitérante est une complication rare se manifestant par une dyspnée chronique associée à des manifestations bronchitiques récidivantes ou chroniques.

● Bronchiolites oblitérantes de cause indéterminée survenant dans un contexte défini ^[2]

Bronchiolites oblitérantes constrictives au cours des connectivites

Des bronchiolites oblitérantes avec TVO souvent sévère peuvent survenir au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit en général de patientes non fumeuses qui développent en quelques semaines une dyspnée rapidement invalidante (parfois apparue après un tableau d'allure grippale). L'auscultation pulmonaire permet d'entendre quelques râles crépitants et souvent des couinements inspiratoires (*squeaks* des Anglo-Américains).

À l'exploration fonctionnelle respiratoire, on observe un TVO, non réversible sous bronchodilatateurs ou corticoïdes. Le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) est souvent inférieur à 0,8 L. Le coefficient de transfert du CO (KCO) est normal. Il existe fréquemment une hypoxémie de repos et d'exercice, associée à une hypercapnie dans les formes évoluées.

La radiographie pulmonaire est subnormale ou montre une distension modérée. La tomodensitométrie (TDM) montre un aspect en « mosaïque » avec alternance de zones de densité basse ou élevée, aspect accentué en expiration.

L'évolution des bronchiolites oblitérantes au cours de la polyarthrite rhumatoïde peut être sévère, entraînant l'invalidité et le décès en quelques mois ou années. La corticothérapie, éventuellement associée à des cytostatiques, peut stabiliser les formes diagnostiquées précocement.

La D-pénicillamine a probablement un rôle dans la survenue de ces bronchiolites au cours de la polyarthrite rhumatoïde (mais ce médicament n'est toutefois pas nécessaire au développement de la bronchiolite). Les bronchiolites oblitérantes avec TVO sont exceptionnelles au cours des autres connectivites (sclérodémie, lupus, spondylarthrite ankylosante). Une bronchiolite lymphocytaire peut s'observer au cours du syndrome de Sjögren isolé ou associé à une polyarthrite rhumatoïde ou à une cirrhose biliaire primitive.

Bronchiolites oblitérantes au cours des transplantations d'organe (poumon, moelle osseuse)

Ces bronchiolites sont la conséquence d'un conflit immunologique entre les cellules des voies aériennes et le système lymphoïde : rejet dans le cas du poumon greffé, réaction du greffon contre l'hôte dans l'allogreffe de moelle. Au niveau des grosses bronches, des lésions inflammatoires associées sont fréquentes et conduisent au développement de bronchectasies. Les manifestations cliniques des bronchiolites sont comparables dans les deux types de transplantation, avec une dyspnée progressivement croissante. La toux devient ensuite productive, les voies aériennes étant progressivement colonisées par des germes rapidement résistants aux antibiotiques (*Pseudomonas* en particulier), ce qui contribue au développement de bronchectasies. Avec une rapidité variable, survient l'insuffisance respiratoire, qui peut obliger à la (re-)transplantation pulmonaire. L'augmentation du traitement immunosuppresseur au stade précoce peut entraîner une amélioration temporaire et parfois une stabilisation de la bronchiolite.

La prévalence des bronchiolites après transplantation pulmonaire (considérées comme un rejet chronique) est estimée entre 25 et 50 %. La bronchiolite, qui survient généralement 6 à 18 mois après la transplantation, en représente une cause majeure d'échec tardif. Les bronchiolites oblitérantes s'observent après allogreffe de moelle osseuse, avec une prévalence selon les centres entre 1,2 et 11 %. La prévalence est plus élevée chez les patients ayant présenté une réaction du greffon contre l'hôte.

● **Bronchiolites oblitérantes idiopathiques**

Exceptionnellement, une bronchiolite oblitérante chronique peut se développer de manière isolée et sans cause apparente chez des sujets autour de 40 ans, avec une prédominance féminine. Le traitement corticoïde peut stopper la progression du trouble obstructif ou l'améliorer lorsqu'il est précoce.

● **Panbronchiolite diffuse**

Cette variété de bronchiolite a été décrite essentiellement au Japon, mais le nombre de cas observés dans d'autres pays augmente. Le syndrome clinique caractéristique associe une sinusite et une bronchiolite chroniques. L'imagerie thoracique montre des images micronodulaires prédominant aux bases, et des bronchectasies. L'exploration fonctionnelle met en évidence un TVO. Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) montre une

constante neutrophilie. Le pronostic de l'affection est sévère, avec une survie à 5 ans de 40 % environ (il semble amélioré par un traitement au long cours par l'érythromycine).

AVEC PNEUMOPATHIE ORGANISÉE

La bronchiolite oblitérante (proliférative)^[2, 7] doit être considérée comme une pathologie essentiellement alvéolaire : la fibrose endoluminale, qui est majeure au niveau alvéolaire, est parfois mineure, voire absente au niveau bronchiolaire. C'est la raison pour laquelle on préfère actuellement la terminologie de pneumopathie organisée ou en voie d'organisation (*organizing pneumonitis*) à celle de bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP [*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*]), qui accorde trop d'importance à l'atteinte bronchiolaire.

● **Cause déterminée**

Infections

C'est en particulier au cours des pneumonies à pneumocoque d'évolution chronique que l'organisation endoluminale a été caractérisée il y a plus d'un siècle, mais la plupart des agents infectieux, bactériens surtout, peuvent entraîner un syndrome anatomoclinique de pneumopathie organisée. Ces pneumopathies « à résolution retardée » bénéficient généralement d'un traitement corticoïde. Le *tableau II* indique les principales infections au cours desquelles une pneumopathie organisée peut survenir.

Pneumopathies organisées iatrogéniques

Dans le *tableau III* figurent les principales causes de pneumopathie organisée médicamenteuse. Les pneumopathies organisées de cause médicamenteuse n'ont guère d'originalité radioclinique (opacités radiologiques généralement mixtes, alvéolaires et interstitielles). Elles ont souvent une bonne réversibilité.

La radiothérapie du sein après chirurgie conservatrice pour cancer peut déclencher une pneumopathie organisée migratrice (en dehors du

Tableau II. – Principales infections associées à une pneumopathie organisée.

Agents bactériens
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Agents viraux
<i>Virus grippal</i>
<i>Virus para-influenza 3</i>
<i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>
Agents parasitaires et fongiques
<i>Plasmodium vivax</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Pneumocystis carinii</i> (au cours du sida)

Tableau III. – Principaux médicaments ou produits toxiques associés aux pneumopathies organisées.

Acébutolol
Acide 5-aminosalicylique ⁽¹⁾
Amiodarone
Bléomycine
Busulfan
Cocaïne
Minocycline
Nilutamide
Paraquat
Sels d'or (aurothiomalate de sodium)
Sulfasalazine

⁽¹⁾ Cas observés chez des patients traités par ce médicament au cours de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn, qui peuvent elles-mêmes être associées à une pneumopathie organisée.

champ d'irradiation), corticosensible et à rechutes (analogue à la pneumopathie organisée cryptogénique)^[1].

● **Cause indéterminée mais contexte défini**

On peut rencontrer des pneumopathies organisées au cours des connectivites. Dans la plupart des cas publiés au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'évolution sous corticoïdes a été favorable, ce qui contraste avec la sévérité des bronchiolites strictives avec TVO associées à la polyarthrite rhumatoïde. Des lésions de pneumopathie organisée ont été rapportées à plusieurs reprises au cours des myopathies idiopathiques inflammatoires. Des cas ont été signalés exceptionnellement au cours du lupus érythémateux disséminé, de la connectivite mixte et de la sclérodémie.

Des pneumopathies organisées ne semblent pas exceptionnelles après transplantation pulmonaire ou greffe de moelle (à la différence des bronchiolites avec TVO, elles peuvent être corticosensibles).

● **Pneumopathie organisée cryptogénique (BOOP)**

La pneumopathie organisée cryptogénique est une affection qui survient entre 50 et 60 ans. Le début est subaigu, généralement après un tableau pseudogrippal associant de la fièvre, une toux peu productive, une dyspnée d'effort modérée et une baisse de l'état général avec anorexie et amaigrissement. Bronchorrhée, hémoptysies, douleurs thoraciques, arthralgies, sueurs, sont plus rares. L'examen clinique note des râles crépitants épars au niveau des territoires atteints. Il n'y a pas d'hippocratisme digital. En général, le diagnostic n'est évoqué qu'après plusieurs semaines d'évolution, et l'échec de plusieurs antibiothérapies successives.

Il existe trois formes cliniques et surtout évolutives différentes.

La **forme typique** se traduit à l'imagerie par des opacités alvéolaires multiples caractéristiques. La radiographie montre ces opacités de type alvéolaire non systématisées, à limites floues, plurifocales, souvent migratrices. Leur densité est variable, ainsi

que leur taille, qui va de quelques centimètres à un lobe entier. Ces opacités ne sont pas très nombreuses (on peut les compter). Leur localisation est périphérique et elles comportent souvent un bronchogramme aérique, mieux visible en TDM.

La **forme infiltrative** diffuse est moins originale. Les images radiologiques pulmonaires ont été décrites comme réticulaires ou interstitielles, nodulaires, réticulonodulaires. En fait, des opacités alvéolaires se surajoutent souvent à ces opacités de type interstitiel. En TDM, il n'y a pas d'aspect en « rayon de miel », du moins initialement (la distinction entre forme infiltrative diffuse de pneumopathie organisée cryptogénique et fibrose idiopathique est parfois cependant difficile).

La **forme pneumonique unique localisée**, peu fréquente, se traduit par une opacité dense, pseudotumorale, en général localisée dans les lobes supérieurs. Cette pneumonie organisée est proche des « pseudotumeurs inflammatoires ».

De ces trois formes radiologiques de pneumopathie organisée cryptogénique, c'est la première qui est la plus typique et qui fait de la pneumopathie organisée cryptogénique une entité à part entière.

L'anomalie la plus fréquente à l'exploration fonctionnelle est un trouble ventilatoire restrictif modéré (il n'y a pas de TVO notable chez les sujets non fumeurs). Le facteur de transfert du CO est abaissé, mais le KCO est souvent normal. La PaO₂ (pression artérielle d'oxygène dans le sang artériel) de repos et d'exercice est modérément abaissée.

Un syndrome inflammatoire net est habituel (en particulier dans la forme typique) : vitesse de sédimentation érythrocytaire et protéine C réactive sont élevées. La numération formule sanguine met en évidence une hyperleucocytose modérée avec

polynucléose. Il existe habituellement une hypercellularité au LBA, avec une augmentation du pourcentage des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (alvéolite mixte ou panachée).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des anomalies histopathologiques caractéristiques (bourgeons conjonctifs endoalvéolaires avec ou sans bronchiolite oblitérante) associées à un tableau radioclinique évocateur, et sur l'absence de cause définie. Des biopsies transbronchiques caractéristiques suffisent au diagnostic des formes typiques sur le plan radioclinique. Sinon, la biopsie par chirurgie vidéo assistée est nécessaire.

Une caractéristique de la forme typique de pneumopathie organisée cryptogénique est sa spectaculaire corticosensibilité. Les rechutes sont fréquentes lors de la diminution trop rapide des corticoïdes et de leur arrêt. La durée du traitement varie selon les cas. Il est parfois nécessaire de traiter pendant 1 an, voire davantage. Dans certains cas, 3 ou 4 mois suffisent. La corticosensibilité de la forme infiltrative diffuse est plus imprévisible. Le pronostic est excellent pour la forme typique, mais celui de la forme infiltrative diffuse est souvent moins bon. Des formes aiguës sévères peuvent nécessiter le recours à la ventilation assistée. Leur pronostic peut être péjoratif si la corticothérapie n'est pas instaurée rapidement.

BRONCHIOLITES AU COURS DE MALADIES OU SYNDROMES INDIVIDUALISÉS

Une atteinte bronchiolaire d'intensité variable est observée dans certaines maladies pulmonaires diffuses, qu'elles soient infectieuses (et notamment tuberculeuses), inflammatoires ou néoplasiques.

Une atteinte bronchiolaire avec lésions de pneumopathie organisée est présente au cours des alvéolites allergiques extrinsèques (pneumopathies d'hypersensibilité) et des pneumopathies chroniques idiopathiques à éosinophiles. Au cours de la fibrose interstitielle idiopathique, en particulier dans sa forme aiguë et dans la phase fibroproliférative du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la fibrose endoluminale des espaces aériens distaux joue probablement un rôle crucial. Une bronchiolite granulomateuse peut être observée au cours de la sarcoïdose et pourrait intervenir dans le développement du TVO observé chez certains patients. Dans la granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans (histiocytose X), l'atteinte bronchiolaire est prédominante.

Dans la pneumoconiose simple à poussières mixtes des mineurs de charbon, les lésions microscopiques correspondent à d'abondants dépôts coniotiques anthracosiques autour des bronchioles distendues. À un stade ultérieur, la fibrose peut détruire plus ou moins complètement la bronchiole.

CONCLUSION

L'expression clinique des bronchiolites oblitérantes correspond à deux tableaux principaux :

- TVO par bronchiolite constrictive (avec atteinte associée fréquente des gros tronc bronchiques) ;
- pneumopathie inflammatoire à type de pneumonie organisée, l'atteinte bronchiolaire n'étant que la composante mineure d'une pathologie endoluminale des espaces aériens distaux.

Jean-François Cordier : Professeur,

service de pneumologie, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, 28, rue du Doyen-Lépine, 69394 Lyon cedex 3, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JF Cordier. Bronchiolites oblitérantes avec ou sans pneumonie organisée.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0820, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Bayle JY, Nesme P, Béjui-Thivolet F, Loire R, Guérin JC, Cordier JF. Migratory organizing pneumonitis « primed » by radiation therapy. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 322-326

[2] Cordier JF, Loire R. Bronchiolites. In : Aubier M, Fournier M, Pariente R, eds. *Pneumologie*. Paris : Flammarion, 1996 : 857-882

[3] Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989 ; 96 : 999-1004

[4] Cordier JF, Loire R, Peyrol S. *Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* (BOOP). Originalité et limites d'une entité anatomoclinique. *Rev Mal Respir* 1991 ; 8 : 139-152

[5] Davison AG, Heard BE, McAllister WA, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983 ; 52 : 382-394

[6] Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 152-158

[7] Wright L, King TE. Cryptogenic organizing pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia): an update. *Clin Pulm Med* 1997 ; 4 : 152-158

BRONCHITES CHRONIQUES ET EMPHYSÈMES

A GUILLAMOT, F CHABOT, JM POLU

DÉFINITION

● Bronchites chroniques

Elles ont pour point commun, leur définition clinique : toux et expectoration, durant plus de 3 mois, pendant plus de 2 ans consécutifs, en l'absence de maladie bronchique spécifique (mucoviscidose, dilatation des bronches).

On distingue plusieurs formes cliniques, selon des critères cliniques et fonctionnels :

- **bronchite chronique simple**, qui se résume à une toux chronique, peu productive, sans retentissement fonctionnel ;
- **bronchite chronique mucopurulente**, qui associe toux et expectoration mucopurulente chroniques, sans retentissement fonctionnel ;
- **bronchite chronique obstructive**, qui est définie par une toux et une expectoration chroniques, compliquées d'un trouble ventilatoire obstructif, authentifié par une exploration fonctionnelle respiratoire.

Ces formes cliniques peuvent être isolées ; certains patients (15 %) évoluent progressivement du stade de bronchite chronique simple au stade de bronchite chronique obstructive, les trois tableaux correspondant alors aux stades évolutifs d'une même maladie.

La reconnaissance précoce de l'affection conditionne le pronostic et permet, par une prise en charge adéquate, d'éviter l'évolution vers les complications irréversibles.

● Emphysèmes

Ils répondent à une définition anatomopathologique : distension des espaces aériens distaux (au-delà de la bronchiole terminale) avec destruction des parois alvéolaires. Selon le siège de l'atteinte histologique, on distingue :

- **emphysème centrolobulaire** : les lésions atteignent la bronchiole respiratoire au sommet du lobule pulmonaire, et elles prédominent dans les parties supérieures des poumons ;
- **emphysème panlobulaire** : les lésions s'étendent à partir de la bronchiole respiratoire à l'ensemble du lobule pulmonaire, et elles prédominent aux bases.

Ces deux formes histologiques de la maladie ont des points communs cliniques ; leurs facteurs étiologiques et leur mode évolutif sont, en revanche, différents.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données épidémiologiques relatives aux bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) sont sous-estimées par rapport à la réalité, par défaut diagnostique.

La fréquence et la prévalence sont sous-évaluées, car les formes débutantes, d'installation insidieuse, peu invalidantes, banalisées, font rarement l'objet de doléances de la part des patients, et restent donc méconnues des médecins (un fumeur admet la toux chronique comme un fait banal, et non comme un symptôme). En Europe, la prévalence des BPCO varie de 20 à 40 % chez les fumeurs.

La mortalité est sous-estimée car d'autres pathologies concomitantes aux facteurs de risque communs (exemple : tabagisme), compliquant le même terrain, viennent souvent occulter, par des manifestations cliniques respiratoires, les conséquences propres de la maladie bronchique : insuffisance cardiaque, cancer. Les études épidémiologiques disponibles montrent que la surmortalité par BPCO apparaît claire chez les hommes de plus de 75 ans, et chez les femmes de plus de 55 ans. Les taux varient de 10 à 500/100 000 habitants, selon les pays.

La morbidité est beaucoup plus difficile à étudier, quantifier et comparer.

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

● Tabagisme

C'est la première étiologie des bronchites chroniques et des emphysèmes. Le risque augmente avec la précocité du tabagisme, la quantité fumée, la profondeur de l'inhalation. Le tabagisme passif est soupçonné d'effets délétères, non formellement démontrés pour l'instant.

● Pollution atmosphérique, domestique et professionnelle

Les polluants environnementaux les plus incriminés sont le dioxyde de soufre (SO₂) et d'azote (NO₂).

Les agents professionnels potentiellement en cause sont les poussières de mines de charbon,

végétaux (céréales), textiles, également les gaz et fumées industriels, l'amiante, les isocyanates. À noter, le cas particulier de la fumée de cadmium, agent causal potentiel d'un emphysème.

● Infections bronchiques dans l'enfance

Récidivantes ou graves (bronchiolites), elles peuvent entraîner des altérations histologiques et/ou fonctionnelles définitives, éventuellement à l'origine d'un tableau clinique de BPCO.

● Facteurs secondaires

- Ce sont :
- le terrain génétique ;
 - le tabagisme passif ;
 - l'énergie domestique (chauffage, cuisine au gaz).

● Formes congénitales

Certains emphysèmes sont secondaires à une cause génétique bien connue : il s'agit d'un déficit congénital en alpha-1-antitrypsine, antiprotéase d'origine hépatique, protégeant le parenchyme pulmonaire de l'agression des protéases. L'alpha-1-antitrypsine est inhibée par les oxydants endogènes (produits du métabolisme cellulaire au cours de l'inflammation), et exogènes (polluants, fumée de cigarette), dont l'agression aggrave donc encore l'emphysème des sujets déficitaires.

D'autres déficits congénitaux en antiprotéases ou antioxydants existent probablement, mais ils ne sont pas identifiés à l'heure actuelle.

TABLEAUX CLINIQUES

Les signes fonctionnels d'orientation sont la toux, plus ou moins productive, et la dyspnée.

Les caractéristiques propres de chaque groupe de maladies sont résumées dans le *tableau I*.

Tableau I. – Tableaux cliniques comparatifs des bronchites chroniques et emphysèmes.

	Bronchites chroniques	Emphysèmes
Signes fonctionnels	Toux chronique (bronchite chronique simple) +/- productive (bronchite chronique mucopurulente) Dyspnée tardive (bronchite chronique obstructive)	Toux absente dans l'emphysème pur Dyspnée d'effort isolée Bradypnée expiratoire à lèvres pincées
Signes physiques	Embonpoint Érythrose Hyperhémie conjonctivale Distension en « bonbonne » Râles bronchiques ronflants	Morphologie longiligne Amyotrophie Distension en « tonneau » Signe de Hoover Diminution du murmure vésiculaire Allongement du temps expiratoire

Les deux tableaux cliniques peuvent s'intriquer, dans les formes mixtes (bronchite chronique évoluée, compliquée de dégénérescence emphysémateuse secondaire).

DIAGNOSTIC POSITIF

- Il s'agit :
- de formuler un diagnostic, si possible dès les stades précoces ;
 - d'en établir les complications (obstruction bronchique chronique, cœur pulmonaire chronique, troubles nutritionnels...), pour établir un pronostic et préciser les conséquences thérapeutiques.

● Interrogatoire

Ce temps essentiel de l'examen permet de rechercher les facteurs de risques.

Facteurs de risque

- Tabagisme : âge de début, quantité cumulée, c'est-à-dire en poids de tabac (1 cigarette = 1g) ou en paquets-années (nombre de paquets par jour multiplié par le nombre d'années d'exposition), mode d'inhalation, tabagisme passif.
- Environnement domestique et professionnel.
- Infections récidivantes.
- Antécédents familiaux (emphysème congénital).
- Antécédents personnels respiratoires dans l'enfance (bronchiolite).

Signes fonctionnels

- **Caractéristiques de la toux et de l'expectoration**
Il s'agit de déterminer l'horaire, les circonstances déclenchantes et l'ancienneté.
La toux du bronchiteux chronique est typiquement **matinale**, plus ou moins productive d'une expectoration séromuqueuse en l'absence de surinfection (« toilette bronchique »). Chez la femme, l'expectoration est rarement extériorisée : la toux grasse a même valeur diagnostique.
Le symptôme, banalisé par le fumeur, doit être systématiquement recherché par l'interrogatoire d'un patient, qui s'en plaindra rarement spontanément : son existence **signe** le diagnostic de bronchite chronique et doit déterminer des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées.
- **Caractéristiques de la dyspnée**
Il s'agit de déterminer le mode d'installation, l'ancienneté et l'intensité au moyen d'échelles de dyspnée « étalonnées » en fonction d'efforts d'intensité croissante de la vie quotidienne (tableau II).

Tableau II. – Échelle de dyspnée.	
Effort déclenchant	Stade de dyspnée
Montée de deux étages	1
Montée d'un étage ou marche rapide, ou marche en côte	2
Marche à plat	3
Moindre effort	4
Repos	5

L'examen clinique, attentif, fournit souvent des indices objectifs d'intensité de la dyspnée, à confronter aux données d'interrogatoire (dyspnée au déshabillage, à la parole).

● Examen physique

Orienté par l'interrogatoire, l'examen physique recherche le reflet d'altérations mécaniques thoracopulmonaires, et l'expression clinique d'éventuelles complications cardiaques, nutritionnelles.

Aspect général

L'aspect général du patient, dénudé, renseigne d'emblée sur l'état nutritionnel (index de masse corporelle-poids/taille ², évolution récente du poids), et révèle, dans les cas sévères, l'existence de troubles de l'hématose (érythrose, cyanose, à rechercher au niveau des muqueuses).

Inspection statique

L'inspection statique du thorax au repos, de face et de profil, permet d'étudier sa morphologie, et de rechercher une distension.

Inspection dynamique

Pendant la ventilation de repos, elle précise le rythme respiratoire (bradypnée), les anomalies du cycle (allongement du temps expiratoire, expiration à lèvres pincées, asynchronisme thoracoabdominal, avec extrusion paradoxale de l'abdomen en expiration), les signes de distension (diminution paradoxale du diamètre basithoracique à l'inspiration = signe de Hoover ; diminution de la distance entre le cartilage thyroïde et le manubrium sternal, normalement de trois à quatre travers de doigt = signe de Campbell), enfin les signes de « lutte ventilatoire » par mise en jeu des muscles accessoires, cervicaux (pouls respiratoire), intercostaux, avec tirage sus-sternal, intercostal.

Auscultation pulmonaire

Elle confirme les anomalies du cycle (rapport inspiration/expiration) observées à l'inspection, et révèle une diminution du murmure vésiculaire dans l'emphysème (raréfaction parenchymateuse par destruction bronchiolaire et alvéolaire), des râles bronchiques ronflants, et parfois sibilants (à rechercher en ventilation forcée) dans les bronchites chroniques.

Examen extrathoracique

- Il est orienté :
- sur le **plan cardiovasculaire**, par la recherche de signes évocateurs d'un cœur pulmonaire chronique : tachycardie, assourdissement des bruits du cœur, galop droit, souffle d'insuffisance tricuspidiennne, signes indirects d'hypertension artérielle pulmonaire (édart et/ou dédoublement de B2), turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire, œdèmes des membres inférieurs. L'hépatalgie d'effort est un signe précoce précédant parfois les autres signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite ;
 - sur le **plan musculaire**, par la recherche d'une amyotrophie prédominant à l'étage thoracique ou généralisée.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

● Asthme vieilli

L'asthme vieilli, compliqué d'obstruction bronchique irréversible et de dyspnée chronique (« asthme à dyspnée continue »), a longtemps été intégré dans le cadre nosologique des BPCO, avec lesquelles il partage, à ce stade, plusieurs caractéristiques cliniques et fonctionnelles.
À ce stade évolutif, c'est l'interrogatoire qui révélera les éléments chronologiques, environnementaux et cliniques, permettant de formuler un diagnostic rétrospectif : début dans l'enfance, ou à l'âge de jeune adulte, notion d'allergie respiratoire, mode d'entrée dans la maladie par des accès de dyspnée paroxystique, plus ou moins réversible, avec facteurs déclenchants, tabagisme inconstant, etc.

● Mucoviscidose

Plus rarement, le diagnostic de mucoviscidose peut être évoqué dans ses formes atténuées, à début tardif, avec tableau respiratoire lentement évolutif. Les caractéristiques anamnestiques propres à ce diagnostic sont les notions d'infections respiratoires fréquentes, de suppuration bronchique chronique (bronchorrhée), de troubles digestifs (insuffisance pancréatique) ou métaboliques (diabète) associés.

ÉVOLUTION, COMPLICATIONS, PRONOSTIC

● Clinique

Bronchite chronique

Elle évolue naturellement par les stades successifs de bronchite chronique simple, puis mucopurulente, puis, dans 15-20 % des cas, obstructive, avec apparition à ce stade d'une dyspnée tendant à s'aggraver progressivement. La bronchite chronique obstructive s'accompagne souvent d'une dégénérescence emphysémateuse aggravant la dyspnée et la distension thoracique. L'installation, puis l'aggravation, d'un trouble ventilatoire obstructif fixé, conduit progressivement à l'insuffisance respiratoire chronique, définie par une hypoxémie chronique, conséquence directe de l'obstruction bronchique et des anomalies fonctionnelles qui la compliquent (altération du rapport ventilation/perfusion).

Emphysème pur

Il se traduit par une dyspnée précoce, conséquence des altérations mécaniques et fonctionnelles, souvent rapidement invalidante. Du fait de mécanismes compensateurs longtemps efficaces, l'hypoxémie, et donc l'insuffisance respiratoire chronique, sont tardives. Il n'est pas rare d'observer des gaz du sang encore normaux, au repos, chez des patients déjà grands invalides respiratoires du fait d'une dyspnée chronique intense.

Insuffisance respiratoire chronique

Au stade de l'insuffisance respiratoire chronique, l'évolution ultérieure de l'ensemble des BPCO est

Tableau III. – Diagnostic positif d’une exacerbation infectieuse (Société de Pneumologie de Langue Française).

Origine infectieuse	Critères diagnostiques
Très probable	Au moins un des trois critères d’Anthonisen + fièvre ou anomalie radiologique évocatrice de pneumopathie
Probable	Au moins un des trois critères et infection des voies aériennes supérieures ou les trois critères réunis
Possible	Un ou deux des trois critères

Tableau V. – Facteurs pronostiques.

Poursuite du tabagisme Troubles nutritionnels (amyotrophie, perte de poids) Déficit en alpha-1-antitrypsine Mauvaise compliance au traitement Pathologies associées (éthylisme, insuffisance cardiaque gauche, artériopathie oblitérante) Fréquence des infections parenchymateuses	VEMS < 1L : - peu réversible sous bêtamimétiques - chute annuelle > 50 mL (déclin physiologique : 25 à 30 mL/an, après 35 ans, chez le non-fumeur) TCO < 70 % du TCO théorique Hypoxémie Hypertension artérielle pulmonaire

VEMS : volume expiratoire maximal-seconde ; TCO : transfert de l’oxyde de carbone.

commune, marquée par les conséquences de l’hypoxémie chronique et des troubles ventilatoires mécaniques :

- polyglobulie ;
- hypertension artérielle pulmonaire secondaire à l’hypoxémie, puis insuffisance ventriculaire droite, tardive et de mauvais pronostic, dans l’emphysème pur ;
- hypercapnie, par hypoventilation alvéolaire (cf « Insuffisance respiratoire chronique »).

● Complications intercurrentes

L’histoire naturelle des BPCO peut être modifiée par la survenue de pathologies cardiorespiratoires intercurrentes :

- infections respiratoires (bronchiques ou parenchymateuses) dont la survenue est favorisée par l’altération des défenses immunitaires locales, secondaires à la bronchopathie chronique (troubles de l’épuration mucociliaire, déséquilibre des systèmes protéases/antiprotéases, oxydants/antioxydants) ;
- pneumothorax, surtout dans l’emphysème bulleux ;
- pathologies associées, liées aux mêmes facteurs de risque, notamment au tabac (insuffisance ventriculaire gauche).

Tous ces événements cliniques intercurrents déclenchent une exacerbation des manifestations cliniques habituelles (toux, dyspnée).

Exacerbations infectieuses

Elles sont, de loin, les plus fréquentes. Le diagnostic positif de l’origine infectieuse d’une exacerbation repose sur l’association de plusieurs critères cliniques, dont un ou plusieurs des trois critères d’Anthonisen : augmentation de la dyspnée, augmentation du volume quotidien d’expectoration, purulence de l’expectoration. Le degré de présomption d’infection dépend des critères présents (tableau III).

Insuffisance respiratoire aiguë

À l’extrême, une exacerbation des symptômes peut évoluer vers l’insuffisance respiratoire aiguë (IRA), avec menace du pronostic vital, véritable

urgence diagnostique (cf « Insuffisance respiratoire aiguë »). L’existence de signes de gravité permet d’appréhender précocement ce risque évolutif en adoptant sans délai les mesures adéquates (hospitalisation) (tableau IV).

● Facteurs pronostiques

Les facteurs cliniques et fonctionnels aggravant le pronostic spontané sont résumés dans le tableau V.

Dans l’emphysème, l’apparition d’un cœur pulmonaire chronique et l’installation d’une hypercapnie sont plus péjoratives que dans la bronchite chronique, du fait de la destruction parenchymateuse et vasculaire.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La place des différents examens complémentaires dans le diagnostic et le suivi des BPCO a fait l’objet de plusieurs consensus (Société de Pneumologie de Langue Française [SPLF], European Respiratory Society, American Thoracic Society).

● Imagerie

La radiographie thoracique est indispensable au stade du diagnostic initial. Elle oriente parfois vers le diagnostic positif de BPCO, mais surtout, elle permet d’écarter les diagnostics différentiels (dilatation des bronches dans la mucoviscidose), et de suspecter des pathologies associées (cancer bronchique, insuffisance cardiaque gauche) ou intercurrentes.

Tableau VI. – Signes radiologiques spécifiques.

Bronchite chronique	Emphysème
Syndrome bronchique (épaississement des parois réa-lisant des images en « rails », notamment aux bases)	Distension thoracique (aplatissement voire inversion de courbure des coupes diaphragmatiques, ouverture des angles costophréniques, augmentation de la hauteur thoracique avec visualisation d’au moins huit arcs antérieurs costaux en inspiration profonde, augmentation de l’espace rétrosternal sur le cliché de profil, etc)
Au stade évolué : hypertension artérielle pulmonaire	Raréfaction vasculaire Hyperclarté parenchymateuse diffuse

Tableau IV. – Critères de gravité d’une exacerbation (Société de Pneumologie de Langue Française).

Critères anamnestiques

Insuffisance respiratoire chronique oxygénodépendante
Pathologie associée (insuffisance cardiaque, alcoolisme, atteinte neurologique...)

Critères cliniques

Fièvre > 38,5 °C
Edèmes des membres inférieurs
FR > 25/min
FC > 110/min
Cyanose
Signes de lutte ventilatoire (mise en jeu des muscles ventilatoires accessoires : tirage)
Troubles de la vigilance, des fonctions supérieures

Critères fonctionnels

DEP < 100 L/min

FR : fréquence respiratoire ; FC : fréquence cardiaque ; DEP : débit expiratoire de pointe.

Le tableau VI résume les éléments d’orientation diagnostique fournis par la radiographie thoracique.

Au cours du suivi :

- en l’absence d’événement intercurrent, elle est **recommandée annuellement** pour dépister des complications, ou rechercher des pathologies associées, liées par les mêmes facteurs de risque (cancer bronchique chez le fumeur) ;

- en cas d’exacerbation, elle peut être utile au diagnostic étiologique : confirmation d’un pneumothorax, diagnostic d’une pneumopathie infectieuse. **En cas d’infection bronchique banale, la radiographie pulmonaire ne doit être faite qu’en l’absence d’amélioration clinique, après 48 heures de traitement approprié.**

Les autres examens d’imagerie (scanner, scintigraphie, imagerie par résonance magnétique [IRM]) ont des indications bien codifiées, relevant de la compétence du pneumologue.

Ils sont exceptionnellement indiqués au stade du diagnostic initial (scanner en cas de suspicion de bronchectasies et/ou mucoviscidose), deviennent nécessaires dans certaines complications (scintigraphie de ventilation-perfusion, ou angioscanner si suspicion de maladie thromboembolique, scanner si suspicion de cancer), et s’avèrent indispensables à certaines décisions thérapeutiques (bilan préopératoire d’une chirurgie d’emphysème, d’une transplantation pulmonaire).

● Examens fonctionnels

Ils sont réalisés après avis du spécialiste qui les choisit et les interprète en fonction du tableau clinique.

Tableau VII. – Résultats des principaux tests fonctionnels utilisés dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

Technique	Paramètres mesurés	Perturbations dans les BPCO
Spirographie : courbe débit/volume	Mesures des débits instantanés expiratoires en fonction des volumes pulmonaires au cours d'un cycle expiratoire forcé	Baisse des débits expiratoires Baisse du VEMS et des débits médians (DEM75, 50, 25) Capacité vitale normale (CV)
Pléthysmographie	Mesure des volumes et capacités intrathoraciques mobilisables et non mobilisables Apporte, en plus des volumes obtenus par spirométrie, les mesures suivantes : - VR - CPT - CRF	Augmentation des volumes gazeux intrathoraciques en cas de distension : VR, CPT, CRF
Transfert de CO en apnée	Capacité de diffusion du CO rapportée au volume alvéolaire = coefficient de transfert du CO	Baisse du coefficient dans l'emphysème

VR : volume résiduel ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle, VEMS : volume expiratoire maximal-seconde.

Avant cette étape, le médecin généraliste dispose de la mesure de débit expiratoire de pointe (DEP), bon moyen simple, ambulatoire et reproductible de dépistage d'un trouble ventilatoire obstructif. Cette mesure doit faire systématiquement partie de l'examen clinique du patient fumeur, a fortiori symptomatique.

- Les examens fonctionnels « de base » permettent :
- de quantifier un syndrome obstructif, défini par une diminution du volume expiratoire maximal-seconde (VEMS), des débits expiratoires médians et du rapport de Tiffeneau (VEMS/CV), en deçà de 75 % ;
 - d'en étudier la réversibilité (courbe débit/volume, avant et après bronchodilatation), pour orienter le choix du traitement ;
 - d'authentifier une distension thoracique suspectée dès l'étape de l'examen clinique par la mise en évidence d'une rétention gazeuse intrathoracique : augmentation du volume résiduel (et de la capacité pulmonaire totale en cas d'emphysème) ;
 - de mettre en évidence un trouble de la diffusion (trouble de transfert du CO en apnée) en faveur d'un emphysème ;
 - d'établir le diagnostic d'insuffisance respiratoire chronique aux stades tardifs par la mesure des gaz du sang artériel ;
 - de révéler une pathologie respiratoire du sommeil (oxymétrie nocturne de pouls).

Ces examens sont donc utiles au diagnostic positif, au diagnostic des complications, au suivi évolutif et au pronostic.

Le tableau VII résume les principales techniques de base et les renseignements qu'elles fournissent.

Indication des examens fonctionnels

Dépistage

Tout fumeur (plus de 20 paquets-années) de plus de 55 ans doit bénéficier d'un examen clinique et d'une mesure du DEP, au moins tous les 6 mois, avec indication d'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) si le DEP est inférieur à 80 % de la valeur théorique, ou si la diminution annuelle du DEP dépasse 10 % ou 50 L/min (SPLF).

Au stade du diagnostic initial

Une toux chronique, isolée, sans dyspnée, pourtant dûment recherchée à l'interrogatoire, ne justifie pas une EFR d'emblée, sauf en cas de diagnostic différentiel avec un asthme.

Lorsqu'elle persiste au-delà de 3 mois, malgré l'éviction des facteurs étiologiques, une EFR devient

licite : certains patients, non dyspnéiques, ont en effet déjà un trouble obstructif significatif à surveiller, voire à traiter dans certains cas.

Une dyspnée chronique justifie une consultation spécialisée et la réalisation d'une EFR diagnostique dont dépendra le choix thérapeutique. Le spécialiste pratiquera au moins une spirométrie, éventuellement une pléthysmographie en cas de suspicion d'emphysème.

Au cours du suivi

À partir du stade de dyspnée chronique, en l'absence d'insuffisance respiratoire chronique associée, chez un patient en état stable, un bilan fonctionnel annuel suffit à confirmer la stabilité ou, à défaut, à réadapter le traitement de fond.

En cas d'exacerbation, le bilan fonctionnel n'est pas indiqué à la phase aiguë. À distance, 4 à 6 semaines après stabilisation de l'état clinique, il est en revanche nécessaire de comparer les paramètres fonctionnels aux valeurs de base pour préciser d'éventuelles séquelles et ajuster le traitement.

Au stade de syndrome obstructif sévère (VEMS < 50 % de la valeur générique), une gazométrie artérielle à la recherche d'une hypoxémie chronique est indiquée avec une fréquence annuelle : elle détermine l'échéance de l'oxygénothérapie.

Traitement (état stable)

Il n'existe pas de traitement véritablement curatif au stade de syndrome obstructif constitué. Seule la suppression des facteurs étiologiques, et notamment l'arrêt du tabac, peut entraîner la rétrocession des symptômes cliniques et des lésions bronchopulmonaires au stade débutant. C'est dire l'importance des mesures préventives et du diagnostic précoce.

Aux stades évolutifs ultérieurs, le traitement médical symptomatique, associé à la suppression des facteurs favorisants, permettra, au mieux, la rétrocession partielle des symptômes, la stabilisation des lésions anatomiques et des altérations fonctionnelles (longtemps au moins partiellement réversibles), à défaut le ralentissement de l'aggravation progressive « spontanée » de la maladie.

Dans le cas des emphysèmes, l'échec du traitement médical peut faire discuter différents traitements chirurgicaux dont les indications restent pour l'instant limitées par plusieurs contre-indications.

Prévention

L'éducation du public, et en particulier des jeunes, sur les maladies liées au tabac doit s'intensifier et s'axer au moins autant sur les BPCO qu'elle l'est actuellement sur le cancer bronchique.

La lutte contre la pollution domestique implique le rappel des règles de sécurité (contrôle du chauffage), d'hygiène (entretien, aération), et l'enseignement des méfaits insidieux du tabagisme passif, dont le rôle est volontiers négligé ou minimisé, par souci égoïste de confort.

À plus grande échelle, la lutte contre la pollution urbaine et industrielle devrait s'intensifier, suite à une meilleure prise de conscience de ses effets néfastes sur la santé des populations, et l'adaptation de moyens de lutte, notamment législatifs.

Le risque professionnel doit être pris en compte : les patients à risque de BPCO, a fortiori les malades, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une orientation professionnelle adaptée. La BPCO est reconnue comme maladie professionnelle chez les mineurs de charbon (cf tableau des maladies professionnelles n° 91) et de fer (cf tableau des maladies professionnelles n° 94).

Chez l'enfant, le traitement précoce des infections récidivantes pourrait diminuer le risque de survenue de bronchite chronique à long terme.

Au stade de BPCO confirmée, les vaccinations antigrippales, antipneumococciques permettent de réduire le risque de survenue d'exacerbation infectieuse, facteur aggravant la morbidité.

L'intérêt des immunomodulateurs reste discuté.

Traitement symptomatique

Lorsque les complications cliniques s'installent, quel que soit le stade évolutif de la maladie, il reste primordial d'obtenir la suppression des facteurs étiologiques et l'arrêt du tabac. Différentes méthodes d'aide au sevrage tabagique sont proposées dans le cadre des centres de consultation antitabac, installés dans de nombreux établissements de soins.

Traitements médicamenteux

Ils comprennent les bronchodilatateurs (bêta-2-mimétiques, atropiniques, xanthines), les anti-inflammatoires (stéroïdiens) et les mucomodificateurs.

Bronchodilatateurs

Bêtamimétiques

Bronchodilatateurs puissants, ils peuvent être prescrits au long cours, même en cas de test de

Tableau VIII. – Principaux bêtamimétiques inhalés disponibles.						
DCI	DC	Système d’inhalation	Délai action	Durée action heures	Posologie	Prix ⁽¹⁾ (F)
Fénotérol	Berotec®	Aérosol-doseur 100 µg/bouffée 200 µg/bouffée	qqs min	6	800 à 2 400 µg/j en trois à quatre prises	0,17 0,18
Pirbutérol	Maxair®	Autohaler 200 µg/dose	5 à 10 min	5	1 200 à 1 600 µg/j en trois à quatre prises	0,42
Salbutamol	Spréor®	Aérosol-doseur 100 µg/bouffée	qqs min	3 à 5	400 à 1 200 µg/j en trois à quatre prises	0,15
	Ventoline®	Aérosol-doseur 100 µg/bouffée Solution pour nébulisation 50 mg/10 ml	qqs min	3 à 5	400 à 1200 µg/j en trois à quatre prises	0,19 usage hospitalier
	Ventodisks®	Inhalateur de poudre 200 µg/dose	qqs min	3 à 5	800 à 2 400 µg/j en trois à quatre prises	0,73
	Airomir®	Aérosol-doseur sans cfc 100 µg/bouffée	qqs min	4 à 6		0,17
Terbutaline	Bricanyl®	Aérosol-doseur 250 µg/bouffée	qqs min	6	1 000 à 3 000 µg/j en trois à quatre prises	0,15
		Solution pour nébulisation 5 mg/2 ml			1 dose 4 à 6 fois/j nébulisateur à gaz comprimé	usage hospitalier
		Turbuhaler 500 µg/dose			1 500 à 2 000 µg/j en trois à quatre prises	0,47
Formotérol	Foradil®	Inhalateur de poudre 12 µg/gélule à inhaler	1 à 3 min	12	1 à 2 gélules en 2 prises	3,76 à 4,13
Salmétérol	Serevent®	Aérosol-doseur 25 µg/bouffée Poudre pour inhalation 50 µg/dose	15 min	12	2 à 4 bouffées en 2 prises	1,79
					1 à 2 doses 2 fois/j	3,59 à 3,76

(1) Prix de la dose unitaire (bouffée ou gélule), d’après le Vidal 1997.

Tableau IX. – Principaux atropiniques inhalés disponibles.						
DCI	DC	Système d’inhalation	Délai action	Durée action en heures	Posologie	Prix ⁽¹⁾ (F)
Ipratropium bromure	Atrovent®	Aérosol-doseur 20 µg/bouffée Inhalateur de poudre 40 µg/gélule à inhaler Solution pour nébulisation 0,5 mg/2 mL	3 min	4-6	60 à 160 µg/j en trois à quatre prises 1 à 2 gélules 3 à 4 fois/j 1 dose 3 fois/j ; nébulisateur à gaz comprimé ou ultrasonique	0,19 1,19 usage hospitalier
Oxytropium bromure	Tersigat®	Aérosol-doseur 100 µg/bouffée	Quelques minutes	6-10	400 à 600 µg/j en deux à trois prises	0,26

(1) Prix de la dose unitaire (bouffée ou gélule), d’après le Vidal 1997.

bronchodilatation négatif chez un malade donné. La bronchoréversibilité, dont le test de bronchodilatation ne représente qu’un instantané, est, en effet, variable dans le temps et chez un même malade. Différentes molécules, d’action immédiate ou prolongée, sont actuellement disponibles sur le marché (tableau VIII).

La **voie d’administration de choix est la voie inhalée** qui obtient les bénéfices thérapeutiques optimaux, au prix d’effets secondaires réduits, sous condition d’une bonne maîtrise de la technique d’inhalation. Plusieurs dispositifs sont disponibles : l’aérosol-doseur (spray) nécessite une bonne coordination « main-bouche », à la différence des chambres d’inhalation, des dispositifs autodéclenchés (Autohaler®) et des inhalateurs de poudre (Diskhaler®, Spinhaler®, Turbuhaler®). La maîtrise de

la technique d’inhalation est essentielle et doit être contrôlée à chaque consultation, a fortiori en cas d’efficacité insuffisante.

Atropiniques

D’action moins rapide que les bêtamimétiques, ils s’avèrent cependant plus efficaces sur l’obstruction bronchique proximale caractérisant les BPCO, et représentent la classe pharmacologique de choix et de première intention. Les molécules actuellement disponibles sont délivrées exclusivement en aérosol-doseur (tableau IX). Ils peuvent être utilisés au long cours, seuls ou en association avec les bêtamimétiques (synergie). Deux associations « préfabriquées » sont actuellement disponibles (tableau X).

Xanthines

Leur indication dans les BPCO se justifie par leur effet bronchodilatateur, mais aussi par leur propriété d’augmenter la contractilité du diaphragme et la clairance mucociliaire, et de stimuler les muscles respiratoires. Elles sont disponibles par voie orale ; les formes galéniques, à libération prolongée, sont les mieux adaptées au traitement bronchodilatateur d’entretien (tableau XI). Leur utilisation est parfois délicate en raison de leur marge thérapeutique étroite, et de nombreuses interactions médicamenteuses (cimétidine, macrolides, allopurinol, antiépileptiques, quinolones...).

■ **Anti-inflammatoires stéroïdiens**

Leur activité anti-inflammatoire prépondérante sur l’inflammation à éosinophiles ne semble pas

Tableau X. – Associations bêtamimétiques-atropiniques.

DCI	DC	Système d'inhalation	Délai action	Durée action en heures	Posologie	Prix ⁽¹⁾ (F)
Fénotérol + ipratropium bromure	Bronchodual®	Aérosol-doseur 50 µg/20 µg par bouffée Inhalateur de poudre 100 µg/40 µg/gélule à inhaler	Quelques minutes	5-6	2 bouffées 4 à 6 fois /j 1 gélule 2 à 4 fois/j	0,31 1,51
Salbutamol + ipratropium bromure	Combivent®	Aérosol-doseur 100 µg/20 µg par bouffée			2 bouffées 4 fois par jour	0,30

⁽¹⁾ Prix dose unitaire (bouffée ou gélule à inhaler), d'après le Vidal 1997.

Tableau XI. – Xanthines.

DCI	DC	Formes galéniques	Demi-vie plas-matique ⁽¹⁾	Nombre de prises par jour	Prix ⁽²⁾ (F)
Aminophylline	Planphylline®	Cp 300 mg	6-8	2	0,53
Bamifylline	Trentadil®	Cp 300 mg	17,5	2	0,89
Théophylline	Dilatrane LP®	Gél 50, 100, 200, 300 mg	6-8	1 ou 2	0,38-0,69
	Euphylline LA®	Gél 50, 100, 200, 300, 400 mg		1 ou 2	0,44-0,81
	Théolair LP®	Cp 100, 175 mg	3-8	2	0,37-0,57
	Théostat LP®	Cp 100, 200, 300 mg	6-8	1 ou 2	0,47-0,78
	Xanthium®	Gél 200, 300, 400 mg		1 ou 2	0,49-0,79

⁽¹⁾ Moyenne en heures ; ⁽²⁾ prix dose unitaire (comprimé ou gélule), d'après le Vidal 1997.
Gél : gélule ; Cp : comprimé.

adaptée au type d'inflammation (neutrophile) habituellement rencontré dans les bronchites chroniques, à la différence de l'asthme où leur place parmi les traitements au long cours de première intention n'est plus contestée. Leur utilisation au long cours dans les BPCO n'est donc pas validée. De même, ils n'ont pas d'indication au long cours dans l'emphysème.

Cependant, certains patients atteints de BPCO s'améliorent sous corticothérapie. Les études rapportant ces cas évoquent la possibilité de formes « mixtes » avec composante asthmatique (Chanez 1997). Il est donc licite de discuter dans certains cas une corticothérapie après échec des bronchodilatateurs de première intention : la décision de traiter au long cours ne doit être prise qu'à l'appui d'un test thérapeutique, établissant leur efficacité clinique et fonctionnelle (EFR avant et après 15 jours de traitement oral à 1-1,5 mg/kg/j d'équivalent prednisone).

Enfin, ils peuvent être utilisés ponctuellement (cure courte inférieure à 7 jours par voie inhalée ou orale) pour réduire rapidement l'inflammation bronchique, au cours des poussées d'exacerbation, a fortiori s'il existe des signes de gravité menaçant d'évoluer vers l'insuffisance respiratoire aiguë.

Mucomodificateurs oraux

On distingue trois groupes pharmacologiques (N-acétylcystéines, carbocystéines, ambroxol) selon leurs effets sur les propriétés rhéologiques du mucus. En l'absence d'étude démontrant l'intérêt de leur usage au long cours, ils devraient être réservés au traitement symptomatique des exacerbations.

Traitements non médicamenteux

Kinésithérapie

Elle occupe une **place essentielle** dans la prise en charge au long cours par ses effets thérapeutiques (désencombrement bronchique, ventilation dirigée,

réentraînement à l'effort) et éducatifs (suivi régulier par un kinésithérapeute, contrôle de la technique de prise des sprays).

Le désencombrement bronchique est assuré par la toux dirigée (réalisée en position assise, à haut volume pulmonaire, en expiration profonde, glotte ouverte, avec accélération du flux expiratoire).

La ventilation dirigée rétablit, par la mise en jeu des muscles abdominaux, une bonne cinétique diaphragmatique et optimise la mécanique ventilatoire.

Le réentraînement à l'effort permet le maintien d'une activité physique quotidienne, et donc d'une autonomie au moins partielle, et prévient la sédentarité et ses conséquences psychologiques (dépression).

Règles hygiénodietétiques

Le contrôle de l'environnement domestique et l'éviction du tabagisme passif restent essentiels.

La surcharge pondérale, conséquence quasi inéluctable de la perte de l'activité physique et parfois de l'arrêt du tabac, doit être évitée, à défaut corrigée par des mesures diététiques appropriées.

Enfin, le souci de prévention des infections doit être constant (éradication des foyers infectieux oto-rhino-laryngologiques [ORL] et dentaires, vaccinations, immunostimulants).

Les cures thermales améliorent parfois la maîtrise de l'inflammation muqueuse et des foyers infectieux ORL, dans un climat favorable, à la fois sur le plan géographique (chaleur, hygrométrie), et sur le plan social (prise en charge multidisciplinaire, éducation, aide au sevrage tabagique, diététique).

Moyens chirurgicaux

L'emphysème grave, évolué au stade d'insuffisance respiratoire chronique, relève, dans certains cas, de traitements chirurgicaux (bullectomie, chirurgie de réduction, transplantation

pulmonaire), dont les indications doivent être discutées, après échec des traitements médicaux bien conduits, avant le stade de cachexie majeure et de complications cardiaques graves, contre-indications habituelles de ce type de chirurgie.

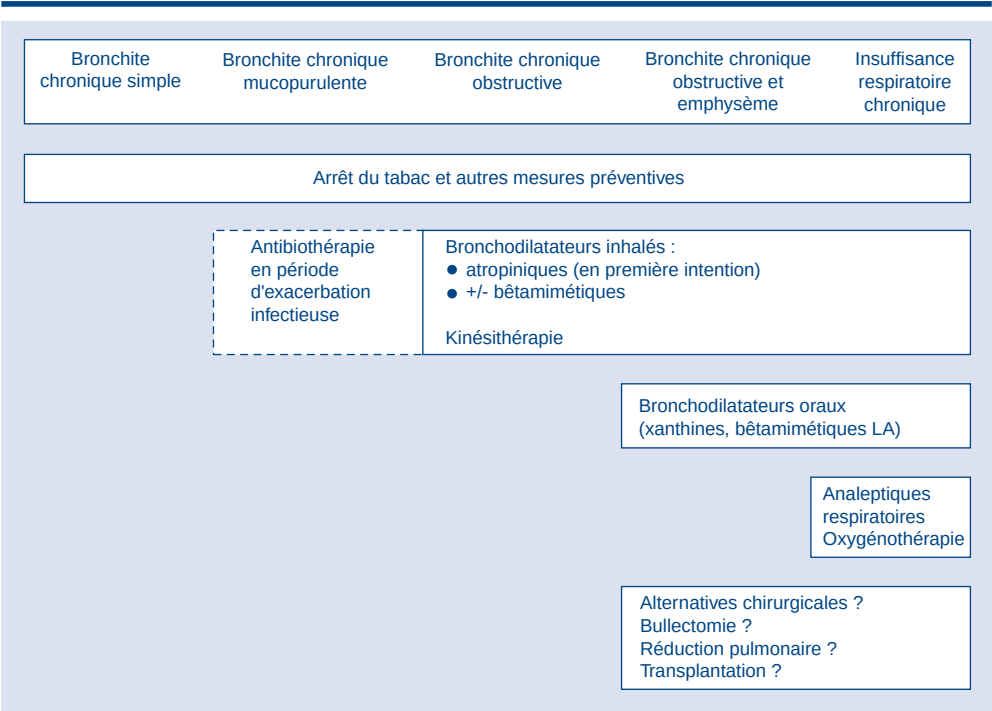
Indications (fig 1)

Les mesures thérapeutiques préventives, l'éviction du tabac doivent être une préoccupation permanente du médecin et de l'entourage du patient dès les premiers signes cliniques, et tout au long de l'évolution.

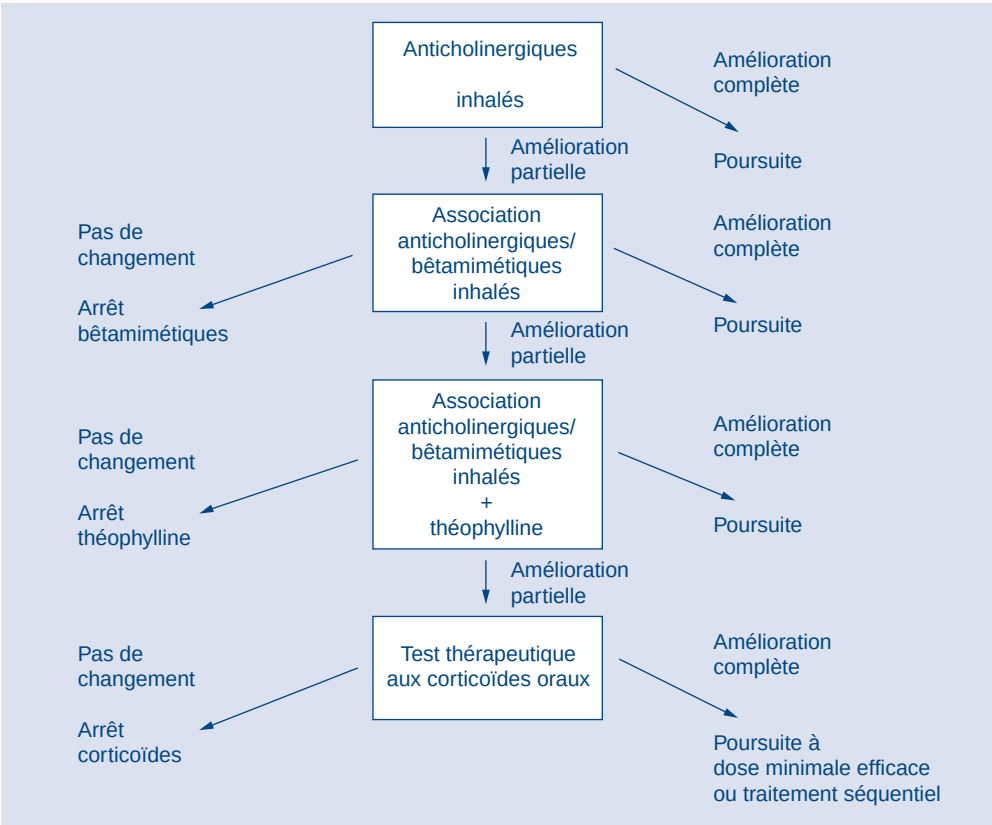
Au stade de bronchite chronique simple ou mucopurulente, en l'absence de trouble ventilatoire lors des explorations fonctionnelles, seules les mesures préventives restent indiquées. L'arrêt du tabac est essentiel. Il n'y a pas lieu de prescrire d'emblée un traitement médicamenteux au long cours.

Dès l'apparition d'un syndrome obstructif, même en l'absence de dyspnée majeure, le traitement bronchodilatateur au long cours est recommandé, préférentiellement par voie inhalée. Le choix de la classe pharmacologique peut être orienté par un test de bronchomotricité (spirométrie avant et après inhalation de bronchodilatateur : l'effet est jugé positif si le VEMS augmente d'au moins 20 % de sa valeur de base). À défaut, on choisit en première intention les atropiniques, plus efficaces sur l'obstruction bronchique proximale. En cas de résultats insuffisants, le choix de seconde intention se porte sur les associations bêtamimétiques/atropiniques (fig 2).

Les bêtamimétiques de longue durée d'action (salmétérol, fénotérol) sont réservés aux syndromes obstructifs sévères (VEMS < 50 % des normes) mais réversibles, après échec des mesures thérapeutiques précédentes.



1 Place des différents traitements en fonction des caractéristiques cliniques et fonctionnelles. LA : longue action.



2 Stratégie thérapeutique dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) (d'après Ferguson et Cherniak).

Les autres bronchodilatateurs sont indiqués lorsque le traitement inhalé, prescrit à doses suffisantes et bien conduit (bonne maîtrise de la technique d'inhalation), ne permet pas le contrôle des symptômes. On dispose des bêtamimétiques par voie orale et des xanthines. L'utilisation des premiers est en général limitée par leurs effets secondaires se manifestant souvent avant le bénéfice clinique et

limitant donc largement les indications. Le salbutamol en comprimé vient d'être retiré du marché dans cette indication. En revanche, les xanthines apportent, en plus de leur effet bronchodilatateur, des effets annexes qui contribuent souvent à l'amélioration clinique (cf supra), au prix d'un maniement parfois délicat qu'il convient de surveiller étroitement (théophyllinémie),

au moins à l'initiation du traitement ou en cours de modifications thérapeutiques (interactions médicamenteuses).

La kinésithérapie est proposée au long cours dans les formes sécrétantes (toux dirigée) pour désencombrer quotidiennement les bronches. Elle devient nécessaire dès qu'apparaissent des troubles cliniques de la mécanique ventilatoire, a fortiori dans les syndromes obstructifs fixés. Après un apprentissage initial guidé par le kinésithérapeute, le patient en état stable devient, dans la plupart des cas, capable de faire sa ventilation dirigée seul.

Au stade d'insuffisance respiratoire chronique, on discute l'intérêt des analeptiques respiratoires, permettant chez certains patients de retarder l'échéance de l'oxygénothérapie de longue durée.

● « Conduites » à éviter

■ Brûler les étapes et prescrire d'emblée les traitements « complexes », onéreux (bêtamimétiques d'action retard), voire à risque (xanthines), en négligeant les mesures simples, et notamment l'éviction des facteurs favorisants (tabac et expositions professionnelles).

■ Modifier les traitements sans vérifier la qualité de l'observance (prise régulière et surtout technique d'inhalation correcte).

■ Débuter une corticothérapie au long cours en première intention sans preuve thérapeutique.

■ Prolonger les prescriptions de fluidifiants au-delà des périodes d'exacerbation, où ils sont éventuellement justifiés.

■ Prescrire une oxygénothérapie séquentielle en l'absence d'insuffisance respiratoire grave démontrée.

TRAITEMENT DES EXACERBATIONS

En l'absence des signes de gravité, le traitement des exacerbations peut être prescrit à domicile pour une période de 48 heures au terme de laquelle une réévaluation jugera l'efficacité du traitement et l'adaptera en fonction des résultats cliniques. L'absence d'amélioration au moins partielle dans ce délai doit conduire à l'hospitalisation. L'objectif de la prise en charge de l'exacerbation est le retour à l'état basal antérieur qui doit être vérifié au terme du traitement.

- Le traitement vise à :
- traiter le(s) facteur(s) déclenchant(s) ;
 - réduire l'obstruction bronchique.

● Traitement de la cause

Exacerbation infectieuse

L'indication de l'antibiothérapie repose sur la force de présomption de l'origine infectieuse d'une exacerbation et sur le terrain (stade évolutif de la BPCO) (tableau XII).

Le choix de première intention se porte sur l'une des classes suivantes : **aminopénicillines, céphalosporines orales de première génération, macrolides**, et familles apparentées, et, éventuellement, association aminopénicillines-inhibiteurs de bêtalactamases, ou céphalosporines orales de deuxième ou troisième génération en cas d'infections fréquentes ou de notion d'infection à *Haemophilus*, sécréteurs de bêtalactamases.

Tableau XII. – Indication de l’antibiothérapie dans les exacerbations infectieuses (Société de Pneumologie de Langue Française).

Origine infectieuse	Terrain		
	Bronchite chronique simple	Bronchite chronique obstructive	Bronchite chronique obstructive et insuffisance respiratoire chronique
Très probable	R	R	R
Probable	D	R	R
Possible	NR	D	R

R : antibiothérapie recommandée ; NR : antibiothérapie non recommandée ; D : antibiothérapie discutée.

Il s’agit toujours d’une **monothérapie** en première intention, prescrite pour une durée moyenne de 7 à 10 jours.

Exacerbation non infectieuse

Le traitement sera spécifique au(x) facteur(s) déclenchant(s).

Traitement de l’obstruction bronchique

Les **bronchodilatateurs par voie inhalée** utilisés dans le traitement de fond sont maintenus mais **majorés** aux posologies quotidiennes maximales pendant la durée de l’exacerbation. On peut leur associer une corticothérapie orale de courte durée (0,5 à 1 mg/kg/j pendant 14 jours au maximum).

La kinésithérapie est justifiée en cas d’encombrement bronchique à raison d’une séance quotidienne pendant la durée de l’exacerbation.

Autres mesures

Mucomodificateurs

Seule la N-acétylcystéine en aérosol facilite le drainage des sécrétions visqueuses, mais son utilisation, en phase aiguë, est souvent limitée par son effet bronchoconstricteur potentiel.

Oxygénothérapie

En l’absence de signe de gravité (cyanose), elle n’est pas indiquée. Chez un patient sous oxygénothérapie au long cours, le traitement est maintenu selon les modalités habituelles. Il ne doit en aucun cas être modifié sans étude préalable de l’hématose.

Almitrine

L’almitrine n’a pas d’indication dans les exacerbations de BPCO. Le traitement au long cours peut être maintenu pendant la durée du traitement de l’exacerbation.

Erreurs à éviter

Tous les médicaments susceptibles d’entraîner une hypoventilation alvéolaire par dépression des centres respiratoires sont contre-indiqués, car ils peuvent précipiter l’apparition d’une insuffisance respiratoire aiguë grave avec encéphalopathie respiratoire : sédatifs, hypnotiques.

Les antitussifs majorent la stase et l’encombrement bronchique, et sont donc inappropriés, voire dangereux.

Anne Guillaumot : Ancien chef de clinique-assistant, pneumologue attaché.
François Chabot : Médecin des Hôpitaux.
Jean-Marie Polu : Professeur à la Faculté, médecin des Hôpitaux, chef de service.
Service des maladies respiratoires et réanimation respiratoire, CHU Nancy-Brabois, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-les-Nancy, France.
Toute référence à cet article doit porter la mention : A Guillaumot, F Chabot et JM Polu. Bronchites chroniques et emphysèmes. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0670, 1998, 8 p

RÉFÉRENCES

[1] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 196-204

[2] Brune J. Emphysème bulleux. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-021-A-20, 1989 : 1-6

[3] Brune J, Mornex JF. Emphysème pulmonaire. In : Godard P, Bousquet J, Michel FB eds. Maladies respiratoires. Paris : Masson, 1993 : 534-539

[4] Chanez P, Vignola AM, O’Shaughnessy T et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1529-1534

[5] Cremoux (de) H, Defouilloy C, Bignon J. Emphysème pulmonaire. Grands syndromes anatomocliniques. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-024-A-10, 1994 : 1-14

[6] Defouilloy C, Bignon J. Bronchite chronique. In : Godard P, Bousquet J, Michel FB eds. Maladies respiratoires. Paris : Masson, 1993 : 521-529

[7] Ferguson GT, Cherniak RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1017-1022

[8] Maitre B, Similowski T, Derenne JP. Bronchopneumopathies. In : Aubier M, Fournier M, Pariente R eds. Pneumologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996 : 589-608

[9] Recommandations pour la prise en charge des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Respir* 1997 ; 14 (suppl 2) : 2S1-2S91

[10] Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : S77-S120

[11] Touaty E, Fournier M, Viau F, Pariente R. Bronchite chronique. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-011-F-10, 1980

CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS : BILAN DIAGNOSTIQUE ET TRAITEMENT

A. BIZIEUX-THAMINY, J. HUREAUX, T. URBAN

Le tabagisme est présent dans plus de 90 % des cancers bronchiques. Le cancer bronchique primitif est un problème majeur de santé publique, dont le pronostic reste sombre avec une survie à 5 ans, tous stades confondus, de l'ordre de 12 %. Le diagnostic doit être évoqué devant des symptômes respiratoires peu spécifiques, chez un patient le plus souvent tabagique. Le diagnostic repose avant tout sur l'imagerie thoracique et la fibroscopie bronchique qui permet le plus souvent de déterminer le type histologique de la tumeur. On distingue schématiquement les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (90 %) des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) (10 %), ces deux groupes ayant des caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques différentes. Le traitement curatif des cancers bronchiques est la chirurgie, chaque fois qu'elle est possible. Le traitement des stades plus avancés de CBNPC et de la quasi-totalité des CPC repose sur une chimiothérapie à base de sels de platine et sur la radiothérapie avec des résultats décevants. Les nouvelles thérapeutiques ciblées sont en cours d'évaluation.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Cancer bronchique primitif ; Tabac ; Bilan d'extension ; Cancer bronchique non à petites cellules ; Cancer bronchique à petites cellules ; Chirurgie thoracique ; Chimiothérapie ; Radiothérapie

INTRODUCTION

Le cancer bronchique primitif (CBP) est le cancer masculin le plus fréquent dans le monde et représente la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Depuis 11 ans, son incidence continue d'augmenter de 3 % par an, en particulier chez la femme, suivant en cela l'évolution de l'épidémie tabagique. Ainsi, aux États-Unis, c'est depuis 1985 la première cause de mortalité par cancer chez la femme, devant le cancer du sein. En France, le nombre de nouveaux cas est estimé à 25 000 par an ; l'incidence est proche de la prévalence témoignant du mauvais pronostic de ce cancer. Le sex-ratio et l'âge médian de survenue baissent régulièrement et le nombre croissant de CBP chez la femme fait craindre la même évolution qu'outre-Atlantique. La proportion de CBP chez les moins de 40 ans est actuellement en augmentation (Tableau 1).

Le principal facteur étiologique du CBP est le tabac, incriminé dans plus de 90 % des cas. Le risque augmente avec la dose mais surtout avec la durée d'exposition. D'autres facteurs environnementaux sont reconnus, agissant souvent comme facteurs synergiques avec le tabac. C'est le cas par exemple de l'amiante, du radon, du nickel, des chromes, de l'arsenic et des chlorométhyléthers. Des études récentes semblent montrer que 10 % des CBP auraient une connotation professionnelle, témoignant de la sous-déclaration de ce facteur de risque professionnel.

Un CBP résulte d'une succession d'événements génétiques étalés sur des dizaines d'années, sous l'effet des carcinogènes du tabac. Il existe schématiquement un déséquilibre entre l'activation excessive des oncogènes comme K-ras ou les récepteurs à activité tyrosine kinase des facteurs de croissance et l'inactivation d'anti-oncogènes comme le gène p53 ou la dérégulation des propriétés apoptotiques.

Sur un plan histologique, on distingue en pratique clinique les cancers non à petites cellules CBNPC (cancers épidermoïdes, adénocarcinomes, cancers à grandes cellules indifférenciées) et les cancers à petites cellules (CPC). Ces cancers ont des modes de présentation variés, sans concordance stricte avec leur type histologique.

Les progrès en terme de traitement restent très modestes puisque la survie à 5 ans tous types histologiques et tous stades confondus est de l'ordre de 12 %,

Tableau 1. – Données épidémiologiques

25 000 nouveaux cas par an en France
13 % des cancers aux États-Unis
29 % de la mortalité par cancer aux États-Unis
Survie à 5 ans < 10 %
Tabagisme dans 90 % des cas
Tabagisme : risque relatif = 2 à 30
Tabagisme passif : risque relatif = 1,35
Amiante : risque relatif = 4,4

alors que l'amélioration de la qualité de vie semble réelle. L'éradication du tabac, si elle était possible, resterait, notamment à titre préventif primaire, le traitement de loin le plus efficace.

L'écueil principal des traitements actuels est de vouloir éradiquer d'une manière identique (radiochimiothérapie) des cellules cancéreuses très hétérogènes dans leur génotype et phénotype y compris dans une même tumeur chez des patients eux-mêmes très hétérogènes. Les principaux espoirs thérapeutiques résident actuellement dans le ciblage des patients à traiter par analyses génotypiques et phénotypiques complètes par l'utilisation de puces à acide désoxyribonucléique (ADN).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

● Étape clinique

La plupart des CBP sont découverts lorsqu'ils sont symptomatiques et donc à un stade avancé.

– Les formes asymptomatiques (radiographie systématique) représentent 6 à 10 % des patients.

– Les symptômes respiratoires sont peu spécifiques (Tableau 2), trompeurs comme la toux chez un bronchiteux chronique ou un wheezing confondu avec un asthme, ou une hémoptysie minime en contexte infectieux chez un patient

Tableau 2. – Principaux symptômes locorégionaux des cancers bronchopulmonaires ^[19]

- Signes liés à l’atteinte endobronchique proximale**
- Toux (ténacité, répétition, quintes) (30 à 85 % des cas)
 - Expectoration purulente (épidermoïdes)
 - Hémoptysie (minime, 30 % des cas)
 - Wheezing, dyspnée, corange (obstruction trachéobronchique, « pseudo-asthme »)
 - Pneumonie ou abcès par obstruction d’amont
 - Hypersécrétion mucoïde rare, tardive et inconstante (bronchioloalvéolaire)
- Signes liés à l’atteinte bronchopulmonaire périphérique**
- Toux sèche
 - Douleur pleurale (± épanchement) ou pariétale (osseuse, neurogène) par contiguïté
 - Dyspnée d’effort par syndrome restrictif, effet shunt (bronchioloalvéolaire)
 - Syndrome d’abcédation par excavation tumorale (épidermoïde)
- Signes liés à l’atteinte locorégionale (par contiguïté ou ganglions médiastinaux)**
- Dyspnée, wheezing par compression trachéobronchique
 - Dysphagie par compression œsophagienne (bronche souche gauche, adénopathie)
 - Dysphonie par atteinte du nerf récurrent gauche (adénopathie aortopulmonaire)
 - Dyspnée, hoquet, élévation d’un hémidiaphragme (paralysie du nerf phrénique)
 - Syndrome de Claude Bernard-Horner (paralysie du sympathique cervical)
 - Syndrome de Pancoast-Tobias
 - Syndrome veineux cave supérieur
 - Tamponnade, arythmie cardiaque (atteinte péricardique, voire myocardique)
 - Pleurésie (envahissement pleural, obstruction lymphatique, atélectasie)

sous salicylate. Un épisode infectieux respiratoire inhabituel justifie un contrôle radiologique chez le fumeur, voire une bronchoscopie et un scanner thoracique en cas de résolution incomplète ou de récidive.

– La plupart des signes témoignant d’une extension régionale (Tableau 2) tels que dysphagie, paralysie phrénique ou récurrentielle, syndrome veineux cave supérieur, envahissement pleural ou péricardique contre-indiquent en règle la chirurgie. Le syndrome veineux cave supérieur est d’origine néoplasique dans 90 % des cas, lié à une compression extrinsèque gangliotumorale, parfois à une invasion tumorale ou à une thrombose. Le syndrome de Pancoast-Tobias est lié à une tumeur de l’apex pulmonaire qui envahit le dôme pleural, le plexus brachial (C8-D1), le ganglion stellaire sympathique, et l’arc postérieur des deux premières côtes. Il associe des douleurs scapulaires avec irradiation en C8D1 et un syndrome de Claude Bernard-Horner. Un diagnostic de névralgie cervicobrachiale retarde souvent le diagnostic.

– Un syndrome paranéoplasique par production d’hormone-like peptidique ou d’autoanticorps par la tumeur est présent dans 7 à 20 % des cas. Les plus fréquents sont : l’hippocratisme digital acquis qui impose la recherche d’un CBP ; le syndrome de Schwartz et Bartter (ou sécrétion inappropriée d’antidiurétique hormone [ADH]) du CPC se traduisant par une hyponatrémie, avec augmentation de l’osmolalité urinaire responsable de troubles neurologiques allant de la bradypsychie jusqu’au coma ; son traitement consiste avant tout en une restriction hydrique ; l’ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique qui associe une arthropathie douloureuse symétrique des poignets, chevilles et genoux, un hippocratisme digital et des troubles vasomoteurs des extrémités, avec sur le plan radiographique une apposition périostée sur les os longs. Les douleurs disparaissent en cas d’exérèse chirurgicale radicale. Ces syndromes

paranéoplasiques précèdent parfois de plusieurs mois, voire années le diagnostic. L’évolution est souvent parallèle à la tumeur, mais inconstamment (hippocratisme digital). Les thrombophlébites paranéoplasiques sont fréquentes.

– Les métastases (notamment pulmonaires, pleurales, ganglionnaires, osseuses, hépatiques, encéphaliques, surrénaliennes, sous-cutanées), parfois révélatrices, sont retrouvées d’emblée dans 45-50 % des CBNPC et dans plus de 70 % des CPC.

L’interrogatoire précise le tabagisme, une exposition professionnelle, la perte de poids initiale et l’indice d’activité (Tableau 3). La perte de poids initiale et l’indice d’activité sont reconnus comme les facteurs pronostiques les plus importants à ce jour avec le stade de la maladie.

● **Étape radiologique : radiographie et tomodensitométrie thoraciques ^[19]**

Un cliché thoracique normal (5 % des cas) justifie la poursuite des explorations en cas de suspicion de cancer bronchique. La TDM thoracique en acquisition spiralee est plus sensible et est réalisée avant la bronchoscopie pour orienter les prélèvements endobronchiques des lésions périphériques.

Les tumeurs centrales se révèlent souvent sous forme d’une opacité périhilaire polycyclique à limite interne confondue avec le médiastin et à limite externe arrondie mais irrégulière avec ou sans atélectasie.

Les tumeurs périphériques sont volontiers nodulaires, arrondies ou ovalaires. La probabilité de malignité augmente avec la taille, des limites irrégulières et spiculées ou lobulées, l’absence de calcifications, et l’évolutivité (mais leur temps de doublement peut aller de 7 à 465 jours !). Tous ces caractères sont inconstants. Une excavation centrale à contours anfractueux et à paroi épaisse peut révéler un cancer épidermoïde. Le carcinome bronchioloalvéolaire est à l’origine d’un syndrome de comblement alvéolaire localisé ou diffus. D’autres aspects sont possibles tels que l’abcès en amont d’une sténose bronchique, la pleurésie (maligne ou bénigne, satellite d’une atélectasie), la surélévation d’un hémidiaphragme. Les adénopathies médiastinales sont fréquentes.

● **Étape anatomopathologique**

La cytologie d’expectoration ou d’aspiration bronchique peut être utile pour les tumeurs périphériques et les cancers bronchioloalvéolaires. Mais la plupart du temps ce sont les biopsies bronchiques qui permettent le diagnostic.

La fibroscopie bronchique sous anesthésie locale (biopsies bronchiques, brossage à visée cytologique, lavage bronchique, ponction-aspiration transbronchique à l’aiguille) donne un diagnostic pour 90 % des tumeurs proximales. Les lésions périphériques non visibles en endoscopie peuvent bénéficier d’un brossage et d’une aspiration dirigés. Des biopsies d’éperons proximaux sont systématiques pour apprécier l’extension locale tumorale et juger de la résécabilité par le chirurgien.

La thoracotomie diagnostique (et thérapeutique) est proposée en l’absence de diagnostic endoscopique si la probabilité de cancer est élevée et si le patient est opérable. On évite alors chez ce type de patients à haut risque de cancer une ponction sous TDM qui expose au risque de faux négatifs et ne modifie pas actuellement la décision thérapeutique.

La ponction transpariétale à l’aiguille sous contrôle TDM est réservée aux patients inopérables ou en cas de faible probabilité de malignité ou si une chimiothérapie périopératoire, et donc une preuve histologique, est requise. La spécificité est de 95 %, la sensibilité de 83 à 90 %. Les pneumothorax sont rares (< 10 %) et souvent bien tolérés, de même que les hémoptysies minimales (< 2 %), mais ils justifient une surveillance postponction.

La médiastinoscopie, la ponction-aspiration transbronchique des ganglions médiastinaux et l’abord des métastases peuvent être utiles au diagnostic.

Tableau 3. – Indice pronostique d’activité physique, d’après Karnofsky et score Organisation mondiale de la santé (OMS)

	Indice d’activité OMS	Karnofsky	
Pleinement actif, aucune limitation de l’activité antérieure	0	100	Asymptomatique, sans plainte, sans signes visibles de la maladie
		90	Signes mineurs de la maladie, activité normale
Activité physique intense réduite mais ambulatoire et activité de nature sédentaire ou moyenne possible	1	80	Légèrement limité à l’effort, quelques signes de la maladie
		70	Autonomie pour ses besoins personnels
	2	60	Assistance occasionnelle
	3	50	Assistance considérable mais alitement < 50 % heures éveillées
Incapable de s’occuper de lui-même	4	40	Assistance permanente, au lit > 50 % en éveil
		30	Grabataire, hospitalisation
		20	Alitement permanent
	5	10	Moribond

Tableau 4. – Bilan d’extension préthérapeutique d’un cancer bronchopulmonaire

Radiographie thoracique (face et profil)	Systématique
Bronchoscopie	Systématique
TDM thoracique (rarement IRM thoracique)	Systématique
TDM thoracique et abdominale haute	Systématique
TDM encéphalique	Systématique
Échographie abdominale	Systématique
Biopsie pleurale	Optionnelle
Œsophagoscopie	Optionnelle
Médiastinoscopie	Optionnelle
Radiographie osseuse - scintigraphie osseuse	Optionnelles
Ponction-aspiration transbronchique à l’aiguille	Optionnelle
Tomographie par émission de positrons (TEP)	*

* En attente d’équipement dans la plupart des centres ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Les marqueurs tumoraux biologiques actuels, dénués de valeur diagnostique précoce dans les CBP, ne sont pas demandés en routine [1].

● Bilan préthérapeutique

La chirurgie est le traitement de choix des CBP. L’inopérabilité est liée, soit à une extension tumorale trop importante (95 % des CPC), soit à une bronchopneumopathie chronique obstructive, soit à des comorbidités importantes, très rarement au refus du patient. L’étape préthérapeutique consiste donc à déterminer l’opérabilité du patient.

Bilan d’extension du cancer bronchique [1, 19] (Tableau 4)

La radiographie thoracique (face/profil) évalue la tumeur et recherche une lyse costale ou une pleurésie. La bronchoscopie précise le siège et l’extension endobronchique. Le scanner thoracique spiralé précise la taille de la tumeur, l’extension par contiguïté à la paroi et au médiastin, et quantifie les ganglions médiastinaux sans pour autant pouvoir confirmer leur nature néoplasique (30 % des cas entre 1 à 2 cm de diamètre, 70 % au-delà). L’imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique étudie mieux la paroi, le rachis, l’apex et les rapports vasculaires ; ses indications sont donc limitées. La biopsie pleurale est nécessaire en cas d’épanchement (10 % des CBP) car seuls 60 % d’entre eux sont néoplasiques. L’œsophagoscopie est systématique en cas de dysphagie. La médiastinoscopie précise la nature néoplasique d’une adénopathie médiastinale haute suspecte en TDM, différenciant les ganglions tumoraux et inflammatoires, et précisant les médiastinites tumorales inextirpables. Les ponctions-aspirations à l’aiguille des ganglions sous-carénaux par voie transbronchique ou par échoendoscopie sont insuffisamment développées.

Les localisations métastatiques les plus fréquentes sont pleuropulmonaires, cérébrales, hépatiques, osseuses et surrenaliennes. Les métastases surrenaliennes sont recherchées sur les coupes abdominales du scanner, étudiant aussi le foie mais avec une sensibilité moindre que l’échographie abdominale. L’encéphale est étudié par un scanner cérébral systématique alors que l’IRM, plus sensible, n’est réalisée qu’en seconde intention en raison d’un niveau d’équipement souvent insuffisant en France. La scintigraphie osseuse et des clichés radiologiques centrés sont réalisés en présence de point d’appel osseux, et en cas de doute persistant, une IRM pourra être demandée. La preuve histologique d’une métastase n’est justifiée qu’en l’absence d’autre métastase prouvée et/ou si cela modifie la stratégie thérapeutique. La recherche de tous les sites métastatiques potentiels n’est pas utile chez un sujet en généralisation manifeste, si elle ne modifie pas la prise en charge.

La tomographie par émission de positrons (TEP) au fluoro-2-désoxy-d-glucose (18FDG), en détectant l’augmentation de glycolyse observée dans les cellules tumorales par rapport aux cellules normales, améliorera le bilan d’extension régionale et à distance des CBP dès lors que l’équipement en France sera conséquent. La TEP est complémentaire de la TDM, semblant plus performante pour l’extension ganglionnaire (sensibilité 89 %, spécificité 86 %, pour la TEP et respectivement 80 % et 65 % pour la TDM à la valeur seuil de 10 mm pour le plus petit axe ganglionnaire) [20]. La TEP permet aussi de rectifier des faux positifs de la TDM dans le bilan d’extension. En revanche, ce n’est pas un examen performant pour le cerveau en raison de la fixation physiologique du glucose dans cet organe.

À l’issue de ce bilan, il est possible de classer les CBP selon la classification tumor-nodes-metastases (TNM) [4] (Tableaux 5, 6) et en fonction des stades et de l’histologie, et de proposer la stratégie thérapeutique adaptée. On différencie ainsi

Tableau 5. – Classification tumor-nodes-metastases (TNM) [4]

T = tumeur

Tx - Cellules malignes (expectoration) avec radiologie et endoscopie normales
T0 - Absence de tumeur primitive détectée
TIS - Carcinome in situ
T1 - Tumeur < 3 cm, entourée de poumon ou plèvre viscérale, sans invasion proximale à une bronche lobaire à la bronchoscopie
T2 - Tumeur > 3 cm ou de quelque taille que ce soit, et plèvre viscérale envahie, ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive étendue à la région hilare. À la bronchoscopie, extension proximale de la tumeur visible dans une bronche lobaire ou distante de plus de 2 cm de la carène. Atélectasie ou pneumopathie obstructive touchant moins d’un poumon
T3 - Tumeur avec extension directe à la paroi thoracique (incluant les tumeurs de l’apex), au diaphragme, à la plèvre médiastine, ou au péricarde, n’envahissant pas le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, l’œsophage ou un corps vertébral, ou tumeur développée à moins de 2 cm de la carène sans l’envahir
T4 - Tumeur envahissant le cœur, les gros vaisseaux du médiastin, la trachée, la carène, l’œsophage, ou un corps vertébral, ou associée à un épanchement pleural malin confirmé

N = ganglions

N0 - Ganglions lymphatiques régionaux non envahis
N1 - Ganglions tumoraux, péribronchiques ou hilaires homolatéraux ou les deux
N2 - Ganglions médiastinaux homolatéraux ou sous-carinaux tumoraux
N3 - Ganglions hilaires ou médiastinaux controlatéraux, sus-claviculaires ou scalènes envahis

M = métastases

M0 - Pas de métastase
M1 - Présence de métastase

Tableau 6. – Classification tumor-nodes-metastases (TNM) par stade et survie à 5 ans, d’après Mountain, 1997 [4]

Stades	TNM			Survie à 5 ans TNM chirurgical
Stade IA	T1	N0	M0	67 %
Stade IB	T2	N0	M0	57 %
Stade IIA	T1	N1	M0	55 %
Stade IIB	T2	N1	M0	39 %
	T3	N0	M0	38 %
Stade IIIA	T3	N1	M0	25 %
	T1-3	N2	M0	23 %
	T4	N0-2	M0	7 %
Stade IIIB	T1-3	N3	M0	3 %
	T4	N3	M0	3 %
Stade IV			M1	2 %

les CBPNPC intrathoraciques opérables limités (stades I et II), les CBPNPC intrathoraciques étendus opérables (stade IIIA), les CBPNPC intrathoraciques étendus en général inextirpables (stade IIIB), et les CBP métastatiques (stade IV). Cette classification clinique (cTNM) est contrôlée en cas d’exérèse chirurgicale (pTNM). Pour les CPC, on parle plutôt de forme localisée au thorax (très rare stade I opérable, stades II, III inclusibles dans un champ de radiothérapie) ou disséminée (stade IV).

Bilan fonctionnel d’opérabilité

Il est réalisé chez des patients opérables sur un plan carcinologique. Entrent essentiellement en compte l’âge, l’état général (indice de performance), le degré d’amaigrissement, et la fonction cardiorespiratoire. La spirométrie, la pléthysmographie, les gaz du sang artériels, voire la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion déterminent le degré de résection parenchymateuse théoriquement possible (lobectomie, pneumonectomie, à défaut résection atypique). Le volume expiratoire maximal-seconde (VEMS) prévisible postopératoire doit être supérieur au tiers de la valeur théorique préopératoire. Un électrocardiogramme, une échocardiographie, un doppler des vaisseaux du cou sont utiles en cas de comorbidité cardiovasculaire associée et chez le sujet âgé. Une préparation 3 semaines avant l’intervention par kinésithérapie respiratoire, bronchodilatateurs et sevrage tabagique est utile chez le bronchiteux chronique obstructif.

TRAITEMENT

● **Cancers bronchiques non à petites cellules**

Environ 20 % des patients sont classés stade I/II, 20 à 30 % stade IIIa ou IIIb, et le reste stade IV.

Cancers bronchiques non à petites cellules opérables ^[10]

La chirurgie est le traitement de choix des CBP stades I, II ou IIIa. On réalise une lobectomie ou une pneumonectomie selon l'extension, avec curage ganglionnaire médiastinal systématique. Une exérèse pariétale est indiquée en cas d'envahissement limité. Certaines tumeurs localement avancées (T3 ou T4) avec extension à la carène, aux structures vasculaires du médiastin, au péricarde, voire aux rachis peuvent être, au cas par cas, résectionnées. Si la fonction respiratoire est limitée, on discutera une résection tumorale limitée par segmentectomie ou *wedge* pour les petites tumeurs T1-T2N0M0. Le taux de décès postopératoire varie de 1 à 3 %. Les douleurs postopératoires (inflammatoires, osseuses ou neurogènes) sont traitées par des antalgiques mineurs (paracétamol, salicylés, dextropropoxyphène) ou opiacés et/ou par clonazépam ou carbamazépine ou amitriptyline. La surinfection de poche de pneumonectomie, la fistulisation et la rupture de suture bronchique sont rares. Les séquelles respiratoires restrictives sont limitées par la kinésithérapie postopératoire. Les résultats de la chirurgie varient selon le stade (Tableau 6), et les rechutes régionales ou métastatiques sont fréquentes.

Plusieurs stratégies sont proposées pour améliorer ces résultats. Les résultats actuels de la chimiothérapie néoadjuvante sont controversés. Deux études ^[11, 12] significativement en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante pour les stades III ne permettent pas de conclure du fait de faiblesses méthodologiques majeures. Une étude française récente portant sur un plus grand effectif de patients ^[2] ne retrouve pas ce bénéfice significatif de survie dans les stades III, alors qu'il pourrait y en avoir sur des stades I et II. D'autres études en cours sont très attendues.

La chimiothérapie adjuvante (postopératoire) n'a toujours pas démontré son intérêt, tant en termes de rechutes locales ou à distance que de survie mais une étude en cours de publication pourrait en démontrer l'utilité. La radiothérapie postopératoire, souvent considérée comme un standard pour les tumeurs classées N2 en postopératoire ou présentant une extension pariétale ou une limite d'exérèse envahie, améliore le contrôle local tumoral mais sans influence sur la survie. Une méta-analyse récente ^[6] portant sur 2 128 patients de stades I à III montre un effet délétère sur la survie de la radiothérapie postopératoire pour les stades I et II.

La *photochimiothérapie* par hématorporphyrine dérivée (HpD) captée par la tumeur, puis excitée par un laser formant des radicaux libres toxiques pour la tumeur (action sur 10 mm de profondeur) peut être proposée sur de très petites tumeurs endobronchiques micro-invasives superficielles (quelques millimètres) chez des patients inopérables.

Cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés et non résectionnables

L'association radiochimiothérapie constitue le standard de traitement ^[6].

La radiothérapie conventionnelle applique 60 à 65 Gy à raison de 2 Gy/j 5 jours par semaine pendant 6 semaines. Seule, elle assure un taux de contrôle local de 20 % à 1 an avec un risque de métastases à distance de 50 %, une médiane de survie de 10 mois et un taux de survie à 2 ans de 15 % mais avec des espoirs de guérison à 5 ans très faibles.

Les résultats de la radiothérapie peuvent être améliorés par l'association à une chimiothérapie. Diverses stratégies sont évaluées. Soit sensibilisation des effets de la radiothérapie par une monochimiothérapie fractionnée concomitante, le cisplatine étant la référence actuelle, soit association à des cycles de chimiothérapie avant, pendant ou après la radiothérapie. Parmi les nombreuses études comparant une radiothérapie seule à une association radio/chimiothérapie, celles comportant du cisplatine ont montré une amélioration modeste de la survie. Parmi les essais randomisés récents, trois ont montré un avantage significatif du traitement combiné associant deux ou trois cycles de chimiothérapie à base de cisplatine suivis de radiothérapie avec une amélioration significative de la survie à 2 ans ^[3]. Cette amélioration reste néanmoins modeste en grande partie à cause de l'absence d'impact de la chimiothérapie sur le contrôle local. La question de la chronologie des deux traitements reste débattue, séquentiel (chimiothérapie puis radiothérapie) ou concomitant.

La radiothérapie conformationnelle, reposant sur un calcul précis d'administration de la dose sur la cible tumorale évaluée en trois dimensions, pourrait permettre de délivrer une dose homogène plus élevée sur le volume cible, tout en protégeant au maximum les tissus sains avoisinants.

Cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques

La chimiothérapie reste la base du traitement des CBPNPC métastatiques ou localement avancés présentant une contre-indication à la radiothérapie (comme une fonction respiratoire limitée). Une méta-analyse ^[16] portant sur 706 patients inclus dans sept études randomisées, comparant une polychimiothérapie à des soins palliatifs pour les stades IIIb et IV, met en évidence une réduction du risque de mortalité significative aux troisième et sixième mois (respectivement 0,65 à 3 mois et 0,73 à 6 mois) ; cette réduction du risque de mortalité, bien que faible, est associée à une amélioration de la qualité de vie. Malgré tout, le taux de survie à 2 ans n'excède pas 6 % pour les CBPNPC de stade IV.

L'apparition de nouvelles drogues (vinorelbine puis gemcitabine et taxanes) il y a quelques années n'a pas modifié significativement la médiane de survie des patients. Ainsi, la grande étude randomisée de l'ECOG ^[13] portant sur 1 146 patients de stades IIIb et IV, comparant quatre doublets à base de sels de platine, s'est montrée décevante avec un taux de réponse objective de 18,7 %, en rapport probablement avec une proportion élevée de stade IV. La médiane de survie est similaire dans les quatre bras (7,4 à 8,2 mois) avec une survie à 1 an de 31 à 36 %. On observe donc une équivalence entre les quatre bras de chimiothérapie (cisplatine-taxol, cisplatine-gemzar, cisplatine-taxotère et carboplatine-taxol) avec une toxicité hématologique plus marquée pour le bras cisplatine-gemzar et une meilleure tolérance du bras carboplatine-taxol. Il n'y a donc pas d'argument clairement démontré à ce jour pour utiliser en priorité les nouvelles drogues et ce d'autant qu'elles sont plus onéreuses, le choix devant se faire entre les différents doublets à base de sels de platine, en fonction des contre-indications potentielles au cisplatine chez certains patients ou de rythmes d'administration différents pouvant permettre un traitement ambulatoire.

Les études comparant des doublets sans sels de platine aux doublets classiques, ou des triplets à ces mêmes doublets, n'ont pas montré leur supériorité sur une bithérapie à base de cisplatine.

La chimiothérapie de maintenance (prolongation au-delà de quatre à six cycles chez les répondeurs) n'a pas non plus prouvé son intérêt.

Les monothérapies (vinorelbine, gemcitabine) donnent des résultats plus décevants en termes de réponse mais assez proches en médiane de survie pour les formes métastatiques. Elles sont indiquées en première intention chez les patients âgés ou avec un indice de performance altéré. L'intérêt de la chimiothérapie est très limité, voire parfois néfaste chez les sujets très amaigris, avec un performance status (PS) < 70, et/ou plurimétastatiques. Les réponses complètes sont très rares dans les stades IV, et le but est d'obtenir une amélioration symptomatique avec une toxicité acceptable ; dans le cas contraire, le traitement est rapidement arrêté.

La chimiothérapie de deuxième ligne est proposée aux patients gardant un bon indice de performance (indice d'activité Organisation mondiale de la santé [OMS] < 2), après échec ou toxicité d'une première ligne. Seul le docétaxel a l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, ayant montré une prolongation significative de la survie par rapport aux soins palliatifs ^[15], ou par rapport à d'autres monothérapies comme la vinorelbine ou l'ifosfamide.

La toxicité de la chimiothérapie est essentiellement hématologique, digestive, rénale, voire neurologique pour les doublets classiques à base de cisplatine.

● **Cancers bronchiques à petites cellules** ^[14]

Les principaux facteurs pronostiques sont l'extension de la maladie (la localisation hépatique est de très mauvais pronostic), le PS, le respect de la dose initiale de chimiothérapie, et la réponse précoce. Les formes opérables sont rares (stades I et N0) et restent souvent des découvertes opératoires devant un nodule isolé ; un traitement adjuvant est alors indiqué.

Formes localisées

La chimiothérapie multiplie par trois la survie des patients avec un taux de guérison de 5 à 10 %, et une médiane de survie de 14 à 17 mois, avec 25 % de survie à 2 ans et 6 à 10 % au-delà de 30 mois. Les associations les plus prescrites sont : cisplatine-étoposide = PE ; cyclophosphamide-doxorubicine-étoposide = CDE ; plus rarement cisplatine-cyclophosphamide-doxorubicine-étoposide = PCDE, chez des patients en très bon état général avec facteurs de croissance médullaires. La dose de certains antimitotiques (cisplatine et cyclophosphamide) lors de la première cure semble corrélée à la survie. La

radiothérapie, alternée ou concomitante, a montré un bénéfice de survie de 5,4 % à 3 ans en association à la chimiothérapie [7] et l'intérêt d'une radiothérapie précoce a été démontré en termes de survie. L'association d'une chimio- et radiothérapie concomitante est le traitement standard, permettant une synergie d'activité entre les deux traitements et une administration précoce des deux modalités au prix d'une majoration de la toxicité, en particulier œsophagienne [5]. La chimiothérapie de choix reste dans ce cas une bithérapie par cisplatine-étoposide. La radiothérapie hyperfractionnée semble un peu supérieure [17] bien que les études restent contradictoires.

Il ne semble pas y avoir d'intérêt à prolonger la chimiothérapie au-delà de quatre à six cycles.

L'irradiation prophylactique cérébrale (25 Gy-équivalents fractionnés en 1,8 à 3 Gy/séance) diminue l'incidence des métastases cérébrales en éradiquant des micrométastases occultes chez les répondeurs complets, même si elle ne modifie pas de façon très nette la survie globale. La tolérance neurologique semble satisfaisante.

En cas de non-réponse après deux cures de chimiothérapie, une modification de chimiothérapie est proposée mais avec des taux de réponses modestes. En cas de récurrence plus de 3 mois après l'obtention de la réponse, on reprend la chimiothérapie initiale avec un taux de réponse de 29 à 58 %. En cas de récurrence avant 3 mois, une chimiothérapie différente est prescrite mais avec un taux de réponse de 20 à 25 %, et une médiane de survie de 4 mois.

Formes disséminées

Le traitement repose sur la chimiothérapie seule. Les taux de réponse complète et de survie sont moindres que pour les formes localisées, pour une toxicité supérieure. La médiane de survie est de l'ordre de 8 à 11 mois, avec très peu de patients en vie au-delà de 30 mois.

Les drogues de chimiothérapie sont les mêmes que celles employées dans les formes localisées. Les études comparant une bithérapie (PE) ou une trithérapie (CDE) à une quadrithérapie par PCDE restent contradictoires [9, 18] sur le bénéfice en survie, du fait des effets toxiques notamment. Les études s'accordent pour trouver des taux de réponses supérieurs dans le bras quadrithérapie. Il faut retenir que la quadrithérapie doit être réservée aux patients en bon état général, sans facteur de mauvais pronostic autre que la dissémination ; alors que la bithérapie par PE ou en cas de contre-indication au cisplatine par carboplatine-étoposide reste le traitement de référence à proposer en première ligne aux autres patients.

Les traitements de deuxième ligne dans les CPC sont moins bien codifiés ; il semblerait qu'il y ait une place pour les nouvelles drogues, en particulier le topotécan, au moins chez les patients chimiosensibles.

La chimiothérapie de maintenance au-delà de quatre à six cures, chez les patients stables ou répondeurs, n'a pas démontré son intérêt.

● Traitements symptomatiques des CBP

C'est une composante majeure de la prise en charge de ces patients. La radiothérapie est indiquée sur des métastases invalidantes (compression médullaire, métastases cérébrales osseuses ou rarement hépatiques

hyperalgiques). La corticothérapie peut améliorer l'état général, la dyspnée en cas d'obstruction bronchique à composante inflammatoire, l'œdème cérébral, et certaines douleurs à très fortes doses. Les morphiniques oraux retard sont indiqués en cas de douleurs métastatiques en relais des antalgiques non opiacés, et peuvent aussi améliorer la perception de la dyspnée à faible dose. Les diphosphonates ralentiraient l'évolution des métastases osseuses. Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie sont traités par benzodiazépines en cas de vomissements anticipatoires, 5 anti-HT3, méthylprednisolone et neuroleptiques en cours de chimiothérapie, et par neuroleptiques pour les vomissements retardés. La neuropathie induite par la chimiothérapie (cisplatine, alcaloïdes de la pervenche, taxanes) peut être très invalidante et sera prévenue par la surveillance clinique et l'électromyographie systématique à partir de la sixième cure de chimiothérapie. Les hémoptysies abondantes sont traitées par Glypressine®, par embolisations bronchiques, ou par thérapie endobronchique (cf. infra).

● Désobstruction endobronchique palliative

Les techniques endoscopiques de désobstruction développées ces dernières années sont probablement insuffisamment utilisées. Le *laser néodyme YAG* (sous anesthésie générale) détruit les tumeurs proximales, bourgeonnantes menaçantes, avec une efficacité immédiate. L'hémorragie et la perforation bronchique sont rares. La *thermocoagulation haute fréquence*, plus simple à réaliser, qui a les mêmes indications que le laser, mais avec un délai d'efficacité de quelques jours, est la technique la plus développée aujourd'hui et tend à supplanter la *cryothérapie*. La *curiethérapie endobronchique à haut débit de dose* (CEB), qui irradie localement les tumeurs bourgeonnantes ou infiltratives à l'aide d'une source d'iridium 192 placée par bronchoscopie, a peu d'indication. Une *prothèse endobronchique* peut être indiquée en cas de tumeur infiltrative ou extrinsèque menaçante (trachée, bronche principale, tronc intermédiaire). Son obstruction par des sécrétions est rare, de même que la migration de la prothèse (toux excessive, réponse à la radiochimiothérapie).

● Espoirs de traitement

La compréhension plus précise des anomalies génétiques et biologiques responsables du cancer bronchique ouvre l'espoir d'un traitement biologique ciblé, adapté à chaque patient. Ces nouvelles cibles biologiques concernent en particulier les récepteurs tyrosine-kinase (RTK) aux facteurs de croissance ; l'activation de ces récepteurs entraîne des signaux anormaux de prolifération cellulaire. Des inhibiteurs spécifiques de ces récepteurs sont en phase de développement. Certains comme l'Iressa®, sont administrables per os, seuls ou en association, avec des résultats encourageants mais encore en cours d'évaluation. L'Herceptin®, un anticorps monoclonal humanisé bloque l'activité du récepteur HER-2/neu, ce récepteur étant surexprimé dans 10 % des CBPNPC ; cet anticorps, qui a montré des résultats encourageants dans le cancer du sein, est en évaluation.

Une autre voie de recherche est représentée par les inhibiteurs de l'angiogenèse.

A. Bizieux-Thaminy (Chef de clinique-assistant).
J. Hureauux (Interne).
T. Urban (Professeur des Universités, praticien hospitalier).
Adresse e-mail: ThUrban@chu-angers.fr

Département de pneumologie, hôpital Larrey, centre hospitalier universitaire Angers, 4, rue Larrey, 49000 Angers, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A. Bizieux-Thaminy, J. Hureauux, T. Urban. Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Akos, 6-0675, 2003, 6 p

RÉFÉRENCES

[1] Conférence de consensus. Recommandations. Bilan d’extension pré-thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules. *Rev Mal Respir* 1992; 9: 317-322

[2] Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B et al from the French Thoracic Cooperative Group Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, IIIa non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-253

[3] Dillman RP, Seagren SL, Herndon J et al. Randomized trial of induction chemotherapy plus radiation versus RT alone in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): five years follow-up of CALGB 84-33 (Abstract).. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 329

[4] Moutain CF. Revisions in the international staging system for lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717

[5] Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-344

[6] Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909

[7] Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624

[8] PORT Meta-analysis Trialists Group Postoperative radiotherapy in non small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-263

[9] Pujol JL, Daures JP, Rivière A, Quoix E, Westeel V, Quantin X et al. Etoposide plus cisplatine with or without the combination of 4’-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes Multicenter Phase III Randomized Study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 300-308

[10] Riquet M, Saab M. Techniques et indications chirurgicales dans le cancer bronchique. *Encycl Méd Chir* 1993; (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie 6-002-L-20, 16p

[11] Rosell R, Gomez-Codina J, Camps O. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158

[12] Roth J, Fossella F, Komaki R. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-680

[13] Schiller JH, Harrington D, Sandler A, Belani CP, Langer C. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98

[14] Schuller MP, Urban T, Lebeau B. Carcinomes bronchiques à petites cellules. *Encycl Méd Chir* 1996; (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-002-G-61, 8p

[15] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O’Rourke M et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2094-2103

[16] Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21

[17] Turrisi AT3rd, Kim K, Blum R, Sause WT. Twice daily compared with once daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-271

[18] Urban T, Chastang C, Lebas FX, Duhamel JP, Adam G, Darse J et al. The addition of cisplatin to cyclophosphamide-doxorubicin-etoposide combination chemotherapy in the treatment of patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 2238-2245

[19] Urban T, Lebeau B. Diagnostic et bilan d’extension des cancers bronchiques primitifs non à petites cellules. *Encycl Méd Chir* 1995; (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-002-G-40, 11p

[20] Vaylet F, Foehrenbach H, De Dreuille O, Maszelin P, Merlet P, Bendriem B et al. F. Fluoro-déoxy-glucose et cancer broncho-pulmonaire. Les premiers résultats français en caméra à positrons. *Rev Pneumol Clin* 1998; 54: 187-195

CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS ET SECONDAIRES

T URBAN, B LEBEAU

Le tabagisme est présent dans plus de 90 % des cancers bronchiques primitifs.

© Elsevier, Paris.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer bronchique primitif (CBP) est le premier cancer chez l'homme (*tableau I*). Le nombre de nouveaux cas de CBP est estimé à 25 000 par an en France, et l'incidence est proche de la prévalence témoignant du mauvais pronostic de ce cancer. Le sex-ratio et l'âge médian de survenue (60 ans) baissent régulièrement. Aux États-Unis, 178 000 cas sont prévus en 1998, soit 13 % des cancers, mais 29 % de la mortalité par cancer. Bien que la chirurgie reste le traitement de référence, la radiochimiothérapie est plus largement indiquée. Le pronostic reste redoutable, avec une survie globale à 5 ans, toutes formes confondues, de l'ordre de 10 %, alors que l'éradication du tabac, qui en est le facteur étiologique majeur, est théoriquement possible.

FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION

Le tabagisme est présent dans plus de 90 % des CBP. De multiples carcinogènes (benzopyrène, hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosoamines, phénols) expliquent le risque relatif (RR) élevé de CBP chez le fumeur. Le RR varie de 2 à 30 selon la durée et la quantité de tabac. Le tabagisme passif a un rôle plus modeste (RR de 1,35). Le RR diminue après 1 an de sevrage (ex-fumeur), mais restera plus élevé que chez le non-fumeur. Le risque de deuxième CBP est élevé en cas de poursuite du tabagisme après guérison d'un premier CBP. La prévention primaire (chez l'enfant), les campagnes d'information, l'aide au sevrage tabagique sont insuffisamment soutenues. D'autres facteurs environnementaux sont reconnus, agissant souvent comme facteur synergique du RR du tabagisme. C'est le cas de l'amiante (RR = 4), du radon (mines

Tableau I. – Données épidémiologiques.

25 000 nouveaux cas par an en France
13 % des cancers aux États-Unis
29 % de la mortalité par cancer aux États-Unis
Survie à 5 ans de l'ordre de 10 %
Tabagisme dans 90 % des cas
Tabagisme : risque relatif = 2 à 30
Tabagisme passif : risque relatif = 1,35
Amiante : risque relatif = 4,4

d'uranium, mutation du gène de la protéine p53), du nickel, des chromes et chromates, de l'arsenic et des chlorométhyl-éther.

ONCOGÈNE

Un CBP résulte d'une succession d'événements génétiques étalés sur des dizaines d'années sous l'effet des carcinogènes du tabac. Le phénotype cellulaire immortel puis malin résulte d'interactions complexes faisant intervenir :

- l'activation excessive de gènes induisant la prolifération cellulaire (oncogènes), comme le gène c-K-ras2 (mutation) pour certains adénocarcinomes, ou les gènes myc (amplification) dans les cancers à petites cellules ;
- l'inactivation par mutation ou perte chromosomique d'anti-oncogènes régulant la prolifération cellulaire (horloge mitotique) ou l'apoptose, comme le gène de la protéine p53 et du rétinoblastome, qui ne protègent plus le génome et ne régulent plus l'apoptose.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les principaux types histologiques sont séparés en deux groupes de CBP (*tableau II*) :

- les cancers bronchiques non à petites cellules (CNPC) : cancer épidermoïde, adénocarcinome, et cancer à grandes cellules ;

– les cancers bronchiques à petites cellules (CPC).

L'immunomarquage peut confirmer l'origine épithéliale (cytokératine) ou la composante neuroendocrine (chromogranine, *neuron specific enolase*).

DÉPISTAGE DES CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS

Les études randomisées de dépistage de masse de CBP par radiographie thoracique et/ou cytologie d'expectoration, pluriannuelles chez l'homme fumeur de plus de 45 ans, n'ont pas démontré leur utilité en termes de mortalité globale, de coût et de morbidité (faux positifs avec excès d'examens morbides chez des sujets sains). Un bénéfice est noté en terme de fatalité pour la pratique périodique de clichés thoraciques (réduction du nombre de décès par CBP).

DIAGNOSTIC DES CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS

● Étape clinique [8]

Les **formes asymptomatiques** (radiographie systématique) représentent 6 à 10 % des patients.

Les **symptômes respiratoires** ne sont pas spécifiques (*tableau III*) et peuvent être confondus, comme la toux chez le bronchiteux chronique, le *wheezing* pris pour un asthme, ou l'hémoptysie

Tableau II. – Présentation schématique des cancers bronchiques primitifs selon leur histologie. Il n'y a pas de règle stricte de concordance.

Épidermoïde	30 %	Lésion proximale lobaire ou segmentaire, volontiers excavée, à parois épaisses anfractueuses, avec bourgeon endobronchique à extension concentrique
Adénocarcinome	30 %	Nodule périphérique rond ou spiculé, sous-pleural Lésion proximale infiltrante avec extension médiastinale et métastatique précoce, d'évolution rapide Syndrome alvéolaire et dissémination par voie endobronchique (cancer bronchioloalvéolaire)
Grandes cellules	10 %	Caractéristiques d'emprunt à l'épidermoïde ou à l'adénocarcinome ; tumeurs volontiers volumineuses périphériques
Petites cellules	25 %	Lésions infiltrantes proximales, étendues et concentriques, avec métastases ganglionnaires, et à distance précoces, avec un temps de doublement très rapide

Tableau III. – Principaux symptômes localorégionaux des cancers bronchiques primitifs [8].

Signes liés à l’atteinte endobronchique proximale Toux (ténacité, répétition, quintes) (30 à 85 % des cas) Expectoration purulente (épidermoïdes) Hémoptysie (minime, 30 % des cas) Wheezing, dyspnée, cornage (obstruction trachéo-bronchique, « pseudo-asthme ») Pneumonie ou abcès par obstruction d’amont Hypersécrétion mucoïde rare, tardive et inconstante (bronchioloalvéolaire)
Signes liés à l’atteinte bronchopulmonaire périphérique Toux sèche Douleur pleurale (± épanchement) ou pariétale (osseuse, neurogène) par contiguïté Dyspnée d’effort par syndrome restrictif, effet shunt (bronchioloalvéolaire) Syndrome d’abcédation par excavation tumorale (épidermoïde)
Signes liés à l’atteinte localorégionale (par contiguïté ou ganglions médiastinaux) Dyspnée, wheezing par compression trachéobronchique Dysphagie par compression œsophagienne (bronche souche gauche, adénopathie) Dysphonie par atteinte du nerf récurrent gauche (adénopathie aortopulmonaire) Dyspnée, hoquet, élévation d’un hémidiaphragme (paralysie du nerf phrénique) Syndrome de Claude Bernard-Horner (paralysie du sympathique cervical) Syndrome de Pancoast et Tobias (1) Syndrome veineux cave supérieur (1) Taponnade, arythmie cardiaque (atteinte péricardique, voire myocardique) Pleurésie (envahissement pleural, obstruction lymphatique, atélectasie)

(1) Cf paragraphe « Étape clinique ».

minime en contexte infectieux. Un épisode infectieux respiratoire inhabituel justifie un contrôle radiologique chez le fumeur, voire une bronchoscopie en cas de résolution incomplète ou de récidive.

La plupart des **signes par extension régionale** (tableau III), tels que dysphagie, paralysie phrénique ou récurrentielle, syndrome cave, envahissement pleural ou péricardique, contre-indiquent en règle la chirurgie. Le syndrome cave supérieur est d’origine néoplasique dans 90 % des cas, lié à une compression extrinsèque gangliotumorale, avec parfois une invasion tumorale ou une thrombose. Il associe une turgescence des jugulaires et des membres supérieurs, un œdème en pèlerine, une circulation collatérale thoracique antérieure et supérieure, et une cyanose du visage. Les céphalées sont inconstantes. Le syndrome de Pancoast et Tobias est lié à une tumeur de l’apex pulmonaire qui envahit le dôme pleural, le plexus brachial (C8-D1), le ganglion stellaire sympathique et l’arc postérieur des deux premières côtes. Il associe des douleurs scapulaires et C8-D1, et un syndrome de Claude Bernard-Horner. Un diagnostic de névralgie cervicobrachiale arthrosique retarde souvent le diagnostic.

Un **syndrome paranéoplasique** par production d’hormone-like peptidique par la tumeur ou d’autoanticorps est présent dans 7 à 20% des cas (tableau IV). Il précède parfois de plusieurs mois le diagnostic. L’évolution est souvent parallèle à la tumeur, mais inconstamment (hippocratisme digital). Le syndrome anorexie-perte de poids est lié à la sécrétion de TNF α (tumor necrosis factor alpha) et

Tableau IV. – Principaux syndromes paranéoplasiques rencontrés au cours des cancers bronchiques primitifs.

Généraux Fièvre (20 %), anorexie-cachexie (30 %)
Ostéoarticulaires Hippocratisme digital (10 à 15 %) (CNPC) Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (3 %) (adénocarcinomes)
Endocrines Syndrome de Schwartz-Bartter, syndrome de Cushing (CPC) Hypercalcémie (épidermoïde) (en l’absence de métastases osseuses) Gynécomastie (rare), hypoglycémie (très rare), hyperthyroïdie, calcitonine
Neurologiques (parfois irréversibles) Neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown Syndrome pseudo-myasthénique de Lambert-Eaton (CPC) Encéphalite limbique (CPC)
Dermatomusculaires Polymyosite et dermatomyosite
Hématologiques Polynucléose neutrophile, hyperéosinophilie, thrombocytemie Thrombophlébites récidivantes migratrices (1 %), vascularites nécrosantes Coagulation intravasculaire disséminée, endocardite marastique
Cutanées Acanthosis nigricans, aspect papillomateux symétrique noir et rugueux

CNPC : cancers non à petites cellules CPC : cancers bronchiques à petites cellules.

d’interleukine 1. Un hippocratisme digital acquis impose la recherche d’un CBP. L’ostéoarthropathie hypertrophiante associée à un hippocratisme digital, des dysesthésies et des troubles vasomoteurs des extrémités, un épaississement du tissu sous-cutané distal, des arthralgies (poignets, chevilles, genoux), une périostose engainante des os longs. Les douleurs disparaissent le lendemain d’une exérèse chirurgicale radicale. Les thrombophlébites paranéoplasiques sont fréquentes. Le syndrome de Schwartz-Bartter par sécrétion inappropriée d’hormone antidiurétique (CPC) se limite souvent à une bradypsychie et à une hyponatrémie à natriurèse conservée avec hémodilution, mais peut parfois entraîner une confusion mentale, voire un coma. Il peut s’aggraver après hyperhydratation ou lyse tumorale chimio-induite, et s’améliorer par la restriction hydrique et après réponse à la chimiothérapie.

Tableau V. – Indice pronostique d’activité physique, d’après Karnofsky.

Activité normale	100 Asymptomatique 90 Symptômes minimes 80 Légèrement limité à l’effort
Incapable de travailler	70 Autonomie (besoins personnels) 60 Assistance occasionnelle 50 Assistance considérable mais autrement inférieur à 50 % des heures éveillées
Incapable de s’occuper de lui-même	40 Assistance permanente et autrement supérieur à 50 % des heures éveillées 30 Grabataire, hospitalisation 20 Alitement permanent 10 Moribond

Un cliché thoracique normal dans moins de 5 % des cas justifie la poursuite des explorations en cas de suspicion de cancer. Les clichés sont comparés aux clichés anciens. Les tomographies n’ont plus d’indication. La tomodensitométrie (TDM) thoracique en acquisition spiralee est plus sensible et sera réalisée avant la bronchoscopie pour orienter les prélèvements endobronchiques des lésions périphériques.

Les **métastases** (ganglions, os, foie, cerveau, surrénale, sous-cutanées), parfois révélatrices, sont retrouvées d’emblée dans 45-50 % des CNPC, et dans plus de 70 % des CPC.

L’**interrogatoire précise** le tabagisme, une exposition professionnelle, la perte de poids initiale et l’index de Karnofsky (tableau V).

● **Radiographie et tomodensitométrie thoraciques**

Les tumeurs centrales se révèlent sous forme d’une opacité périhilaire polycyclique à limite interne confondue avec le médiastin et à limite externe arrondie mais irrégulière « en pattes de crabe » avec ou sans atélectasie.

Les tumeurs périphériques sont volontiers nodulaires, arrondies ou ovalaires, sans micronodules péricitumoraux (évocateurs de tuberculose). La probabilité de malignité augmente avec la taille, des limites irrégulières et spiculées ou lobulées, l’absence de calcifications et l’évolutivité (mais leur temps de doublement peut aller de 7 à 465 jours !). Tous ces caractères sont inconstants. Une excavation centrale à contours anfractueux et à paroi épaisse peut révéler un CBP épidermoïde. Le carcinome bronchioloalvéolaire est à l’origine d’un syndrome de comblement alvéolaire localisé ou diffus. D’autres aspects sont possibles, tels que l’abcès en amont d’une sténose bronchique, la pleurésie (maligne ou bénigne ou satellite d’une atélectasie), la surélévation d’un hémidiaphragme. Les adénopathies médiastinales sont fréquentes.

● **Étape anatomopathologique**

La cytologie d’expectoration ou d’aspiration bronchique est utile pour les tumeurs périphériques et bronchioloalvéolaires.

La fibroscopie bronchique sous anesthésie locale (biopsies bronchiques, brossage, lavage bronchique, ponction-aspiration transbronchique à l’aiguille) donne un diagnostic pour 90 % des tumeurs proximales. Les

Les marqueurs tumoraux biologiques actuels (ACE, SCC, CYFRA21, NSE...), dénués de valeur diagnostique précoce de CBP, ne sont pas demandés en routine.

lésions périphériques non visibles en endoscopie bénéficient d'un brossage et d'une aspiration dirigés, ou de biopsies distales sous amplificateur de brillance. La sensibilité est au mieux de 28 % pour des lésions inférieures à 2 cm, 43 % entre 2-3 cm, 67 % entre 3-6 cm, et 72 % au-delà de 6 cm. Des biopsies d'éperons proximaux sont systématiques pour apprécier l'extension locale tumorale.

La thoracotomie diagnostique (et thérapeutique) est indiquée en l'absence de diagnostic endoscopique si la probabilité de cancer est élevée et si le patient est opérable (cf infra). On évite ainsi une ponction sous TDM, qui expose au risque de faux négatif et ne modifie pas actuellement la décision thérapeutique.

La ponction transpariétale à l'aiguille sous TDM est réservée aux patients inopérables, en cas de faible probabilité de malignité, ou encore si une chimiothérapie périopératoire est requise. La spécificité est de 95 %, la sensibilité de 83 à 90 %. Les pneumothorax sont rares (inférieurs à 10 %) et souvent bien tolérés, de même que les hémoptysies minimales (inférieures à 2 %), mais ils justifient une surveillance postponction.

La médiastinoscopie, la ponction-aspiration transtrachéale des ganglions médiastinaux et l'abord des métastases peuvent être utiles au diagnostic.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

La chirurgie est le traitement de choix des CBP. L'inopérabilité est liée soit à une extension tumorale trop importante (95 % des CPC), soit à une insuffisance cardiorespiratoire, plus rarement au refus du patient.

● Bilan d'extension du cancer bronchique

Le bilan d'extension [1, 8] va classer les CNPC intrathoraciques opérables limités (stades I et II), les CBP intrathoraciques étendus opérables (stade IIIa), les CBP intrathoraciques étendus, en général inextirpables (stade IIIb), et les CBP métastatiques (stade IV) (tableaux VI, VII, VIII) [3]. Pour les CPC, on parle plutôt de forme localisée (stades I, II et III) ou disséminée (stade IV). Cette classification médicale sera contrôlée en cas d'exérèse chirurgicale.

La radiographie thoracique (F/P) évalue la tumeur et recherche une lyse costale ou une pleurésie. La bronchoscopie précise le siège et l'extension endobronchique. La TDM thoracique spiralée précise la taille de la tumeur, l'extension par contiguïté à la paroi et au médiastin, et quantifie les ganglions médiastinaux sans confirmer leur nature néoplasique (dans 30 % des cas entre 1 à 2 cm de diamètre, dans 70 % au-delà). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique étudie mieux la paroi, le rachis, l'apex et les rapports vasculaires ; ses indications sont donc limitées. La biopsie pleurale est nécessaire en cas d'épanchement (10 % des CBP), car seuls 60 % d'entre eux sont néoplasiques. L'œsophagoscopie est systématique en cas de dysphagie. La médiastinoscopie précise la nature néoplasique d'une adénopathie médiastinale suspecte en TDM, différenciant les ganglions tumoraux et inflammatoires, et précisant les

Tableau VI. – Classification TNM [3].

T = tumeur

Tx = cellules malignes (expectoration) avec radiologie et endoscopie normales
T0 = absence de tumeur primitive détectée
TIS = carcinome in situ
T1 = tumeur inférieure à 3 cm, entourée de poumon ou plèvre viscérale, sans invasion proximale à une bronche lobaire à la bronchoscopie
T2 = tumeur supérieure à 3 cm ou de quelque taille que ce soit, et plèvre viscérale envahie ou associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive étendue à la région hilare. À la bronchoscopie, extension proximale de la tumeur visible dans une bronche lobaire ou distante de plus de 2 cm de la carène. Atélectasie ou pneumopathie obstructive touchant moins d'un poumon
T3 = tumeur avec extension directe à la paroi thoracique (incluant les tumeurs de l'apex), au diaphragme, à la plèvre médiastine ou au péricarde, n'envahissant pas le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage ou un corps vertébral, ou tumeur développée à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir
T4 = tumeur envahissant le cœur, les gros vaisseaux du médiastin, la trachée, la carène, l'œsophage ou un corps vertébral, ou associée à un épanchement pleural malin confirmé

N = ganglions

N0 = ganglions lymphatiques régionaux non envahis
N1 = ganglions tumoraux, péribronchiques ou hilaires homolatéraux ou les deux
N2 = ganglions médiastinaux homolatéraux ou sous-carinaux tumoraux
N3 = ganglions hilaires ou médiastinaux controlatéraux, sus-claviculaires ou scalènes envahis

M = métastase

M0 = pas de métastase
M1 = présence de métastase

Tableau VII. – Classification TNM par stade et survie à 5 ans [3].

Stades	pTNM			Survie à 5 ans TNM chirurgical
Stade Ia	T1	N0	M0	67 %
Stade Ib	T2	N0	M0	57 %
Stade IIa	T1	N1	M0	55 %
Stade IIb	T2	N1	M0	39 %
	T3	N0	M0	38 %
Stade IIIa	T3	N1	M0	25 %
	T1-3	N2	M0	23 %
Stade IIIb	T4	N0-2	M0	7 %
	T1-3	N3	M0	3 %
	T4	N3	M0	3 %
Stade IV	M1			1 %

Tableau VIII. – Bilan d'extension préthérapeutique d'un cancer bronchique primitif.

Radiographie thoracique (face et profil)	systématique
Bronchoscopie	systématique
TDM thoracique (rarement IRM thoracique)	systématique
TDM thoracique et abdominale haute	systématique
TDM encéphalique	systématique
Échographie abdominale	systématique
Biopsie pleurale	optionnelle
Œsophagoscopie	optionnelle
Médiastinoscopie	optionnelle
Radiographie osseuse, scintigraphie osseuse	optionnelles
Ponction-aspiration transtrachéale à l'aiguille	optionnelle

médiastinites tumorales inextirpables. La ponction-aspiration transtrachéale à l'aiguille de ganglions sous-carénaux ou latérotachéaux est peu développée.

Les localisations métastatiques les plus fréquentes (pulmonaires, cérébrales, hépatiques, osseuses et surrénales) sont dépistées par TDM thoracique et abdominale haute, TDM encéphalique (ou IRM) et échographie abdominale. Une radiographie osseuse sera réalisée en présence d'un signe d'appel osseux. La scintigraphie osseuse n'est pas systématique du fait de sa faible spécificité. La preuve histologique d'une

métastase n'est justifiée qu'en l'absence d'autre métastase prouvée et/ou si cela modifie la stratégie thérapeutique. La recherche de tous les sites métastatiques potentiels n'est pas utile chez un sujet en généralisation manifeste, si elle ne modifie pas la prise en charge.

● Bilan complémentaire d'opérabilité

Il est réalisé chez des patients opérables sur un plan carcinologique. Entrent essentiellement en compte l'âge, l'état général (indice de performance), le degré

d'amaigrissement, et la fonction cardiorespiratoire. La spirométrie, la courbe débit-volume, la capacité pulmonaire totale, les gaz du sang artériel et la scintigraphie pulmonaire de perfusion et ventilation (V/Q) déterminent le degré de résection parenchymateuse théoriquement possible (lobectomie, pneumonectomie, *wedge*). Le volume expiratoire maximal par seconde prévisible postopératoire doit être supérieur au tiers de la valeur théorique préopératoire. Une préparation 3 semaines avant l'intervention par kinésithérapie respiratoire, bronchodilatateurs et sevrage tabagique est utile chez le bronchiteux chronique obstructif.

TRAITEMENT

● Cancers bronchiques non à petites cellules

Environ 25 % des patients sont classés stade I/II, 25 à 30 % stade IIIa ou IIIb, et 45-50 % stade IV.

Cancers bronchiques non à petites cellules opérables^[4]

La chirurgie est le traitement de choix des CNPC stades I, II ou IIIa. On réalise une lobectomie ou une pneumonectomie avec curage ganglionnaire médiastinal. Une exérèse pariétale est indiquée en cas d'envahissement limité. Si la fonction respiratoire est limitée, on discutera une résection tumorale limitée par segmentectomie ou *wedge* pour les petites tumeurs T1-T2 N0 M0. Le taux de décès postopératoire varie de 1 à 3 %. Les douleurs postopératoires (inflammatoires, osseuses ou neurogènes) sont traitées par des antalgiques mineurs (paracétamol, salicylés, dextropropoxyphène) ou opiacés, et/ou par Rivotril®. La surinfection de poche de pneumonectomie, la fistulisation, et la rupture de suture bronchique sont rares. Les séquelles respiratoires restrictives sont limitées par la kinésithérapie postopératoire. Les résultats de la chirurgie varient selon le stade (*tableau VII*), et les rechutes régionales ou métastatiques sont fréquentes. Le taux de survie à 5 ans est de 67 % pour les stades Ia, 57 % pour les stades Ib, 55 % pour les stades IIa, 39 % pour les stades IIb, et 23 % pour les stades IIIa opérés.

Plusieurs stratégies sont proposées pour améliorer ces résultats. La radiothérapie postopératoire n'a pas démontré son intérêt. La radiothérapie périopératoire est proposée pour le syndrome de Pancoast et Tobias. La chimiothérapie néoadjuvante périopératoire (éradication de micrométastases, réduction tumorale), qui associe en général deux cures de chimiothérapie (cisplatine plus une ou deux drogues) avant l'exérèse chirurgicale encore en évaluation, est prometteuse.

Cancers bronchiques non à petites cellules non opérables

Les CNPC in situ ou micro-invasifs sont accessibles à la photochimiothérapie, à la curiethérapie endobronchique à haut débit de dose, ou à la cryothérapie, mais ces techniques sont encore en évaluation (cf paragraphe « Désobstruction endobronchique palliative »).

La radiothérapie thoracique externe applique 60 à 65 Gy (2 Gy 5 fois par semaine pendant 6 semaines par des faisceaux antérieurs puis obliques) aux CNPC stades I à III inopérables. Elle donne un taux de réponse locorégionale de 50-60 %, un taux de survie de 15 % à 2 ans et de 5 % à 5 ans, et une médiane de survie de 10 mois environ. L'association à une

chimiothérapie^[2, 5] avant la radiothérapie améliore le contrôle métastatique, avec un gain de 4 mois en médiane de survie et de 5 à 10 % en taux de survie à 2 ans. La radiosensibilisation par sel de platine à faible dose améliore le contrôle locorégional (gain de 15 % en taux de survie à 2 ans). Des régimes combinant ces deux stratégies sont évalués.

La chimiothérapie seule est proposée en cas de contre-indication à la radiothérapie ou dans les formes métastatiques, une méta-analyse concluant à sa supériorité comparée aux soins palliatifs en médiane de survie (6 mois contre 3-4 mois)^[7]. Cependant, le taux de survie à 2 ans n'excède pas 6 % pour les stades IV. La chimiothérapie associe en règle un sel de platine (toxicités rénale et neurologique) et une voire deux autres drogues (vinorelbine, vindésine, 5FU, étoposide, mitomycine, ifosfamide). Les monothérapies (vinorelbine) donnent des résultats plus décevants en terme de réponse, mais assez proches en médiane de survie pour les formes métastatiques. La toxicité est essentiellement hématologique, rénale, neurologique et digestive. L'intérêt de la chimiothérapie est très limité, voire néfaste, chez les sujets très amaigris, avec un performance status (PS) inférieur à 70, et/ou plurimétastatiques. Les réponses complètes sont rares dans les stades IV (inférieures à 5 %), et le but est d'obtenir une amélioration symptomatique avec une toxicité acceptable, et dans le cas contraire, le traitement est rapidement arrêté.

● Cancers à petites cellules^[6]

Les principaux facteurs pronostiques sont l'extension de la maladie (la localisation hépatique est de très mauvais pronostic), le PS, le respect de la dose initiale de chimiothérapie et la réponse précoce. Les formes opérables sont rares (stades I et II), et trois cures de chimiothérapie adjuvante sont prescrites, donnant un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 50 % pour les stades I.

Formes localisées

La chimiothérapie multiplie par trois la survie des patients, avec un taux de guérison de 5 à 10 %, et une médiane de survie de 14 à 17 mois, avec 25 % de survivants à 2 ans et 6 à 10 % au-delà de 30 mois. Les associations les plus prescrites sont cisplatine-étoposide (= PE), cyclophosphamide-doxorubicine-étoposide (= CDE) ou CDE-cisplatine-G-CSF (facteur de croissance médullaire). La réponse est évaluée après deux cures. Quatre cures supplémentaires sont proposées chez les sujets répondeurs (taux de réponse d'environ 90 %). Au-delà de six cures, le bénéfice en survie n'est pas prouvé. Les toxicités hématologique et rénale sont dose-limitantes. Les neutropénies sévères (PnN < 500/mm³), observées dans 20 à 40 % des cas selon les protocoles, sont assez courtes (3 à 5 jours) et ne justifient pas une hospitalisation et une antibiothérapie systématique (céphalosporines de 3^e génération et aminosides, ou quinolones en cas de fièvre). Les facteurs de croissance médullaire (G-CSF) administrés par voie sous-cutanée après la cure de chimiothérapie (j2 ou j3), jusqu'à la remontée des neutrophiles, limitent la fréquence et la durée des neutropénies fébriles, sans amélioration démontrée de la survie et avec un coût élevé.

La radiothérapie thoracique (55 Gy-équivalents), associée à la chimiothérapie de manière concomitante ou intercalée entre les deux, trois et quatrièmes cures, améliore la survie de 5,4 % à 3 ans (méta-analyse). Elle potentialise l'hématotoxicité de la chimiothérapie.

L'irradiation prophylactique cérébrale (25 Gy-équivalents fractionnés en 1,8 à 3 Gy par séance) diminue l'incidence des métastases cérébrales en

éradiquant des micrométastases occultes chez les répondeurs complets, mais elle ne modifie pas de façon nette la survie globale. La tolérance neurologique est satisfaisante.

En cas de non-réponse après deux cures de chimiothérapie, une modification de celle-ci est proposée, mais avec des taux de réponse modestes. En cas de récurrence plus de 3 mois après l'obtention de la réponse, on reprend la chimiothérapie initiale, avec un taux de réponse de 29 à 58 %. En cas de récurrence avant 3 mois, une chimiothérapie différente est prescrite, mais avec un taux de réponse de 20 à 25 % et une médiane de survie de 4 mois.

La Calciparine® à dose efficace pendant les 5 premières semaines de chimiothérapie améliore le taux de réponse complète et la médiane de survie. Les héparines de bas poids moléculaire ne sont pas plus efficaces.

Formes disséminées

Le traitement repose sur la chimiothérapie. Les taux de réponse complète et de survie sont moindres par rapport à ceux des formes localisées, pour une toxicité supérieure. La médiane de survie est de l'ordre de 8 à 11 mois, avec très peu de survivants au-delà de 30 mois.

● Traitements symptomatiques des CBP

La radiothérapie est indiquée sur des métastases invalidantes (compression médullaire, métastase osseuse, cérébrale, ou hépatique hyperalgique). La corticothérapie (0,5 à 1,5mg/kg/j) peut améliorer l'état général, la dyspnée en cas d'obstruction bronchique à composante inflammatoire, et l'œdème cérébral. Les morphiniques retard (Skenan®, Moscontin®) sont indiqués en cas de douleurs métastatiques, en relais des antalgiques non opiacés, et peuvent aussi améliorer la perception de la dyspnée. Les diphosphonates peuvent ralentir l'évolution des métastases osseuses. Les nausées/vomissements induits par la chimiothérapie sont traités par les benzodiazépines en cas de vomissements anticipatoires, les 5-anti-HT₃ (Zophren®, Kytril®), la méthylprednisolone et les neuroleptiques en cours de chimiothérapie, et les neuroleptiques pour les vomissements retardés. La neuropathie induite par la chimiothérapie (cisplatine, alcaloïdes de la pervenche) peut être très invalidante et sera prévenue par la surveillance clinique et l'électromyogramme systématique à partir de la sixième cure de chimiothérapie. Les hémoptysies abondantes sont traitées par Glypressine®, par embolisations artérielles bronchiques ou par cryothérapie (cf infra).

● Désobstruction endobronchique palliative

Les techniques endoscopiques de désobstruction développées ces dernières années sont encore sous-utilisées. La cryothérapie trachéobronchique cristallise la tumeur avec une sonde froide (souple sous anesthésie locale, ou rigide sous anesthésie générale), entraînant une nécrose tumorale en 4 à 7 jours. Elle est proposée en cas de tumeur bourgeonnante endobronchique, voire infiltrante sténosante (alors non accessible au laser), ou d'hémoptysie proximale. Le laser néodyme YAG (sous anesthésie générale) détruit les tumeurs proximales, bourgeonnantes menaçantes, avec une efficacité immédiate. L'hémorragie et la perforation bronchique sont rares. La thermocoagulation haute fréquence, plus simple à réaliser, a les mêmes indications que le laser, mais a un délai d'efficacité de quelques jours. La curiethérapie endobronchique à haut débit de dose irradie

localement les tumeurs bourgeonnantes ou infiltrantes à l'aide d'une source d'iridium 192 placée par bronchoscopie. La photochimiothérapie consiste à injecter de l'hématoporphyrine dérivée qui est captée par la tumeur, puis excitée par un laser formant des radicaux libres toxiques pour la tumeur (action sur 10 mm de profondeur). Les inconvénients sont le coût élevé et la photosensibilisation cutanée constante (protection 4 à 6 semaines). Une prothèse endobronchique peut être indiquée en cas de tumeur infiltrative ou extrinsèque menaçante (trachée, bronche principale, tronc intermédiaire). Son obstruction par des sécrétions est rare, de même que la migration de la prothèse (toux excessive, réponse à la radiochimiothérapie).

CANCER BRONCHIQUE DU SUJET ÂGÉ

L'exploration d'un CBP (diagnostic histologique et surtout bilan d'extension) n'est indiquée que s'il conduit à modifier l'attitude thérapeutique. Il n'y a pas d'âge limite théorique pour la chirurgie thoracique, mais les sujets de plus de 85 ans sont exceptionnellement opérés. Au-delà de 80 ans (ou chez le polyvasculaire), on évalue différemment le rapport bénéfice/risque encouru (mortalité et morbidité opératoires plus fréquentes). La chimiothérapie étant contre-indiquée au-delà de 75 ans, les CNPC

inopérables de stades I, II et III sont traités par radiothérapie thoracique, ou soins palliatifs selon l'état général du patient.

Chez le sujet âgé en bon état général atteint de CPC, la chimiothérapie orale (étoposide, cyclophosphamide et lomustine) améliore la symptomatologie des CPC avec une toxicité acceptable. La radiothérapie thoracique est une alternative pour les formes localisées.

CANCERS BRONCHOPULMONAIRES SECONDAIRES

● Mécanismes

Le mode de diffusion métastatique peut être hématogène ou lymphatique.

● Mode de révélation et diagnostic

Les formes asymptomatiques sont fréquentes (bilan d'extension d'une néoplasie extrathoracique). La toux sèche, la dyspnée d'effort et l'altération de l'état général ne sont pas spécifiques. L'examen radiologique met en évidence, soit un lâcher de ballons fait de masses rondes ou ovales, denses homogènes, bien limitées, soit un syndrome réticulonodulaire (miliaire carcinomateuse) prédominant dans les moitiés inférieures des poumons. La bronchoscopie est moins rentable que

pour les cancers bronchiques primitifs. Si une preuve histologique est nécessaire et peut modifier l'attitude thérapeutique, on peut recourir aux biopsies transbronchiques distales, à une ponction transpariétale sous TDM, ou à une thoracoscopie à visée diagnostique.

● Recherche de la tumeur primitive

Le poumon est un site métastatique fréquent. La plupart des cancers peuvent métastaser aux poumons. En l'absence d'antécédent néoplasique reconnu, il faudra attentivement rechercher une localisation pouvant justifier d'un traitement spécifique comme la prostate, le testicule, la thyroïde, le sein ou l'ovaire. Sinon, la recherche du site primitif sera orientée par l'examen clinique soigneux à la recherche d'une lésion digestive, rénale, ORL, cutanée ou bronchique primitive. Il n'est pas justifié de multiplier les examens paracliniques en l'absence de signes cliniques d'appel, mis à part la mammographie.

● Traitement

Les localisations diffuses sont traitées selon la lésion primitive (chimiothérapie, hormonothérapie, iode). L'exérèse chirurgicale peut se discuter si la lésion primitive est bien contrôlée et si la métastase nodulaire est bien limitée, de préférence unique, sans autre métastase extrapulmonaire. Bien posées, ces indications ont des résultats intéressants, avec un taux de survie à 5 ans de 10 à 40 %. Le pronostic général est cependant redoutable.

Thierry Urban : Praticien hospitalier universitaire.

Bernard Lebeau : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de pneumologie, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : T Urban et B Lebeau. Cancers bronchiques primitifs et secondaires. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0900, 1998, 5 p*

R É F É R E N C E S

[1] Conférence de consensus. Recommandations. Bilan d'extension préthérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules. *Rev Mal Respir* 1992 ; 9 : 317-322

[2] Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 940-945

[3] Moutain CF. Revisions in the international staging system for lung cancer. *Chest* 1997 ; 111 : 1710-1717

[4] Riquet M, Saab M. Techniques et indications chirurgicales dans le cancer bronchique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-002-L-20, Cancérologie, 60-6-250-A-10, 1993 : 1-16*

[5] Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 524-530

[6] Schuller MP, Urban T, Lebeau B. Carcinomes bronchopulmonaires à petites cellules. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-002-G-61, 1986 : 1-8*

[7] Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993 ; 342 : 19-21

[8] Urban T, Lebeau B. Diagnostic et bilan d'extension des cancers bronchiques primitifs non à petites cellules. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-002-G-40, 1995 : 1-11*

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT DES ANOMALIES RESPIRATOIRES CHEZ LE PATIENT INFECTÉ PAR LE VIH

C BERNIER, M WISLEZ, C MAYAUD, J CADRANEL

Même à l'ère de la trithérapie antirétrovirale, les atteintes respiratoires au cours de l'infection par le VIH restent fréquentes et graves. La prise en charge diagnostique de ces atteintes doit tenir compte de l'épidémiologie et des circonstances de survenue, notamment du statut immunitaire du patient et de la prise éventuelle de prophylaxies et d'antirétroviraux.

Cette mise au point comporte trois parties. La première est consacrée à la description analytique des aspects cliniques et diagnostiques des différentes atteintes bronchopulmonaires et pleurales observées en l'absence de tout traitement antirétroviral. La deuxième est consacrée à la description des modifications épidémiologiques et cliniques des atteintes bronchopulmonaires liées à la mise sous trithérapie. La troisième synthétise la démarche diagnostique et propose des exemples de conduite à tenir face aux situations cliniques les plus fréquentes.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : VIH, pneumopathie, pneumocystose, tuberculose, sarcome de Kaposi, pneumopathie interstitielle lymphoïde.

INTRODUCTION

Fréquentes et graves, les atteintes respiratoires survenaient chez plus de 80 % des malades atteints de sida [14, 15]. À l'ère de la trithérapie, elles occupent toujours une place importante dont témoignent leur incidence dans les bases de données ou leur fréquence dans les études autopsiques [1, 5, 6, 10].

L'épidémiologie des atteintes respiratoires chez le patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a cependant considérablement évolué depuis le début de l'épidémie, d'abord grâce à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et de la prophylaxie des infections opportunistes, puis plus récemment à l'introduction des multithérapies antirétrovirales hautement actives permettant une restauration de l'immunité.

La prise en charge diagnostique d'une atteinte respiratoire chez un patient infecté par le VIH doit tenir compte de cette évolution épidémiologique et donc des circonstances de survenue de cette atteinte, notamment du statut immunitaire du patient et de la prise éventuelle de prophylaxies et d'antirétroviraux.

Cette mise au point comporte trois parties. La première est consacrée à la description analytique des aspects cliniques et diagnostiques des différentes atteintes bronchopulmonaires et pleurales observées en l'absence de tout traitement antirétroviral. La deuxième est consacrée à la description des modifications épidémiologiques et cliniques des atteintes bronchopulmonaires liées à la mise sous trithérapie. La troisième synthétise la démarche diagnostique et propose des exemples de conduite à tenir face aux situations cliniques les plus fréquentes.

ATTEINTES RESPIRATOIRES BASSES OBSERVÉES EN L'ABSENCE DE TRITHÉRAPIE (tableau I)

L'étude d'une cohorte de patients « ambulatoires » infectés par le VIH avant l'ère de la trithérapie a mis en évidence la grande fréquence de manifestations respiratoires, avec une incidence de 47 % sur une période de 18 mois, essentiellement sous forme d'infections des voies aériennes supérieures, de sinusites et de bronchites. Les atteintes respiratoires basses sont plus rares, et constituées en grande majorité de pneumonies bactériennes (4,8 %), de pneumocystoses (3,9 %) et d'infections par mycobactéries tuberculeuses ou atypiques (2 %). Ces infections surviennent, quel que soit le déficit immunitaire, mais avec une incidence augmentée lorsque les CD4 sont inférieurs à 250 par mm³. Les autres atteintes respiratoires basses sont beaucoup plus rares, qu'elles soient tumorales ou infectieuses opportunistes, et surviennent habituellement à un stade d'immunodépression plus avancé.

● Infections bactériennes communautaires

Les infections des voies aériennes supérieures et inférieures à bactéries pyogènes sont particulièrement fréquentes, réalisant des tableaux cliniques variés :

- bronchites ou sinusites, traînantes et récidivantes ;
- syndrome de condensation pneumonique [4] ;
- opacités interstitielles et/ou nodulaires diffuses peu évocatrices d'infection à pyogènes.

Les germes responsables sont habituellement *Streptococcus pneumoniae*, de sensibilité volontiers diminuée à la pénicilline ou *Haemophilus influenzae*. Un certain nombre de facteurs de risque de pneumonie bactérienne ont été identifiés :

héroïnomanie IV, origine africaine, tabagisme actif. Un effet protecteur de la vaccination antipneumococcique, de la chimioprophylaxie anti-*Mycobacterium avium complex* (MAC) et, pour certains, de la chimioprophylaxie anti-*P. carinii* a été mis en évidence. Chez les malades hospitalisés ou à un stade avancé d'immunodépression, *Staphylococcus* ou *Pseudomonas* peuvent également être en cause. Les facteurs de risque sont une neutropénie et des antécédents d'infections respiratoires récidivantes ou traînantes, sources d'antibiothérapies réitérées. Les germes responsables doivent être recherchés par examens invasifs : hémocultures, ponction des sinus ou brossage bronchique protégé. Certains germes comme *Rhodococcus equi*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* ont été occasionnellement identifiés, justifiant des prélèvements locaux en cas de sémiologie inhabituelle (constitution progressive, excavation) ou d'évolution défavorable sous antibiothérapie probabiliste.

Les pleurésies bactériennes surviennent, elles aussi, à tous les stades de l'infection par le VIH. Habituellement unilatérales et fébriles, leur diagnostic repose sur la ponction pleurale qui peut permettre d'isoler le germe en cause.

● Pneumocystose

Elle reste d'actualité [5] puisqu'en 1998, elle représentait encore en France la pathologie inaugurale de sida la plus fréquente, cela s'expliquant avant tout par sa survenue chez des patients non dépistés ou non suivis.

La symptomatologie initiale est discrète, marquée par l'apparition progressive d'une toux sèche et d'un décalage thermique, alors que l'auscultation est encore normale. À un stade plus évolué, des râles crépitants peuvent apparaître, mais sont souvent

Tableau I. – Fréquence des atteintes respiratoires, chez le patient infecté par le virus de l’immunodéficience humaine ne recevant pas de trithérapie, en France.

FRÉQUENCE	Élevée	Faible	Discutée*, **
Infection usuelle	Infections à <i>S. pneumoniae</i> et à <i>Haemophilus</i> Infections bactériennes à pyogènes (<i>Pseudomonas</i> et <i>Staphylococcus</i>) Tuberculose	Légionellose	
Infection opportuniste	Pneumocystose	Mycobactériose atypique Toxoplasmose Cryptococcose Aspergillose Infection à <i>Rhodococcus</i> Nocardiose Divers (parasitoses, mycoses, viroses)	Cryptosporidiose* Cytomégalovirose* Microsporidiose* Candidose*
Tumeur	Maladie de Kaposi	Lymphome	Cancer bronchopulmonaire**
Autres atteintes	Alvéolite lymphocytaire	Pneumopathie interstitielle lymphoïde Hypertension artérielle pulmonaire	Embolie**, bronchospasme** Œdème pulmonaire** Dysfonction musculaire** Emphysème**

* Pathogénicité respiratoire discutée ; ** Relation non établie avec l’infection par le virus de l’immunodéficience humaine.

discrets en regard des anomalies radiologiques à type d’opacités interstitielles bilatérales, parfois alvéolaires. Au stade ultime d’insuffisance respiratoire, les opacités alvéolo-interstitielles diffuses font place à un aspect de « poumons blancs ».

Il existe des aspects sémiologiques inhabituels mais rares de pneumocystose incluant des atypies radiologiques (prédominance des infiltrats au niveau des sommets, nodules disséminés, excavations, pneumothorax) et des localisations extrapulmonaires, soit endothoraciques (bronchiques, ganglionnaires, médiastinales, pleurales, péricardiques), soit extrathoraciques (médullaires, hépatiques, spléniques, cutanées, etc). Si ces anomalies s’observent le plus souvent chez des patients parvenus à des stades très évolués de sida et soumis à une prophylaxie par des aérosols de pentamidine, le rôle favorisant de cette prophylaxie n’a été formellement démontré que pour les infiltrats des sommets.

Le diagnostic de certitude nécessite la mise en évidence de *P. carinii* par les colorations appropriées de prélèvements respiratoires (Gomori-Grocott, Giemsa, bleu de toluidine). Le plus souvent, ces prélèvements sont obtenus au cours d’une fibroscopie bronchique par un lavage bronchoalvéolaire (LBA) qui demeure la méthode diagnostique la plus fiable. Dans les services spécialisés, l’expectoration induite par inhalation de soluté hypertonique^[13] peut être substituée au LBA en première intention, mais cet examen nécessite une grande rigueur dans sa réalisation, expose à la méconnaissance de pathogènes associés et n’évite le recours au LBA que s’il objective la présence de *P. carinii*.

Chez les patients suspects de pneumocystose, à un stade précoce infraradiologique, les cliniciens se sont longtemps interrogés sur l’opportunité de tests diagnostiques indirects susceptibles de sélectionner les meilleures indications du LBA ou de l’expectoration induite : élévation des lactico-déshydrogénases (LDH) sériques, baisse de la diffusion du monoxyde de carbone (CO), élévation du gradient alvéoloartériel en oxygène... Néanmoins, ces examens ne peuvent prétendre à une spécificité

et/ou une sensibilité de 100 % et n’ont donc pas été exportés en médecine de ville^[3].

Un traitement d’épreuve ambulatoire peut parfois se discuter mais ne doit être proposé que pour des patients dont la séropositivité pour le VIH est connue, sans antécédent allergique, présentant un tableau évocateur de pneumocystose sans signe de gravité, et lorsque la fibroscopie n’est pas réalisable en urgence. Le diagnostic doit être confirmé par LBA dans les jours qui suivent, afin également de ne pas méconnaître un autre pathogène associé.

● **Tuberculose et infections à mycobactéries atypiques**

La tuberculose^[7] peut avoir une présentation clinique classique ou atypique. Elle atteint les lobes supérieurs, s’excave, s’accompagne d’une réactivité cutanée à la tuberculine, de granulomes et de nécrose chez les patients dont les lymphocytes T CD4⁺ sont supérieurs à 250/mm³. Avec 250 à 100 lymphocytes T CD4⁺/mm³, la tuberculose est plus atypique, atteignant volontiers les bases ou diffusant au parenchyme (miliaire), aux ganglions médiastinaux, à la plèvre, aux organes extrathoraciques ; à ce stade, les granulomes sont moins marqués et l’intradermoréaction fréquemment négative. Lorsque les lymphocytes T CD4⁺ sont inférieurs à 100/mm³, le tableau clinique est plutôt celui d’une primo-infection avec signes généraux au premier plan, radiographie thoracique parfois normale, intradermoréaction négative, absence de granulomes et pullulation de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) au sein des différents tissus. La recherche de BAAR doit être systématique et répétée devant toute suspicion de tuberculose. La présence de BAAR à l’examen direct de prélèvements d’origine respiratoire, expectoration notamment, traduit une tuberculose lorsque le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³. En cas d’immunodépression avancée, il s’agit le plus souvent de bacilles de Koch (BK) mais parfois aussi de mycobactéries atypiques. Dans tous les cas, l’identification des BK en culture est nécessaire pour confirmer le diagnostic et déceler sur l’antibiogramme d’éventuelles résistances, évoquées ou non sur les données cliniques (traitement antituberculeux antérieur, conditions socio-économiques

défavorables ou patient venant d’une zone à forte prévalence de résistance). Une hospitalisation pour biopsies pleurales est habituellement nécessaire au diagnostic des atteintes pleurales isolées.

Diverses mycobactéries atypiques^[11] ont été incriminées au cours d’atteintes respiratoires chez des malades au taux de lymphocytes T CD4⁺ sanguins inférieur à 50/mm³. *Mycobacterium kansasii*, à tropisme respiratoire prépondérant, est à l’origine de toux et de dyspnée d’installation progressive, de fièvre, d’infiltrats pulmonaires, localisés ou diffus, fréquemment associés à des excavations à paroi fine. Les localisations extraréspiratoires sont rares. L’évolution est favorable sous antituberculeux. À l’opposé, *Mycobacterium avium complex* (MAC) ne touche le poumon que dans 4 % des cas. La pneumopathie s’intègre alors dans une atteinte disséminée, avec un tableau associant de la fièvre, une altération de l’état général, une hépatomégalie, une splénomégalie et des troubles hématologiques, confirmée par la positivité des hémocultures.

● **Autres atteintes respiratoires**

Autres parasitoses

En France, il s’agit presque exclusivement de la toxoplasmose qui survient chez des patients très immunodéprimés (lymphocytes T CD4⁺ sanguins inférieurs à 100/mm³) dont la sérologie de la toxoplasmose était positive. L’atteinte pulmonaire, d’installation rapide, s’accompagne de fièvre et d’une augmentation considérable des LDH sériques, et se traduit préférentiellement par des opacités interstitielles avec renforcement nodulaire des bases. Lorsque ce diagnostic est évoqué, la recherche systématique d’autres localisations est habituellement positive, qu’il s’agisse de localisations cérébrales, digestives, hématologiques ou cardiaques. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Toxoplasma gondii* dans le LBA, par colorations usuelles sous réserve d’une lecture attentive et prolongée des lames, ou par immunofluorescence, culture, et plus récemment *polymerase chain reaction* (PCR).

Exceptionnellement, chez des sujets ayant vécu en zone d’endémie ont été rapportées des

anguilluloses malignes ou des localisations pleuropulmonaires de leishmaniose.

Des cryptosporidioses pulmonaires ont été également décrites. Leur expression clinique semble limitée à une symptomatologie bronchique riche et traînante. Elles s'observent chez des sujets très immunodéprimés. Habituellement, elles précèdent de peu l'évolution fatale résultant d'infections opportunistes associées.

Mycoses pulmonaires

La cryptococcose est la plus fréquente des mycoses opportunistes en France. Elle touche 6 à 13 % des patients ayant un taux de lymphocytes T CD4⁺ sanguins inférieur à 100/mm³. Après l'atteinte méningée, l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations viscérales et s'inscrit généralement dans le cadre d'une infection disséminée. Elle peut être infraclinique, découverte dans le bilan systématique d'une cryptococcose disséminée. Quand elle est au premier plan, elle se traduit par des signes fonctionnels respiratoires et de la fièvre, installés plus ou moins rapidement avec des opacités interstitielles, localisées ou diffuses, fréquemment associées à des condensations, des adénopathies médiastinales et/ou des épanchements pleuraux. Des nodules, excavés ou non, et des miliaires ont également été décrits. L'endoscopie bronchique peut révéler des ulcérations, des granulomes, des plaques blanches ou rouges. Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence de cryptococques (coloration à l'encre de Chine et culture) et de l'antigène cryptococcique dans le LBA, le liquide pleural, le sang, le liquide céphalo-rachidien, voire l'expectoration ou le tissu pulmonaire.

L'aspergillose bronchique obstructive ou pulmonaire s'inscrit habituellement dans le cadre d'une aspergillose invasive. Elle est essentiellement observée chez des patients présentant un facteur de risque classique (stéroïdes, neutropénie) ou simplement très immunodéprimés (taux de lymphocytes T CD4⁺ sanguins inférieur à 50/mm³). Elle débute insidieusement puis se traduit par une fièvre élevée, une toux et une dyspnée. Des douleurs thoraciques, une hémoptysie, un bronchospasme sont plus rares mais évocateurs du diagnostic.

Trois aspects radiologiques ont été décrits :

- opacités excavées prédominant aux lobes supérieurs ;
- nodules parenchymateux disséminés ;
- opacités interstitielles localisées ou diffuses.

Le diagnostic est affirmé par l'endoscopie bronchique retrouvant des *Aspergillus* à l'examen direct et en culture.

Quelques cas d'histoplasmoses ou de coccidioïdomycoses pulmonaires ont été rapportés en France chez des patients ayant séjourné en zone d'endémie. Des nodules, des opacités interstitielles, des infiltrats ont ainsi été rapportés dans le cadre d'infections disséminées.

Les candidoses pulmonaires et bronchiques restent exceptionnelles, la présence de *Candida* dans le LBA relevant habituellement d'une contamination digestive sans conséquence thérapeutique.

Viroses pulmonaires

Le cytomégalovirus (CMV) est retrouvé avec une grande fréquence chez les patients atteints de sida, qu'il soit recherché dans le LBA ou le tissu pulmonaire, qu'il soit mis en évidence par examen

direct ou en culture. Dans l'immense majorité des cas, le CMV n'est pas pathogène et sa présence n'a aucune incidence à court ou à moyen terme, que le patient reçoive ou non un traitement spécifique anti-CMV. D'authentiques pneumopathies à CMV ont cependant été documentées.

D'autres virus ont été retrouvés dans le liquide de LBA de patients infectés par le VIH : adénovirus, myxovirus, herpès simplex virus, virus d'Epstein-Barr ou VIH lui-même. Leur responsabilité au cours de pneumopathies reste à étayer en dehors des pneumopathies des primo-infections par le VIH.

Localisations bronchopulmonaires ou pleurales de la maladie de Kaposi

La maladie de Kaposi (MK) est à l'origine de 10 % des atteintes pleuropulmonaires^[2] au cours de l'infection par le VIH et de 40 % des pneumopathies chez les malades atteints de MK cutanéomuqueuse. Associée à l'infection à HHV8, elle touche électivement les patients contaminés par voie homosexuelle.

La symptomatologie initiale des MK bronchopulmonaires est discrète, se résumant à une toux tenace, voire à une dyspnée inexplicable. De ce fait, elles sont souvent révélées par une radiographie systématique ou une endoscopie bronchique motivée par une pneumopathie infectieuse associée. Des douleurs pleurales, des accès de toux paroxystique, des hémoptysies sont évocateurs mais plus rares.

L'examen clinique peut mettre en évidence trois ordres de signes :

- des lésions cutanéomuqueuses de MK en poussée ;
- une fièvre modérée ;
- des œdèmes déclives très évocateurs de MK viscérale et dont la physiopathologie est mal expliquée.

La radiographie thoracique retrouve essentiellement :

- des opacités nodulaires ou en masse, uniques ou multiples, denses, homogènes, souvent mal délimitées, pouvant confluer ;
- des opacités linéaires, bilatérales, péribronchovasculaires, prédominant aux bases et en paracardiaque, se prolongeant en périphérie par des images réticulées.

L'association de ces deux types d'anomalies est très évocatrice. Des réactions pleurales d'origine kaposienne sont fréquemment associées notamment dans les formes évoluées. Des adénopathies médiastinales associées ont également été décrites mais sans certitude étiologique.

La certitude diagnostique histologique est souvent difficile à obtenir et repose souvent sur la seule visualisation macroscopique des lésions en fibroscopie bronchique, voire en thoracoscopie.

Autres tumeurs bronchopulmonaires

Les localisations bronchopulmonaires de lymphomes, hodgkiniens ou non hodgkiniens sont rarement isolées, et alors diagnostiquées par la biopsie pulmonaire. Le plus souvent, elles s'inscrivent dans une atteinte disséminée et connue.

Des cancers bronchiques primitifs ont également été décrits. Des études récentes suggèrent qu'ils sont plus fréquents et plus graves au cours de l'infection par le VIH.

Pneumopathies interstitielles lymphoïdes et alvéolites lymphocytaires

Les pneumopathies interstitielles lymphoïdes (« LIP » des auteurs anglo-saxons) atteignent préférentiellement les Africains et les enfants. Peu fébriles, elles se traduisent par des opacités interstitielles diffuses d'apparition progressive, et sont souvent de découverte radiologique systématique. Théoriquement, le diagnostic suppose une biopsie pulmonaire montrant une infiltration lymphocytaire du parenchyme avec des agrégats lymphocytaires péribronchovasculaires. En pratique, devant des données cliniques évocatrices, certains se contentent d'un LBA dès lors qu'il objective une hyperlymphocytose, relative et absolue, majeure, composée de lymphocytes TCD8⁺, sans infection associée. L'évolution naturelle de la LIP est variable :

- rémission spontanée ou stabilité, surtout chez l'enfant ;
- rapide passage au sida, particulièrement chez l'adulte ;
- infections bactériennes récidivantes des voies aériennes supérieures chez l'enfant et l'adulte.

La LIP s'accompagne souvent d'une infiltration lymphoïde d'autres organes (hypertrophie parotidienne, syndrome sec, neuropathie périphérique) qui n'est pas toujours symptomatique.

D'autres pneumopathies interstitielles aspécifiques, moins bien définies sur le plan histologique, ont été rapportées et s'inscriraient dans le même processus lymphoïde réactionnel que la LIP.

Atteintes pleurales

Les pleurésies sont la plupart du temps en rapport avec une infection bactérienne communautaire, une tuberculose ou une localisation de MK. L'origine infectieuse opportuniste ne s'observe que chez des malades ayant moins de 200 lymphocytes T CD4⁺ sanguins/mm³, avec les germes les plus divers : parasites (*P. carinii*, *Leishmania*), champignons (*Cryptococcus* sp., *Aspergillus* sp.) bactéries (mycobactéries atypiques). Une affection néoplasique (lymphome, cancer), une embolie pulmonaire, une hypoalbuminémie (dans le cadre ou non d'un syndrome néphrotique) sont plus rarement en cause.

Les pneumothorax sont essentiellement observés chez des sujets ayant moins de 200 lymphocytes T CD4⁺ / mm³. Dans plus de 95 % des cas, ils sont en rapport avec une pneumocystose pulmonaire. Le pneumothorax peut révéler la pneumocystose ou survenir au cours de son traitement, que le malade soit ou non sous ventilation mécanique, ou encore survenir sous aérosols prophylactiques de pentamidine.

Autres atteintes bronchopulmonaires aspécifiques

De nombreuses atteintes aspécifiques ont été plus rarement rapportées : embolie pulmonaire, pneumopathie d'inhalation, œdème pulmonaire lésionnel ou hémodynamique, pneumopathie médicamenteuse (triméthoprim-sulfaméthoxazole notamment), hyperréactivité bronchique (récemment contestée), bronchiolite, pseudo-emphysème. Pour chacune de ces atteintes, le problème d'une coïncidence ou d'une vraie relation avec l'infection par le VIH se pose.

Récemment, l'accent a été mis sur trois causes déroutantes de dyspnée : l'acidose lactique, le

dysfonctionnement musculaire et surtout, l'hypertension artérielle pulmonaire.

ATTEINTES RESPIRATOIRES BASSES OBSERVÉES SOUS TRITHÉRAPIE

● **Modifications épidémiologiques avant la trithérapie**

Les premières études épidémiologiques réalisées chez les patients infectés par le VIH et non traités avaient montré la place prépondérante de *Pneumocystis Carinii* (PCP). Par la suite, l'épidémiologie des différentes infections et tumeurs observées au cours de l'infection VIH a été modifiée par le recours progressif aux prophylaxies et aux mono- ou bithérapies antirétrovirales^[1]. Ainsi en France, la PCP et la MK n'inauguraient plus que respectivement 16 et 13 % des sida en 1995 contre 42 et 22 % en 1989. De même, si l'on s'intéresse aux incidences des différentes affections opportunistes entre 1992 et 1995, on constate une diminution de l'incidence de la PCP et de la toxoplasmose (effet des prophylaxies ?), une relative stabilité de la tuberculose et une augmentation de l'incidence de la cytomégalovirose, des mycobactérioses atypiques, mais aussi des pneumonies bactériennes (augmentation de la durée de vie des malades à des stades avancés d'immunodépression couplée à l'absence de prophylaxie primaire)^[5].

● **Modifications épidémiologiques liées à la trithérapie**

Manifestations pulmonaires d'incidence très diminuée sous trithérapie^[4, 5]

La comparaison des incidences pour 10 000 personnes-années montre une diminution majeure des affections opportunistes entre 1995 et 1998 en France. Elle passe de 177 à 46 pour la PCP, de 148 à 39 pour la toxoplasmose, de 214 à 36 pour la MK, de 424 à 40 pour la cytomégalovirose, et de 239 à 37 pour la mycobactériose à MAC^[5]. La persistance des infections opportunistes à l'ère de la trithérapie s'observe chez trois catégories de patients :

- ceux qui ignorent leur séropositivité et chez lesquels l'infection opportuniste révèle l'infection VIH (44 % des cas) ;
- ceux qui se savent séropositifs mais refusent toute prise en charge ou ne peuvent en bénéficier (31 % des cas) ;
- ceux chez lesquels la trithérapie est un échec et la reconstitution immunitaire inexistante ou très limitée (22 % des cas).

Dans la mesure où la majorité de ces infections opportunistes surviennent chez des patients non pris en charge, il est logique que la PCP reste l'affection inaugurant le plus souvent le passage au sida (20,4 % des cas), alors que la cytomégalovirose et la mycobactériose à MAC qui surviennent à des stades plus avancés d'immunodépression n'inaugurent ce passage que dans respectivement 5,1 et 2,9 % des cas.

La diminution majeure d'incidence des principales infections opportunistes résulte de la reconstitution immunitaire liée à la trithérapie qui peut même avoir

un effet curatif sur certaines affections opportunistes échappant jusque-là aux traitements comme la MK pulmonaire. Dans la majorité des cas, la reconstitution est si efficace qu'elle autorise l'arrêt de certaines prophylaxies dès lors que :

- la charge virale est indétectable ;
- le taux des lymphocytes T CD4 est remonté au dessus d'un certain seuil ;
- le gain est stable sur plus de 3 mois. Fin 1999, seule la possibilité d'arrêter sans risque la prophylaxie primaire de la PCP était validée par plusieurs études.

Manifestations pulmonaires d'incidence peu diminuée sous trithérapie

Il s'agit des infections survenant à des degrés modestes d'immunodépression ($CD4 > 200/mm^3$) comme la tuberculose et les pneumonies bactériennes.

Contrairement aux infections opportunistes classiques, leur incidence en France entre 1995 et 1998 est restée stable pour les pneumonies bactériennes (passage de 295 à 255 pour 10 000 personnes/années), ou a décliné modérément pour la tuberculose pulmonaire (passage de 80 à 39) ou extrapulmonaire (passage de 51 à 33)^[5]. Leur survenue à des stades précoces de l'infection VIH et une efficacité incomplète de la trithérapie sur la reconstitution de l'immunité humorale expliquent leur persistance à l'ère de la trithérapie. De plus, la tuberculose peut toujours résulter d'une contamination externe surtout dans les situations de précarité (migrants, toxicomanes).

Manifestations pulmonaires nouvellement apparues sous trithérapie

■ **Réponses paradoxales observées à l'institution de la trithérapie**

Celles-ci sont observées chez les patients très immunodéprimés et présentant une ascension des lymphocytes T CD4 dans les 2 mois suivant le début d'un traitement antirétroviral efficace. Cette capacité nouvelle à produire une réponse inflammatoire spécifique ou aspécifique au site de l'infection a été incriminée à l'origine de l'apparition ou de l'exacerbation transitoire de signes de rétinite à CMV, d'herpès cutanéomuqueux, de zona, de myélite ou d'encéphalite présumée à herpès simplex virus (HSV), d'hépatite associée au virus de l'hépatite B (VHB) ou au virus de l'hépatite C (VHC), de méningo-encéphalite à cryptocoque, d'inflammation de molluscum contagiosum ou de verrues, d'adénopathies ou de lésions cutanées à MAC.

Sur le plan pulmonaire, les réponses paradoxales ont été décrites avec la tuberculose avec de la fièvre, des adénopathies médiastinales, une majoration des infiltrats pulmonaires, des adénopathies médiastinales, une majoration des localisations cutanées ou péritonéales^[9]. Dans de tels cas, une documentation histologique de l'inflammation a été apportée. Le mécanisme initialement invoqué a été la déséquestration de lymphocytes T CD4 « mémoires » aptes à reconnaître un ou plusieurs antigènes mycobactériens. L'observation de telles réactions au cours d'autres infections pulmonaires, granulomateuses (MAC) ou non (PCP), invite à s'interroger sur le caractère spécifique ou aspécifique de la réponse immune et inflammatoire en cause. Elle plaide pour la mise en route différée de la trithérapie lorsqu'une infection opportuniste révèle

un sida, la priorité devant être donnée au traitement spécifique et à la guérison de l'infection opportuniste.

■ **Granulomatoses tardives, de type sarcoïdose, observées à distance de l'institution de la trithérapie**

Plusieurs cas de sarcoïdose survenant chez des patients infectés par le VIH ont été décrits. Les patients présentaient des opacités interstitielles diffuses micronodulaires et/ou des adénopathies médiastinales, et le diagnostic reposait le plus souvent sur la présence d'un granulome non caséux sur les biopsies bronchiques et transbronchiques, l'existence d'une alvéolite lymphocytaire T CD4 au LBA, l'élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et une fixation extrapulmonaire du gallium en scintigraphie isotopique au niveau des parotides notamment, avec des recherches de mycobactéries négatives. Ici encore, la reconstitution immunitaire a été évoquée^[8].

■ **Manifestations respiratoires des antirétroviraux**

Une polypnée liée à une acidose lactique a été décrite avec certains inhibiteurs de la transcriptase inverse. Plus récemment, l'attention a été attirée sur les symptômes respiratoires à type de dyspnée, pharyngite et toux observés chez 20 % des patients à un stade précoce d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir (se traduisant par fièvre, éruption cutanée, nausées ou vomissements, ou diarrhées ou douleurs abdominales, fatigue intense ou courbature ou malaise), d'évolution parfois fatale.

BASES DE LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE EN MÉDECINE DE VILLE

● **Apport des données épidémiologiques aux probabilités diagnostiques**

Les probabilités générales qu'une pathologie donnée soit en cause résultent de la fréquence connue des différentes pathologies respiratoires chez les sujets infectés par le VIH d'une région donnée. Ainsi, aux États-Unis et en Europe, la PCP et la MK dominent. À l'inverse, en Afrique, la tuberculose et les infections bactériennes occupent une place prépondérante.

● **Apport des données cliniques aux probabilités diagnostiques**

Elles concernent un individu donné et reposent sur des éléments cliniques simples devant être minutieusement recueillis^[12].

- Terrain : des relations privilégiées ont été ainsi établies entre homosexualité et maladie de Kaposi, héroïnomanie et infections à *Staphylococcus* sp. ; à l'inverse, la PCP est rare chez les Africains.

- Antécédents d'infection susceptible de réactivation : il s'agit avant tout de la tuberculose ; les séjours dans des zones d'endémie d'anguillulose (Amérique Centrale et du Sud, Afrique, Asie du Sud-Est), d'histoplasmosis (continent américain, Afrique, Antilles) de coccidioïdomycose (continent américain) ou de leishmaniose (Afrique, Asie, Amérique du Sud, pourtour méditerranéen) sont également à prendre en compte.

- Degré d'immunodépression : il s'agit là d'un élément majeur d'orientation. Le tableau II schématise les principales affections rencontrées en fonction du taux de lymphocytes T CD4⁺ circulants.

Tableau II. – Atteintes respiratoires au cours de l’infection par le virus de l’immunodéficience humaine selon la numération des lymphocytes T CD4⁺. CMV : cytomégalo­virus.

Lymphocytes T CD4 ⁺ circulants/mm ³	> 400	200-400	100-200	50-100	< 50
Alvéolite lymphocytaire	+	+	+	+	+
Infection à pyogènes	+	++	+	+	+
Tuberculose	±	+	+	±	±
Maladie de Kaposi		±	+	+	+
Pneumocystose			++	+	+
Toxoplasmose/cryptococcose			±	+	+
Aspergillose				±	+
Infections à mycobactéries atypiques/CMV				±	+

– Suivi correct de prophylaxies spécifiques et efficaces : la survenue de PCP est exceptionnelle chez un patient recevant du triméthoprime sulfa (TMP-SMZ) à titre prophylactique et dont le taux de lymphocytes T CD4⁺ est encore supérieur à 50/mm³.

● **Apport des examens paracliniques au diagnostic**

Examens apportant une contribution indirecte au diagnostic

– La radiographie thoracique a une valeur irremplaçable d’orientation ; elle est à la base de la classification des grandes situations détaillées en fin de chapitre.

– La tomodensitométrie thoracique est un complément indispensable dans les cas difficiles. Chez un patient fébrile, dont la radiographie thoracique est normale, elle peut révéler des adénopathies médiastinales évocatrices de tuberculose ou des opacités alvéolaires en verre dépoli évocatrices de pneumocystose débutante. Chez un patient présentant des opacités multiples, superposées, d’analyse difficile, elle permet une dissection sémiologique des éléments constitutionnels de ces opacités : nodules, excavations, adénopathies, lames pleurales associées.

– L’augmentation des LDH n’a aucune spécificité mais orientera plutôt vers le diagnostic de lymphome, de pneumocystose ou de toxoplasmose.

Examens apportant une contribution directe au diagnostic

L’examen cytbactériologique des crachats et la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants et les hémocultures sont d’une utilité diagnostique fondamentale et ils sont facilement réalisables en ambulatoire. Les autres investigations à visée respiratoire relèvent d’une prise en charge spécialisée : expectoration induite, fibroscopie avec brossage bronchique protégé dans le diagnostic des infections bactériennes usuelles, ou avec aspiration et lavage bronchoalvéolaire dans le diagnostic des infections opportunistes. La médiastinoscopie lorsqu’il existe des adénopathies latérotrachéales droites et la thoracoscopie en cas d’atteinte pleurale sont trop souvent négligées.

● **Diversité des arbres décisionnels**

Compte tenu de la multiplicité des causes possibles d’atteinte respiratoire et de la diversité des plateaux techniques, chaque équipe s’est forgé son arbre décisionnel. Les démarches diffèrent selon le but visé : éviter toute investigation invasive à un maximum de patients ou parvenir à un diagnostic de certitude quelles qu’en soient les contraintes.

Tableau III. – Situations imposant le recours à un avis spécialisé. VIH : virus de l’immunodéficience humaine.

Liées à l’atteinte respiratoire

- signes de gravité clinique
- opacité en foyer en échec d’antibiothérapie
- opacités excavées
- pleurésie ou pneumothorax
- pneumopathie interstitielle diffuse
- adénopathies médiastinales

Liées à l’infection VIH

- Infection VIH suspectée avec signes évocateurs de déficit immunitaire (candidose, diarrhée, perte de poids...)
- lymphocytes T CD4 < 200/mm³

EXEMPLES DE DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE EN MÉDECINE DE VILLE DES ATTEINTES RESPIRATOIRES CHEZ LE PATIENT INFECTÉ PAR LE VIRUS DE L’IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Si la majorité des situations peut être gérée en ambulatoire à l’aide d’examens complémentaires simples, certaines situations cliniques imposent le recours rapide à un avis spécialisé (tableau III).

La démarche qui privilégie le diagnostic de certitude a le mérite d’éviter les pièges des associations et les effets secondaires médicamenteux injustifiés. Elle a l’inconvénient de soumettre le patient à des investigations souvent invasives et répétées.

● **À qui proposer une sérologie du virus de l’immunodéficience humaine ?**

L’infection par le VIH doit être suspectée et une sérologie proposée dans les deux situations cliniques suivantes : tuberculose et pneumonies bactériennes récidivantes, pneumonie opportuniste et ce, d’autant que les patients ont une conduite à risque pour l’infection à VIH ou présentent des signes d’immunodépression comme une candidose buccale, une diarrhée, une fièvre, des adénopathies périphériques, un amaigrissement.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique initiale des manifestations respiratoires est identique que l’infection à VIH soit suspectée ou prouvée, et ne doit pas être retardée par la réalisation de la sérologie qui peut souvent être obtenue en urgence.

Tableau IV. – Pathologies à l’origine de symptômes respiratoires chez un patient avec radiographie thoracique normale.

Pathologies fréquentes

- infection bactérienne usuelle des voies aériennes supérieures ou inférieures
- infection parenchymateuse « opportuniste » déb­utante (ex : pneumocystose)

Pathologies possibles

- bronchite tuberculeuse
- infection bronchique opportuniste (ex : aspergillose)
- tumeur endobronchique
- alvéolite lymphocytaire T CD8⁺ « aspécifique »

Pathologies rares

- hypertension artérielle pulmonaire

Diagnostic différentiel

- embolie pulmonaire
- bronchospasme (pouvant révéler une aspergillose)
- acidose métabolique

● **Chez le patient présentant une infection du virus de l’immunodéficience humaine non traitée ou en échec thérapeutique**

Radiographie thoracique normale

Chez les patients souffrant de symptômes respiratoires et/ou de fièvre inexplicée, les hypothèses sont limitées et dépendent du stade d’immunodépression (tableau IV). En cas de suspicion d’infection bactérienne usuelle des voies aériennes^[15], un test thérapeutique par β -lactamines peut être raisonnablement proposé avec suivi clinique et radiologique d’autant plus rapproché que le patient est très immunodéprimé. Si une anomalie radiologique apparaît, la conduite à tenir est détaillée ultérieurement. Si les symptômes persistent sans anomalie radiologique, une approche diagnostique indirecte par scanner thoracique peut être proposée ; le recours à l’endoscopie bronchique, s’impose habituellement.

Opacités alvéolaires ou nodulaires localisées, excavées ou non

Les étiologies possibles sont, là aussi, nombreuses (tableau V) :

– un début brutal, une fièvre élevée, un foyer radiologique systématisé plaident pour une infection bactérienne usuelle, à *Streptococcus pneumoniae* ou à *Haemophilus influenzae* notamment. Un traitement par β -lactamines se justifie en urgence compte tenu des risques potentiels de choc. La réalisation de prélèvements valides, examen cytbactériologique des crachats (ECBC), antigénémie légionelle, recherche de BAAR dans les expectorations, peuvent aider au diagnostic ;

– un début rapide, un infiltrat ou des nodules tendant à se bilatéraliser et s’excaver plaident en faveur d’une infection opportuniste, si le degré d’immunodépression est compatible. Les prélèvements microbiologiques locaux sont indispensables au diagnostic et nécessitent un avis spécialisé. De même, un début progressif, une fièvre modérée, un aspect radiologique macronodulaire plaident pour une étiologie tumorale, kaposienne ou

Tableau V. – Étiologies des opacités alvéolaires et des macronodules localisés.

Pathologies fréquentes
- infection bactérienne usuelle
Pathologies possibles
- tuberculose
- mycoses (aspergillose, cryptococcose)
- mycobactérioses atypiques
- autres infections bactériennes opportunistes (nocardiose, actinomycose, infection à Rhodococcus equi...)
- pneumocystose
Pathologies rares
- lymphome
- toxoplasmose
Diagnostic différentiel
- cancer bronchopulmonaire
- infarctus pulmonaire

lymphomateuse imposent une hospitalisation. Un aspect endoscopique typique associé à l'absence de fixation du gallium est le minimum nécessaire au diagnostic de MK. La biopsie pulmonaire permet seule de porter le diagnostic de lymphome.

Autres situations

La plupart des autres situations cliniques requièrent le plus souvent un avis spécialisé, voire une hospitalisation rapide.

Opacités interstitielles diffuses

En l'absence d'insuffisance respiratoire aiguë, les étiologies sont nombreuses (tableau VI) :

- une évolutivité rapide (20 à 40 jours), une fièvre élevée, l'absence de signe extraréspiratoire récent plaident, chez un patient dont les lymphocytes T CD4+ sont inférieurs à 200/mm³ et sans prophylaxie spécifique, pour une PCP ;
- un développement très rapide (quelques jours), une fièvre élevée, l'existence de symptômes ou de signes extraréspiratoires récemment apparus plaident, chez un patient dont les lymphocytes T CD4+ sont inférieurs à 100/mm³, pour une autre infection opportuniste ;
- un développement progressif (plus de 1 à 2 mois), une fièvre modérée, une MK cutanéomuqueuse en poussée ou un syndrome polyadénopathique orientent vers une localisation bronchopulmonaire de MK ou une pneumopathie interstitielle lymphoïde.

Tableau VI. – Étiologies des opacités interstitielles diffuses.

Pathologies fréquentes
- pneumocystose
- maladie de Kaposi
Pathologies possibles
- tuberculose
- autres infections opportunistes (toxoplasmose, cryptococcose, aspergillose, mycobactériose atypique...)
- infection bactérienne usuelle
Pathologies rares
- pneumopathie interstitielle lymphoïde
Diagnostic différentiel
- œdème pulmonaire
- pneumopathie médicamenteuse

Tableau VII. – Étiologies des pleurésies.

Pathologies fréquentes
- maladie de Kaposi
- infection bactérienne usuelle
- tuberculose
Pathologies possibles
- cryptococcose
Pathologies rares
- aspergillose
- infection parasitaire opportuniste (pneumocystose)
- infection bactérienne opportuniste (mycobactériose atypique)
Diagnostic différentiel
- transsudat
- embolie pulmonaire

L'ensemble de ces étiologies conduit à la réalisation d'une fibroscopie bronchique qui rend nécessaire un recours spécialisé.

Atteinte pleurale

Le champ des étiologies est plus restreint (tableau VII) et la démarche diagnostique traditionnelle : ponction pleurale, biopsie pleurale et thoracoscopie en dernier recours, nécessitant une hospitalisation

Tableau VIII. – Étiologies des adénopathies médiastinales.

Pathologies fréquentes
- tuberculose
Pathologies possibles
- lymphome
- mycoses (cryptococcose)
- pneumocystose (sous aérosols de pentamidine)
- infections bactériennes opportunistes (mycobactériose atypique)
- maladie de Kaposi*
Diagnostic différentiel
- néoplasie

* Adénopathies accompagnant fréquemment la MK mais dont l'origine spécifique reste à démontrer.

Adénopathies médiastinales

La tuberculose est la cause principale, surtout si la tomodensitométrie thoracique évoque un aspect nécrotique de l'adénopathie (tableau VIII). Lorsque des adénopathies paratrachéales droites existent, la médiastinoscopie est l'investigation de choix. Dans les autres cas, si les examens usuels, endoscopie bronchique comprise, ne fournissent pas le diagnostic, une ponction-biopsie sous scanner ou une biopsie chirurgicale doit être entreprise en milieu spécialisé.

Chez le patient recevant une trithérapie efficace

La démarche est similaire à celle adoptée chez le patient ne recevant pas de trithérapie à deux exceptions près :

- une manifestation respiratoire survenant peu après la mise sous trithérapie doit faire discuter prioritairement une infection opportuniste chez un patient dont l'immunité est encore très altérée, mais aussi une réaction paradoxale, voire un effet des médicaments (abacavir).
- une manifestation respiratoire survenant à distance de la mise sous trithérapie doit faire discuter prioritairement une infection bactérienne ou une tuberculose mais aussi une réaction sarcoïd-like chez un patient dont l'immunité est restaurée, voire un effet des médicaments (acidose lactique).

Cyril Bernier : Praticien hospitalier,
Service de pneumologie, centre hospitalier René Pleven, 22100 Dinan, France.
Marie Wislez : Chef de clinique.

Charles Mayaud : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.
Jacques Cadranel : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Service de pneumologie et réanimation respiratoire, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Bernier, M Wislez, C Mayaud et J Cadranel.

Démarche diagnostique devant des anomalies respiratoires chez le patient infecté par le VIH.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0760, 2003, 7 p

R É F É R E N C E S

- [1] Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997 ; 11 : 1731-1738
- [2] Cadranel J, Naccache JM, Wislez M, Mayaud C. Pulmonary malignancies in the immunocompromised patient. *Respiration* 1999 ; 66 : 289-309
- [3] Chouaid C, Housset B. Stratégies diagnostiques de la pneumocystose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH. *Rev Mal Respir* 1996 ; 13 : 265-75
- [4] Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 845-851
- [5] INSERM Service commun n° 4 et Groupe d'épidémiologie clinique du CI-SIH. Retour d'informations clinico-épidémiologiques, mars 1999 ; n°6
- [6] Masliah E, Deteresa R, Mallory M, Hansen L. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000 ; 14 : 69-74
- [7] Mayaud C, Cadranel J. Tuberculosis in AIDS: past or new problems? *Thorax* 1999 ; 54 : 567-571
- [8] Naccache JM, Antoine M, Wislez M, Fleury-Feith J, Oksenhendler E, Mayaud C et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency-virus infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 2009-2013
- [9] Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 157-161
- [10] Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 853-860
- [11] Rigsby M, Curtis A. Pulmonary disease from nontuberculous mycobacteria in patients with human immunodeficiency virus. *Chest* 1994 ; 106 : 913-919
- [12] Selwyn PA, Pomerantz AS, Durante A, Alcabes PG, Gourevitch MN, Boisselle PM et al. Clinical predictors of PCP pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998 ; 12 : 885-893
- [13] Stern J, Parrot A, Cadranel J, Mayaud C. Infections à *Pneumocystis Carinii* : clinique. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies Infectieuses*, 8-591-A-10, 1996 : 1-6
- [14] Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 72-80
- [15] Wallace JM, Rao AV, Glassroth J, Hansen NI, Rosen MJ, Arakaki C et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 1523-1529

Démarche diagnostique et thérapeutique devant un pneumothorax spontané

P. Astoul, P. Thomas

Le pneumothorax spontané reste un problème de santé publique et peut survenir chez un sujet ne présentant pas de maladie respiratoire sous-jacente (pneumothorax spontané primaire) ou chez qui une maladie pulmonaire est connue (pneumothorax spontané secondaire). Toutefois malgré l'amélioration des connaissances concernant la physiopathologie, les outils diagnostiques et les moyens de prise en charge médicaux ou chirurgicaux ayant conduit à plusieurs recommandations internationales, la prise en compte de celles-ci et leur application sont médiocres. Il est maintenant clair, par ailleurs, qu'il existe toujours des lésions de la plèvre viscérale et de la surface du poumon en cas de pneumothorax spontané et que les bulles ou blebs ne sont pas les seules causes du décollement pulmonaire. Des études contrôlées récentes ont montré que le premier épisode de pneumothorax spontané peut être traité par l'observation ou simple aspiration en fonction de sa taille et d'éventuels symptômes. En outre l'aspiration peut être réalisée dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire au moyen d'un petit cathéter relié à une simple valve de Heimlich ou à un bocal d'aspiration. Les mesures de prévention des récurrences sont recommandées après la première récurrence par chirurgie (chirurgie vidéoassistée) ou simple pulvérisation de talc par thoracoscopie afin de réaliser une symphyse pleurale. Cette prise en charge s'est avérée efficace, sûre, économique et pas plus douloureuse que l'insertion pleurale d'un drain thoracique. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté en Europe avec l'utilisation d'un talc stérile, pur, calibré après pulvérisation intrapleurale durant une thoracoscopie. La prise en charge du pneumothorax secondaire nécessite l'insertion pleurale d'un drain thoracique suivie d'un geste de pleurodèse après le premier épisode du fait de la maladie sous-jacente et des conséquences respiratoires potentiellement graves à type d'insuffisance respiratoire sévère. Les nouvelles techniques de prise en charge du pneumothorax spontané doivent être standardisées et des essais contrôlés sont nécessaires comparant notamment la prise en charge chirurgicale et la simple pleurodèse par talc par thoracoscopie.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pneumothorax spontané primaire ; Pneumothorax spontané secondaire ; Plèvre ; Blebs ; Bulles ; Thoracoscopie ; Talc ; Drainage thoracique

Plan

■ Introduction	1
■ Physiopathologie et anatomopathologie	2
■ Démarche diagnostique	2
Pneumothorax spontané primaire	2
Pneumothorax spontané secondaire	3
Formes évolutives	3
Formes étiologiques	3
■ Démarche thérapeutique	4
Méthodes non ou peu invasives	4
Méthodes invasives	4
■ Conclusion	6

■ Introduction

Un pneumothorax spontané est défini par l'irruption d'air dans l'espace pleural en dehors de toute cause traumatique, avec pour conséquence un collapsus partiel ou complet du poumon.

On distingue les pneumothorax spontanés primaires et les pneumothorax spontanés secondaires. Ces derniers sont associés à des maladies du poumon sous-jacent (bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO, mucoviscidose, lymphangio-léio-myomatose, etc.). Il existe donc deux types épidémiologiques de pneumothorax avec un pic d'incidence chez les sujets jeunes du fait du pneumothorax spontané primaire et du sujet plus âgé (> 55 ans) pour le pneumothorax spontané secondaire [1]. Le pneumothorax représente un problème de santé publique avec pour le pneumothorax spontané primaire une incidence annuelle de 18 à 28/100 000 chez les hommes et 1,2 à 6/100 000 chez les femmes [2]. L'incidence annuelle du pneumothorax spontané secondaire est de 6,3/100 000 chez les hommes et 2/100 000 chez les femmes [3] et la mortalité peut être élevée pour la population de sujets âgés dans cette situation [4].

L'évolution du pneumothorax spontané est marquée par le risque de récurrences dans 25 à 54 % des cas selon les séries [5]. Cette évolution imprévisible a généré le développement de multiples approches thérapeutiques incluant des manœuvres non ou peu invasives (simple observation, traitement conservateur, exsufflation, drainage thoracique) jusqu'à des techniques

de symphyses pleurales par abrasion ou talcage sous thoracoscopie, voire gestes chirurgicaux avec pleurectomie, bullectomie sous chirurgie vidéoassistée ou thoracotomie. Les différentes recommandations des sociétés savantes internationales se sont attachées ces dernières années à définir une stratégie de prise en charge sans qu'aucun consensus soit réellement trouvé [6, 7].

■ Physiopathologie et anatomopathologie

La plèvre est une séreuse comprenant, en continuité, un feuillet pariétal (plèvres costale, diaphragmatique et médiastinale) tapissant le contenant de la cage thoracique et un feuillet viscéral en tapissant le contenu. Entre ces deux feuillets se trouve l'espace pleural rendu virtuel par la pression négative qui y règne, assurant le maintien de l'expansion pulmonaire. En cas de pneumothorax, le poumon élastique se collapse et se désolidarise de la paroi thoracique et du diaphragme dont les mouvements ne lui sont plus transmis, entraînant une hypoventilation des alvéoles pulmonaires et un effet shunt droite-gauche qui aggrave l'hypoxémie. Le pronostic vital peut être mis en jeu (« pneumothorax suffocant ») en cas de pneumothorax bilatéral, lorsqu'il existe une insuffisance respiratoire préalable, ou lorsque le pneumothorax est compressif.

La physiopathologie du pneumothorax spontané reste mal connue. En général on considère qu'il est le résultat de la rupture de certaines lésions (Fig. 1) :

- les blebs, véritables hernies de la plèvre viscérale de moins de 1 cm de diamètre siégeant à la périphérie de l'apex pulmonaire ;
- les bulles d'emphysème, localisées le plus souvent à l'apex et définies par une taille supérieure au centimètre en diamètre. Elles procèdent d'une destruction localisée du parenchyme auquel fait place un état d'hyperinflation permanent ;
- les lésions dues à une maladie pulmonaire chronique diffuse fibrosante et/ou emphysemateuse (emphysème panlobulaire).

Si on peut considérer que, dans le cas de certains pneumothorax secondaires, cette cause est au premier plan et une fuite macroscopique pourra être mise en évidence nécessitant un geste d'exérèse, en fait aucune analyse histopathologique de bulles ou blebs chirurgicalement réséqués n'a mis en évidence la responsabilité de ces lésions dans la genèse de l'épisode du pneumothorax spontané ou de ses récurrences [8]. Les travaux récents suggèrent que les blebs et les bulles ne sont pas un facteur de risque majeur de pneumothorax ou du moins que leur résection seule ne diminue pas le risque de récurrence [9, 10]. Les techniques récentes d'imagerie associées à l'histologie ont à l'inverse pu mettre en évidence des modifications du parenchyme pulmonaire à type de « pseudoemphysème » (appelées par les Anglo-Saxons *emphysema-like changes*, ELC) aggravées par le tabagisme et qui seraient probablement le site de la destruction du tissu pulmonaire, contribuant à l'apparition du pneumothorax spontané. Il n'y a cependant pas de preuve que ces modifications soient la cause isolée du pneumothorax spontané. Le tabagisme également provoque une maladie des petites voies aériennes qui peut conduire, par un mécanisme de valve, à emprisonner de l'air en distalité du fait du rétrécissement d'origine inflammatoire du calibre, et à l'occasion de différences de pression, provoquer un pneumothorax spontané. Des analyses récentes en autofluorescence ont permis de mettre en évidence de larges zones de plèvre viscérale avec poumon sous-jacent pathologique chez des patients ayant présenté un pneumothorax spontané sans blebs ni bulles [11, 12].

L'étiopathogénie du pneumothorax spontané secondaire est multifactorielle et reste également peu comprise. Dans certains cas comme les pneumocystoses pulmonaires ou certaines tuberculoses, on a pu avancer le fait qu'il existait une nécrose pulmonaire très périphérique conduisant à une rupture alvéolaire et au pneumothorax.

■ Démarche diagnostique

Pneumothorax spontané primaire

Fréquent, il se rencontre principalement chez l'adulte âgé de moins de 35 ans, dans 80 % des cas de sexe masculin. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie, il constitue un problème de santé publique. On retrouve en effet pratiquement toujours (trois fois sur quatre) comme facteur associé un tabagisme. Le risque relatif chez les fumeurs de contracter un premier pneumothorax est égal à 22 chez l'homme et 9 chez la femme. Le tabagisme croissant chez la femme devrait faire diminuer ce sex-ratio. De fait, le lien de causalité avec le tabagisme est évident et pose le problème de sa prévention primaire : le tabagisme chronique entraîne une augmentation de la résistance des voies aériennes par son action pro-inflammatoire sur l'arbre bronchique (état bronchospastique, bronchorrhée, toux...) et favorise la constitution de blebs et de bulles d'emphysème par son action destructrice sur le tissu pulmonaire (cf. supra).

Les grandes variations de pression atmosphérique saisonnières expliquent la survenue « en série » des pneumothorax idiopathiques. Un pneumothorax spontané peut aussi se produire à l'occasion d'un vol aérien ou d'une plongée subaquatique, en ayant alors des conséquences qui peuvent être dramatiques.

Le diagnostic de pneumothorax spontané primaire est habituellement fait par la radiographie thoracique chez un patient ayant présenté une douleur thoracique et/ou une dyspnée. La douleur « pleurale » est à type de point de côté, classiquement en coup de poignard, le plus souvent plus atténuée. Elle est exagérée par la toux et inhibe l'inspiration profonde. Une fois constitué, le pneumothorax peut devenir totalement indolore. La dyspnée se limite à une polypnée peu gênante et à une intolérance à l'effort. Une toux sèche et quinteuse peut accompagner la douleur et il existe le plus souvent une tachycardie alors que les signes généraux sont absents. Contrairement à ce qui est avancé, l'activité physique ne joue pas de rôle dans l'apparition du pneumothorax spontané [6].

L'examen recherche une distension thoracique et une diminution de l'ampliation thoracique du côté concerné mais qui sont en règle discrètes, un tympanisme, une abolition ou plus fréquemment une diminution des vibrations vocales et du murmure vésiculaire.

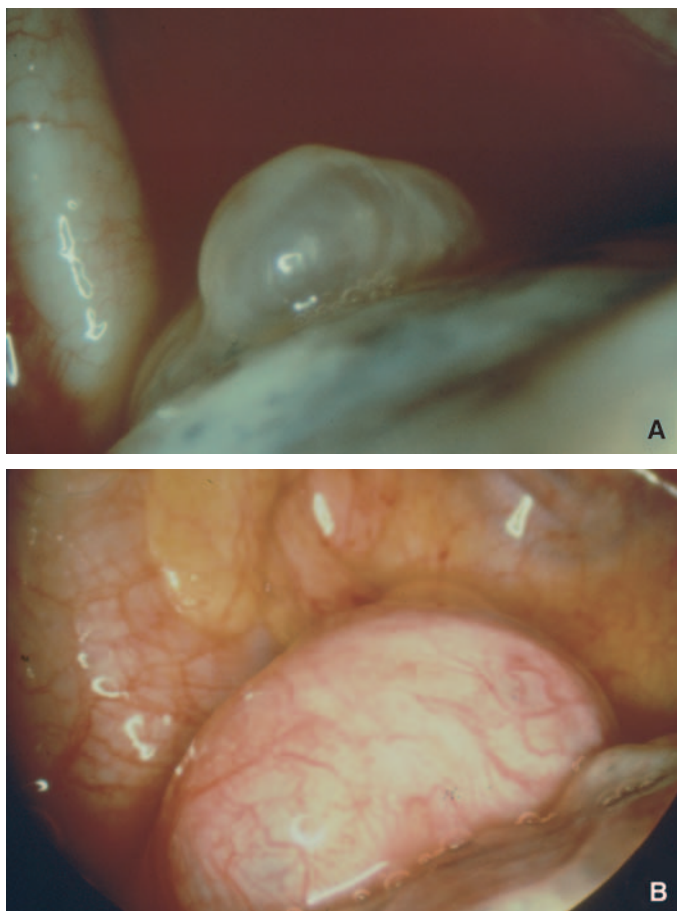


Figure 1. Aspects endoscopiques du pneumothorax spontané.
A. Blebs au niveau de l'apex à proximité de l'artère sous-clavière.
B. Volumineuse bulle.

La radiographie pulmonaire visualise le pneumothorax sous la forme d'une hyperclarté. Le diagnostic n'est pas augmenté par la réalisation de clichés en expiration forcée [13]. En cas de pneumothorax complet, le poumon est rétracté sur le hile homolatéral en une image dense alors qu'existe en périphérie une hyperclarté dépourvue de parenchyme. Une bride peut retenir partiellement le poumon à la paroi thoracique. Une dystrophie bulleuse apicale est parfois visible. L'analyse du parenchyme controlatéral est en règle sans particularité. Le scanner thoracique n'est pas indispensable au diagnostic.

Recherche des signes de gravité

C'est une démarche obligatoire dans la prise en charge de tout pneumothorax spontané. Les signes de gravité orientent la prise en charge thérapeutique immédiate et portent l'indication immédiate d'une exsufflation ou de la mise en place d'un drain thoracique pour obtenir la réexpansion pulmonaire. Ces signes à rechercher devant tout pneumothorax sont d'ordre clinique et paraclinique.

Signes cliniques

- Antécédents respiratoires (incapacité ou insuffisance respiratoire obstructive ou restrictive, séquelles pleuropulmonaires controlatérales à l'épisode...).
- Pneumothorax bilatéral.
- Détresse respiratoire.
- Détresse hémodynamique.
- Déplacement médiastinal controlatéral.
- Syndrome d'épanchement liquidien surajouté.

Signes paracliniques

- Gazométriques : hypoxémie et surtout hypercapnie.
- Radiologiques : déplacement médiastinal, brides sous tension, présence d'un niveau liquide, aspect du poumon controlatéral (séquelles ?).
- Électriques : troubles du rythme (extrasystoles ventriculaires).

Ils traduisent le plus souvent la présence d'un pneumothorax suffocant. Ils sont d'autant plus à rechercher s'il existe des antécédents respiratoires faisant suspecter un pneumothorax spontané secondaire.

Pneumothorax spontané secondaire

De nombreuses maladies peuvent voir leur évolution émaillée d'un pneumothorax spontané [14]. Chez les patients présentant une BPCO, l'incidence du pneumothorax spontané correspond à l'incidence de la BPCO dans la population générale. La présentation clinique est celle d'une dyspnée ou d'un tableau d'insuffisance respiratoire plus ou moins aiguë pouvant mettre en jeu la vie du patient du fait du terrain. Il requiert un traitement immédiat pour assurer l'expansion pulmonaire. Il est souvent accompagné d'une douleur homolatérale, d'une hypoxémie, voire une hypotension, ou une hypercapnie. Un pneumothorax doit dans tous les cas être éliminé en cas de décompensation de BPCO ou de mucoviscidose [15]. Si le diagnostic est le plus souvent fait par radiographie thoracique, en cas de doute la réalisation d'un scanner thoracique peut être utile car il est souvent délétère de retarder un geste thérapeutique par drainage thoracique dans cette situation [16].

La présentation clinique peut être trompeuse sur un tel terrain pathologique où le décollement pleural est parfois minime et où la sémilogie de la maladie sous-jacente vient masquer les signes propres du pneumothorax. Enfin, les conditions locales de cicatrisation de la brèche pulmonaire sont défavorables, aidant la résistance au drainage thoracique et impliquant la mise en œuvre de traitements radicaux non dénués de risque sur ce terrain débilisé.

Formes évolutives

Pneumothorax résistant

La persistance d'une fuite d'air au-delà de 48 heures est possible, bien que plus rare qu'en cas de pneumothorax secondaire. Le pneumothorax peut donc être résistant au drainage thoracique, soit en raison de l'importance de la fuite alvéolo-pleurale, soit du fait d'un défaut d'expansion pulmonaire, lui-même en rapport avec un drainage non fonctionnel (drain

bouché, ou exclu dans la grande scissure par exemple). Un drainage qui se pérennise peut être à l'origine d'une surinfection de la cavité pleurale, en réalisant un pyopneumothorax.

Pneumothorax récidivant

L'évolution à moyen et long terme des pneumothorax idiopathiques est marquée par une tendance à la récurrence qui survient dans 50 % des cas après un premier épisode de pneumothorax, et dans 90 % des cas après un second épisode. La récurrence est le plus souvent homolatérale, et parfois controlatérale réalisant un pneumothorax « à bascule ». Le diagnostic est en général fait par le patient qui en reconnaît immédiatement les signes. De multiples épisodes peuvent conduire à la création progressive d'une symphyse plus ou moins bien répartie et donc à des pneumothorax partiels en plèvre cloisonnée de diagnostic radiologique difficile.

Hémopneumothorax spontané

Il résulte en général de la rupture, à l'occasion du pneumothorax, d'une bride charnue et vascularisée. Si les vaisseaux incriminés sont en règle de petit calibre, ils n'ont aucune tendance à l'hémostase spontanée en raison du collapsus pulmonaire. Le volume de l'hémorax peut être très important car une fois initié, le processus est autoentretenu par la formation, à l'interface sang/air, d'un caillot pérennisant le saignement par un phénomène de fibrinolyse et de consommation locale des facteurs de la coagulation. Ce caillotage est lui-même la source de complications tardives telles l'empyème (pleurésie purulente), ou le fibrothorax déterminant un engainement rétractile du poumon, source d'une restriction ventilatoire. Cliniquement, les signes du pneumothorax sont associés à des signes d'hémorragie interne (pâleur, lipothymies, tachycardie et chute tensionnelle). À l'examen, on retrouve le tympanisme surmontant une matité. La radiographie confirme la présence d'un épanchement liquidien associé au pneumothorax, déterminant un niveau hydroaérique. La ponction puis le drainage thoracique confirment la nature hémorragique du liquide.

Formes étiologiques

Pneumopathies interstitielles diffuses

Elles favorisent la survenue de pneumothorax par deux types de lésions élémentaires :

- emphysème paracatriciel au contact de granulomes anciens (sarcoïdose, silicose) ;
- cavités kystiques par « craquage » du tissu pulmonaire (fibrose interstitielle diffuse, histiocytose X, lymphangio-léiomyomatose). Ainsi, l'histiocytose X détermine des pneumothorax récidivants des deux côtés, souvent révélateurs de la maladie. La lymphangio-léiomyomatose pose le problème de la prise en charge des récurrences, notamment en cas de projet de transplantation [17].

D'autres affections peuvent être impliquées, telles que la maladie de Marfan, le syndrome d'Ehlers-Danlos, ou la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Le traitement est difficile car la faible compliance du parenchyme résulte en des difficultés majeures d'expansion pulmonaire.

Pneumothorax et mucoviscidose

Environ un malade sur dix atteints de mucoviscidose présente un pneumothorax dans l'évolution de sa maladie, liée aux dystrophies kystiques caractéristiques de cette affection. Sa survenue à l'occasion d'une surinfection (à germes multirésistants), le degré de l'insuffisance respiratoire, la faible compliance du parenchyme en font un accident évolutif parfois létal. Lorsqu'une intervention s'avère nécessaire, il est préférable de discuter de façon concertée le procédé de symphyse afin d'éviter de compromettre les conditions techniques d'une transplantation pulmonaire ultérieure, dont l'indication est fréquente dans cette population de malades jeunes [18].

Pneumothorax et syndrome de l'immunodéficience acquise (sida)

L'incidence du pneumothorax chez les sujets infectés par le virus du sida était au début des années 1990 de 400 à 500 fois

supérieure à celle observée chez les sujets non infectés. Au début de la pandémie, le pneumothorax était parfois inaugural de la maladie. Les progrès de la prise en charge thérapeutique (trithérapie, prophylaxie des infections opportunistes) ont contribué à leur prévention. L'étiologie la plus fréquente est en effet l'infection par *Pneumocystis carinii*, parasite déterminant des lésions nécrotiques d'évolution kystique à disposition apicale et sous-pleurale. L'association à des localisations pulmonaires d'un sarcome de Kaposi, des infections à mycobactéries, pyogènes ou cytomégalovirus peuvent être en cause ainsi que les nébulisations antimicrobiennes prophylactiques. Les formes bilatérales ne sont pas exceptionnelles, et la fuite aérienne est en général importante, souvent rebelle au simple drainage [19, 20].

Pneumothorax cataménial

Il est défini par sa survenue puis sa récurrence dans les 2 à 3 jours suivant le début des menstruations. Il survient chez la femme âgée de 20 à 30 ans, et presque toujours du côté droit. Si un épisode unique peut relever d'une simple coïncidence, les récurrences survenant avec la même chronologie par rapport aux menstruations laissent supposer une spécificité physiopathologique. De fait, le pneumothorax cataménial est fréquemment associé à deux anomalies : la présence de fentes diaphragmatiques congénitales faisant communiquer les cavités péritonéale et pleurale, et l'existence d'une endométriose thoracique. Sa pathogénie n'est cependant pas clairement élucidée et plusieurs mécanismes sont impliqués [21].

■ Démarche thérapeutique

Compte tenu des connaissances incomplètes de la physiopathologie du pneumothorax, la controverse est importante en ce qui concerne son traitement. Toutefois, on peut considérer que le but de la prise en charge est double :

- évacuation de l'air présent dans la cavité pleurale si nécessaire (le pneumothorax spontané primaire est rarement une urgence médicale) ;
- prévention des récurrences quelle que soit la méthode.

Tous les patients présentant un premier épisode de pneumothorax spontané ne doivent pas être traités dans tous les cas par l'évacuation active de l'air, hormis en cas de pneumothorax spontané important et symptomatique.

Méthodes non ou peu invasives

Repos au lit

Il peut être la seule conduite en cas de pneumothorax spontané primaire minime. Il se fonde sur les propriétés naturelles de réabsorption de la plèvre (environ 50 ml/j), en évitant toute cause d'hyperpression des voies aériennes (efforts, toux, tabagisme). Il ne se conçoit qu'en cas de pneumothorax partiel. Une période initiale d'observation de 48 heures à l'hôpital permet de s'assurer cliniquement et radiologiquement de l'absence d'évolutivité du pneumothorax. La guérison est contrôlée 1 semaine plus tard. En cas d'échec, les autres techniques doivent être envisagées.

Aspiration de l'air ou exsufflation

Si l'évacuation de l'air est justifiée, elle a montré dans des études contrôlées récentes, qu'elle était au moins aussi efficace que la mise en place d'un drain thoracique avec un taux de succès immédiat d'environ 80 % [22-25]. Elle est classiquement effectuée à l'aide d'un trocart dédié à cet effet dont le mandrin est à bout mousse, à l'exclusion de tout autre matériel (aiguille pour ponction intraveineuse, lombaire etc.). Elle peut être également effectuée à l'aide d'un pleurocathéter. Celui-ci est retiré après quelques heures en l'absence de bullage attestant la présence d'une fuite aérienne continue, éventuellement après épreuve de clampage et un contrôle radiologique. Les inconvénients de cette méthode sont liés au faible calibre du cathéter : coudure positionnelle ou occlusion par des dépôts fibrineux. Récemment une prise en charge simplifiée du pneumothorax spontané primaire en connectant un cathéter et une valve de Heimlich a été décrite [25]. Les auteurs ont montré la faisabilité, l'innocuité et l'efficacité d'une telle prise en charge quasiment ambulatoire (Fig. 2).

Drainage thoracique

Il est nécessaire en cas de pneumothorax spontané primaire mal toléré, ou le plus souvent en cas de pneumothorax spontané secondaire. Le drain est nécessairement de calibre élevé (au moins 24 Ch chez l'adulte) afin d'éviter une obstruction précoce de sa lumière, en particulier lorsqu'il existe un hémithorax associé. Il est dirigé vers le sommet du thorax. Le drainage est aspiratif, et très régulièrement surveillé. On évite les drains-cathéters dont le mandrin métallique est particulièrement dangereux pour le malade d'un utilisateur occasionnel. Outre l'évacuation de l'épanchement, le drain agissant comme un corps étranger active la réaction inflammatoire, favorisant la création d'une symphyse pleurale qui reste cependant très localisée sur le trajet du drain et ne peut être considérée comme une symphyse à proprement parlé. Le drain est retiré après s'être assuré de la fermeture de la fuite depuis au moins 24 heures, et de l'absence d'un défaut d'expansion radiologique.

La surveillance est pluriquotidienne et concerne le patient, son drain, le système d'aspiration et de recueil du drainage.

- La surveillance du malade est clinique : pouls, pression artérielle, fréquence respiratoire, et température sont notés à chaque vacation et représentés graphiquement par des courbes, de même que la douleur évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA). La palpation recherche l'existence d'un emphysème sous-cutané. Une radiographie de thorax quotidienne permet de s'assurer que le poumon est à la paroi, et que le drain est en place. Chez l'insuffisant respiratoire, ce d'autant qu'une oxygénothérapie est délivrée, une surveillance de la saturation artérielle en O₂ par oxymétrie de pouls est utile, et permet d'espacer les éventuels contrôles gazométriques.
- La surveillance du drain comprend le contrôle de l'état de la peau autour de l'orifice du drain et la fixation de ce dernier. L'intégrité du système est ensuite contrôlée : stérilité, étanchéité et perméabilité des tubulures, raccords de connexion et du système collecteur, niveau de dépression indiqué par le manomètre mural. La position déclive, par rapport au thorax du patient, du système collecteur est vérifiée. La quantité et l'aspect (séreux, sanglant, purulent) de liquide collecté sont notés quotidiennement. L'existence d'un bullage est noté et quantifié (+ à +++).
- L'ablation du drain thoracique est envisagée lorsque le drain ne ramène pas plus de 100 ml/j d'un liquide non sanglant et non purulent, que le bullage s'est interrompu depuis au moins 24 heures, et que la radiographie ne montre pas de décollement pleural. Certains réalisent une épreuve de clampage ou de mise en valve antiretour de Heimlich pendant 24 heures avant de décider le retrait du drain. Le retrait du drain requiert des conditions chirurgicales d'asepsie. Un contrôle clinique et radiologique est requis avant d'autoriser la sortie du patient. Des recommandations concernant la prise en charge du drainage thoracique ont été édictées [26].

Méthodes invasives

Le challenge thérapeutique pour la prise en charge du pneumothorax spontané est la prévention des récurrences qui sont particulièrement fréquentes après un second épisode. Il existe un large consensus et une évidence clinique sur l'idée que la prévention des récurrences doit être réalisée au moment du second épisode ou pour des patients à risque professionnel [27]. Cependant, le moyen optimal pour obtenir une symphyse est controversé ; ceci est dû au manque d'études comparatives contrôlées entre vidéochirurgie (chirurgie thoracique vidéoassistée [VATS]) et bullectomie plus pleurodèse versus simple administration de talc en insufflation par thoracoscopie.

Symphyse pleurale

Dans tous les cas, le but d'une pleurodèse est d'obtenir une symphyse entre la plèvre pariétale et la plèvre viscérale afin de prévenir une récurrence de pneumothorax spontané. L'abrasion mécanique de la plèvre ou une pleurectomie peut détruire le revêtement mésothélial à cette fin. Toutefois, des études récentes ont montré que le mésothélium lui-même pouvait initier une cascade d'événements biologiques conduisant à une fibrinogénèse [28]. Les mécanismes moléculaires et cellulaires

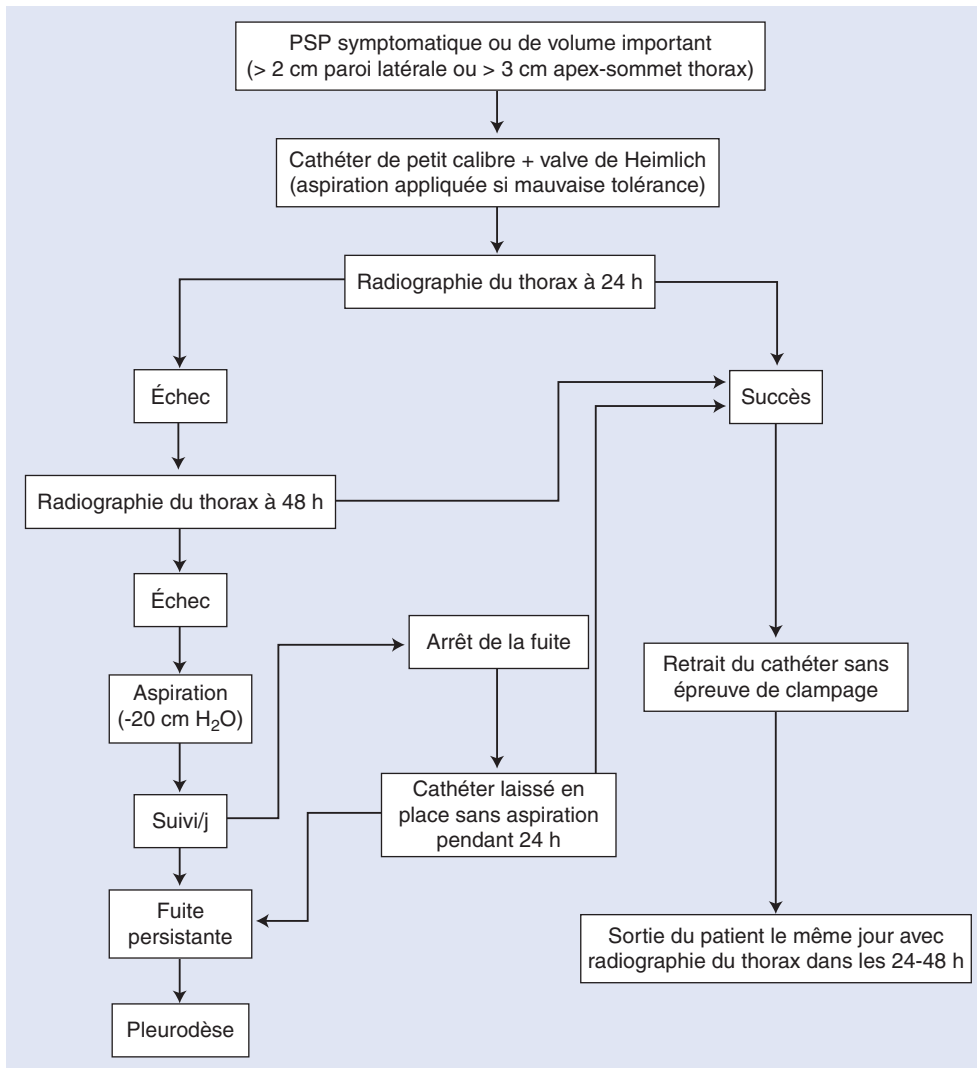


Figure 2. Arbre décisionnel. Algorithme thérapeutique pour la prise en charge d'un premier épisode de pneumothorax spontané primaire (PSP) (selon [25]).

impliqués dans cette pleurodèse incluent : l'activation en cascade des marqueurs de la coagulation au niveau pleural, des dépôts de fibrine, l'activation, le recrutement et la prolifération des fibroblastes, le dépôt de collagène [29]. Bien que le mécanisme pathogénique exact ainsi que les facteurs influençant l'évolution de la pleurodèse ne soient pas parfaitement connus, il est clair que l'agent sclérosant doit atteindre le maximum de surface possible du mésothélium afin d'obtenir une symphyse optimale.

Abrasion pleurale

Il existe peu d'études concernant les pleurodèses réalisées par abrasion à la compresse sans réalisation d'un geste de résection de bulles ou blebs (ELC). Les études réalisées sur l'animal montrent cependant que comparée aux tétracyclines, au talc, au *neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser photocoagulation* (yag-Laser), l'efficacité à 1 mois serait équivalente au talc insufflé [30]. En revanche, cette technique s'est avérée avoir une efficacité inférieure au talc insufflé, au talc instillé et à l'abrasion par thoracotomie lorsqu'elle était réalisée par thoracoscopie [31].

Instillation intrapleurale d'agents scléreux : talc

Le talc reste l'agent sclérosant le plus efficace et le moins cher [30-33]. Hormis aux États-Unis, le talc stérile, calibré, pur est largement utilisé pour la prévention des récurrences [34-38]. Les douleurs thoraciques et la fièvre sont, comme pour les autres agents sclérosants, les effets secondaires mineurs les plus fréquents. Parmi les effets majeurs, des cas de détresse respiratoire fatale ont été décrits après talc insufflé ou instillé sous forme de « bouillie talquée » [39-41].

Une revue de la littérature retrouve un accident respiratoire aigu après talcage dans 0,15 % des cas de patients (1/659) traités pour pneumothorax spontané [42]. Les causes peuvent être multiples, en rapport ou non avec les particules de talc. Il a

ainsi été avancé que les particules de talc pouvaient atteindre la circulation sanguine systémique via le système lymphatique pleural. Plusieurs études réalisées chez l'animal ont en effet mis en évidence la présence de particules de talc dans divers organes après administration intrapleurale, phénomène dépendant cependant du calibre des particules [43-45]. Une autre explication pourrait être en rapport avec l'inflammation pulmonaire induite par le transfert transpleural des particules de talc [46]. Cependant ces résultats ont été obtenus sur des animaux de petite taille, et du fait des variations d'épaisseur de la plèvre viscérale, une extrapolation à l'homme est sans doute prématurée. En fait l'explication la plus plausible serait une réponse inflammatoire systémique après administration de talc induite par l'absorption de cytokines produites au niveau de la cavité pleurale. Dans ce modèle, le calibre des particules de talc est au premier plan, les particules de petites tailles induisant une inflammation systémique plus importante que les particules de plus gros calibre [47, 48]. Pour finir, si le talc reste dans la cavité pleurale un temps prolongé après son administration, il n'a peu ou pas d'effets à long terme et notamment sur la fonction respiratoire [35, 49].

Thoracoscopie dite « médicale »

Elle est réalisée sous anesthésie locorégionale ou générale, chez un sujet en ventilation spontanée. Elle permet la visualisation de l'anomalie responsable de la fuite aérienne, et selon son importance, faire indiquer un traitement chirurgical. Elle permet en outre la prévention des récurrences du pneumothorax par l'oblitération de l'espace pleural ou pleurodèse. Celle-ci est assurée par l'insufflation de talc calibré aérosolisé. Cette pleurodèse au talc est efficace. Un drainage thoracique aspiratif complète le procédé. Les récurrences surviennent dans environ 10 % des cas dans les séries regroupant pneumothorax spontané primaire et pneumothorax spontané secondaire. Une étude

européenne multicentrique contrôlée a montré la supériorité d'une thoracoscopie médicale avec talcage comparée à un simple drainage thoracique en termes d'efficacité immédiate et à long terme, de prévention des récurrences et du coût de la prise en charge [32].

Vidéothoroscopie et thoracotomie

Elles sont réalisées sous anesthésie générale et nécessitent une intubation endotrachéale avec une sonde à double canal afin d'exclure le poumon opéré du circuit de ventilation. La voie d'abord est représentée par trois trocars en triangulation dans le cas de la vidéothoroscopie, et une thoracotomie antérolatérale d'épargne musculaire dans le 4^e espace intercostal dite « thoracotomie axillaire » dans le cas d'une chirurgie ouverte [50-53].

Elles permettent, outre la visualisation de l'anomalie responsable de la fuite aérienne, son traitement local par électrocoagulation, laser, suture, ligature ou agrafage.

La prévention des récurrences repose sur l'abrasion ou l'ablation de la plèvre (pleurectomie). Contrairement au talcage, le site d'une pleurodèse mécanique peut être choisi par l'opérateur, en règle au sommet du thorax en regard des zones pulmonaires pathologiques. La morbidité des procédés chirurgicaux est plus élevée que celle du talcage par thoracoscopie « médicale ». Elle comprend notamment un risque hémorragique non négligeable lié au procédé de pleurodèse. Là encore, un drainage thoracique aspiratif complète l'intervention.

La thoracotomie permet d'obtenir les meilleurs résultats puisque les récurrences ne surviennent que dans environ 1 à 2 % des cas. La vidéothoroscopie a l'avantage principal de réduire la rançon cicatricielle et les douleurs postopératoires, mais son efficacité est moindre (5 % de récurrences) [54, 55].

■ Conclusion

La physiopathologie du pneumothorax spontané est mal connue et les options thérapeutiques sont multiples et mal codifiées. Toutefois, on peut dire que sa survenue est liée dans les deux sexes au tabagisme et cet épisode respiratoire aigu doit être un motif d'incitation à l'arrêt du tabac.

Le but de la prise en charge est d'évacuer l'air et dans le cas d'une récurrence de prévenir d'autres épisodes. Il est actuellement acquis qu'en cas de premier épisode, en fonction de l'importance du pneumothorax spontané et des symptômes, l'observation ou l'aspiration (exsufflation) étaient les méthodes de choix pour la prise en charge [22, 24]. En cas d'échec d'une aspiration, un drain thoracique doit être inséré et le patient adressé à un centre spécialisé car la mise en place d'un drain thoracique peut entraîner des complications sérieuses [56-58]. Les patients doivent alors être informés qu'une symphyse chirurgicale est réalisable ainsi qu'un simple talcage pleural par thoracoscopie afin de prévenir les récurrences sans augmenter la durée d'hospitalisation par rapport à la simple mise en place d'un drain [32].

Dans le cas d'un pneumothorax spontané secondaire avec potentiellement un risque de détresse respiratoire, un traitement pour prévenir les récurrences est souhaitable par talcage sous thoracoscopie ou approche chirurgicale [59-61].

Concernant la chirurgie du pneumothorax spontané, il n'y a pas de preuve que la résection des blebs ou bulles apporte un bénéfice, à l'exception des bulles géantes ou lorsqu'il existe une fuite évidente comme dans les pneumothorax persistants [62].

■ Références

- [1] Gupta D, Hansell A, Nichols T, Duong T, Ayres JG, Strachan D. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax* 2000;**55**:666-71.
- [2] Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003;**58**(suppl2):39-52.
- [3] Melton 3rd LJ, Hepper NG, Offord KP. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950 to 1974. *Am Rev Respir Dis* 1979;**120**:1379-82.
- [4] Wait MA, Estrera A. Changing clinical spectrum of spontaneous pneumothorax. *Am J Surg* 1992;**164**:528-31.
- [5] Sadikot RT, Greene T, Meadows K, Arnold AG. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1997;**52**:805-9.

- [6] Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* 2001;**119**:590-602.
- [7] Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003;**58**(suppl2):39-52.
- [8] Janssen JP, Schramel FM, Sutedja TG, Cuesta MA, Oosterhuis WP, Postmus PE. Videothoroscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. *Chest* 1995;**108**:330-4.
- [9] Hatz RA, Kaps MF, Meimarakis G, Loehe F, Müller C, Fürst H. Long-term results after video-assisted thoracoscopic surgery for first-time and recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 2000;**70**:253-7.
- [10] Horio H, Nomori H, Kobayashi R, Narube T, Suemasu K. Impact of additional pleurodesis in video-assisted thoracoscopic bullectomy for primary spontaneous pneumothorax. *Surg Endosc* 2002;**16**:630-4.
- [11] Smit HJ, Deville WL, Schramel FM, Postmus PE. Spontaneous pneumothorax; predictable miniepidemics? *Lancet* 1997;**350**:1450.
- [12] Noppen M, Stratakis G, Verbanck S, D'Haese J, Meysman M, Vincken W. Fluorescein-enhanced autofluorescence thoracoscopy in primary spontaneous pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:680-2.
- [13] Schramel FM, Golding RP, Haakman CD, Sutedja TG, de Jong KA, Postmus PE. Expiratory chest radiographs do not improve visibility of small apical pneumothoraces by enhanced contrast. *Eur J Respir Dis* 1996;**9**:406-9.
- [14] Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, Astoul P. Management of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2006;**28**:637-50.
- [15] Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med* 2000;**342**:868-74.
- [16] Bourgoin P, Cousineau G, Lemire P, Hebert G. Computed tomography used to exclude pneumothorax in bullous lung disease. *J Can Assoc Radiol* 1985;**36**:341-2.
- [17] Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006;**129**:1274-81.
- [18] Spector ML, Stern RC. Pneumothorax in cystic fibrosis: a 26-year experience. *Ann Thorac Surg* 1989;**47**:204-7.
- [19] Noppen M, Schramel F. Pneumothorax. *Eur Respir Mon* 2002;**22**:279-96.
- [20] Tumbarello M, Tacconelli E, Pirroni T, Cauda R, Ortona L. Pneumothorax in HIV-infected patients: role of *Pneumocystis carinii* pneumonia and pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1997;**10**:1332-5.
- [21] Alifano M, Roth T, Broet SC, Schussler O, Magdeleinat P, Regnard JF. Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest* 2003;**124**:1004-8.
- [22] Andrivert P, Djedaini K, Teboul JL, Brochard L, Dreyfuss D. Spontaneous pneumothorax. Comparison of thoracic drainage versus immediate or delayed needle aspiration. *Chest* 1995;**108**:335-40.
- [23] Liu CM, Hang LW, Chen WK, Hsia TC, Hsu WH. Pigtail tube drainage in the treatment of spontaneous pneumothorax. *Am J Emerg Med* 2003;**21**:241-4.
- [24] Noppen M, Alexander P, Driesen P, Slabbynck H, Vertraeten A. Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax. A multicenter, prospective, randomised pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:1240-4.
- [25] Marquette CH, Marx A, Leroy S, Vaniet F, Ramon P, Caussade S, et al. Simplified stepwise management of primary spontaneous pneumothorax: a pilot study. *Eur Respir J* 2006;**27**:470-6.
- [26] Baumann MH. What size chest tube? What drainage system is ideal? And other chest tube management questions. *Curr Opin Pulm Med* 2003;**9**:276-89.
- [27] Falcoz PE, Binquet C, Clement F, Kaili D, Quantin C, Chocron S, et al. Management of the second episode of spontaneous pneumothorax: a decision analysis. *Ann Thorac Surg* 2003;**76**:1843-8.
- [28] Kroegel C, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997;**10**:2411-8.
- [29] Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997;**10**:1648-54.
- [30] Bresticker MA, Oba J, LoCicero 3rd J, Greene R. Optimal pleurodesis: a comparative study. *Ann Thorac Surg* 1993;**55**:364-6.
- [31] Colt HG, Russack V, Chiu Y, Konopka RG, Chiles PG, Pedersen CA, et al. A comparison of thoracoscopic talc insufflation, slurry, and mechanical abrasion pleurodesis. *Chest* 1997;**111**:442-8.
- [32] Tschopp JM, Boutin C, Astoul P, Janssen JP, Grandin S, Bolliger CT, et al. Talcage by medical thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax is more cost-effective than drainage: a randomised study. *Eur Respir J* 2002;**20**:1003-9.

- [33] Aelony Y. Talc pleurodesis. Talc slurry versus talc poudrage. *Chest* 1995;**108**:289.
- [34] Weissberg D, Refaely Y. Pneumothorax. Experience with 1 199 patients. *Chest* 2000;**117**:1279-85.
- [35] El Khawand C, Marchandise FX, Mayne A, Jamart J, Francis C, Weynants P, et al. Pneumothorax spontané : résultats du talcage sous thoracoscopie. *Rev Mal Respir* 1995;**12**:275-81.
- [36] De Campos JR, Vargas FS, De Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, et al. Thoracoscopy talc poudrage : a 15-year experience. *Chest* 2001;**119**:801-6.
- [37] Cardillo G, Facciolo F, Giunti R, Gasparri R, Lopercolo M, Orsetti R, et al. Videothoroscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg* 2000;**69**:357-61.
- [38] Tschopp JM, Bolliger CT, Boutin C. Treatment of spontaneous pneumothorax: why not simple talc pleurodesis by medical thoracoscopy? *Respiration (Herrlisheim)* 2000;**67**:108-11.
- [39] Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc slurry. *Am J Surg* 1999;**177**:437-40.
- [40] Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light RW. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1997;**349**:251-2.
- [41] Kennedy L, Rush VW, Strange C, Ginsberg RJ. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994;**106**:342-6.
- [42] Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:2023-6.
- [43] Werebe EC, Pazetti R, Milanez de Campos JR, Fernandez PP, Capelozzi VL, Jatene FB, et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999;**115**:190-3.
- [44] Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001;**119**:1901-5.
- [45] Fraticelli A, Robaglia-Schlupp A, Riera H, Monjanel-Mouterde S, Cau P, Astoul P. Distribution of calibrated talc after intrapleural administration: an experimental study in rats. *Chest* 2002;**122**:1737-41.
- [46] Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, Baeza B, Crespo M, Garcia-Valero J. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after slurry pleurodesis. *Chest* 2002;**122**:1018-27.
- [47] Marchi E, Vargas FS, Acencio MM, Antonangelo L, Teixeira LR, Genofre EH, et al. Talc and silver nitrate induce systemic inflammatory effects during the acute phase of experimental pleurodesis in rabbits. *Chest* 2004;**125**:2268-77.
- [48] Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJ. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:377-82.
- [49] Viskum K, Lange P, Mortensen J. Long-term sequelae after talc pleurodesis for spontaneous pneumothorax. *Pneumologie* 1989;**43**:105-6.
- [50] Ayed AK, Al-Din J. The results of thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax. *Chest* 2000;**118**:235-8.
- [51] Casadio C, Rena O, Giobbe R, Maggi G. Primary spontaneous pneumothorax. Is video-assisted thoracoscopy stapler resection with pleural abrasion the gold standard? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;**20**:897-8.
- [52] Lang-Lazdunski L, Chapuis O, Bonnet PM, Pons F, Jancovici R. Videothoroscopic bleb excision and pleural abrasion for the treatment of primary spontaneous pneumothorax: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2003;**75**:960-5.
- [53] Margolis M, Gharagozloo F, Tempesta B, Trachiotis G, Katz NM, Alexander P. Video-assisted thoracic surgical treatment of initial spontaneous pneumothorax in young patients. *Ann Thorac Surg* 2003;**76**:1661-4.
- [54] Cardillo G, Facciolo F, Regal M, Carbone L, Corzani F, Ricci A. Recurrences following videothoroscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: the role of redo-videothoracoscopy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;**19**:396-9.
- [55] Van Schil P. Cost analysis of video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy: critical review. *Eur Respir J* 2003;**22**:735-8.
- [56] Miller KS, Sahn FA. Chest tubes; indications, technique, management and complications. *Chest* 1987;**91**:258-64.
- [57] Chan L, Reilly KM, Henderson C, Kahn F, Salluzzo RF. Complication rates of tube thoracostomy. *Am J Emerg Med* 1997;**15**:368-70.
- [58] Balducci MM, Bankier AA, Germann PS, Poschl GP, Skrbensky GT, Herold CJ. Complications after emergency tube thoracostomy: assessment with CT. *Radiology* 1995;**195**:539-43.
- [59] Lee P, Yap WS, Pek WY, Ng AW. An audit of medical thoracoscopy and talc poudrage for pneumothorax prevention in advanced COPD. *Chest* 2004;**125**:1315-20.
- [60] Le Chevalier B, Jehan A, Gallet E, Charbonneau PC. Le talcage pleural par thoracoscopie dans le pneumothorax du grand insuffisant respiratoire obstructif. *Réanim Soins Intens Méd Urg* 1987;**3**:215-7.
- [61] Tschopp JM, Brutsche M, Frey JG. Treatment of complicated spontaneous pneumothorax by simple talc pleurodesis under thoracoscopy and local anaesthesia. *Thorax* 1997;**52**:329-32.
- [62] Schramel FM, Postmus PE, Vanderschueren RG. Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 1997;**10**:1372-9.

P. Astoul, Professeur (philippe.astoul@mail.ap-hm.fr).

Département des maladies respiratoires, unité d'oncologie thoracique, Hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France.

P. Thomas, Professeur.

Service de chirurgie thoracique, pôle thorax, Hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Astoul P., Thomas P. Démarche diagnostique et thérapeutique devant un pneumothorax spontané. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0695, 2008.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DEVANT UNE HYPOXÉMIE

M. BONAY

Responsable d'hypoxie tissulaire, l'hypoxémie a des conséquences néfastes pour l'organisme. La mise en évidence d'une hypoxémie par la gazométrie artérielle peut nécessiter une prise en charge urgente en milieu spécialisé selon son degré de gravité. Dans tous les cas, la recherche d'une étiologie s'impose afin de débiter le traitement spécifique mais ne doit pas retarder l'oxygénothérapie. L'hypoventilation alvéolaire, les troubles de distribution du rapport ventilation/perfusion pulmonaire, le shunt vrai et les troubles de diffusion à travers la membrane alvéolocapillaire sont les principaux mécanismes responsables d'hypoxémie. Dans la plupart des cas, l'interrogatoire, l'examen clinique et l'analyse d'examens complémentaires non invasifs suffisent au diagnostic étiologique. La prise en charge thérapeutique associe le traitement étiologique à l'oxygénothérapie selon certaines règles de prescription.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Hypoxémie ; Gaz du sang ; Hypoventilation alvéolaire ; Effet shunt ; Shunt vrai ; Diffusion alvéolocapillaire ; Insuffisance respiratoire chronique ; Oxygénothérapie

INTRODUCTION

La démarche diagnostique et thérapeutique devant une hypoxémie est différente selon le caractère aigu ou chronique de celle-ci. Cet article abordera essentiellement le cas de l'hypoxémie subaiguë ou chronique (*l'hypoxémie aiguë est développée dans le cadre de l'insuffisance respiratoire aiguë*). L'interrogatoire et l'examen clinique, les gaz du sang, la radiographie pulmonaire et l'électrocardiogramme permettent d'évaluer la gravité de l'hypoxémie et d'identifier, avec les épreuves fonctionnelles respiratoires, les pathologies les plus fréquemment en cause. Cette démarche diagnostique est essentielle afin de proposer un traitement étiologique, mais elle ne doit pas retarder le traitement symptomatique (oxygénothérapie) dans les situations critiques.

Chez l'homme comme chez tous les mammifères, l'apport d'oxygène (O_2) à la mitochondrie est indispensable au métabolisme aérobie et à l'intégrité cellulaire. En l'absence de système de stockage dans les tissus, seul un apport permanent d' O_2 adapté aux besoins métaboliques permet d'éviter la production d'acide lactique par le métabolisme anaérobie. Une diminution de la pression partielle d' O_2 dans les tissus (hypoxie tissulaire) peut aboutir au dysfonctionnement d'un organe, voire à la mort. Schématiquement, le transport de l' O_2 de l'air ambiant vers la mitochondrie dépend principalement : de la ventilation alvéolaire, de l'adéquation de la ventilation à la perfusion pulmonaire, de la quantité d'hémoglobine disponible et de son affinité pour l' O_2 , du débit cardiaque et du débit capillaire intratissulaire (Fig. 1).^[1]

DÉFINITION DE L'HYPOXÉMIE

La pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) est un indicateur facilement accessible de l'efficacité de l'échangeur pulmonaire dont la finalité est l'oxygénation tissulaire. Habituellement, l'hypoxémie est définie par une diminution de la PaO_2 lors de la mesure des gaz du sang (Tableau 1).^[2, 3] Elle constitue l'une des quatre causes d'hypoxie tissulaire avec l'anémie, l'hypoxie de stase (diminution du débit sanguin local ou cardiaque) et l'hypoxie histotoxique (altération de la respiration mitochondriale par intoxication par exemple).

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les trois mécanismes physiopathologiques les plus impliqués dans la genèse d'une hypoxémie sont : l'hypoventilation alvéolaire, les troubles de distribution du rapport ventilation/perfusion (V_A/Q) et les shunts (courts-circuits vasculaires droit-gauche et courts-circuits intrapulmonaires). Le rôle des troubles de la diffusion classiquement invoqué est plus discuté dans les causes d'hypoxémie franche. Enfin, la diminution de la pression partielle inspirée d'oxygène (PiO_2) est une situation moins fréquente, liée à l'environnement.

● Hypoventilation alvéolaire

L'hypoventilation alvéolaire peut être définie comme un défaut de renouvellement des gaz alvéolaires nécessaire au maintien d'une $PaCO_2$ normale. L'hypoventilation alvéolaire pure est une cause peu fréquente d'hypoxémie en pratique clinique. Dans la plupart des cas, l'hypoventilation alvéolaire est associée à une ou plusieurs autres causes d'hypoxémie. L'hypoventilation alvéolaire pure est habituellement liée à une dépression du système nerveux central par intoxication médicamenteuse ou à une pathologie neuromusculaire touchant les muscles respiratoires.

La ventilation totale d'un patient est le produit de la fréquence respiratoire par le volume courant. Elle est mesurée au cours de l'expiration (les volumes inspirés et expirés sont à peu près les mêmes) et est appelée ventilation expirée par minute ou V_E . V_E ($l \text{ min}^{-1}$) a deux composantes : la ventilation alvéolaire (V_A) qui contribue à l'élimination du CO_2 et la ventilation de l'espace mort (V_D) qui ne participe pas à cette élimination. Ainsi :

$$V_E = V_A + V_D$$

À l'état stable, la production de CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) est égale à la quantité totale de CO_2 expirée en $ml \text{ min}^{-1}$. La quantité de CO_2 éliminée est déterminée par la ventilation alvéolaire (V_A) et la concentration fractionnaire de CO_2 dans le gaz alvéolaire ($F_A CO_2$). L'espace mort n'intervient pas car il ne participe pas aux échanges gazeux. Ainsi :

$$\dot{V}_{CO_2} (ml \text{ min}^{-1}) = V_A \times F_A CO_2$$

Cette équation peut être modifiée et exprimée avec les unités de mesure habituelles :

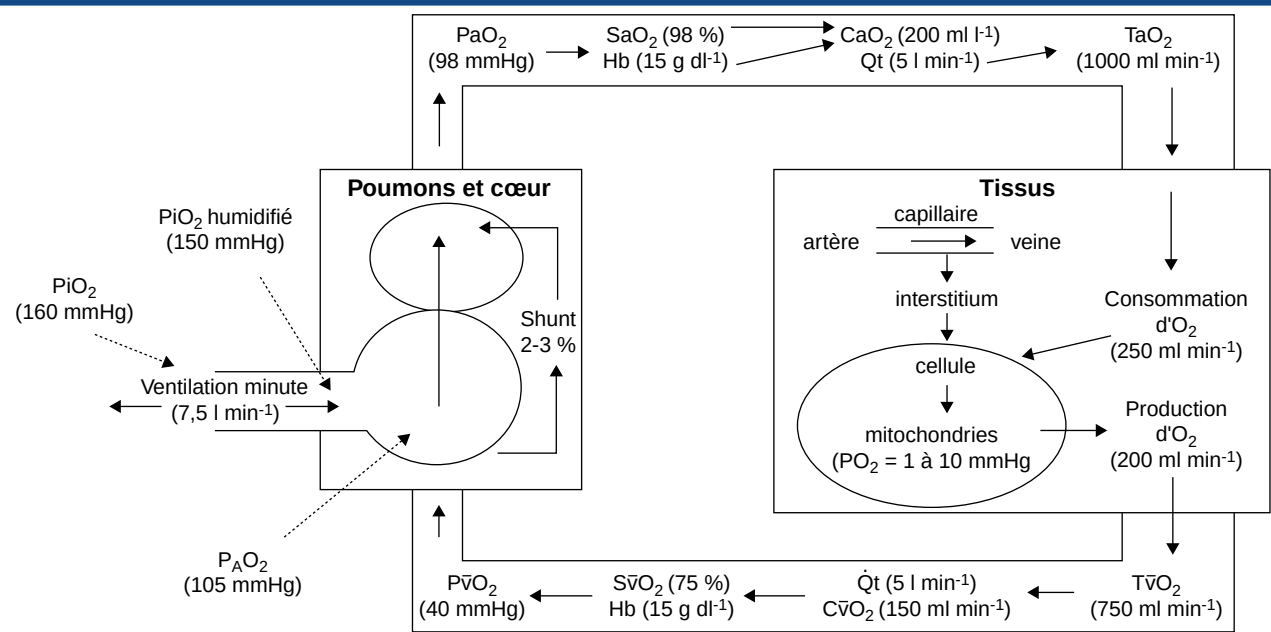


Figure 1 Transport de l’oxygène de l’air ambiant vers la mitochondrie (modifié d’après¹). Les valeurs entre parenthèses sont données à titre indicatif pour un sujet sain adulte de 70 kg avec une FiO₂ de 0,21, une pression barométrique à 760 mmHg et une pression de vapeur d’eau dans les voies aériennes à 47 mmHg. PiO₂ : pression artérielle inspirée d’O₂ ; PAO₂ : PO₂ alvéolaire ; PaO₂ : PO₂

artérielle ; PvO₂ : PO₂ du sang veineux mêlé ; Hb : hémoglobine ; SaO₂ : saturation artérielle de la Hb en O₂ ; SvO₂ : saturation de l’Hb en O₂ du sang veineux mêlé ; Qt : débit cardiaque ; CaO₂ : contenu artériel en O₂ = 1,34 × [Hb] × SaO₂ + 0,003 × PaO₂ ; CvO₂ : contenu veineux en O₂ ; TaO₂ : transport artériel en O₂ = CaO₂ × Qt ; TvO₂ : transport veineux en O₂ = CvO₂ × Qt.

Tableau 1. – Facteurs physiologiques de variation de la pression partielle en O ₂ du sang artériel (PaO ₂) (d’après ^{[2, 3])}	
Âge	Limites inférieures : – 85 mmHg à 20 ans – 75 mmHg à 60 ans (La PaO ₂ diminue jusqu’à 70 ans environ puis devient indépendante de l’âge)
PaCO ₂	Plus la PaCO ₂ est basse, plus la PaO ₂ devrait être élevée (hyper-ventilation) et inversement (hypoventilation) en l’absence de pathologie pulmonaire parenchymateuse Par exemple, à plus de 68 ans : – si PaCO ₂ = 34,5 mmHg ⇒ PaO ₂ normale = 84 ± 7,5 mmHg – si PaCO ₂ = 41 mmHg ⇒ PaO ₂ normale = 77 ± 7,5 mmHg
Altitude	À 1 200 m (valeur moyenne) : – PaO ₂ = 80 mmHg à 20 ans À 3 700 m : – PaO ₂ = 64,5 mmHg chez l’adulte
Posture	Diminution de la PaO ₂ en décubitus à partir de 45 ans
Poids	Diminution de la PaO ₂ de 1 mmHg pour une tranche d’augmentation de 10 points de l’index de Broca (100 × poids/taille (cm) – 100)

$$V_A(\text{lmin}^{-1}) = \frac{V_{CO_2}(\text{ml min}^{-1})}{PaCO_2(\text{mmHg})} \times 0,863$$

La constante 0,863 est nécessaire compte tenu de l’expression de la $\dot{V}_{CO_2}$ en conditions *standard temperature and pressure dry* (STPD) et de la V_A en conditions *body temperature ambient pressure saturated* (BTPS). Dans cette équation la P_ACO₂ (PCO₂ alvéolaire) est assimilée à la PaCO₂ (PCO₂ artérielle), ce qui est une approximation vraie pour l’ensemble des alvéoles mais pas pour toutes.

La relation entre la ventilation alvéolaire et la PaCO₂ est d’une importance fondamentale. Elle indique, par exemple, que lorsque la ventilation alvéolaire est divisée par deux, la PaCO₂ double (si $\dot{V}_{CO_2}$ reste inchangée). Ainsi, lors d’une hypoventilation alvéolaire, l’hypoxémie s’accompagne d’une hypercapnie. La relation entre la baisse de la PaO₂ et l’augmentation de la PaCO₂ produite par l’hypoventilation peut être prédite par l’équation des gaz alvéolaires si l’on connaît la teneur en oxygène du gaz inspiré et la valeur du quotient respiratoire R (rapport production de CO₂/consommation d’O₂ ; dépendant du métabolisme des tissus et normalement égal à 0,8). La forme simplifiée de l’équation des gaz alvéolaire peut s’écrire :

$$P_A O_2 = P_I O_2 - \frac{P_A CO_2}{R}$$

(où P_ACO₂ = PaCO₂ ; P_IO₂ = FiO₂ × (P_B – P_{H₂O}) avec P_B = pression barométrique et P_{H₂O} = pression de vapeur d’eau dans les voies aériennes à 37 °C).^[4]

L’hypoxémie associée à l’hypoventilation ne résulte pas d’une défaillance des échanges gazeux mais d’une inadaptation de la pompe ventilatoire dans la plupart des cas. Une différence (ou gradient) alvéolo-artérielle en PO₂ [(A-a) O₂] normale (c’est-à-dire inférieure à 15 mmHg ou plus simplement une somme PaO₂ + PaCO₂ > 120 mmHg) est le témoin de l’efficacité des échanges gazeux et permet de distinguer une hypoventilation alvéolaire d’une autre cause d’hypoxémie.

● **Troubles de la distribution des rapports ventilation/perfusion (V_A/Q)**

La mauvaise harmonisation de la ventilation et du débit sanguin pulmonaire est responsable de la plupart des perturbations des échanges gazeux. Le poumon n’est pas constitué d’une simple unité d’échange gazeux mais comporte plusieurs millions d’unités perfusées en parallèle et ventilées à la fois en parallèle et en série. Cette distribution complexe de la ventilation et de la perfusion sanguine est influencée par des modifications physiologiques comme le changement de position et les variations de volumes pulmonaires par exemple, mais également par la pathologie.

Le rapport V_A/Q peut varier de zéro (zone perfusée mais non ventilée, ou shunt) à l’infini (zone ventilée mais non perfusée, ou espace mort). Ce rapport est un déterminant majeur de la composition gazeuse (PO₂ et PCO₂) du sang terminocapillaire au niveau d’une unité pulmonaire. En pathologie, quatre grands types d’anomalies du rapport V_A/Q peuvent être observés :

- l’effet shunt où V_A/Q est diminué (unités pulmonaires perfusées mais mal ventilées) ;
- le shunt vrai (abordé séparément bien que fréquemment associé à l’effet shunt en clinique) où V_A/Q = 0 (unités pulmonaires perfusées mais non ventilées) ;
- l’effet espace mort où V_A/Q est augmenté (unités pulmonaires ventilées mais mal perfusées) ;
- l’espace mort où V_A/Q tend vers l’infini (unités pulmonaires ventilées mais non perfusées).

Effet shunt

L’effet shunt correspond à la perfusion d’unités pulmonaires dont la ventilation est diminuée (Fig. 2). Les territoires à bas V_A/Q contribuent à l’hypoxémie contrairement aux territoires à hauts V_A/Q. Des zones à bas rapport V_A/Q se

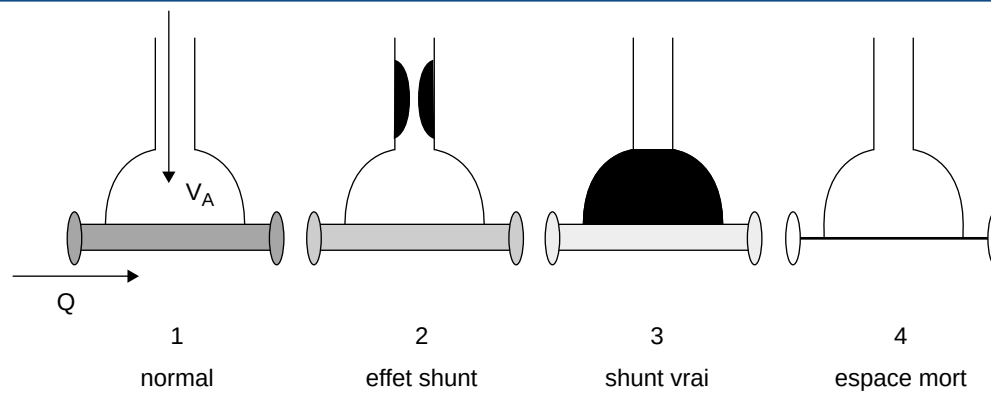


Figure 2 Représentation schématisée des anomalies de la ventilation et de la perfusion pulmonaire. 1. Rapport ventilation/perfusion (V_A/Q) normal. 2. Diminution du rapport V_A/Q (effet shunt) par diminution de la ventilation (obstruction des voies aériennes). 3. Persistance de la perfusion en l'absence de ventilation

($V_A/Q = 0$, shunt vrai). Le sang veineux mêlé traverse le capillaire pulmonaire sans participer aux échanges gazeux. 4. Ventilation d'unités pulmonaires non perfusées (V_A/Q tend vers l'infini, espace mort).

développent le plus souvent lors des bronchopneumopathies chroniques obstructives ou des pathologies interstitielles pulmonaires. Cependant, ces zones à bas V_A/Q peuvent également être observées lors de l'augmentation de la perfusion de territoires normalement ventilés. Cette situation peut survenir lors de l'embolie pulmonaire au cours de laquelle le débit sanguin des territoires vasculaires obstrués est redistribué dans les zones saines.

Des réflexes locaux interviennent pour atténuer les inégalités du rapport V_A/Q . L'augmentation de la PCO_2 dans les voies aériennes entraîne un relâchement des muscles lisses bronchiolaires qui tend à augmenter la ventilation locale. Un autre réflexe appelé vasoconstriction hypoxique intervient dans la régulation des rapports V_A/Q . L'apparition d'une zone perfusée mal ventilée entraîne une hypoxie alvéolaire. Cette hypoxie alvéolaire induit une contraction des muscles lisses des parois des petites artérioles adjacentes et permet la diminution de la perfusion. Ainsi, la vasoconstriction hypoxique tend à corriger l'effet shunt mais peut avoir des conséquences délétères au long cours en favorisant l'hypertension artérielle pulmonaire et l'insuffisance ventriculaire droite.

Le développement d'inégalités du rapport ventilation/perfusion retentit sur l'ensemble des échanges gazeux du poumon, c'est-à-dire sur sa capacité à capter l' O_2 et à rejeter le CO_2 . Les contenus en O_2 (C_{O_2} , définition Fig. 1) et en CO_2 (C_{CO_2}) des capillaires pulmonaires terminaux de chaque alvéole sont déterminés par les pressions partielles de ces gaz dans les alvéoles (identiques à celles des capillaires terminaux) et par les courbes de dissociation de l'hémoglobine pour ces deux gaz. La composition finale dépend non seulement des contenus en O_2 et en CO_2 mais aussi du niveau de perfusion de chaque compartiment alvéolaire. On pourrait donc s'attendre à retrouver une hypoxémie avec hypercapnie chez les patients présentant des inégalités V_A/Q . En réalité, une faible élévation de la $PaCO_2$ active les chémorécepteurs et stimule la ventilation minute qui agit essentiellement sur les territoires déjà correctement ventilés. L'augmentation de la ventilation augmente la PO_2 alvéolaire mais apporte peu de contenu en O_2 au capillaire pulmonaire. À l'inverse, le CO_2 est plus facilement éliminé par l'hyperventilation. Ainsi, une augmentation de la ventilation globale chez un patient présentant des anomalies des rapports V_A/Q évite l'hypercapnie mais ne corrige pas l'hypoxémie. Classiquement, l'effet shunt se traduit par une hypoxémie associée à une hypocapnie lors de la mesure des gaz du sang. Si les inégalités des V_A/Q augmentent de façon importante, l'augmentation de ventilation requise peut être supérieure aux capacités maximales du patient. Lorsque le travail respiratoire dépasse un niveau tolérable, la $PaCO_2$ augmente jusqu'à un nouvel état d'équilibre.^[4]

En dehors de l'hypoventilation alvéolaire, toutes les causes d'hypoxémie induisent une hyperventilation compensatoire responsable d'hypocapnie. L'apparition d'une hypercapnie est le témoin d'une fatigue musculaire dans la plupart des cas.

Espace mort et effet espace mort

L'espace mort correspond au volume d'air ayant pénétré dans le poumon qui ne participe pas aux échanges gazeux alvéolocapillaires (espace mort anatomique des voies aériennes de conduction et espace mort alvéolaire non perfusé, Fig. 2). L'effet espace mort résulte de la diminution de la perfusion d'unités alvéolaires qui restent ventilées. Les territoires où siège une obstruction vasculaire (embolie, thrombose...) développent un haut rapport V_A/Q , voire un espace mort suivant le degré d'atteinte vasculaire. L'emphysème pulmonaire,

pathologie au cours de laquelle la destruction du lit capillaire alvéolaire est souvent supérieure à la diminution de la ventilation, est une autre cause très fréquente de haut rapport V_A/Q .

Dans l'effet espace mort, l'hypoxémie est d'autant plus profonde que le nombre d'alvéoles ne participant plus aux échanges gazeux est important.

Shunt vrai

Le shunt correspond au passage de sang veineux dans le système artériel sans avoir traversé les zones ventilées du poumon. En situation normale, une partie du sang des artères bronchiques est drainé par les veines pulmonaires et une petite quantité de sang veineux coronarien se draine dans le ventricule gauche à travers les veines de Thébésius. Cet apport de sang appauvri en O_2 correspond au shunt physiologique droit-gauche estimé à 2-3 % du débit cardiaque. En pathologie, le shunt peut provenir de communications entre le cœur droit et le cœur gauche, de fistules artérioveineuses pulmonaires ou de sang veineux mêlé ayant traversé des zones pulmonaires non ventilées (Fig. 2). La diminution de la PaO_2 résulte de l'apport de sang non enrichi en O_2 . Physiologiquement, le shunt est défini par la persistance d'un gradient alvéoloartériel en O_2 ($[A-a] O_2$) élevé malgré l'inhalation d' O_2 pur. Dans le cas des shunts intrapulmonaires, l'absence totale de ventilation (atélectasies et œdèmes pulmonaires quelle qu'en soit l'origine) s'accompagne d'un certain débit de perfusion. Le sang capillaire circule au contact d'alvéoles non fonctionnelles, ce qui explique l'inefficacité de l' O_2 pur à corriger l'hypoxémie. Malgré ce court-circuit, la $PaCO_2$ n'est pas augmentée habituellement. En effet, la stimulation des chémorécepteurs par l'hypoxémie entraîne une hyperventilation qui, même si elle est modérée, suffit à normaliser la $PaCO_2$.

Lors d'un test d'hyperoxie, il faut s'assurer que la FI_{O_2} soit réellement à 100 % car les résultats des gaz du sang observés lors d'un effet shunt sévère peuvent être identiques à ceux d'un shunt tant que l' O_2 n'est pas administré à l'état pur. Après 30 minutes de ventilation avec une FI_{O_2} de 100 %, toutes les alvéoles sont supposées contenir de l' O_2 pur. Ainsi, lorsque le shunt est provoqué par l'addition de sang veineux mêlé $\bar{v}$ (sang artériel pulmonaire) au sang provenant des capillaires c' (sang veineux pulmonaire), le débit relatif du shunt peut être calculé. Le débit total d' O_2 est le débit sanguin total (Q_T) multiplié par le contenu artériel en O_2 (CaO_2). Ce débit doit être égal à la somme des débits d' O_2 dans le sang shunté ($Q_s \times C_vO_2$) et le sang capillaire terminal [$Q_T - Q_s \times C_cO_2$]. Ainsi :

$$Q_T \times CaO_2 = (Q_s \times C_vO_2) + (Q_T - Q_s) \times C_cO_2$$

Le pourcentage de shunt peut donc être calculé par la formule :

$$Q_s / Q_T = (C_cO_2 - CaO_2) / (C_cO_2 - C_vO_2) \times 100$$

Sous FI_{O_2} à 100 %, l'influence des inégalités du rapport V_A/Q , de la diffusion et de la P_vO_2 sur le rapport Q_s/Q_T disparaissent. Pour ce calcul, on admet que la PO_2 dans le sang capillaire terminal (P_cO_2) est équivalente à la P_AO_2 calculée (cf. équation des gaz alvéolaires) et on déduit la saturation en O_2 de c' (ScO_2) grâce à une courbe standard de dissociation de l'hémoglobine. CcO_2 sera obtenu en multipliant ScO_2 au contenu du sang à concentration normale d'hémoglobine (20 ml d' O_2 100 ml⁻¹).

L'inhalation d' O_2 pur est une méthode très sensible de mesure du shunt. En effet, compte tenu de la forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine pour l' O_2 , lorsque la PO_2 est élevée (pente faible), une petite diminution du contenu artériel en O_2 entraîne une baisse relativement importante de la PO_2 .

Cependant, il faut noter que l'inhalation d'O₂ pur peut entraîner des atélectasies par absorption dans les alvéoles peu ventilées mais perfusées (remplacement de l'azote alvéolaire, gaz peu soluble qui évite le collapsus, par l'O₂ pur). Ces atélectasies peuvent aboutir à une surestimation du shunt par l'épreuve d'hyperoxie.^[4]

● Troubles de la diffusion

La diffusion d'un gaz en phase liquide ou dans un fragment tissulaire obéit à la loi de Fick dans laquelle interviennent la surface et l'épaisseur de la couche de tissu traversée. Certaines pathologies (pneumopathies infiltratives diffuses, fibrose pulmonaire...) entraînent des altérations histologiques de la membrane alvéolocapillaire (augmentation d'épaisseur par exemple) qui gênent le transfert de l'O₂ de l'alvéole vers le sang capillaire. Ces altérations de la membrane alvéolocapillaire sont susceptibles de diminuer la diffusion de l'O₂ surtout à l'exercice du fait d'une diminution du temps de transit capillaire en rapport avec l'augmentation du débit cardiaque. Le rôle des troubles de la diffusion dans la genèse de l'hypoxémie reste discuté, les anomalies du rapport V_A/Q ayant probablement une responsabilité plus importante.

● Diminution de pression partielle inspirée d'oxygène

L'hypoxémie secondaire à la respiration d'un mélange gazeux à faible FIO₂ est rare. Elle peut survenir en cas d'accumulation d'autres gaz (pièce enfumée, dégagement de CO₂ ou de méthane dans les mines...) ou de consommation de l'O₂ (incendie). En altitude, la baisse de la pression atmosphérique entraîne une baisse de la PO₂ inspirée alors que la composition de l'air n'est pas modifiée (FIO₂ = 0,21).

● Autres mécanismes d'hypoxémie

Si la PO₂ dans le sang veineux mêlé (P_vO₂) diminue, l'alvéole devra fournir plus d'O₂ au sang capillaire pulmonaire que si la P_vO₂ était normale. À ventilation constante, la PaO₂ devrait donc diminuer. Dans les conditions normales, la diminution de la P_vO₂ entraîne une augmentation plus importante de la ventilation que de la perfusion pulmonaire et la PaO₂ reste normale. En présence de trouble de la distribution des rapports V_A/Q ou de shunt vrai, les échanges gazeux déjà perturbés ne pourront pas s'adapter à la diminution de la P_vO₂. Théoriquement, la diminution de la P_vO₂ peut s'observer lorsque la consommation d'O₂ augmente à débit cardiaque constant, lorsque le débit cardiaque diminue à consommation d'O₂ constante et lorsque le contenu artériel en O₂ diminue à débit cardiaque et consommation d'O₂ constants.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPOXÉMIE DE REPOS

La démarche diagnostique devant une hypoxémie de repos dépend du contexte clinique. Les hypoxémies graves observées dans l'insuffisance respiratoire aiguë nécessitent une prise en charge rapide en réanimation où des moyens d'investigation invasifs peuvent être nécessaires au diagnostic étiologique. En situation moins aiguë, l'interrogatoire, l'examen clinique, la radiographie pulmonaire et les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent d'identifier la cause de l'hypoxémie.

● Interrogatoire

L'interrogatoire permet de préciser les facteurs de risque et antécédents du patient : âge, intoxication (tabac, alcool, toxicomanie intraveineuse), exposition professionnelle, animaux domestiques, pathologies connues (respiratoire, cardiovasculaire, neurologique et hépatique) et traitements. Généralement, l'hypoxémie s'accompagne d'une dyspnée. L'interrogatoire précise son mode d'installation (brutal ou progressif avec ou sans accalmie) et ses circonstances de survenue. Une dyspnée de décubitus (orthopnée) peut orienter vers un œdème pulmonaire, voire plus rarement vers une paralysie phrénique. Une dyspnée en position orthostatique (platypnée) évoque plutôt un syndrome hépatopulmonaire. Une dyspnée paroxystique nocturne ou survenant dans des conditions particulières (unité de lieu, facteurs déclenchants climatiques, saisonniers...) oriente vers un asthme.

La toux, l'expectoration, la perception de sifflements respiratoires et les douleurs thoraciques seront également recherchées et caractérisées à l'interrogatoire.

● Examen clinique

L'examen clinique est la première étape de l'évaluation de la gravité d'une hypoxémie. Les signes de mauvaise tolérance doivent être recherchés afin de ne pas retarder la mise en œuvre de thérapeutiques d'urgences, voire d'une

réanimation. L'inspection peut mettre en évidence des signes de lutte tel qu'un tirage avec mise en jeu des muscles respiratoires accessoires ou un balancement thoracoabdominal. L'examen recherche une cyanose, des sueurs, une tachycardie supérieure à 120 par minute, un pouls paradoxal ou des signes d'état de choc (marbrures, hypotension artérielle, oligoanurie). Le retentissement neurologique doit être évalué en recherchant des signes d'encéphalopathie respiratoire (astérisis, agitation ou somnolence, voire coma).

L'inspection peut révéler la présence de déformations thoraciques (cyphoscoliose) ou un hippocratisme digital (dilatation des bronches, fibrose pulmonaire, cancer bronchopulmonaire, cardiopathie et cirrhose hépatique pouvant être à l'origine d'une hypoxémie). La palpation et la percussion thoracique peuvent orienter vers un foyer de condensation alvéolaire ou un épanchement pleural liquidien. L'auscultation pulmonaire peut mettre en évidence des râles sibilants, des ronchus, des crépitations. L'auscultation cardiaque peut objectiver un souffle de valvulopathie, un frottement péricardique, des bruits de galop gauche. La recherche de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite (œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire) et de phlébite des membres inférieurs est systématique.

● Examens complémentaires

Électrocardiogramme

L'électrocardiogramme peut révéler des anomalies évocatrices de cardiopathie (ischémique, rythmique ...) suggérant que l'hypoxémie pourrait être due à un œdème pulmonaire hémodynamique. Des anomalies compatibles avec une embolie pulmonaire (déviation axiale droite, aspect S1Q3...) peuvent être observées.

Radiographie thoracique

La découverte d'une hypoxémie impose l'analyse détaillée de la radiographie thoracique (clichés de bonne qualité, en inspiration, de face et de profil). Des anomalies parenchymateuses (syndrome interstitiel, hyperclartés, atélectasie...), pariétales (ascension d'une coupole diaphragmatique, cyphoscoliose, épanchement pleural liquidien...) ou une augmentation de l'index cardiothoracique doivent être recherchées. Une radiographie thoracique normale peut orienter vers une embolie pulmonaire, une pathologie musculaire ou une obstruction des voies aériennes supérieures.

Biologie

Les examens biologiques peuvent être utiles à l'orientation diagnostique mais dépendent du contexte. Ainsi, le dosage des D-Dimères est classiquement réalisé en cas de suspicion d'embolie pulmonaire.

Explorations fonctionnelles respiratoires

Dans la plupart des cas, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont demandées pour explorer une dyspnée en dehors de tout contexte d'urgence. En routine, les EFR comportent la mesure des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires forcés, la mesure des gaz du sang et de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone. L'hypoxémie est souvent mise en évidence à l'occasion de cette exploration (ou suspectée lors de l'oxymétrie de pouls en présence d'une baisse de la saturation en O₂ de l'hémoglobine cf. Tableau 2) et rattachée ou non à une anomalie ventilatoire. Les EFR permettent de préciser le type d'anomalie ventilatoire (obstructive ou restrictive) au cours d'une maladie respiratoire ou d'une maladie extrapulmonaire susceptible de retentir sur l'appareil respiratoire.

Le transfert de l'oxygène à travers la membrane alvéolocapillaire pulmonaire est évalué par la mesure de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone (CO). Schématiquement, la résistance pulmonaire au transfert du CO (1/TLco) est la somme de la résistance membranaire et de la résistance intracapillaire : $1/TLco = 1/Dm + 1/\theta Vc$ (où TLco : transfert pulmonaire du CO, Dm : diffusion membranaire, Vc : volume sanguin capillaire pulmonaire, θ : affinité entre CO et hémoglobine). Ces mesures dépendent de la surface d'échange (d'où l'intérêt du coefficient de transfert du CO [TLco/V_A] en cas de diminution du volume alvéolaire), de la distribution des rapports V_A/Q et du débit cardiaque. En pratique, cet examen est utile au diagnostic et à la surveillance des pathologies interstitielles pulmonaires. Une diminution isolée de la TLco associée à une hypoxémie peut également faire évoquer le diagnostic de maladie thromboembolique pulmonaire.

L'étude de la mécanique respiratoire, l'exploration des muscles respiratoires et de la commande ventilatoire, les épreuves d'exercice peuvent être utiles au diagnostic étiologique d'une hypoxémie mais ne sont pas demandés en première intention.

Tableau 2. – Mesure transcutanée de la saturation en O_2 de l'hémoglobine par oxymétrie de pouls (SpO_2)

Méthode basée sur la différence d'absorption de la lumière (rouge et infra-rouge) en fonction de l'oxygénation de l'hémoglobine
 Capteur digital ou au lobe de l'oreille
 Précision de 2 à 5 % (par rapport à la SaO_2) pour une SpO_2 de 70 à 100 %
 Nécessite un état circulatoire stable avec pouls artériel suffisant
 Ne détecte pas une baisse de SaO_2 liée à la présence d'HbCO
 Mesure faussée par le vernis à ongles, une lumière ambiante trop intense
 Mesure non fiable en cas d'hémoglobinopathie (selon certains auteurs, la pigmentation de la peau interviendrait également)
 Ne détecte pas l'hypoxémie modérée ni l'hyperoxie ; ne tient pas compte de la $PaCO_2$
 Valeur normale : $SpO_2 > 96\%$
 Intérêt pour l'orientation vers une hypoxémie devant une dyspnée, la détection des désaturations lors du sommeil, le test d'exercice, la surveillance continue de la SpO_2 (mais mesure de la SaO_2 par gaz du sang artériel nécessaire en cas de valeur faible)

Autres examens

Les autres examens complémentaires sont également réalisés en fonction du contexte : scintigraphie pulmonaire, échographie cardiaque, scanner thoracique, angiographie pulmonaire...

Diagnostic étiologique

Dans la plupart des cas, l'examen clinique, la radiographie thoracique et les EFR permettent d'identifier les pathologies les plus fréquemment responsables d'hypoxémie. Il s'agit des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) (asthme, bronchite chronique obstructive, emphysème pulmonaire et dilatations des bronches) et des pathologies restrictives ou neuromusculaires qui représentent respectivement 70 et 30 % des causes d'insuffisance respiratoire chronique en France en dehors des pathologies respiratoires du sommeil.

Une démarche simplifiée pour l'interprétation d'une hypoxémie est proposée dans la Fig. 3. Les principales étiologies des hypoxémies sont classées par mécanisme physiopathologique dans le Tableau 3. Il faut cependant noter que plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être impliqués dans la survenue d'une hypoxémie au cours d'une même pathologie.

Hypoxémie sans hypercapnie

En l'absence d'hypercapnie, les données spirométriques peuvent permettre d'objectiver un trouble ventilatoire obstructif ou restrictif.

Trouble ventilatoire obstructif

Au cours des BPCO, l'hypoxémie est principalement liée à un trouble de la distribution des rapports V_A/Q . Seule la technique des gaz inertes non utilisable en routine permet de déterminer la répartition des rapports V_A/Q et d'analyser la contribution d'une distribution anormale dans l'hypoxémie. Les données spirométriques (volume expiratoire maximale seconde [VEMS]) des patients présentant une BPCO ne sont pas corrélées à l'hypoxémie. Cependant, chez les patients dont le VEMS est supérieur à 50 % de la théorique, la valeur prédictive négative d'avoir une PaO_2 inférieure à 55 mmHg est estimée à 96 %. [5]

Trouble ventilatoire restrictif

Au cours des pathologies restrictives interstitielles pulmonaires (fibrose pulmonaire), l'hypoxémie survient à l'effort avant de devenir permanente. L'hypoxémie est, dans ce cas, liée à un trouble de diffusion (corrélé à la diminution de la capacité de transfert du CO) associé à un trouble de distribution des V_A/Q . [6, 7] Au cours de l'évolution des fibroses, la distensibilité du parenchyme diminue par réduction du nombre d'alvéoles fonctionnelles (remplies d'infiltrats inflammatoires ou remplacées par du tissu fibreux). Grâce à une hyperventilation compensatoire par augmentation de la fréquence respiratoire, la $PaCO_2$ reste normale, voire basse tant que le patient reste capable d'augmenter son travail respiratoire.

Le cas de l'obésité mérite d'être individualisé. Une hypoxémie modérée est fréquente chez les obèses. Elle n'est pas proportionnelle à l'index de masse corporelle (poids/taille²) vraisemblablement en raison d'une répartition variable des graisses au niveau thoracique et abdominal. Cette hypoxémie sans hypercapnie et sans anomalie spirométrique franche disparaît le plus souvent au test d'hyperventilation volontaire mais est aggravée par le décubitus dorsal. Elle est liée à un trouble de la distribution des V_A/Q par diminution de la ventilation des bases pulmonaires secondaire à l'obésité avec une perfusion relativement bien conservée.

Hypoxémie avec hypercapnie

La présence d'une hypercapnie implique l'existence d'une hypoventilation alvéolaire pure ($[A-a] O_2 < 15$ mmHg et $PaO_2 + PaCO_2 > 120$ mmHg, cf. « Hypoventilation alvéolaire ») ou d'une hypoventilation alvéolaire associée à une autre cause d'hypoxémie ($[A-a] O_2 > 15$ mmHg et $PaO_2 + PaCO_2 < 120$ mmHg). Les principales étiologies de l'hypoventilation alvéolaire sont classées par mécanisme physiopathologique dans le Tableau 3.

Lors d'une pathologie restrictive pariétale (cyphoscoliose ou pathologie neuromusculaire), la capacité de transfert du CO (plus exactement le coefficient de transfert $TLCO/V_A$) est normale et l'hypoxémie généralement associée à une

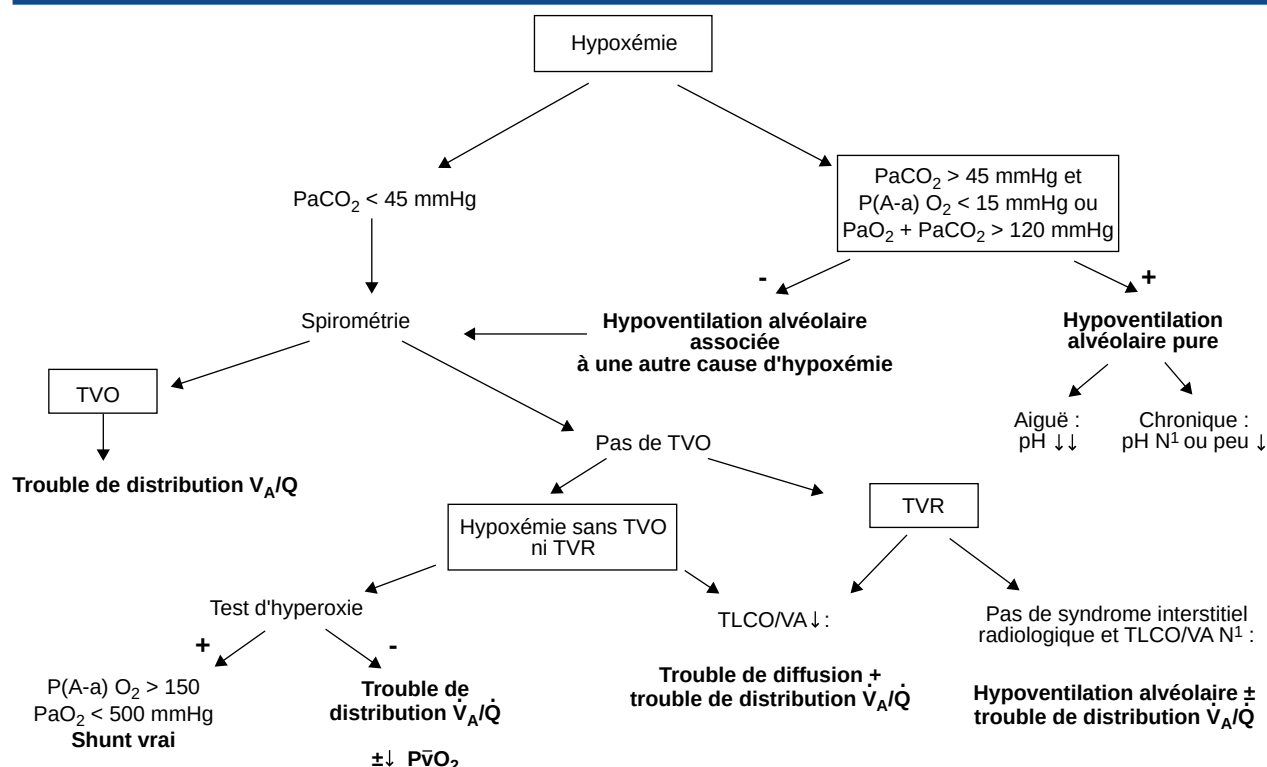


Figure 3 Démarche simplifiée pour l'interprétation d'une hypoxémie. P (A-a) O_2 : gradient alvéolo-artériel en PO_2 ; TVO : trouble ventilatoire obstructif ; TVR : trouble ventilatoire restrictif ; $TLCO/VA$: coefficient de transfert du CO ; PvO_2 : PO_2 dans le sang veineux mêlé.

Tableau 3. – Principales causes d’hypoxémie de repos

Hypoventilation alvéolaire	Atteintes du système nerveux central déprimant les centres respiratoires	• Tumeurs, accident vasculaire bulbomédullaire, traumatismes, encéphalites, atteinte centrale des pathologies neurologiques • Hypoventilation chronique de l’obèse, hypothyroïdie, drogues déprimant le système nerveux central (narcotiques, alcool, sédatifs...), alcalose métabolique • Idiopathiques (syndrome d’Ondine) • Compression ou section de la moelle cervicale (paralysie complète au-dessus de C4), maladie de Parkinson, pathologie des cornes antérieures de la moelle (polio-myélite...) • Polyradiculonévrites, atteintes des nerfs phréniques, myasthénie, polymyosites, toxines (tétanos, botulisme) • Cyphoscoliose, spondylarthrite ankylosante, thoracoplastie • Fibrose ou calcification pleurale, épanchement liquidien ou gazeux • Obésité • Obstruction des voies aériennes : asthme grave, bronchite chronique obstructive évoluée...(par épuisement des muscles respiratoires) • Restriction parenchymateuse (l’hypoventilation alvéolaire ne survient qu’en cas d’amputation majeure) : résection chirurgicale, lésions cicatricielles étendues (tuberculose) • Asthme, bronchite chronique obstructive, emphysème pulmonaire, dilatation des bronches • Hypoventilations régionales des pathologies pariétales (obésité, déformation thoracique...), parenchymateuses (pneumopathies infectieuses...) ou bronchiques (corps étrangers...) • Embolie pulmonaire (plusieurs mécanismes), emphysème, vascularites, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) primitive • Trouble de ventilation (atélectasie, infection, œdème quelle que soit l’origine...) • Anévrysme artérioveineux, syndrome hépatopulmonaire • Étiologies avec HTAP par foramen ovale (FO) perméable, communications intracardiaques • Sans HTAP : syndrome hépatopulmonaire ; réouverture du FO après pneumonectomie, ascension de la coupole droite, épanchement péricardique... • Pneumopathie infiltrative diffuse, fibrose pulmonaire... • Embolie pulmonaire, vascularites, HTAP • Syndrome hépatopulmonaire
	Altération de la fonction neuromusculaire	
	Pathologie de la cage thoracique	
	Hypoventilation alvéolaire pulmonaire (associée à une autre cause d’hypoxémie)	
Trouble de la distribution des rapports V_A/Q	Diminutions locales de la ventilation (effet shunt)	
	Diminutions locales de la perfusion (effet espace mort)	
Shunt vrai	Intrapulmonaire	
	Extrapulmonaire	
Trouble de diffusion	Atteinte de la membrane alvéolaire Atteinte du lit capillaire	

hypercapnie. L’hypoventilation alvéolaire est, dans ces conditions, liée à une diminution de l’efficacité de la pompe ventilatoire par contraintes mécaniques (diminution de la compliance thoracique) et faiblesse ou fatigue des muscles respiratoires.

Le syndrome obésité-hypoventilation est défini par l’association d’une hypoventilation alvéolaire chronique et d’une obésité (index de masse corporelle > 30 kg par mètre carré) chez des patients indemnes de pathologie respiratoire pouvant expliquer les anomalies gazométriques. Moins de 10 % des patients obèses seraient concernés par ce syndrome. Les mécanismes évoqués pour expliquer l’hypoventilation alvéolaire sont : des facteurs mécaniques (diminution de la compliance thoracique) aboutissant à une baisse du rendement du travail des muscles respiratoires ; un dysfonctionnement des centres respiratoires ; des apnées obstructives nocturnes.^[8]

Hypoxémie sans hypercapnie, sans anomalie spirométrique

■ **Shunt vrai**

La place des examens complémentaires est importante pour le diagnostic.

Le test d’hyperoxie, en l’absence d’anomalie spirométrique, peut être proposé à la recherche d’un shunt vrai (Fig. 3). Théoriquement, après 30 minutes de ventilation spontanée en O₂ pur, la PaO₂ devrait se situer à environ 680 mmHg ($PAO_2 = 1 \times (P_B - P_{H_2O}) - PaCO_2/R$ avec $P_B = 760$ mmHg, $P_{H_2O} = 47$ mmHg, $PaCO_2 = 38$ mmHg $R = 0,8$ et $[A-a] O_2 = 15$ mmHg). En pratique, on estime qu’un shunt vrai est pathologique si la PaO₂ est inférieure à 500 mmHg (les valeurs supérieures à 550 mmHg sont considérées comme normales).

La découverte d’un shunt vrai à l’épreuve d’hyperoxie doit faire réaliser une échographie cardiaque de contraste (injection de microbulles d’air dans une veine périphérique qui sont normalement captées lors de leur passage pulmonaire). Cet examen peut confirmer le shunt intrapulmonaire en visualisant un passage des microbulles dans les cavités gauches trois à six systoles après leur passage à droite ou bien oriente vers une communication interauriculaire en cas de passage franc des microbulles de l’oreillette droite vers l’oreillette gauche après une ou deux contractions cardiaques. L’échographie cardiaque de contraste reste la technique de référence dans le dépistage des shunts droit-gauche.

La scintigraphie pulmonaire de perfusion à l’albumine marquée au technétium 99m permet d’objectiver un shunt et peut le quantifier. Normalement, une radioactivité ne doit pas être détectée précocement au niveau des organes

périphériques (l’albumine marquée étant retenue dans les vaisseaux pulmonaires chez le sujet sain). La fixation extrapulmonaire de l’isotope signe la présence d’un shunt (intracardiaque ou intrapulmonaire).

L’élimination des gaz inertes est une technique essentiellement utilisée en recherche permettant de déterminer la part d’un trouble de distribution des rapports V_A/Q (par rapport au shunt et au trouble de diffusion) à l’origine d’une hypoxémie.

Dans les étiologies d’hypoxémie par shunt vrai, tous les troubles de ventilation pulmonaire peuvent être à l’origine de shunt vrai (atélectasie, pneumopathie infectieuse, œdème pulmonaire par insuffisance cardiaque gauche ou œdème lésionnel, etc.). Les shunts intracardiaques nécessitent une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pour devenir droit-gauche et hypoxémiant. Les causes de shunts extrapulmonaires sans HTAP sont les cas particuliers de réouverture du foramen ovale^[9] et le syndrome hépatopulmonaire (SHP).

Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est défini par la triade : maladie hépatique, élévation du gradient alvéolo-artériel en O₂ ($[A-a] O_2 > 20$ mmHg) ou $PaO_2 < 70$ mmHg et dilatations vasculaires intrapulmonaires (révélées par échographie de contraste et scintigraphie pulmonaire de perfusion à l’albumine marquée). L’hépatopathie est le plus souvent une cirrhose. Une hypertension portale sans maladie hépatique doit aussi être recherchée. L’hypoxémie observée dans le SHP est complexe et multifactorielle associée à des degrés divers des shunts (surtout intrapulmonaires diffus ou localisés ; les shunts portopulmonaires et pleuropulmonaires étant rares et peu hypoxémiant), des troubles de distribution des V_A/Q et des modifications des échanges gazeux intrapulmonaires par dilatation des capillaires pulmonaires (effet diffusion-perfusion). Une hyperproduction de monoxyde d’azote (NO) serait impliquée dans la vasodilatation pulmonaire qui caractérise le SHP. Cette hypothèse pourrait être à la base de nouveaux traitements et constituer une alternative à la transplantation hépatique, seule thérapeutique actuellement capable de corriger l’hypoxémie.^[10]

■ **Absence de shunt vrai**

Devant une hypoxémie, l’absence d’anomalie spirométrique et la négativité du test d’hyperoxie peuvent s’observer dans les troubles de distribution des V_A/Q associés ou non à une baisse de la P_vO_2 . C’est par exemple le cas de l’embolie

pulmonaire qui peut également s'accompagner d'une diminution de la capacité de transfert du CO. L'hypoxémie observée dans l'embolie pulmonaire est de mécanisme complexe et comporte :

- des troubles de distribution des V_A/Q essentiellement, expliqués par une pneumoconstriction des zones embolisées et une redistribution du débit cardiaque vers les zones non occluses (diminuant le rapport V_A/Q) ;
- un shunt vrai (réouverture d'anastomoses artérioveineuses ou de foramen ovale par l'HTAP, atelectasies des zones de pneumoconstriction) ;
- une diminution de la P_{vO_2} par diminution du débit cardiaque et, de façon très théorique, un trouble de la diffusion et un effet espace mort. [11]

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Traitement étiologique

Dans la plupart des cas, une démarche diagnostique simple permet d'identifier la pathologie responsable de l'hypoxémie et de débiter le traitement étiologique. Cette prise en charge thérapeutique spécifique est détaillée dans les articles concernant les bronchopneumopathies chroniques obstructives, l'embolie pulmonaire, les pneumopathies infiltratives diffuses et l'insuffisance cardiaque gauche. Un traitement étiologique peut être proposé dans certaines pathologies neurologiques responsables d'hypoventilation alvéolaire. Les déformations rachidiennes potentiellement responsables d'hypoxémie peuvent bénéficier d'une correction chirurgicale. La prise en charge multidisciplinaire (nutritionnelle, neuropsychiatrique et pneumologique) de l'obésité (syndrome obésité-hypoventilation, syndrome d'apnée du sommeil) ne doit pas être négligée. Plus rarement, des anomalies cardiovasculaires responsables de shunt vrai justifieront d'un traitement en milieu spécialisé. Enfin, rappelons que seule la transplantation hépatique est actuellement capable de corriger l'hypoxémie dans le syndrome hépatopulmonaire.

Oxygénothérapie

Définition, justification et indications

L'inhalation d'air enrichi en oxygène constitue l'oxygénothérapie. Ce traitement symptomatique a pour but de corriger l'hypoxémie par augmentation de la fraction inspirée en O_2 (FI_{O_2}) lors d'affections aiguës ou chroniques responsables d'effet shunt, de trouble de diffusion et d'hypoventilation alvéolaire associée. L'oxygénothérapie permet de diminuer l'hypoxie tissulaire en corrigeant l'hypoxémie. Dans l'hypoxémie chronique, l'apport d'oxygène améliore le transport de l' O_2 et l'oxygénation tissulaire. Il permet également de corriger ou de prévenir les effets secondaires observés au cours de l'hypoxie tissulaire chronique :

- diminution de la polyglobulie responsable d'hyperviscosité sanguine ;
- amélioration des troubles du rythme cardiaque pendant le sommeil ;
- diminution ou stabilisation de l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à la vasoconstriction hypoxique.

Chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec hypoxémie importante ($PaO_2 < 55$ mmHg) l'oxygénothérapie de longue durée (OLD, au moins 18 heures par 24 heures) améliore l'espérance et la qualité de vie. [12, 13] Il faut noter que plus de la moitié des insuffisants respiratoires sous OLD sont des patients souffrant de BPCO et que l'OLD donne de moins bons résultats dans les autres pathologies responsables d'hypoxémie chronique (fibrose pulmonaire, pneumoconiose, scoliose...). Les indications de l'OLD dans l'insuffisance respiratoire chronique sont résumées dans le Tableau 4. Il n'existe pas de contre-indication formelle à l'oxygénothérapie mais la poursuite d'une intoxication tabagique et les problèmes de coopération du patient doivent remettre en cause le traitement. L'hypercapnie chronique, même sévère, n'est pas une contre-indication à l'oxygénothérapie (aux débits habituels de 1 à 3 l min⁻¹) si la stabilité de la $PaCO_2$ est contrôlée par gazométrie artérielle sous O_2 . En cas d'exacerbation aiguë chez le patient hypercapnique chronique, l'apport d' O_2 sera très prudent, à faible débit, sous surveillance continue et adapté en fonction du contrôle répété des gaz du sang.

Modalités pratiques

Le but de l'oxygénothérapie est de ramener la PaO_2 à plus de 60 mmHg ou d'obtenir une SaO_2 supérieure à 90-92 % en raison de la forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine pour l' O_2 (Fig. 4). L'oxygénothérapie de longue

Tableau 4. – Indications de l'oxygénothérapie de longue durée dans l'insuffisance respiratoire chronique

Hypoxémie ($PaO_2 \leq 55$ mmHg) vérifiée sur deux mesures à 4 semaines d'intervalle, en dehors d'un épisode de décompensation, sous traitement médical optimal.

PaO_2 comprise entre 56 et 59 mmHg, en présence de :

- polyglobulie
- hypertension artérielle pulmonaire (écho-doppler cardiaque ou cathétérisme cardiaque droit)
- signes d'insuffisance cardiaque droite (œdèmes des membres inférieurs)
- désaturation nocturne en O_2 (SaO_2 nocturne moyenne ≤ 88 %) non apnéique

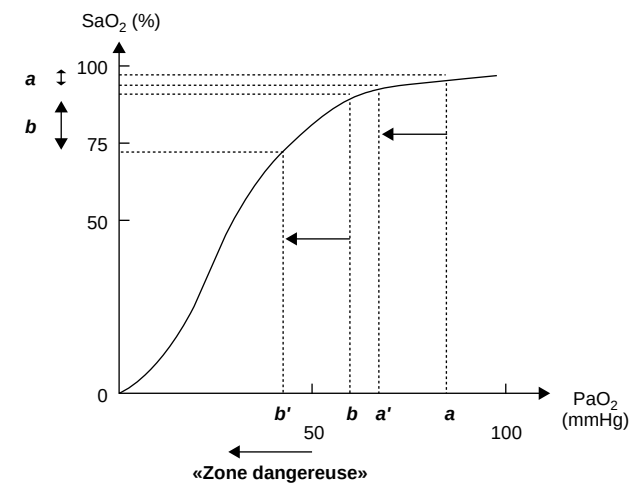


Figure 4 Relation $PaO_2 - SaO_2$. Schématiquement, la SaO_2 reflète le transport de l' O_2 vers les tissus ($TaO_2 = \text{débit cardiaque} \times [1,34 \times (\text{hémoglobine}) \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2]$). Compte tenu de la forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine pour l' O_2 , une diminution d'environ 15 mmHg de la PaO_2 chez un sujet normal ($a-a'$) s'accompagnera d'une faible diminution de la SaO_2 . Au contraire, chez un sujet hypoxémique b , la même diminution de la PaO_2 (b') entraînera une chute importante de la SaO_2 . On considère qu'une « zone dangereuse » est atteinte lorsque $PaO_2 < 50$ mmHg (écroulement très rapide de la SaO_2). L'oxygénothérapie est indiquée lorsque la PaO_2 s'approche de cette zone ($PaO_2 < 60$ mmHg).

durée doit être supérieure à 16 heures par jour, et si possible supérieure à 18 heures par jour en couvrant la période de sommeil et les périodes d'exercice et d'activité. En général, des débits de 1 à 3 l min⁻¹ permettent d'obtenir une PaO_2 entre 65 et 75 mmHg au repos. Pour la déambulation et l'exercice physique, une augmentation de 1 à 2 l min⁻¹ du débit d' O_2 est le plus souvent suffisante. Le contrôle non invasif de la SaO_2 est facilement réalisable par oxymétrie de pouls (contrôle régulier généralement proposé par les associations non lucratives ou les sociétés privées spécialisées dans la fourniture d' O_2). Un contrôle semestriel des gaz du sang sous O_2 est néanmoins souhaitable après une période initiale de surveillance plus rapprochée et en dehors de tout événement intercurrent.

Sources d' O_2

Il existe trois sources possibles d' O_2 : l' O_2 gazeux, les extracteurs ou concentrateurs et l' O_2 liquide. Les obus d' O_2 gazeux ne sont plus utilisés qu'à titre de secours. Les petites bouteilles d' O_2 gazeux peuvent assurer une autonomie d'environ 2 heures à un débit de 3 l min⁻¹ pour la déambulation. Les extracteurs constituent une source fixe d' O_2 , relativement peu coûteuse, fournissant des débits d' O_2 inférieurs à 6 l min⁻¹. L' O_2 liquide a l'avantage de stocker l' O_2 sous un faible volume et de permettre grâce à l'utilisation d'un réservoir portatif (stroller), facilement rechargeable sur un réservoir principal (liberator), une autonomie d'au moins 4 heures avec un débit de 3 l min⁻¹. L' O_2 liquide, pratique pour l'oxygénothérapie de déambulation, a un coût supérieur à celui des extracteurs.

Mode d'administration

Les lunettes à oxygène sont les plus utilisées pour l'oxygénothérapie de longue durée. La sonde nasale (enfoncée jusqu'au nasopharynx) nécessite une surveillance régulière de sa perméabilité. Les masques à O_2 permettent de délivrer un mélange gazeux plus précis (masque à valve de Venturi). Leur

utilisation est parfois nécessaire en cas d'hypoxémie majeure car une FiO₂ de 50 % peut être atteinte (avec l'O₂ nasale, la FiO₂ est d'environ 40 % si le débit d'O₂ = 10 l min⁻¹ mais diminue si le patient hyperventile). Les cathéters transtrachéaux, proposés dans la fibrose pulmonaire évoluée et l'insuffisance respiratoire obstructive grave nécessitant des débits d'O₂ élevés (> 6 l min⁻¹) sont d'utilisation plus délicate. L'association à des valves économiseuses d'O₂ est possible.

■ Mise en place de l'oxygénothérapie

Lorsque les critères de gravité de l'hypoxémie chronique sont présents (Tableau 3), l'oxygénothérapie de longue durée est prise en charge à 100 % par

la Sécurité sociale en France. Des associations non lucratives (centres régionaux de l'Association nationale pour le traitement à domicile de l'insuffisance respiratoire, ANTADIR) et des sociétés privées spécialisées dans les soins à domicile peuvent assurer (sur demande d'entente préalable spécifique) la fourniture en O₂ de même que la surveillance, le renouvellement et l'entretien du matériel associé. Le bilan initial peut être réalisé en ambulatoire en milieu spécialisé. La surveillance régulière est avant tout clinique en dehors des consultations spécialisées semestrielles comportant la gazométrie artérielle, la numération-formule sanguine (NFS) (hématocrite) ainsi que l'épreuve fonctionnelle respiratoire et l'ECG selon les cas.

M. Bonay

Adresse e-mail: marcel.bonay@bch.ap-hop-paris.fr

Service de physiologie-explorations fonctionnelles et service de pneumologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France ;
Unité INSERM 408, faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri-Huchard, BP 416, 75870 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M. Bonay. Démarche diagnostique et thérapeutique devant une hypoxémie.
Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 6-0655, 2004, 8 p

R É F É R E N C E S

[1] Treacher DF, Leach RM. Oxygen transport-1. Basic principles. *Br Med J* 1998; 317: 1302-1306

[2] Guénard H, Teisseire B. Gaz du sang : méthodes d'évaluation, interprétation. *Rev Mal Respir* 1986; 3: 369-378

[3] Guénard H. Respiration et vieillissement. *Rev Mal Respir* 1998; 15: 713-721

[4] West JB. Respiratory physiology –the essentials. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990

[5] Perez T. Mécanismes de l'hypoxémie des BPCO. *Rev Mal Respir* 2001; 18: 4S1-4S4

[6] Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. State of the Art/Conference Report. Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 883-888

[7] Yamaguchi K, Mori M, Kawai A, Takasugi T, Oyamada Y, Koda E. Inhomogeneities of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 86-93

[8] Kessler R, Weitzenblum E, Chaouat A, Beau-Faller M, Krieger J, Schinkewitch P. Syndrome obésité-hypoventilation et insuffisance respiratoire. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 1S223-1S225

[9] Ghamande S, Ramsey R, Rhodes JF, Stoller JK. Right hemidiaphragmatic elevation with a right-to-left interatrial shunt through a patent foramen ovale. A case report and literature review. *Chest* 2001; 120: 2094-2096

[10] Robert V, Chabot F, Vial B, Guiot P, Poussel JF, Polu JM. Syndrome hépatopulmonaire. Physiopathologie des anomalies des échanges gazeux. *Rev Mal Respir* 1999; 16: 769-779

[11] Manier G, Castaing Y. Physiopathologie des échanges gazeux au cours de l'embolie pulmonaire. In: Lemaire F, Desmonts JM, eds. *Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde*. Paris: Masson, 1990; 55-68

[12] Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398

[13] Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Charpentier C, Beau-Faller M, Schott R. Oxygénothérapie de longue durée dans l'insuffisance respiratoire chronique. *Encycl Méd Chir* 2001; 5(Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-040-L-50

Démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion de syndrome d'apnées obstructives du sommeil

J.-C. Meurice

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) représente un facteur de risque cardiovasculaire justifiant un dépistage systématique en présence d'une hypersomnie diurne et de ronflements, plus particulièrement chez les sujets porteurs d'une surcharge pondérale. La réalisation d'un enregistrement polysomnographique, à domicile ou au Laboratoire du sommeil, permet la confirmation du diagnostic, l'analyse du retentissement sur la qualité du sommeil et de l'importance des désaturations nocturnes. Les mesures hygiénodiététiques représentent la première étape du traitement. Les techniques chirurgicales otorhinolaryngologiques s'adressent avant tout au traitement du ronflement. La ventilation en pression positive continue (PPC) représente le traitement le plus efficace du SAOS et de ses complications. Elle nécessite d'être utilisée toutes les nuits, 5 à 6 heures par nuit. Les prothèses d'avancement mandibulaire sont une alternative thérapeutique satisfaisante, plus particulièrement en cas d'échec de la PPC et de SAOS modéré.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : SAOS ; Complications cardiovasculaires ; Ronflement ; Pression positive continue ; Prothèse d'avancement mandibulaire

Plan

■ Introduction	1
■ Démarche diagnostique	2
Quelques définitions	2
Physiopathologie	2
Présentation clinique	3
Démarche clinique et paraclinique	4
■ Démarche thérapeutique	6
Hygiène de sommeil et mesures hygiénodiététiques	6
Traitement chirurgical otorhinolaryngologique	7
Ventilation en pression positive continue au masque nasal	7
Prothèses d'avancée mandibulaire	8
Autres traitements	8

■ Introduction

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), longtemps considéré comme une pathologie anodine et anecdotique, représente désormais une préoccupation quotidienne du pneumologue justifiant le développement, au cours de la dernière décennie, de nombreuses modalités d'enseignement postuniversitaire et de formation médicale continue destinées à apporter aux praticiens les moyens pratiques de diagnostic et de traitement de cette pathologie. En effet, bien que les premiers témoignages de l'existence de cette pathologie soient relativement anciens, celle-ci n'a vraiment commencé à être individualisée que vers la fin des années 1970, avec l'avènement de la polysomnographie, permettant lors d'enregistrements nocturnes continus et prolongés de mettre en évidence la présence de ces

troubles respiratoires au cours du sommeil. Ceci permet d'expliquer la méconnaissance encore toute récente de cette affection, et sa probable sous-évaluation conduisant à un diagnostic encore insuffisant [1], alors que les études épidémiologiques les plus récentes font état d'une prévalence proche de 10 % de la population générale, et que ses complications, en particulier cardiovasculaires, en font un véritable problème de santé publique.

Le sous-diagnostic du SAOS est encore aggravé par la bénignité apparente des principaux symptômes caractérisant cette pathologie, tels que le ronflement et la somnolence diurne excessive, la négligence des patients vis-à-vis de ces troubles auxquels ils s'adaptent progressivement, et l'absence de témoin de ces anomalies survenant au cours du sommeil des patients. Enfin, malgré les nombreux essais de mise en place de questionnaires standardisés pour le dépistage clinique de cette pathologie, aucun d'entre eux n'a obtenu à ce jour une valeur prédictive positive suffisante pour en faire un outil diagnostique fiable. C'est la raison pour laquelle la démarche diagnostique du SAOS qui repose sur un faisceau d'arguments cliniques conduisant à une confirmation polysomnographique nécessite au préalable une parfaite connaissance des principaux types d'affections respiratoires nocturnes, des mécanismes physiopathologiques à l'origine du SAOS, et des manifestations cliniques par l'intermédiaire desquelles le SAOS peut se manifester. Ces différents aspects sont abordés successivement, en laissant une grande part à la clinique et au diagnostic polysomnographique, avant de développer les alternatives thérapeutiques à notre disposition, dont la mise en œuvre sera présentée en fonction de la gravité de ces troubles respiratoires nocturnes.

■ Démarche diagnostique

Quelques définitions

On distingue essentiellement deux types d'anomalie respiratoire au cours du sommeil :

- les apnées ou pauses respiratoires se définissant par un arrêt complet du flux aérien nasobuccal pendant plus de 10 secondes. Les apnées obstructives (Fig. 1) sont caractérisées par la persistance d'efforts respiratoires révélés par la présence de mouvements thoracoabdominaux en opposition de phase, ou la persistance de dépressions inspiratoires croissantes sur l'enregistrement de la pression œsophagienne (crescendo). Les apnées centrales sont caractérisées par la disparition de tout effort respiratoire. Les apnées mixtes débutent comme des apnées centrales au cours desquelles apparaissent, en deuxième partie de pause, des efforts respiratoires caractéristiques des apnées obstructives ;
- les hypopnées qui sont caractérisées par une réduction du flux aérien nasobuccal ou de l'amplitude des mouvements thoracoabdominaux d'au moins 50 %, pendant au moins 10 secondes, associée à une réduction de 3 ou 4 % de la saturation en oxygène et/ou à des réactions d'éveil.

Le SAOS se définit par la succession de troubles respiratoires dont le type obstructif, en rapport avec une obstruction des voies aériennes supérieures (VAS), est prédominant mais fréquemment associé à des événements centraux et mixtes. C'est en 1976 que Guilleminault en a donné la première définition sous la forme d'une répétition d'apnées obstructives de plus de 10 secondes avec une fréquence supérieure à 5 par heure de sommeil. Depuis cette période, de nombreuses autres définitions tenant compte de la présence d'hypopnées, ou d'événements respiratoires plus subtils, ont été proposées afin d'affiner le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie. Actuellement, il est admis de définir le SAOS par un index d'apnées/hypopnées (IA/H : nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil) supérieur à 10/h. Le SAOS est qualifié de minime lorsque l'IAH est compris entre 10 et 20, modéré entre 20 et 30, et sévère au-delà de 30. Il est possible d'observer des IAH supérieurs à 100/h.

D'autres anomalies respiratoires au cours du sommeil ont été mises en évidence, pouvant parfois accompagner un authentique SAOS.

Syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures

Il a été identifié en 1993 par Guilleminault. Ce syndrome est caractérisé par l'absence d'apnées et d'hypopnées, l'absence de désaturation nocturne, mais la présence d'un ronflement intense et d'une importante hypovigilance diurne. Il n'existe généralement pas de surcharge pondérale et l'examen clinique révèle fréquemment la présence d'anomalies maxillofaciales dominées par un microrétrognathisme et une réduction de la taille des VAS. Sur le plan polysomnographique, les troubles respiratoires nocturnes sont marqués par une réduction du débit inspiratoire, associée à des efforts inspiratoires accrus, comme en atteste l'augmentation de la dépression œsophagienne accompagnant ces anomalies, et de nombreux microéveils contemporains de ces efforts respiratoires nocturnes. Cette pathologie pourrait être considérée comme une forme particulière de SAOS caractérisée par des hypopnées prédominantes et non désaturantes, dont la prise en charge thérapeutique plus difficile nécessite un diagnostic précis.

Syndrome obésité-hypoventilation

Il a été décrit par Charles Dickens à travers la description d'un de ses personnages de roman, obèse et présentant une hypersomnie diurne importante. C'est ce personnage qui a donné le nom au syndrome de Pickwick, longtemps assimilé, à tort, au SAOS. Le tableau clinique est très proche de celui du SAOS, mais les troubles respiratoires nocturnes sont essentiellement en rapport avec le retentissement de la surcharge pondérale sur la mécanique ventilatoire, et un trouble de la sensibilité des centres respiratoires. Le diagnostic est évoqué plus particulièrement en présence d'une hypoxémie diurne, éventuellement associée à une hypercapnie. L'enregistrement polysomnographique révèle rarement des événements respiratoires de type apnéique, mais surtout des désaturations nocturnes profondes et prolongées en rapport avec des phénomènes d'hypoventilation alvéolaire. L'association avec un SAOS authentique est possible [2].

Syndrome de recouvrement ou « overlap syndrome »

Il correspond à l'association, chez un même individu, d'une insuffisance respiratoire chronique (le plus souvent en rapport avec une bronchopneumopathie chronique obstructive, BPCO) et d'un SAOS. Il s'agit dans ce cas de patients présentant une surcharge pondérale. L'insuffisance respiratoire peut s'accompagner de troubles respiratoires nocturnes, mais la symptomatologie clinique est rarement comparable à celle du SAOS, et les troubles respiratoires rencontrés s'apparentent à des phénomènes d'hypoventilation alvéolaire nocturne.

Physiopathologie

Physiologiquement, le pharynx, qui correspond au site électif de l'obstruction des VAS en raison de sa souplesse et de l'absence de relief osseux et cartilagineux à son contact, est soumis, à l'inspiration, à la dépression engendrée dans les VAS sous l'effet de la contraction du diaphragme. Chez le sujet sain, cette dépression est précédée de quelques millisecondes par la contraction des muscles dilatateurs des VAS dont le rôle est de maintenir un calibre pharyngé satisfaisant pendant l'inspiration. L'obstruction des VAS à l'origine des troubles respiratoires au cours du sommeil est généralement la conséquence de plusieurs facteurs dont l'importance respective est variable d'un sujet à un autre.

- Obstruction mécanique d'origine anatomique au niveau de l'oropharynx, en rapport avec une hypertrophie amygdalienne, hypertrophie vellaire et de la luette, macroglossie, rétrognathisme.
- Hypotonie musculaire au cours du sommeil favorisant un recul de la langue, majoré par le décubitus latéral.
- Modifications histologiques des muscles des VAS qui deviennent le siège d'une infiltration graisseuse, conjonctive, ou par des cellules inflammatoires, responsable du développement

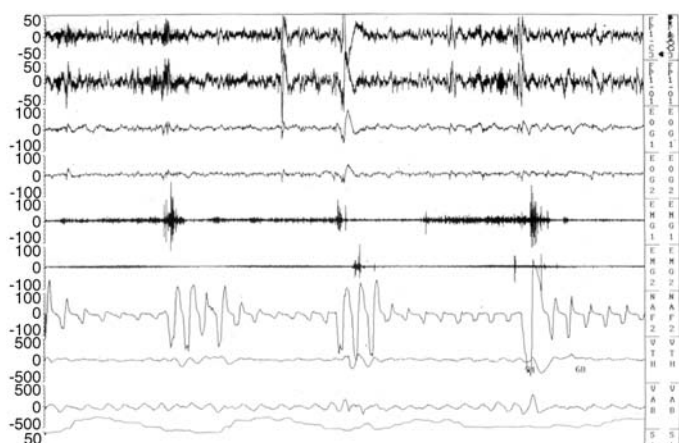


Figure 1. Enregistrement polysomnographique révélant une succession de troubles respiratoires nocturnes caractéristiques du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), avec microéveils lors de chaque reprise ventilatoire et désaturation secondaire à chaque épisode apnéique. Signaux 1 et 2 : électroencéphalogramme ; signaux 3 et 4 : électro-oculogramme ; signaux 5 et 6 : électromyogramme ; signal 7 : flux aérien nasal et buccal ; signal 8 : mouvements des muscles thoraciques ; signal 9 : mouvements des muscles abdominaux ; signal 10 : saturation en oxygène.

Dans les huit circonstances suivantes, avez-vous un risque de vous endormir dans la journée ?

Si le risque de vous endormir est **inexistant**, notez : **0**

Si le risque de vous endormir est **minime**, notez : **1**

Si le risque de vous endormir est **modéré**, notez : **2**

Si le risque de vous endormir est **important**, notez : **3**

Exemple :

Si le risque de vous endormir «Assis en lisant un livre ou le journal» est **modéré**, notez : **2**

Assis en lisant un livre ou le journal :

☐

En regardant la télévision :

☐

Assis, inactif, dans un lieu (cinéma, théâtre, salle d'attente...) :

☐

Si vous êtes passager d'une voiture pour un trajet de 1 heure :

☐

En étant allongé après le repas de midi, lorsque les circonstances le permettent :

☐

En étant assis, en parlant avec quelqu'un :

☐

En étant assis, après un repas sans boisson alcoolisée :

☐

En étant au volant de la voiture, au cours d'un arrêt de la circulation de quelques minutes :

☐

d'une véritable fibrose interstitielle, avec atrophie fasciculaire et augmentation de la dispersion des fibres musculaires, empêchant le muscle de se contracter dans de bonnes conditions. L'importance des lésions est corrélée à la sévérité des troubles respiratoires nocturnes.

- Certaines de ces anomalies pourraient aussi faire évoquer une atteinte neurologique associée, à type de démyélinisation, responsable d'une dysfonction nerveuse afférente au niveau des muscles des voies aériennes supérieures.
- Un phénomène de désynchronisation peut s'installer entre l'activité phrénique générant la contraction du diaphragme, et celle du muscle génioglosse qui se trouve sous la dépendance de l'activité du nerf hypoglosse (XII) pouvant ainsi aboutir au collapsus pharyngé inspiratoire.
- Un certain degré de désensibilisation des VAS [3] a été mis en évidence récemment, pouvant représenter d'ailleurs un moyen diagnostique du SAOS (cf. infra), ainsi que des lésions histologiques des récepteurs situés à la surface des VAS [4].

Présentation clinique

Le SAOS doit être recherché dans quelques grandes situations :

- devant l'association de signes cliniques nocturnes et diurnes. Le diagnostic peut être aisé face à des symptômes parfois caricaturaux chez des sujets obèses, mais qu'il peut être difficile de mettre en évidence du fait de la négligence des patients vis-à-vis de cette symptomatologie, ou en l'absence du conjoint au moment de la consultation ;
- devant des complications cardiovasculaires. Il sera important d'envisager la présence d'un SAOS, même si la présentation clinique n'est pas évidente ;
- devant des manifestations viscérales du SAOS (neurologiques, hépatiques, oculaires, rénales, métaboliques et endocrinien-nes), ou lors du bilan de certaines pathologies (acromégalie, hypothyroïdie, syndrome de Charcot-Marie-Tooth, polyarthrite rhumatoïde), qui ensemble font du SAOS une véritable maladie de système.

Manifestations cliniques nocturnes

Le ronflement est très souvent le motif principal amenant les patients à consulter en raison de son caractère gênant pour l'entourage. Il est présent chez plus de 95 % des patients porteurs de SAOS mais n'est pas spécifique de la pathologie puisqu'il est retrouvé chez plus de 50 % des hommes et près de 25 % des femmes de la population générale. Il s'agit le plus

Figure 2. Description du score de somnolence d'Epworth.

souvent d'un ronflement intense, retrouvé toutes les nuits et évoluant de longue date. Il représente le premier témoin d'une obstruction des VAS. Ces ronflements sont associés à des arrêts respiratoires pouvant être décrits par le conjoint, et plus rarement à une sensation de gêne respiratoire ressentie par le patient lui-même. Ceci peut s'intégrer dans un tableau d'agitation anormale au cours du sommeil ponctué de mouvements incontrôlés ou de mouvements périodiques des membres inférieurs ainsi que de sueurs nocturnes. Une polyurie nocturne obligeant le malade à se lever plusieurs fois par nuit est présente de façon quasi systématique, et a parfois conduit les patients à une consultation spécialisée d'urologie compte tenu de la gêne qu'elle occasionne. Elle est rapportée à une augmentation de sécrétion de facteur atrial natriurétique en rapport avec un effet de barotraumatisme sur les parois cardiaques sous l'effet des efforts respiratoires accrus pour lutter contre l'obstacle otorhinolaryngologique. Plus rarement, une énurésie peut être observée, chez moins de 5 % des patients. Des troubles de la libido à type d'impuissance ou de dysfonction érectile sont relativement fréquents et régressent habituellement sous traitement.

Manifestations cliniques diurnes

La symptomatologie diurne est dominée par l'importance de la somnolence diurne se présentant dès le matin sous la forme d'une sensation d'être moins reposé que la veille au coucher, ou parfois comme une impression de lassitude et d'épuisement. Elle se poursuit dans la journée sous la forme d'endormissements d'apparition rapide dès que l'activité du patient se réduit, pouvant survenir à n'importe quel moment de la journée mais plus particulièrement en période postprandiale, et pouvant aboutir à une réduction importante de l'activité quotidienne. Des phases d'endormissement incoercibles peuvent survenir, parfois dans des situations inhabituelles ou dramatiques telles qu'au volant d'une voiture. Un plus grand nombre d'accidents de la circulation routière a d'ailleurs été mis en évidence chez les patients apnéiques que dans la population générale.

Afin de tenter de quantifier cliniquement la sévérité de l'hypersomnie diurne, le score de somnolence d'Epworth est le plus classiquement utilisé compte tenu de sa simplicité de réalisation, et de sa reproductibilité qui en fait un excellent paramètre de surveillance sous traitement. La réalisation de ce score repose sur l'autoévaluation par les patients, du risque de s'endormir dans huit situations de la vie courante (Fig. 2). Un score égal ou inférieur à 9 est considéré comme normal. Bien que ce score soit peu corrélé avec des tests objectifs d'évaluation

du niveau de vigilance diurne, il représente une approche clinique relativement fiable, les valeurs retrouvées dans le SAOS étant généralement proches de 10 à 14 (mais des valeurs normales sont aussi possibles...), alors que les pathologies neurologiques primitives telles que la narcolepsie ou l'hypermotilité idiopathique sont plus souvent associées à un score plus élevé, entre 15 et 20.

Des troubles cognitifs sont fréquemment décrits à type de troubles de la mémoire, de difficultés de concentration ou à maintenir un niveau d'attention correct, et de déficit des capacités d'apprentissage. Ces symptômes peuvent s'accompagner de troubles de l'humeur, d'une agressivité ou d'une irritabilité inhabituelle. La présence de céphalées, en particulier matinales, est fréquemment retrouvée.

Complications cardiovasculaires du SAOS

- Hypertension artérielle. Il existe actuellement des données convaincantes confirmant le rôle du SAOS comme facteur de risque indépendant vis-à-vis du développement d'une hypertension artérielle systémique, avec une évolution favorable, mais inconstante, des chiffres tensionnels sous traitement.
- Insuffisance coronarienne. La prévalence des troubles respiratoires nocturnes chez les coronariens est proche de 30 %. La présence d'un SAOS est associée à un risque accru de récurrence de la pathologie coronarienne et de la mortalité au décours d'un épisode aigu d'infarctus du myocarde [5].
- La présence de troubles du rythme cardiaque est d'expression variable selon les auteurs, et bien que des troubles de la conduction auriculoventriculaire aient été décrits de longue date, ce n'est que beaucoup plus récemment que les dysrythmies ont été l'objet de préoccupations particulières avec la mise en évidence d'un nombre accru d'implantations de *pacemaker* chez les sujets SAOS, ainsi qu'un risque important de récurrence de fibrillation auriculaire après cardioversion dans cette population.
- Le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire chronique chez des patients porteurs d'un SAOS isolé, en l'absence d'hypoxémie diurne, reste controversé. L'hypertension artérielle pulmonaire serait liée à l'association à une autre pathologie respiratoire chronique.
- Insuffisance cardiaque. La présence de troubles respiratoires nocturnes de type obstructif est retrouvée dans environ 25 % des cas d'insuffisance cardiaque chronique. Les apnées centrales sont plus fréquentes, affectant environ 40 % des patients porteurs d'insuffisance cardiaque chronique, et se présentent sous la forme d'une respiration périodique de Cheyne-Stokes.
- Le SAOS représente aussi un facteur de risque important et indépendant vis-à-vis de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, quel que soit le type (ischémique transitoire, ischémique constitué, ou hémorragique). L'évolution sous l'effet de la ventilation en pression positive continue (PPC) est en cours d'évaluation.
- La présence d'un SAOS pourrait avoir un rôle favorisant dans le développement d'une maladie thromboembolique veineuse.

Autres manifestations cliniques

Sur le plan endocrinien, le SAOS peut être secondaire à une affection primitive telle qu'une hypothyroïdie ou une acromégalie par l'intermédiaire de l'infiltration des tissus mous des parois de l'oropharynx et de la macroglossie qui accompagnent cette affection. Cependant, le SAOS peut aussi être à l'origine de véritables troubles endocriniens tels qu'un retard staturopondéral par réduction de la sécrétion d'hormone de croissance, que l'on peut mettre en évidence chez les jeunes enfants présentant une importante hypertrophie amygdalienne, et dont l'évolution clinique est réversible après amygdalectomie. De même, le développement d'une insulino-résistance représente une complication reconnue du SAOS [6]. Les désordres endocriniens responsables des troubles de la libido sont encore mal cernés, mais évoluent favorablement après traitement efficace du SAOS, de même que la sécrétion excessive de facteur atrial natriurétique.

Les complications neurologiques, en dehors des accidents vasculaires cérébraux, concernent essentiellement la survenue de neuropathies périphériques pouvant être en rapport avec des lésions axonales ischémiques liées à l'importance des désaturations nocturnes, et plusieurs cas de névrite optique ont été rapportés. Les troubles cognitifs, très fréquents au cours du SAOS, se traduisent par une réduction de la vitesse d'exécution, ainsi que des troubles mnésiques et de l'attention, dont la régression est généralement lente et incomplète sous traitement. Une insomnie paradoxale chez ces patients ayant tendance à s'endormir à tout moment dans la journée, ainsi que de véritables syndromes dépressifs sont possibles.

Des complications moins fréquentes et en cours d'évaluation de façon prospective ont été décrites, telles que la prévalence accrue de glaucome ou la présence d'une stéatose hépatique.

Démarche clinique et paraclinique

Examen clinique

- L'obésité est fréquente, de type androïde, se développant plus particulièrement au niveau de l'abdomen et de la partie supérieure du thorax. Il existe une excellente corrélation entre la mesure du périmètre abdominal et la circonférence du cou chez ces patients qui présentent généralement un cou large et court associé à un index de masse corporelle élevé ($\text{poids}/[\text{taille}]^2 > 30 \text{ kg/m}^2$). La mesure de la pression artérielle peut retrouver une hypertension artérielle méconnue ou déjà traitée médicalement.
- L'examen otorhinolaryngologique est systématique et peut mettre en évidence une hypertrophie du voile du palais dont les piliers sont élargis, associée à une hypertrophie de la luette qui est flasque et atone. Une hypertrophie amygdalienne peut être notée, bien que plus fréquente chez l'enfant. Une macroglossie et une obstruction nasale doivent être recherchées. De même, une anomalie anatomique telle qu'une rétrognathie ou un maxillaire inférieur de petite taille et plus étroit que la normale peut s'accompagner d'une augmentation des résistances des VAS. Il se traduit généralement par un recul de la mandibule par rapport au maxillaire supérieur avec un *overjet* significatif des incisives supérieures par rapport à l'arcade dentaire inférieure.

Explorations des voies aériennes supérieures

Une consultation otorhinolaryngologique permettra de préciser les indications d'un traitement chirurgical éventuel en recherchant le site de l'obstruction des VAS sous la forme d'une anomalie isolée et accessible, en s'aidant en particulier d'une endoscopie nasopharyngée sensibilisée par une manœuvre de Müller (inspiration forcée à glotte bloquée). Il sera précisé l'importance respective de l'hypertrophie de la luette, du voile du palais, de la base de langue et des amygdales, ainsi que la capacité d'ouverture buccale et la présence d'une anomalie anatomique affectant le maxillaire inférieur, et pouvant être le témoin d'une réduction de taille des VAS. L'examen de la sphère nasopharyngée ne doit pas être négligé dans le sens où elle intervient pour 50 % des résistances des VAS.

La suspicion d'une réduction de la perméabilité nasale peut justifier la réalisation d'une *rhinomanométrie* dont l'intérêt est d'obtenir une quantification de celle-ci pouvant être réévaluée secondairement après traitement.

Plusieurs types d'imagerie des VAS sont proposés mais généralement peu utilisés en raison de difficultés de réalisation en dehors de certains centres spécialisés, et compte tenu de la faible implication de la précision de ces résultats dans la stratégie thérapeutique habituelle. En revanche, ces techniques sont indispensables pour toute indication de chirurgie maxillo-faciale.

- Le plus simple de ces examens est la *céphalométrie* qui permet une estimation fiable des diamètres pharyngé et rétrobasilingual à partir de mesures des distances séparant certains points anatomiques précis. Malgré la rigueur de réalisation de cet examen, l'absence d'informations dynamiques, plus particulièrement au cours du sommeil, en limite les indications. Cet

examen reste, néanmoins, indispensable avant toute chirurgie d'avancement mandibulaire, et pourrait être d'une pratique intéressante avant la mise en place d'une prothèse d'avancée mandibulaire.

- Des techniques plus sophistiquées et plus précises sont possibles telles que l'examen tomodynamométrique ou en résonance magnétique des VAS, dont l'intérêt essentiel est d'apporter une exploration des parties molles entourant les VAS ainsi qu'une véritable reconstruction anatomique en trois dimensions de l'oropharynx, à l'éveil ou au cours du sommeil [7]. Cependant, leur coût ainsi que l'importance de l'irradiation pour la tomodynamométrie en réduisent la pratique courante.
- Plus récemment a été proposée l'exploration de la sensibilité pharyngée à l'aide d'un appareillage relativement simple associé à la technique rigoureuse qui a bénéficié d'une évaluation rigoureuse, dont la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de SAOS sont intéressantes.

Explorations électrophysiologiques

C'est l'apparition des techniques d'enregistrement continu de signaux électrophysiologiques et hémodynamiques au début de 1960 qui a permis de développer l'exploration des troubles respiratoires au cours du sommeil. Initialement réalisés sur des polysomnographes sophistiqués et réservés à des centres spécialisés, ces enregistrements sont devenus rapidement accessibles à des structures moins complexes grâce à la mise au point de système d'enregistrement informatisé, moins encombrant et plus convivial permettant actuellement de proposer une alternative efficace entre des enregistrements au laboratoire et des examens effectués au domicile des patients. Quel que soit le type d'enregistrement (complet, simplifié, ambulatoire), l'analyse automatisée des signaux respiratoires et électrophysiologiques doit faire l'objet d'une validation par l'opérateur.

L'enregistrement polysomnographique est l'examen de référence pour le diagnostic des troubles respiratoires du sommeil (Fig. 1). Il comporte :

- une analyse de la structure du sommeil à l'aide d'un enregistrement de l'électroencéphalogramme (EEG), de l'électrooculogramme (EOG) et de l'électromyogramme (EMG) des muscles de la houppe du menton. La combinaison de ces trois signaux permet d'élaborer un hypnogramme. L'analyse de la macroarchitecture du sommeil et la quantification des microéveils (éveils de 3 à 15 s) qui surviennent après chaque événement respiratoire nocturne sont réalisées à partir de ces tracés ;
- l'analyse du flux aérien peut être réalisée à partir de différents types de capteurs :
 - thermistance nasobuccale ne permettant qu'une analyse qualitative du signal respiratoire ;
 - mesure de la pression nasale à l'aide d'une canule nasale reliée à un capteur de pression permettant une analyse beaucoup plus fiable du débit aérien, ce qui autorise la détection des phénomènes de limitation de débit inspiratoire que l'on rencontre dans le syndrome de haute résistance des VAS. La technique de référence reste l'analyse du flux aérien à l'aide d'un pneumotachographe qui, seul, permet une approche quantitative fiable des débits et des volumes ventilés ;
 - les autres paramètres enregistrés sont la saturation en oxygène à l'aide d'un oxymètre de pouls, la position du corps, l'électrocardiogramme, et les mouvements thoraciques et abdominaux à l'aide de sangles de pléthysmographie. Les ronflements peuvent être enregistrés à l'aide d'un microphone fixé sur la région cervicale en regard de la trachée. Il est important de pouvoir enregistrer l'EMG tibial antérieur à la recherche de mouvements périodiques des membres inférieurs qui peuvent représenter un diagnostic différentiel éventuel face à une hypersomnie diurne. L'enregistrement de la pression œsophagienne représente l'examen de référence mais non systématique pour l'analyse de l'effort respiratoire au cours du sommeil, en

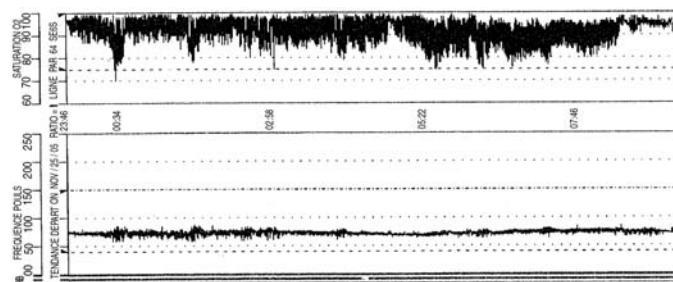


Figure 3. Tracé d'oxymétrie nocturne correspondant à un syndrome d'apnées obstructives du sommeil sévère caractérisé par des désaturations itératives et incessantes, avec retour à la ligne de base après chaque désaturation.

apportant des données plus précises que le simple enregistrement des mouvements thoracoabdominaux. Des techniques plus récentes (temps de transit du pouls) permettent, à l'aide de capteurs classiques et simples, la mise en évidence de limitation de débit et d'efforts respiratoires, évitant ainsi l'utilisation de capteurs plus invasifs comme la mise en place d'une sonde œsophagienne. Tous les capteurs électrophysiologiques, respiratoires et hémodynamiques sont actuellement disponibles pour des enregistrements au laboratoire ainsi que sous la forme d'enregistreur portable.

La polygraphie ventilatoire est un enregistrement simplifié qui ne comporte pas d'analyse du sommeil. Ces enregistrements proposent sous diverses formes une analyse du flux aérien avec enregistrement de la saturation en oxygène associée à une évaluation des efforts respiratoires le plus souvent à l'aide de sangles thoracoabdominales et éventuellement à un enregistrement du ronflement.

À l'extrême, dans les cas les plus sévères, compte tenu de la survenue de désaturations nocturnes au décours de chaque apnée ou hypopnée, un enregistrement isolé de la saturation en oxygène mesurée au doigt peut, à l'aide d'appareils dont la fréquence d'échantillonnage est suffisamment élevée, mettre en évidence un aspect typique et évocateur de SAOS sous la forme de désaturations itératives et incessantes, dont la profondeur peut varier au cours de la nuit en fonction de l'état respiratoire sous-jacent du patient et du stade de sommeil, avec retour au niveau de base de la saturation, à la suite de chaque événement respiratoire nocturne (Fig. 3).

Stratégie diagnostique

Une stratégie diagnostique du SAOS pratique peut être proposée en fonction de l'évaluation clinique, de l'activité professionnelle (en particulier vis-à-vis de la fréquence de la conduite automobile) et de la présence éventuelle de facteurs de risque cardiovasculaires. Celle-ci est destinée à proposer un algorithme décisionnel concernant le choix du type d'enregistrement à pratiquer, évitant ainsi le recours systématique à un enregistrement polysomnographique en laboratoire (Fig. 4).

- Lorsqu'il existe une forte probabilité clinique évocatrice de SAOS, le diagnostic peut être acquis par n'importe quel système simplifié ayant fait l'objet d'une validation. L'intérêt de ces appareils est de pouvoir quantifier un index d'événements respiratoires nocturnes pathologique. La confirmation du SAOS permet de débiter d'emblée un traitement adapté. En revanche, un résultat négatif ou un index d'événements d'apnées/hypopnées faible (entre 15 et 30/h d'enregistrement) chez ce type de patient impose la réalisation d'un enregistrement complet, plus particulièrement au laboratoire, afin d'y associer une évaluation objective de la vigilance diurne pour rechercher une autre pathologie sous-jacente.
- En cas de symptomatologie dissociée (sommolence diurne excessive, associée ou non à un ronflement, sans morphotype caractéristique, en particulier chez les sujets jeunes ou d'âge moyen, sans anomalie cardiovasculaire connue), un enregistrement complet comprenant une analyse du sommeil et de l'EMG tibial antérieur doit être proposé d'emblée pour

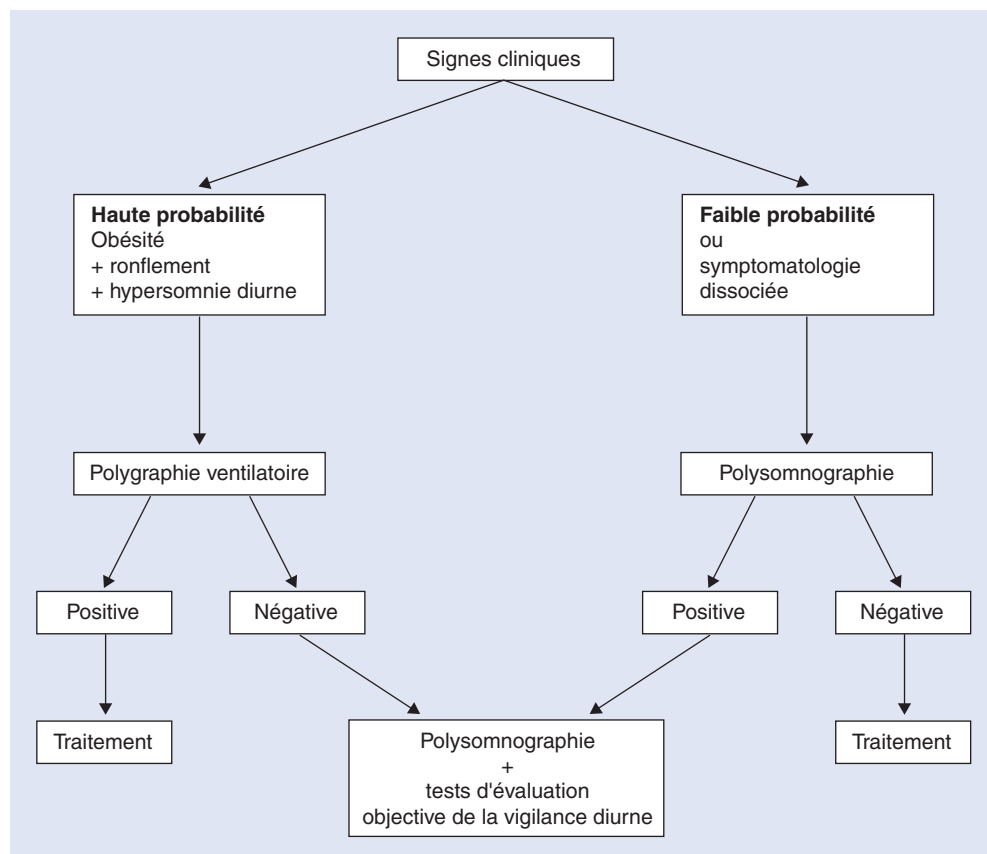


Figure 4. Arbre décisionnel. Réalisation des explorations polygraphiques.

confirmation diagnostique et pour éliminer les autres causes possibles d'hypersomnie diurne. Un enregistrement comprenant une analyse de la pression œsophagienne ou du temps de transit du poulx doit être proposé en cas de forte suspicion de syndrome de haute résistance des VAS (sujet jeune, sans surcharge pondérale, somnolent et ronfleur sans désaturation ni apnée ou hypopnée mais avec de nombreux microéveils).

Diagnostiques différentiels

La présence d'une hypersomnie diurne peut avoir d'autres causes que le SAOS. Il s'agit plus particulièrement des causes neurologiques d'hypersomnie diurne qui sont suspectées devant :

- l'âge de début généralement plus précoce des symptômes, remontant parfois à plusieurs années, voire à la petite enfance ;
- l'intensité de l'hypersomnie est habituellement plus importante, responsable parfois d'endormissements incoercibles, quelle que soit l'activité des patients ;
- le caractère familial doit être recherché, bien que cette caractéristique puisse aussi être présente en cas de SAOS ;
- des signes d'accompagnement.

La confirmation de ces diagnostics nécessite des techniques électrophysiologiques particulières telles que l'enregistrement de l'EMG du tibial antérieur, des enregistrements du sommeil sur 24 heures ou l'association à un enregistrement vidéo au cours de la nuit. De même, la quantification de l'hypersomnie diurne peut nécessiter la réalisation de tests objectifs tels que des tests itératifs de délai d'endormissement ou des tests de maintien de l'éveil qui sont effectués au cours de la journée suivant la polysomnographie.

Les pathologies en cause sont multiples.

- Une *narcolepsie* est habituellement responsable d'une hypersomnie diurne sévère, présente depuis l'enfance, s'accompagnant de signes associés tels qu'une cataplexie (perte brutale et transitoire du tonus musculaire des membres inférieurs ou supérieurs), des hallucinations hypnagogiques en début de nuit, et des paralysies du sommeil. Lors des tests objectifs, on recherche la présence d'endormissement en sommeil paradoxal. Par ailleurs, cette pathologie est associée à un phénotype *human leukocyte antigen* (HLA) DR particulier (0602).

L'association SAOS et narcolepsie est possible, voire relativement fréquente.

- Une *hypersomnie idiopathique* est évoquée devant une durée excessive de sommeil sur 24 heures, et une latence d'endormissement réduite, plus particulièrement chez les sujets jeunes. On retrouve parfois le caractère familial des anomalies.
- Les *mouvements périodiques des membres inférieurs* peuvent s'accompagner d'une hypersomnie importante, et de douleurs des membres inférieurs avec sensation d'impatience dans la journée.
- Des *pathologies psychiatriques* telles que la dépression et l'insomnie peuvent être responsables d'une hypersomnie diurne subjective, généralement non confirmée par les tests objectifs.

■ Démarche thérapeutique

Hygiène de sommeil et mesures hygiénodietétiques

Hygiène du sommeil

Il est illusoire de proposer un traitement spécifique du SAOS en l'absence de mise en place de règles de vie simples mais indispensables pour obtenir une amélioration de la qualité du sommeil, éviter les conditions favorisant la survenue d'un SAOS, et réduire le risque cardiovasculaire. Compte tenu de l'augmentation de la capacité des VAS à se collaber sous l'effet des sédatifs, il est nécessaire d'informer les patients du risque lié à la prise d'hypnotiques au coucher. Il en est de même avec l'alcool, dont les effets s'exerçant électivement sur les muscles des VAS sont comparables à ceux de la prise d'hypnotique, justifiant l'interdiction de prise d'alcool le soir. Les patients doivent observer une hygiène de sommeil, avec des horaires de sommeil relativement stables d'une nuit à l'autre, afin d'éviter toute privation de sommeil qui majore le risque d'apparition de troubles respiratoires au cours du sommeil.

Mesures positionnelles

Dans 15 à 20 % des cas, le SAOS est essentiellement positionnel, caractérisé par la survenue quasi exclusive des troubles respiratoires nocturnes lorsque les patients dorment en décubitus dorsal. Il est alors possible de proposer la mise en place d'une prothèse en mousse rigide attachée dans le dos, évitant la station en décubitus dorsal. Cette mesure suffit parfois à normaliser l'index d'apnées/hypopnées et à améliorer la qualité du sommeil.

Mesures hygiénodiététiques

La mise en place de mesures hygiénodiététiques adaptées doit être proposée dès que l'index de masse corporelle est supérieur à 28 kg/m², afin d'obtenir un amaigrissement significatif qui sera bénéfique pour la régression des troubles respiratoires nocturnes et pour l'amélioration des facteurs de risque cardiovasculaires. Outre les régimes hypocaloriques standards, l'utilisation de régimes riches en protéines semble apporter un bénéfice supplémentaire associé à une perte de poids plus marquée et relativement rapide [8]. Une prise en charge comportementale peut être proposée secondairement afin d'obtenir une stabilisation de la courbe pondérale.

Traitement chirurgical otorhinolaryngologique

Le but du traitement chirurgical est d'augmenter le calibre des VAS en corrigeant les anomalies anatomiques mises en évidence à l'examen otorhinolaryngologique [9]. Il peut agir en favorisant l'antériorisation des structures mandibulaires, en restaurant une position normale de l'appareil hyolingual et/ou en réduisant le contenu oropharyngé.

Le premier traitement chirurgical efficace proposé a été la *trachéotomie*. La trachéotomie permettait de normaliser la survie des patients.

Secondairement, au début des années 1970, l'avènement de l'*uvulo-palato-pharyngoplastie* a semblé apporter une solution moins invasive en proposant une réduction de la taille du voile du palais et une remise en tension des parois pharyngées, éventuellement associées à une amygdalectomie. Cette intervention pouvait être réalisée par incision au bistouri ou par laser. Les effets indésirables fréquents (douleur, insuffisance vélaire) et la remise en cause de son efficacité à long terme sur les troubles respiratoires nocturnes en limitent maintenant l'indication au traitement du ronflement associé à un SAOS de faible gravité. Actuellement, cette technique est progressivement abandonnée au profit de la *radiofréquence* qui permet de réduire les douleurs et de limiter la dégradation anatomique irréversible. Cette technique, réalisée sous anesthésie locale, est sans effet secondaire. Son indication est limitée au traitement du ronflement isolé chez des sujets ne présentant pas de surcharge pondérale excessive.

L'*amygdalectomie* isolée est parfaitement justifiée chez les enfants présentant un ronflement associé à un SAOS, en rapport avec une importante hypertrophie amygdalienne. Le retentissement est parfois sévère avec un retard staturopondéral et une perturbation des performances scolaires.

Une étape supplémentaire du traitement chirurgical a été apportée dans les années 1990 avec le développement de la *réduction chirurgicale basilinguale*, proposée essentiellement dans les déformations de l'appareil hyolingual, alors que les *techniques de transposition génienne et de suspension hyoïdienne* ont été progressivement abandonnées par insuffisance d'efficacité au prix d'une intervention invasive.

Le seul traitement chirurgical ayant fait la preuve d'une efficacité significative et durable, y compris en cas de SAOS, réside dans la *chirurgie d'avancée mandibulaire*, éventuellement associée à une avancée simultanée du maxillaire supérieur. Néanmoins, celle-ci ne peut être réalisée que par des équipes entraînées, en cas d'anomalie squelettique craniofaciale telle qu'un important microrétrognathisme, et après explorations maxillofaciales spécialisées. Ce type de chirurgie, efficace mais très invasif, ne peut actuellement être proposé qu'en cas de



Figure 5. Appareillage pour ventilation en pression positive continue au masque nasal.

refus, d'inefficacité ou d'intolérance d'un traitement par ventilation en pression positive continue (PPC) préalablement proposé aux patients.

Ventilation en pression positive continue au masque nasal

C'est en 1981 que Sullivan a proposé de traiter le SAOS par ventilation en PPC. Depuis cette période, et alors que les modalités de ventilation (taille, performances, algorithmes des appareils) n'ont cessé d'évoluer, la PPC reste toujours le traitement le plus efficace du SAOS. Cette ventilation a pour but de lutter contre le collapsus inspiratoire des VAS engendré par la contraction diaphragmatique et favorisé par les anomalies anatomiques ou fonctionnelles précédemment décrites, en appliquant une véritable attelle pneumatique sur les parois des VAS. Cette pression est délivrée à partir d'un débit d'air provenant d'un générateur d'air sous pression, dont l'application aux VAS est réalisée à travers un masque nasal étanche (Fig. 5).

Généralement, le niveau de pression positive efficace (Peff) utilisé à domicile au long cours par les patients est déterminé manuellement lors d'un nouvel enregistrement polysomnographique au cours duquel un technicien augmente progressivement le niveau de pression depuis le niveau le plus faible (4 à 5 cmH₂O), par paliers de 1 cmH₂O. La Peff correspond au niveau de pression permettant d'obtenir une régression de tous les événements respiratoires, apnées et hypopnées, et des ronflements, dans toutes les positions du corps et au cours de tous les stades de sommeil.

L'éducation des patients sur l'utilisation de cette ventilation est indispensable avant leur retour au domicile, afin de les rendre autonomes vis-à-vis de ce traitement, leur apporter toute réponse à leurs interrogations concernant le fonctionnement de la ventilation et l'utilisation du masque et du harnais de fixation, et les informer des événements secondaires indésirables potentiels pouvant survenir à leur domicile. En effet, bien qu'aucune complication grave ne soit à déplorer avec ce traitement, la tolérance vis-à-vis de la PPC peut être altérée par des phénomènes de sécheresse nasale ou de rhinite associée à une obstruction nasale dont la sévérité peut, rarement, conduire à l'arrêt de la ventilation. Ces effets indésirables ont été largement améliorés depuis la mise en place précoce, dès l'apparition des premiers signes d'intolérance, d'un humidificateur chauffant sur le système de ventilation. De même, la possibilité de fuites buccales peut participer à l'assèchement des VAS dont l'intensité peut conduire à la mise en place d'un masque buccofacial.

Il est recommandé aux patients d'utiliser la PPC toutes les nuits, y compris au cours de la sieste si celle-ci reste nécessaire, avec une durée d'utilisation minimale de 5 à 6 heures par nuit.

Tableau 1.

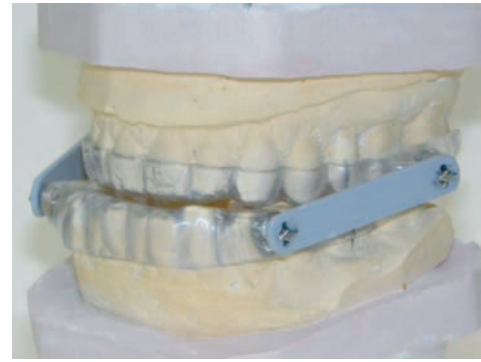
Traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS).

Indications particulières des pressions positives continues (PPC) autopilotées
Haut niveau de pression positive efficace
Variabilité du niveau de pression positive efficace au cours de la nuit ou d'une nuit à l'autre
SAOS positionnel
Observance insuffisante vis-à-vis d'une PPC conventionnelle
Persistance d'une hypersomnie diurne résiduelle sous PPC conventionnelle
Indications des orthèses d'avancée mandibulaire
Après échec de la PPC et vérification d'un état dentaire compatible
De préférence en cas de SAOS modéré
Intérêt chez les sujets présentant une rétrognathie
Traitement alternatif à la PPC (week-end ou déplacement)

La durée d'utilisation optimale de la PPC conditionne son efficacité au long cours. Dès la mise en route de la ventilation, il y a une régression des ronflements et une amélioration de la qualité du sommeil associées à une régression de la polyurie nocturne. Les stigmates d'hypersomnie diurne peuvent disparaître rapidement ; cependant, l'évolution est habituellement plus progressive, et la régression des troubles cognitifs associés peut être plus longue et incomplète. Au long cours, on assiste à une reprise d'activité socioprofessionnelle normale, et les effets bénéfiques sur la régression des complications cardiovasculaires sont désormais parfaitement établis.

Les appareils de PPC habituellement utilisés fonctionnent avec le même niveau de pression à l'inspiration et à l'expiration. Le développement d'appareils fonctionnant en mode autopiloté depuis le milieu des années 1990 a considérablement modifié la prise en charge du SAOS à domicile. En effet, ces appareils sont conçus pour permettre une variation spontanée du niveau de pression efficace au cours de la nuit entre 4 et 18 cmH₂O, en fonction de différents signaux détectés par l'appareil (ronflement, pression, limitation de débit inspiratoire), afin d'autoriser une réduction du niveau de pression au cours de la nuit dans les périodes de sommeil où la capacité des VAS à se collaber est la plus faible (décubitus latéral, phase de sommeil lent profond) et une ascension du niveau de pression précédant la récurrence des troubles respiratoires nocturnes. Des algorithmes de pilotage spécifiques à chaque appareil permettent des variations plus ou moins brutales du niveau de pression, avec une sensibilité propre vis-à-vis de la détection des signaux respiratoires. Le développement de tels appareils était destiné à favoriser la tolérance des patients à la ventilation, et à augmenter l'observance quotidienne lors d'une utilisation au long cours à domicile. La variation spontanée du niveau de pression permet aussi d'effectuer une véritable titration du niveau de pression efficace, pour une utilisation en mode constant secondairement. La place exacte de ces appareils reste encore discutée dans la stratégie thérapeutique du SAOS (Tableau 1).

Une première tentative de consensus a été publiée en 2002 [10] permettant surtout de désigner les niveaux de preuve des modalités d'utilisation de ces appareils (justifiant ainsi un contrôle polysomnographique systématique d'efficacité de l'auto-PPC) ainsi que leurs contre-indications. De nombreuses études d'évaluation de leur efficacité sont encore en cours. Les principales indications retenues actuellement correspondent essentiellement à l'utilisation de hauts niveaux de pression efficace, et une variabilité importante du niveau de Peff au cours de la nuit ou d'une nuit à l'autre comme cela apparaît chez certains patients ou en cas de SAOS positionnel. Néanmoins, une stratégie plus globale d'utilisation de la PPC pourrait être proposée, comme suit. Dans les centres où un enregistrement polysomnographique est possible pour détermination du niveau de Peff, ou en cas de SAOS modéré pouvant attendre un certain délai avant la mise en place de la ventilation, il est recommandé de proposer une détermination manuelle du niveau de Peff pour utilisation secondaire en mode constant au

**Figure 6.** Prothèse d'avancée mandibulaire (avec l'aimable autorisation de Bernard Fleury et de la Revue des maladies respiratoires).

domicile. Lorsqu'il n'est pas possible d'effectuer une titration de Peff dans une structure adaptée, la mise en place au domicile d'un appareil autopiloté est possible avec contrôle du rapport de pression de l'appareil après 1 à 2 semaines d'utilisation au domicile. Celui-ci permet secondairement de poursuivre la ventilation en mode constant au niveau de Peff déterminé par l'auto-PPC. En cas de haut niveau de Peff ou d'instabilité du niveau de Peff, l'auto-PPC peut être poursuivi en mode autopiloté secondairement. Quelle que soit l'alternative proposée par l'auto-PPC, son efficacité devra être évaluée secondairement à plus ou moins long terme par un nouvel enregistrement polysomnographique.

Prothèses d'avancée mandibulaire

La recherche d'une alternative thérapeutique en cas d'intolérance à la PPC a conduit au développement d'une technique permettant d'obtenir une avancée maxillaire non invasive et réversible. C'est ainsi qu'au début des années 1980 a été proposée l'utilisation d'une prothèse constituée de deux parties reliées l'une à l'autre fixées sur chaque arcade dentaire et permettant de maintenir la mandibule en position avancée, par rapport à sa situation de base, au cours du sommeil (Fig. 6). C'est le développement de prothèses permettant une avancée mandibulaire calibrée [11], avec une tolérance satisfaisante, qui a permis d'intégrer à part entière ce système dans l'arsenal thérapeutique des troubles respiratoires nocturnes. Par ailleurs, les principales études contrôlées de la littérature ont permis de confirmer leur efficacité sur la régression des événements respiratoires nocturnes, plus particulièrement en cas de SAOS modéré. Il est actuellement possible de proposer une véritable titration du degré d'avancement mandibulaire au cours d'enregistrement polygraphique en déterminant l'avancement efficace en fonction de la régression des événements respiratoires nocturnes et des données de la céphalométrie qui doit être réalisée systématiquement au préalable. Cependant, l'utilisation de ces prothèses reste encore conditionnée par la qualité de l'état dentaire sous-jacent et la tolérance des douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire, de telle sorte que seuls 20 à 30 % des patients chez qui ce traitement pourrait être potentiellement indiqué peuvent bénéficier de cette prothèse (Tableau 1).

Autres traitements

Certains traitements médicamenteux ont été proposés tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou les agonistes sérotoninergiques, ainsi que les antidépresseurs tricycliques tels que l'Anafranil®, sans confirmation secondaire de leur efficacité sur la régression des troubles respiratoires au cours du sommeil. En revanche, le traitement d'une acromégalie ou d'une hypothyroïdie, dont la macroglossie associée à la pathologie peut s'accompagner d'un SAOS, permet généralement une normalisation ou une amélioration de l'index d'événements respiratoires obstructifs.

Les dilateurs nasaux ne représentent pas un traitement efficace du SAOS, bien que leur utilisation sous PPC puisse, en augmentant la perméabilité nasale, permettre d'obtenir une

amélioration de la tolérance à la PPC associée à une meilleure observance.

La stimulation du nerf hypoglosse à l'aide d'une sonde implantée dans le muscle génio-glosse reliée à un stimulateur de type *pacemaker* est en cours d'évaluation chez l'homme. Cependant, la limite actuellement rencontrée lors de son utilisation est liée à la fréquence des microéveils associés à la propulsion de la langue lors de chaque stimulation, de telle sorte que cette solution thérapeutique reste encore au stade du prototype.



Références

- [1] Billiard I, Ingrand P, Paquereau J, Neau JP, Meurice JC. Le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil (SAHS) : diagnostic et prise en charge en médecine générale. Une enquête descriptive auprès de 579 praticiens. *Rev Mal Respir* 2002;**19**:741-6.
- [2] Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Oswald M, Apprill M, Krieger L. Daytime hypoventilation in obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 1999;**3**:79-93.
- [3] Dematteis M, Levy P, Pepin JL. A simple procedure for measuring pharyngeal sensitivity: a contribution to the diagnosis of sleep apnoea. *Thorax* 2005;**60**:418-26.
- [4] Guilleminault C, Leger D. Le syndrome des voies aériennes supérieures : pertinence clinique et physiopathologique. *Rev Mal Respir* 2005;**22**:27-30.
- [5] Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Rocquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;**25**:728-34.
- [6] Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;**22**:156-60.
- [7] Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:509-10.
- [8] Ahari V, Ingrand P, Paquereau J, Levrat V, Neau JP, Pinon B, et al. Effect of a very low-calorie diet-induced weight loss in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2005:A231.
- [9] Chabolle F, Blumen M. Chirurgies et syndrome d'apnées du sommeil. *Rev Mal Respir* 2004;**21**(suppl):2S86-2S88.
- [10] Littner M, Hirshkowitz M, Davilla D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson BT, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2002;**25**:143-7.
- [11] Fleury B, Rakotonanahary D, Petelle B, Vincent G, Pelletier-Fleury N, Meyer B, et al. Mandibular advancement titration for obstructive sleep apnea. Optimization of the procedure by combining clinical and oximetric parameters. *Chest* 2004;**125**:1761-7.

J.-C. Meurice (meurice@chu-poitiers.fr).

Centre hospitalier universitaire de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Meurice J.-C. Démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion de syndrome d'apnées obstructives du sommeil. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0645, 2006.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DEVANT UNE SUSPICION D'INFECTION BRONCHIQUE ET PULMONAIRE AIGÜE CHEZ L'IMMUNOCOMPÉTENT

D. BENHAMOU

Les infections respiratoires regroupent trois entités dont les indications thérapeutiques sont différentes et qu'il importe de reconnaître : les bronchites aiguës, les pneumopathies aiguës et les exacerbations de bronchite chronique. Les bronchites aiguës sont très fréquentes, de diagnostic facile et d'évolution bénigne. Leur étiologie est en règle virale. Elles ne justifient pas d'antibiothérapie. Les pneumopathies aiguës sont, à l'inverse, peu fréquentes, mais présentent un risque évolutif potentiellement grave et restent la sixième cause de mortalité. Leur étiologie est le plus souvent bactérienne chez l'adulte et elles requièrent toujours une antibiothérapie. Leur diagnostic clinique repose sur des signes de présomption : fièvre, tachycardie, tachypnée, douleur thoracique, râles crépitants en foyer et impression de gravité. Elles justifient la réalisation d'une radiographie pulmonaire. Les exacerbations de bronchite chronique peuvent être d'origine bactérienne, virale ou non infectieuse. Les indications de l'antibiothérapie dépendent de la probabilité de l'origine bactérienne (augmentation du volume et de la purulence de l'expectoration, apparition ou aggravation d'une dyspnée) et du stade de la bronchopathie chronique (simple, obstructive sans insuffisance respiratoire chronique, insuffisance respiratoire chronique).

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Pneumonie ; Bronchite aiguë ; Exacerbation aiguë de bronchite chronique ; Infections respiratoires ; Antibiothérapie

INTRODUCTION

Les infections respiratoires sont un des motifs les plus fréquents de consultation en médecine de ville. Elles sont la source d'un nombre considérable de prescriptions antibiotiques, injustifiées dans un nombre important de cas (où l'infection est bénigne et virale). Ceci a abouti ces dernières années au développement de résistances des bactéries aux antibiotiques (y compris certaines jusque-là très sensibles). L'enjeu des prochaines années sera certainement de réserver ces antibiotiques aux indications utiles de manière à préserver leur efficacité antibactérienne. Si le plus grand nombre de ces infections, les bronchites aiguës, ont une évolution tout à fait bénigne, les pneumopathies aiguës, beaucoup plus rares, possèdent un risque évolutif potentiellement grave et restent la sixième cause de décès. L'existence d'une maladie respiratoire chronique sous-jacente, le plus souvent une bronchopathie chronique obstructive (BPCO), peut compliquer tout à la fois le tableau clinique et le pronostic. Le traitement adéquat repose donc sur le bon diagnostic de la pathologie en cause.

DÉFINITIONS

Les infections respiratoires aiguës comportent plusieurs entités qui, si elles ont en commun une atteinte infectieuse aiguë des voies respiratoires inférieures, doivent être bien distinguées car elles présentent chacune des caractéristiques différentes sur le plan clinique, étiologique, pronostique et thérapeutique. Il convient donc de ne pas avoir une attitude dite « pragmatique » de traitement d'une « infection respiratoire basse » sous prétexte que la distinction entre pneumonie et bronchite est difficile en pratique de ville, situation la plus fréquente.

● Bronchites

Elles correspondent à une atteinte infectieuse des bronches et de la trachée, voire des bronchioles.

Bronchites aiguës

Elles surviennent sur des bronches indemnes de maladies chroniques. Elles sont extrêmement fréquentes, d'origine le plus souvent virale et toujours d'évolution bénigne sauf en cas de pathologie chronique associée qu'elles peuvent parfois décompenser.

Surinfections de bronchopathies chroniques

Ce sont essentiellement la bronchite chronique et l'emphysème. Ces infections ne représentent qu'une partie (42 à 61 % des cas) des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO),^[1] terme plus général regroupant également les causes non infectieuses d'aggravation des BPCO, et souvent utilisé à tort comme synonyme de surinfection de BPCO.

Ces exacerbations de BPCO sont fréquentes. Lorsqu'elles sont d'origine infectieuse, elles peuvent être bactériennes ou virales. Elles sont potentiellement graves, le risque évolutif dépendant de la sévérité du syndrome obstructif dû à la BPCO.

● Pneumopathies aiguës

Elles sont caractérisées par une atteinte aiguë d'origine infectieuse des alvéoles pulmonaires le plus souvent localisée, parfois systématisée, plus ou moins étendue, plus rarement diffuse. Leur reconnaissance repose donc sur la constatation d'un foyer de condensation alvéolaire, parfois clinique mais le plus souvent radiologique.

Elles sont le plus souvent bactériennes et potentiellement graves.

Elles sont dites communautaires si elles sont acquises en dehors d'un établissement de soins. Compte tenu du temps d'incubation, elles peuvent, rarement, se révéler au début d'une hospitalisation pour un autre motif. Elles seront essentiellement envisagées dans ce chapitre.

Elles sont dites nosocomiales si elles sont acquises dans un établissement de soins. Un délai de 48 heures après l'admission est requis pour éviter la confusion avec les pneumopathies aiguës communautaires se révélant en début d'hospitalisation.

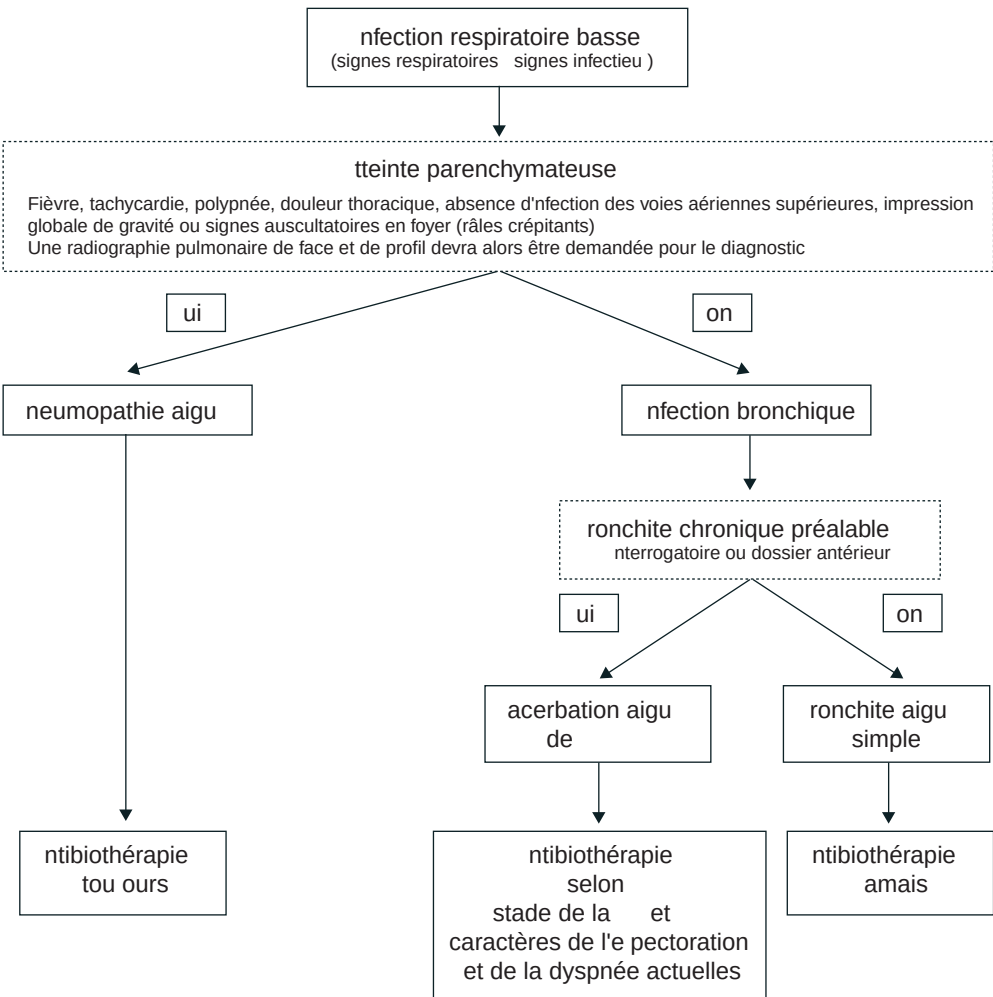


Figure 1 Conduite à tenir devant une infection respiratoire. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

● **Suppurations pulmonaires**

L'abcès du poumon est défini par la présence d'une suppuration collectée (non tuberculeuse) dans une cavité néoformée par le processus infectieux aigu. Une suppuration peut également survenir dans une cavité déjà existante (post-tuberculeuse, bulle, cancer ...).

Ces suppurations pulmonaires sont rares.

● **Autres infections respiratoires basses**

Infections bronchiques sur bronchectasies

Il s'agit d'une infection aiguë ou d'une suppuration survenant sur des bronches déformées, « dilatées », sièges d'une inflammation et, souvent, d'une colonisation microbienne chronique. Elles pourraient rentrer dans le cadre des exacerbations de BPCO mais elles méritent une place à part pour leur épidémiologie microbienne différente justifiant des choix thérapeutiques et notamment antibiotiques propres. Elles ne sont pas rares.

Pleurésies purulentes

Elles sont caractérisées par la présence de germes dans un épanchement pleural liquidien. Elles sont rares mais d'évolution souvent sévère. Elles ne seront envisagées dans ce chapitre que comme complication des pneumopathies aiguës.

PRISE EN CHARGE GÉNÉRALE EN CAS D'INFECTION RESPIRATOIRE COMMUNAUTAIRE

● **Reconnaître l'infection respiratoire basse**

Elle associe :

- au moins un signe d'atteinte respiratoire basse (toux, expectoration, dyspnée, râles bronchiques, foyer de crépitants ...);

- un ou des signes infectieux généraux : fièvre, frissons, malaise général, myalgies ...

● **Définir le type d'infection**

Elle peut être parenchymateuse (pneumonie) ou bronchique (bronchite aiguë ou exacerbation de bronchite chronique).

La reconnaissance entre pneumonie (rare) et bronchite (fréquente) peut être cliniquement difficile mais capitale compte tenu d'un pronostic et d'un traitement très différents (Fig. 1).

- Le diagnostic de bronchite aiguë est souvent facile, ne requérant aucune exploration complémentaire, devant l'association d'une toux parfois précédée d'une infection des voies respiratoires hautes, d'une fièvre, inconstante, souvent peu élevée, d'une gêne ou brûlure rétrosternale chez un patient dont l'état général est conservé.

- Le diagnostic d'exacerbation de BPCO est également aisé, sans plus d'exploration, sous réserve d'un interrogatoire soigneux qui fera préciser les signes préalables de bronchopathie chronique et d'obstruction bronchique. Les signes d'appel sont souvent une augmentation de la toux, de l'expectoration, l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée.

- Une pneumopathie aiguë sera évoquée devant une fièvre supérieure à 37,8 °C, une tachycardie supérieure à 100/min, une polypnée supérieure à 25/min, une douleur thoracique, l'absence d'infection des voies aériennes supérieures, une impression globale de gravité ou des signes auscultatoires en foyer (râles crépitants). [2] Une radiographie pulmonaire de face et de profil devra alors être demandée pour confirmer le diagnostic.

- Mais la symptomatologie peut être trompeuse ou fruste, notamment chez le sujet âgé ou porteur d'une comorbidité ou vivant en institution. La radiographie pulmonaire sera alors très facilement demandée.

● **Rechercher les signes de gravité et les facteurs de risque**

La gravité du tableau peut se révéler par des signes de défaillance :

- respiratoire : polypnée, cyanose ... ;

Tableau 1. – Principales classes antibiotiques actuellement disponibles dans les infections respiratoires aiguës : avantages, inconvénients		
Antibiotiques	Avantages	Inconvénients
Amoxicilline	Activité sur <i>Pneumocoque</i> , <i>H. influenzae</i> (BL-) Bonne concentration bronchopulmonaire	Inactivité sur germes atypiques Allergie
Amoxicilline + inhibiteur de bêtalactamase	Spectre large (idem amoxicilline +, <i>H. influenzae</i> BL+, entérobactéries, anaérobies)	Inactivité sur germes atypiques Allergie Tolérance digestive
Céphalosporines orales 1 ^{re} génération	Activité sur <i>pneumocoque</i> pénicilline sensible	Inactivité sur germes atypiques, PSDP Activité médiocre sur <i>H. influenzae</i> Diffusion médiocre
Céphalosporines orales 2 ^e et 3 ^e générations	Spectre large Bonne tolérance	Inactivité sur germes atypiques Activité variable sur PSDP Concentrations sériques et tissulaires médiocres
Céphalosporines parentérales antipneumococciques	Spectre large : <i>pneumocoque</i> y compris PSDP, entérobactéries, <i>H. influenzae</i>	Inactivité sur germes atypiques Pas de forme orale
Macrolides	Activité sur germes atypiques, <i>pneumocoques</i> sensibles Très bonne concentration tissulaire Prise unique, traitements courts (nouveaux macrolides)	Activité inconstante sur <i>H. influenzae</i> Taux de résistance élevé pour le <i>pneumocoque</i> Inactivité sur les entérobactéries
Kétolides	Activité sur <i>pneumocoque</i> (y compris PSDP), germes atypiques, staphylocoques sensibles	Inactivité sur les entérobactéries
Pristinamycine	Activité sur <i>pneumocoque</i> (y compris PSDP), germes atypiques, staphylocoques	Inactivité sur les entérobactéries Tolérance digestive
Cotrimoxasole		Taux de résistance élevé pour le <i>pneumocoque</i> Allergies rares mais graves
Cyclines		Taux de résistance élevé sur le <i>pneumocoque</i> et <i>H. influenzae</i>
Fluoroquinolones 1 ^{re} génération	Spectre large : germes atypiques, <i>H. influenzae</i> , entérobactéries, autres BGN (ciprofloxacine) Excellente pharmacocinétique	Inactivité sur <i>pneumocoque</i> Risque d'émergence de résistance en cas d'utilisation abusive
Fluoroquinolones actives sur le <i>pneumocoque</i>	Spectre large : germes atypiques, <i>pneumocoque</i> , <i>H. influenzae</i> , entérobactéries, autres BGN Excellente pharmacocinétique	Risque d'émergence de résistance en cas d'utilisation abusive

H. influenzae : *Haemophilus influenzae* ; BL : bêtalactamase ; PSDP : *pneumocoque* de sensibilité diminuée à la pénicilline ; BGN : bacille à Gram négatif.

- hémodynamique : tachycardie, chute tensionnelle... (choc infectieux) ;
 - d'un autre organe (trouble de conscience...).
- Outre l'immunodépression non envisagée ici, les facteurs de risque d'évolution grave sont représentés par l'âge avancé (surtout après 75 ans), la vie en institution, la présence d'une ou plusieurs comorbidités (BPCO, maladie néoplasique, cardiovasculaire, neurologique, rénale...).

● Décider du lieu de traitement (ambulatoire ou hospitalisation)

Pour les pneumopathies aiguës, plusieurs scores ont été proposés pour quantifier ces facteurs de gravité mais leur utilité pratique est limitée par leur fréquente complexité et/ou la prise en compte de critères paracliniques souvent non disponibles immédiatement, notamment en ambulatoire. Seul le score de Fine dans sa version récente (1997) [6] permet de classer ou non, dans un premier temps, les patients dans la classe I (mortalité 0,1 %) et de les traiter ou non à domicile. Les recommandations françaises de l'Agence du médicament (1999) [2] proposent une aide à la décision d'hospitalisation dérivée de cet indice de Fine : hospitalisation en présence d'un signe de gravité clinique, de mauvaises conditions socioéconomiques, l'association d'un âge supérieur à 65 ans et d'un facteur de risque ou l'existence de deux facteurs de risque.

Bien décrits et validés pour les pneumopathies, ces critères peuvent être applicables aux autres infections respiratoires, bien que les signes de sepsis aigus soient absents dans les infections bronchiques, que le risque principal soit l'insuffisance respiratoire aiguë dans les exacerbations de BPCO (très dépendant du volume expiratoire maximal/seconde [VEMS] préalable) et que la bronchite aiguë ne justifie jamais d'hospitalisation, hormis la décompensation d'une tare associée.

● Choix du traitement

Antibiothérapie ou non

Le choix d'une antibiothérapie ou non dépend en premier lieu du type d'infection et justifie cette précision diagnostique.

Dans les pneumopathies aiguës, le risque évolutif est élevé et l'étiologie est le plus souvent bactérienne : une antibiothérapie s'impose toujours.

Dans les bronchites aiguës, l'évolution est toujours bénigne et l'étiologie virale : une antibiothérapie n'est pas justifiée. Seule la décompensation d'une comorbidité associée ou la persistance d'une expectoration purulente au-delà du septième jour peut faire discuter un traitement antibiotique.

Dans les exacerbations aiguës de BPCO, le risque évolutif est variable et l'étiologie peut être bactérienne ou virale ou non infectieuse. Les indications de l'antibiothérapie sont plus nuancées et dépendront de la sévérité du syndrome obstructif préexistant et de la probabilité de l'origine bactérienne : [1]

- en cas d'exacerbation de bronchite chronique simple : l'antibiothérapie n'est pas recommandée en première intention (même en présence de fièvre). Elle n'est recommandée qu'en cas de persistance de la fièvre au-delà du troisième jour ;
- en cas d'exacerbation de bronchite chronique obstructive (dyspnée d'effort et/ou VEMS entre 35 % et 80 % hors épisode d'exacerbation) : en première intention, l'antibiothérapie n'est recommandée qu'en présence d'une augmentation de la purulence de l'expectoration associée à une augmentation du volume de l'expectoration et/ou l'apparition ou l'augmentation d'une dyspnée. Secondairement, elle est recommandée en cas de persistance de la fièvre au-delà du troisième jour ou en cas d'apparition de deux ou trois des critères sus-cités (purulence et volume de l'expectoration, dyspnée) ;
- en cas d'exacerbation de bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire chronique (dyspnée de repos et/ou VEMS < 35 % et hypoxémie de repos, hors épisode d'exacerbation) : une antibiothérapie est recommandée.

Choix de l'antibiotique

En cas d'antibiothérapie, le choix de l'antibiotique dépend du type d'infection et des germes en cause : nous en reverrons les détails plus loin. Dans tous les cas, elle sera presque toujours empirique compte tenu de l'absence de prélèvements microbiologiques fiables réalisables en ambulatoire. Ce choix dépend également des caractéristiques des antibiotiques disponibles (Tableau 1) ; aucun antibiotique, efficace sur tous les germes potentiels, n'étant actuellement recommandé, un pari sera fait sur les germes les plus probables, sur des critères essentiellement de terrain, et une réévaluation sera faite vers le troisième jour.

BRONCHITES AIGÜES

La bronchite aiguë est un des diagnostics les plus fréquents en médecine de ville.

● Clinique

Le signe principal est la toux parfois précédée de signes des voies respiratoires hautes (rhinite, pharyngite, laryngite). Elle est souvent sèche initialement, volontiers nocturne, quinteuse, douloureuse. Elle devient ensuite productive

après quelques jours, ramenant une expectoration d'aspect muqueux ou mucopurulent (qui n'est pas corrélé avec l'existence d'une origine bactérienne). Elle peut s'accompagner d'une sensation de malaise général avec myalgie, arthralgies, troubles digestifs, céphalées ... La fièvre est inconstante et rarement élevée. L'examen clinique est normal ou montre quelques râles bronchiques. Aucun examen complémentaire n'est justifié.

● Évolution

L'évolution spontanée se fait vers la guérison, les signes généraux disparaissant en quelques jours, la toux un peu plus lentement en 8 à 10 jours. Cette toux peut parfois persister plus longtemps quelques semaines, voire quelques mois (réparations des lésions épithéliales bronchiques et inflammation prolongée parfois entretenue par certains irritants bronchiques tels que le tabac). L'évolution sous antibiothérapie est la même que l'évolution spontanée, plusieurs études (antibiothérapie versus placebo ou versus traitement symptomatique) ayant montré l'absence d'effet bénéfique sur la durée des symptômes (notamment sur la persistance d'une toux prolongée) ou le nombre de jours de travail perdus.^[2]

La répétition à quelques semaines ou mois d'intervalle peut se voir ; elle doit faire rechercher un facteur de risque respiratoire (tabac, irritant respiratoire professionnel ou autre) ou faire entreprendre un bilan (radiographie pulmonaire au minimum) à la recherche d'une cause locale (tumeur, corps étranger, bronchectasies ...).

● Étiologie

Les virus sont responsables de la majorité des bronchites aiguës (50 à 90 % des cas).^[2] Un grand nombre de virus peut être en cause ; le plus souvent il s'agit de virus influenza (grippe) et para-influenza, adénovirus, virus respiratoire syncytial (VRS) puis des myxovirus, coronavirus et autres. Les bactéries en cause dans les bronchites aiguës sont rares et il s'agit alors de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Bordetella pertussis* (la coqueluche pourrait être responsable de certaines des toux prolongées postbronchite). Le pneumocoque et *Haemophilus influenzae* sont rares. Ils pourraient être responsables de surinfections bactériennes secondaires favorisées par les lésions locales postvirales.

● Formes cliniques

– Formes symptomatiques. Une forme bronchospastique avec dyspnée et râles sibilants est possible. Elle peut rester isolée mais doit, si elle est répétée, faire rechercher une hyperréactivité bronchique et un asthme chronique.

– Formes compliquées. Elles ne surviennent que sur des terrains à risque et il s'agit de la décompensation d'une tare sous-jacente. Nombre d'œdèmes pulmonaires cardiogéniques aigus ou subaigus sont associés à des signes de bronchite sans qu'il soit possible de faire la part entre l'origine bronchitique, cardiaque ou mixte des signes.

● Traitement

– Aucun traitement n'est nécessaire dans la plupart des cas. Un traitement symptomatique peut être proposé : antitussifs ou mucorégulateurs pour le traitement de la toux associés éventuellement à un antipyrétique. Les bêtamimétiques ou les corticoïdes inhalés peuvent être proposés en cas de toux rebelle ou de bronchospasme. L'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticoïdes par voie générale n'est pas documentée dans la littérature bien qu'ils soient souvent utilisés.

– L'antibiothérapie n'est pas justifiée dans la grande majorité des cas.^[2, 7] Elle n'a fait la preuve de son efficacité dans aucune des 11 études contre placebo répertoriées dans la littérature. Une méta-analyse de huit de ces études révèle un nombre d'effets indésirables supérieur sous antibiotiques. Elle ne doit donc être discutée qu'en deuxième intention, devant la persistance d'une expectoration purulente et de râles bronchiques à l'auscultation. On utilise alors, préférentiellement, un macrolide ou une cycline qui sont actifs sur *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Bordetella pertussis*.

– Le traitement des bronchites aiguës sur un terrain à risque avec comorbidité n'est pas codifié dans la littérature ou les recommandations d'experts. Il associe au traitement symptomatique (en évitant les antitussifs) le traitement d'une décompensation de la pathologie associée (le plus souvent le traitement d'une insuffisance cardiaque). L'indication de l'antibiothérapie pourrait tenir compte, par analogie avec l'attitude proposée dans les exacerbations de BPCO, de la probabilité de l'origine bactérienne et de la gravité de la comorbidité.

EXACERBATIONS DE BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

● Clinique

Le diagnostic d'exacerbation de bronchite chronique se fait cliniquement sur l'association :

- d'une bronchite chronique préexistante, déjà connue ou recherchée par l'interrogatoire (toux et expectoration pendant plus de 3 mois par an depuis au moins 2 ans) ;
- d'une aggravation des symptômes respiratoires : toux, expectoration, dyspnée, cyanose ...

Des signes généraux peuvent être présents, la fièvre est inconstante. L'examen clinique retrouve souvent des râles bronchiques ; il essaie d'évaluer le volume et l'aspect de l'expectoration. Il recherche des signes d'insuffisance respiratoire aiguë : cyanose, polypnée, tirage intercostal, signes d'insuffisance cardiaque droite...

Aucun de ces signes ne permet isolément de prédire la nature infectieuse ou bactérienne de l'exacerbation. Le regroupement de plusieurs signes plaide en faveur de l'origine bactérienne : ainsi les classiques critères d'Anthonisen^[3] établis chez des patients souffrant d'une bronchite chronique obstructive sont le plus souvent admis :

- augmentation du volume de l'expectoration ;
- augmentation de la purulence de l'expectoration ;
- augmentation de la dyspnée.

La fièvre, lorsqu'elle est présente, est un critère en faveur de l'origine infectieuse de l'exacerbation mais ne permet pas de distinguer une origine virale ou bactérienne. En revanche, la persistance de la fièvre le quatrième jour d'évolution doit faire évoquer une infection bactérienne respiratoire (surinfection bronchique ou pneumonie) ou autre. En effet, les fièvres dues aux virus respiratoires, très fréquentes, durent habituellement moins de 3 à 4 jours. La présence de signes otorhinolaryngologiques associés (rhinorrhée, dysphagie, etc...) oriente vers une infection virale. Les causes non infectieuses d'acutisation de la symptomatologie respiratoire sont nombreuses :^[5]

- insuffisance cardiaque gauche (8 à 26 % des cas), arythmie (5 à 21 % des cas) ;
- médicaments (25 % dans une étude) : défaut d'observance, sédatifs ;
- embolie pulmonaire, pneumothorax, bronchospasme ;
- allergie, conditions climatiques, épaississement des sécrétions, irritants bronchiques ;
- cancer, chirurgie.

Les examens complémentaires sont inutiles à cette phase aiguë :

- la radiographie pulmonaire n'est demandée qu'en cas de suspicion de pneumonie ;
- l'examen cyto bactériologique des crachats est inutile. Plusieurs études ont documenté son absence de bénéfice, ne permettant pas de distinguer infection, colonisation ou contamination ;
- à distance de l'épisode aigu, un bilan de base s'impose en l'absence d'explorations antérieures : éventuellement radiographie pulmonaire et surtout explorations fonctionnelles respiratoires plus ou moins gazométrie artérielle qui permettront, entre autres, de mieux définir les indications thérapeutiques lors des prochaines exacerbations.

● Évolution

Les exacerbations infectieuses des BPCO sont des infections muqueuses et peuvent, dans la majorité des cas, se résoudre spontanément. Le retour à l'état de base se fait le plus souvent en 8 à 15 jours. Les risques évolutifs sont cependant présents et sont corrélés avec la sévérité de la BPCO : pas de syndrome obstructif, syndrome obstructif sans insuffisance respiratoire, insuffisance respiratoire chronique (Tableau 2).

– Morbidité et mortalité propres liées à l'exacerbation : l'insuffisance respiratoire aiguë constitue le risque évolutif majeur des patients bronchitiques chroniques les plus obstructifs. La mortalité chez ces patients, admis en unité de soins intensifs, atteint 10 à 30 % lors du séjour, et la qualité de vie, de même que le pronostic vital, sont compromis à moyen terme (49 % de mortalité à 2 ans).

- Aggravation par les exacerbations des troubles respiratoires liés à la BPCO.
- Colonisation chronique : elle contribuerait à l'aggravation progressive des troubles respiratoires et favorise la répétition des exacerbations aiguës.

Tableau 2. – Différents stades des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO)

Bronchite chronique simple	Toux et expectoration chroniques sans dyspnée avec VEMS > 80 %
Bronchite chronique obstructive	Dyspnée d'effort et/ou VEMS entre 35 et 80 % et absence d'hypoxémie de repos
Bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire-chronique	Dyspnée de repos et/ou VEMS < 35 % et hypoxémie de repos (PaO ₂ < 60 mmHg ou 8 kPa)

VEMS : Volume expiré maximal/seconde ; PaO₂ : pression artérielle en oxygène.

● Étiologie

Les étiologies des exacerbations de bronchite chronique sont variées et intriquées. On distingue les causes infectieuses, virales et/ou bactériennes, et les causes non infectieuses qui doivent impérativement être évoquées et reconnues car de traitement spécifique. De plus, la réaction inflammatoire bronchique, quelle que soit son origine, peut jouer son propre rôle.^[8]

Bactéries pyogènes

L'incidence des infections bactériennes est régulièrement inférieure à 50 % dans l'ensemble des études. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Branhamella catarrhalis* ; cependant d'autres bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* sont parfois retrouvées. La fréquence de ces dernières bactéries serait corrélée à la gravité de la BPCO (VEMS < 35 %), à l'existence d'une antibiothérapie préalable ou d'une corticothérapie orale prolongée.

Bactéries atypiques

Chlamydia pneumoniae pourrait être impliquée dans 4 ou 5 % des exacerbations de bronchite chronique. La fréquence de *Mycoplasma pneumoniae* est variable, allant de moins de 1 % à 8-9 % selon les études.

Virus

Les virus en cause sont nombreux : rhinovirus, VRS, influenza, para-influenza, adénovirus, etc... L'incidence des étiologies virales est variable, parfois supérieure à celle des bactéries, ailleurs plus réduite, entre 20 et 30 %. Plusieurs auteurs estiment qu'un certain nombre d'infections virales ne s'accompagnent pas d'exacerbation. La saison pourrait influencer l'incidence des exacerbations virales ; ainsi dans une étude, 44 % des exacerbations hivernales seraient virales contre seulement 12 % durant les autres saisons. Une infection virale peut également favoriser la survenue d'une surinfection bactérienne.

● Formes cliniques

Surinfection de dilatations des bronches

Les dilatations des bronches ou bronchiectasies représentent une pathologie bronchique chronique particulière. L'infection a un rôle majeur dans leur évolution et dans la survenue des exacerbations. L'épidémiologie bactérienne différente peut justifier des choix antibiotiques particuliers.

De symptomatologie proche de la bronchite chronique, dominée par des épisodes de toux avec expectoration chronique, le diagnostic peut en être évoqué devant quelques nuances sémiologiques et anamnestiques : importance de la bronchorrhée (chronique ou lors des épisodes aigus), sinusite associée, hémoptysies, râles humides localisés, début des symptômes dans l'enfance, absence de tabagisme... Le diagnostic est maintenant facilement confirmé par l'imagerie et notamment le scanner. La flore bactérienne est particulière, dominée par deux germes, *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa*.

● Traitement

Le traitement des exacerbations aiguës de bronchite chronique dépend, nous l'avons vu, du stade de la BPCO (Tableau 3).^[1] Toutes ne relèvent pas d'une antibiothérapie. Les traitements non antibiotiques, prescrits de manière concomitante ou seuls, peuvent comporter des bronchodilatateurs (bêtamimétiques courte ou longue durée d'action, anticholinergiques inhalés), des anti-inflammatoires (corticoïdes inhalés), une kinésithérapie respiratoire, le traitement d'une cause non infectieuse (insuffisance cardiaque par exemple).

En cas de bronchite chronique simple, une antibiothérapie n'est pas recommandée d'emblée. En cas de bronchite chronique obstructive sans insuffisance respiratoire, l'antibiothérapie n'est recommandée qu'en présence de deux des signes suivants : augmentation de la purulence de l'expectoration, du volume de l'expectoration, de la dyspnée, ou en cas de persistance d'une fièvre au-delà de 3 jours. En cas de bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire, une antibiothérapie sera prescrite d'emblée compte tenu du risque évolutif plus élevé.

Une hiérarchie s'impose dans le choix de l'antibiotique selon le stade de la bronchite chronique, du nombre des exacerbations aiguës antérieures (plus ou moins de quatre durant l'année précédente), de l'échec ou non d'une antibiothérapie préalable pour l'épisode actuel.

– Le premier choix vise les pneumocoques sensibles à la pénicilline, *Haemophilus influenzae* et *Branhamella catarrhalis* non sécréteurs de pénicillinase. Molécules : amoxicilline, céphalosporines de 1^{re} génération, macrolides, kétolides, pristinamycine et la doxycycline. Indications : premier traitement institué en cas d'exacerbations peu fréquentes (≤ trois exacerbations l'année précédente) chez un sujet ayant un VEMS de base supérieur ou égal à 35 %.

– Le deuxième choix vise des bactéries plus résistantes : *Haemophilus influenzae* et *Branhamella catarrhalis*, sécrétrices d'une pénicillinase ou entérobactéries. Molécules : l'amoxicilline-acide clavulanique est l'antibiotique de

Tableau 3. – Indications de l'antibiothérapie dans les exacerbations de bronchite chronique

Stade de la bronchite chronique	BC simple :	BPCO :	BPCO avec IRC :
	toux et expectoration chroniques sans dyspnée avec VEMS > 80 %	dyspnée d'effort et/ou VEMS entre 35 et 80 %	dyspnée de repos et/ou VEMS < 35 %
Indication d'une antibiothérapie en première intention	Non	et absence d'hypoxémie de repos Si augmentation d'au moins deux des trois signes : purulence ou volume de l'expectoration, dyspnée	et hypoxémie de repos Oui
Indication d'une antibiothérapie lors d'une réévaluation (ou d'une première consultation tardive)	Si fièvre > 38 °C au-delà du 3 ^e jour d'évolution	Si fièvre > 38 °C au-delà du 3 ^e jour d'évolution ou Si augmentation d'au moins deux des trois signes : purulence ou volume de l'expectoration, dyspnée	
Nature de l'antibiotique	Antibiotique du groupe 1 : amoxicilline, céphalosporines 1 ^{re} génération, macrolides, kétolides, pristinamycine, doxycycline	Antibiotique du groupe 1 si premier traitement et exacerbations peu fréquentes Antibiotique du groupe 2 si échec ou exacerbations fréquentes (> 4 l'année précédente)	Antibiotique du groupe 2 : amoxicilline-acide clavulanique, céfuroxime-axétil, cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil, fluoroquinolone active sur le pneumocoque, (ciprofloxacine *)

BC : bronchite chronique ; IRC : insuffisance respiratoire chronique ; VEMS : volume expiratoire maximal/seconde ; G : génération.
* la ciprofloxacine étant inactive sur le pneumocoque, elle doit être réservée au traitement des infections pour lesquelles des bacilles à Gram négatif, et tout particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*, sont impliqués ou risquent fortement de l'être.



Figure 2 Opacité pneumonique systématisée au lobe supérieur droit.

référence. Les céphalosporines orales de 2^e génération (céfuroxime-axétile) ou de 3^e génération (cefepodoxime-proxétile, céfotiam-hexétile) et les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque sont des alternatives possibles. *Indications* : échec d'un premier antibiotique ou premier traitement en cas d'exacerbations fréquentes ($n \geq 4$ l'année précédente), ou premier traitement si le VEMS de base (hors exacerbation) est inférieur à 35 %.

– La ciprofloxacine garde des indications particulières et doit être réservée au traitement des infections pour lesquelles des bacilles à Gram négatif, et tout particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*, sont impliqués ou risquent fortement de l'être.

Tous les antibiotiques sont utilisés par voie orale.

La durée de traitement est classiquement de 7 à 10 jours.

PNEUMOPATHIES AIGÜES

Plus rares, elles tirent leur importance de leur gravité potentielle ; en effet, elles sont la sixième cause de décès aux États-Unis et la première cause de décès par maladies infectieuses.

● Clinique

Aux signes respiratoires (toux, expectoration, dyspnée ...) et infectieux (fièvre, frissons, asthénie ...) communs à toutes les infections respiratoires basses, elles associent des signes d'atteinte parenchymateuse, voire pleurale (douleur thoracique, foyer de râles crépitants, signes de condensation pulmonaire) et le plus souvent une impression de gravité.

Le regroupement de ces signes réalise parfois le tableau de « pneumonie franche lobaire aiguë », classiquement attribué au pneumocoque mais, en fait, non spécifique de germe :

- début brutal par une douleur « en point de côté », un frisson intense, une fièvre élevée, un malaise général. Il existe une toux d'abord sèche puis productive ;
- l'examen clinique révèle des signes en foyer : râles crépitants, syndrome de condensation pulmonaire ;
- la radiographie pulmonaire montre une opacité dense, homogène, avec bronchogramme aérique, systématisée à un lobe (Fig. 2) ;
- le bilan biologique montre une hyperleucocytose à polynucléaires et un syndrome inflammatoire.

Mais le tableau peut être incomplet, atypique, voire trompeur :

- début plus progressif, parfois précédé de signes otorhinolaryngologiques ou généraux (céphalées, myalgies ...) ;
- présence possible de signes extraréspiratoires : neurologiques (chutes, malaises, troubles de conscience ...), digestifs (douleurs abdominales, diarrhée ...), rénaux ;
- images radiologiques (toujours présentes sauf parfois au tout début) variées : alvéolaires non ou mal systématisées, interstitielles localisées (infiltrat hilifuge) ou diffuses (réticulaires ou micronodulaires diffuses), voire alvéolo-interstitielles plus ou moins étendues.

● Évolution

Elle est variable en fonction de nombreux facteurs : nature du germe, terrain, adéquation du traitement... Malgré l'antibiothérapie, le pronostic reste grevé d'une forte mortalité (entre 10 et 20 % chez les patients hospitalisés et moins de 5 % chez les patients ne justifiant pas une hospitalisation).

L'évolution non compliquée est caractérisée par une apyrexie rapide (1 à 3 jours) après le début de l'antibiothérapie. La guérison clinique se fait en 8 à 10 jours. Les signes radiologiques se normalisent plus lentement (2 à 4 semaines).

La gravité initiale peut être due à un sepsis sévère, une insuffisance respiratoire aiguë, voire un décès précoce plus ou moins subit sans signe prémonitoire. La mortalité précoce semble peu influencée par l'antibiothérapie.

La fièvre est souvent le critère le plus simple et le plus fiable de surveillance évolutive. Sa persistance doit évoquer un échec bactériologique (antibiotique non adapté, résistance du germe ou mauvaise compliance au traitement), une évolution compliquée (épanchement pleural collecté ou non, abcédation...), un événement intercurrent (veinite au point de perfusion, thrombose veineuse profonde...), un effet indésirable lié au traitement ou la décompensation d'une tare associée. La mortalité tardive est liée à la pneumonie mais également beaucoup au terrain (âge avancé, insuffisance respiratoire chronique grave, cardiopathie évoluée, diabète...).

La survenue d'une pleurésie est fréquente (environ 25 % des pneumopathies aiguës s'accompagnent d'un épanchement à la radiographie) mais moins de 5 % seulement se compliquent de pleurésie purulente (empyème) avec ou sans cloisonnement et justifient un traitement spécifique (drainage, lavages de plèvre, antibiothérapie prolongée, kinésithérapie).

● Étiologie

Le diagnostic étiologique est rarement fait car les recherches étiologiques manquent le plus souvent en ambulatoire et sont rarement exhaustives chez les malades hospitalisés. Lorsque des recherches microbiologiques sont faites, l'étiologie est retrouvée dans 50 à 70 % des cas.^[4]

Les prélèvements microbiologiques possibles sont :

- l'examen cytotactériologique des crachats à la recherche de germes pyogènes aérobies. Prélèvement apparemment simple et non invasif, c'est un examen de mauvaise qualité (sensibilité et spécificité), inutile, voire trompeur en dehors d'études épidémiologiques ;
- les prélèvements invasifs (endoscopiques protégés, lavage bronchoalvéolaire, ponction trachéale transcutanée, ponction transpariétale à l'aiguille fine) pour la recherche des germes pyogènes aérobies et anaérobies, d'agents nécessitant des techniques microbiologiques spécifiques (germes intracellulaires, agents opportunistes...) ;
- les sérologies (virus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ...) apportent un diagnostic rétrospectif ;
- la recherche d'antigènes solubles urinaires peut avoir une valeur d'orientation pour certains germes (*Legionella pneumophila*, voire *Streptococcus pneumoniae*) ;
- les hémocultures, très spécifiques, sont d'une faible sensibilité : moins de 25 % des pneumonies à pneumocoque sont bactériémiques (moins de 5 % pour les autres germes). Elles possèdent par ailleurs une valeur pronostique ;
- la recherche de germes dans un épanchement pleural est rarement positive et signe alors une évolution compliquée (empyème).

Chez l'adulte, l'étiologie est le plus souvent bactérienne. *Streptococcus pneumoniae* est le germe le plus fréquemment retrouvé. Les autres agents pathogènes sont : *Mycoplasma pneumoniae*, très fréquent chez l'adulte jeune, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, les bactéries anaérobies et les entérobactéries. D'autres bacilles à Gram négatif, notamment *Pseudomonas aeruginosa*, peuvent se voir en cas de pathologie respiratoire chronique sous-jacente évoluée, et surtout en cas de pneumopathie nosocomiale. Parmi les virus, seuls les virus influenza A et éventuellement B sont responsables de pneumopathies potentiellement graves chez l'adulte, en dehors de l'émergence de nouvelle souche pathogène telle que le coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) lors d'une très récente épidémie mondiale.

● Formes cliniques

Pneumonie pneumococcique

Le pneumocoque est le germe principal par sa fréquence (quel que soit le terrain) et sa gravité potentielle (malgré une bonne sensibilité naturelle aux antibiotiques). Le tableau clinique est classiquement celui de la pneumonie franche lobaire aiguë décrite précédemment, mais ce tableau est rarement complet et peut très souvent être atypique. L'évolution peut être compliquée : formes extensives précoces, pleurésies purulentes La mortalité est proche de 10 % ; elle est peu influencée par l'antibiothérapie dans les premiers jours. Ce germe, naturellement très sensible à la plupart des antibiotiques, a acquis ces dernières années des résistances aux principales classes antibiotiques justifiant une meilleure utilisation de ces derniers. Le vaccin à 23 valences contient les antigènes polysaccharidiques de plus de 80 % des souches de pneumocoques potentiellement responsables d'infections graves.

Pneumonies « atypiques »

Elles regroupent les pneumonies dues à trois agents bactériens (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) classiquement responsables d'un tableau clinique plus atypique. Un de leurs rares points communs est la nécessité de techniques microbiologiques spécifiques pour leur diagnostic. Il est préférable de les considérer séparément.

- *Mycoplasma pneumoniae* est le premier germe responsable des pneumopathies de l'adulte jeune. La clinique associe souvent un tableau pseudogrippal initial, une aggravation progressive avec une toux souvent quinteuse, une expectoration muqueuse ou mucopurulente et rarement une éruption cutanée. L'évolution est le plus souvent bénigne mais des formes graves sont possibles. Des complications extrarespiratoires sont possibles mais rares : anémie hémolytique, maladie thromboembolique, polyarthrite, syndromes neurologiques. Insensible aux antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne (car il en est dépourvu), son traitement repose sur les cyclines, les macrolides ou les fluoroquinolones.

- *Chlamydia pneumoniae* est également responsable de pneumonies d'allure progressive précédées de signes otorhinolaryngologiques. L'évolution est le plus souvent peu sévère chez l'adulte jeune mais parfois sévère chez le sujet âgé.

- *Legionella pneumophila* représente la deuxième ou troisième cause de pneumonie communautaire nécessitant une hospitalisation dans certaines séries. Sa transmission se fait à partir de réseaux d'eau contaminée et il peut être la source de pneumopathies nosocomiales. La légionellose atteint plutôt l'homme d'âge moyen et est favorisée par l'existence d'une BPCO, d'un alcoolisme, d'une immunodépression. La symptomatologie est variable et peut associer une diarrhée. La recherche de l'antigénurie urinaire (test rapide) est très utile mais doit être complétée par la recherche de légionelles dans les prélèvements respiratoires.

Pneumonies virales

Le tableau clinique n'est pas spécifique mais plutôt d'allure atypique. La survenue dans un contexte épidémique est évocatrice, l'ampleur de l'épidémie étant d'autant plus importante que l'immunité de la population est faible ou inexistante (récente épidémie de SRAS, possible pandémie grippale dans les années à venir en cas de mutation importante du virus).

Pneumonies à « Haemophilus influenzae »

La forme non encapsulée d'*Haemophilus influenzae*, la plus fréquente chez l'adulte et la moins virulente, est source fréquente de colonisation bronchique en cas de bronchopathie chronique. Sa fréquence est variable dans les pneumopathies selon l'appréciation de la présence du germe : pathogène, pathogène associé ou simple colonisant. Ces pneumopathies n'ont pas de particularités cliniques. Environ 20 à 30 % des souches sont sécrétrices de bêta-lactamase.

Pneumonies à staphylocoque

Elles représentent une cause rare de pneumopathies communautaires et une des étiologies principales des pneumopathies nosocomiales, surtout chez les malades intubés ou trachéotomisés. En ville, il atteint préférentiellement l'adulte jeune ou le sujet très âgé. Il peut compliquer une infection grippale ou survenir sur un terrain à risque (mucoviscidose, toxicomanie intraveineuse, porte d'entrée cutanée). L'évolution radiologique peut rarement se caractériser : abcédation unique ou multiple, pneumatocèles, empyème. Le traitement dépendra de la résistance à la méticilline du germe (rare en ville, fréquente à l'hôpital).

Autres pneumonies à bacille à Gram négatif

Rares chez l'adulte jeune, leur fréquence augmente chez le sujet âgé. Elles comprennent des entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ...) et des bacilles plus difficiles à traiter tel *Pseudomonas aeruginosa*. Elles surviennent volontiers sur un terrain débilité (âge, alcool ...) ou une pathologie bronchique chronique (mucoviscidose, dilatation des bronches). Elles représentent la majorité des pneumopathies nosocomiales.

Pneumopathies d'inhalation

Parfois évidentes si elles surviennent après un syndrome d'inhalation (vomissement, fausse route), elles doivent être évoquées devant des facteurs de risque (troubles de déglutition d'origine otorhinolaryngologique ou neurologique, coma, crise comitiale, éthyliste aigu...). Elles se caractérisent par un tableau de bronchopneumonie avec souvent encombrement bronchique important. Elles justifient une bronchoscopie pour prélèvement bactériologique, bronchoaspiration, recherche de corps étranger. Elles sont souvent polybactériennes avec une fréquence accrue de germes anaérobies et de bacilles à Gram négatif.

Pneumopathies nosocomiales

De 0,5 à 1 % des patients hospitalisés, leur incidence augmente dans certains services (réanimation notamment). Leur gravité tient au terrain pathologique sur lequel elles surviennent, aux difficultés diagnostiques, à la résistance aux antibiotiques des germes en cause. La mortalité atteint 20 à 50 %. Elles sont liées dans la grande majorité des cas à l'inhalation de germes colonisant l'oropharynx, favorisées par la pathologie sous-jacente ou les procédures diagnostiques ou thérapeutiques utilisées (notamment l'intubation). Les pneumopathies nosocomiales de survenue précoce (3 à 5^e jour d'hospitalisation) s'accompagnent d'une bactériologie plus proche des pneumopathies communautaires (pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, staphylocoque méticilline sensible...) que celles survenant plus tardivement (*Pseudomonas aeruginosa* 45 %, autres bacilles à Gram négatif 40 %, staphylocoque 30 %...). Les critères diagnostiques sont cliniques (fièvre, sécrétions bronchiques purulentes...), radiologiques (opacité nouvelle ou aggravée) mais aussi bactériologiques et requièrent le plus souvent des prélèvements endoscopiques. Le traitement, empirique initialement, nécessite le plus souvent une bithérapie intraveineuse. La prévention, primordiale, repose sur le respect des règles d'hygiène hospitalière, le bon usage des antibiotiques, la limitation des procédures à risque.

● Traitement

Le traitement antibiotique est systématique. Il peut être accompagné d'un traitement non antibiotique (antipyrétique, antalgique, hydratation, soins de nursing, oxygénothérapie, voire ventilation assistée) qui peut justifier d'une hospitalisation.

L'antibiothérapie est toujours empirique si le traitement est ambulatoire. Dans les formes sévères hospitalisées, des investigations microbiologiques s'imposent pour permettre une antibiothérapie adaptée après le traitement empirique initial.

Le choix initial dépend de données épidémiologiques (fréquence des germes selon le terrain), la sensibilité des germes aux antibiotiques (sensibilité naturelle, et résistances potentiellement acquises : épidémiologie, facteurs de risque propres à certains patients), de données pharmacologiques et pharmacocinétiques. Il dépend également du risque vital (gravité initiale, terrain à risque) qui justifie ou non un spectre antibactérien très large.

Pneumopathies communautaires [2, 7]

■ Adulte jeune sans facteur de risque et sans signe de gravité

Sur ce terrain, le risque évolutif est peu important ; le but du traitement est de cibler le ou les germes principaux (pneumocoques ou germes atypiques ou les deux). Le risque d'intolérance au traitement doit être minimal. Les choix possibles sont :

- une amoxicilline (à la dose de 3 g/j) ;
- un macrolide ;
- un kétolide ;
- la pristinamycine.

La durée du traitement est de 7 à 14 jours. Une évaluation de l'efficacité du traitement est indispensable après 3 jours. En cas d'absence d'amélioration, une modification de l'antibiothérapie peut être envisagée ; les choix sont :

- soit plutôt le maintien d'une monothérapie en changeant la molécule initiale ;
- soit l'élargissement du spectre par adjonction d'un deuxième antibiotique ou par changement au profit d'un antibiotique à spectre plus large (fluoroquinolone active sur le pneumocoque).

En cas d'aggravation au troisième jour, une hospitalisation est proposée.

■ **Adulte avec facteur de risque et sans signe de gravité**

Il est difficile de proposer là une attitude univoque ; chaque situation doit être discutée en fonction du nombre et de la nature des facteurs de risque qui peuvent influencer la nature des germes en cause et le risque évolutif de la pneumopathie. On peut, soit avoir une attitude analogue à celle proposée chez le sujet sain mais en ciblant toujours le pneumocoque, soit élargir le spectre vers certains bacilles à Gram négatif ou les germes anaérobies (amoxicilline + inhibiteur de bêta-lactamase ou céphalosporine orale de 2^e ou 3^e génération). Le risque de pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) doit être considéré dans le choix de ces molécules.

En cas d'échec à j3, on peut, soit opter pour un traitement plus actif sur un PSDP (céphalosporine injectable 3^e génération antipneumococcique : céfotaxime, ceftriaxone), soit élargir le spectre vers les germes atypiques en restant actif sur le pneumocoque (adjonction d'un macrolide ou remplacement par une fluoroquinolone active sur le pneumocoque).

En cas d'aggravation, une hospitalisation est proposée.

■ **Pneumopathies communautaires graves**

Le risque évolutif est là très élevé et le traitement est hospitalier. Le but est d'être actif le plus rapidement possible (voie intraveineuse) sur la majorité des germes potentiels (spectre large d'emblée). Le plus souvent, on propose une association comportant un antibiotique actif sur le pneumocoque et certains bacilles à Gram négatif (amoxicilline/inhibiteur de bêta-lactamase ou céphalosporine injectable antipneumococcique) et un antibiotique actif sur les

germes intracellulaires (macrolides). L'emploi d'une fluoroquinolone active sur le pneumocoque est une alternative à cette association. Malgré cela, il persiste des risques d'échec bactériologique (staphylocoque résistant, *Pseudomonas aeruginosa*...).

L'évaluation est quotidienne et cette antibiothérapie empirique initiale est au mieux adaptée secondairement aux résultats bactériologiques si ceux-ci sont disponibles. Le principe est alors de cibler le ou les germes en cause réellement et le plus souvent d'utiliser un antibiotique à spectre plus étroit (intérêt en termes de toxicité et de prévention d'acquisition de résistances).

Le relais par voie orale est souvent possible à j3 ou 24 à 48 heures après l'apyrexie.

Pneumopathies nosocomiales

■ **Empirique**

Le choix est là très différent car des germes polymésistants sont très souvent en cause. Une attitude « maximaliste » compte tenu du pronostic peut nécessiter l'association de trois, voire quatre antibiotiques avec un risque iatrogène élevé. On peut proposer l'attitude suivante.

Si la cible est un bacille à Gram négatif, les associations possibles sont :

- bêta-lactamine + aminoside ;
- bêta-lactamine + fluoroquinolone ;
- fluoroquinolone + aminoside.

Si la cible est le staphylocoque :

- glycopeptide + aminoside.

Si le pronostic vital est menacé :

- bêta-lactamine + aminoside + glycopeptide.

■ **Adaptée**

Une antibiothérapie adaptée est toujours préférable, soit d'emblée, soit secondairement. Une bithérapie reste souvent requise pour les germes les plus résistants.

● **Prévention**

Les vaccinations antipneumococcique et antigrippale sont les seules mesures de prévention possibles. Le vaccin antipneumococcique a montré son efficacité dans des études randomisées chez le sujet jeune et dans des études cas-témoins chez les sujets à risque.

D. Benhamou (Pneumologue)

Adresse e-mail: daniel.benhamou@chu-rouen.fr

Service de pneumologie, Hôpital de Bois-Guillaume, Centre Hospitalier Universitaire, 76031 Rouen cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : D. Benhamou. Démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'infection bronchique et pulmonaire aiguë chez l'immunocompétent. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 6-0700, 2004, 8 p*

R É F É R E N C E S

[1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : exacerbation de bronchite chronique. *Méd Mal Infect* 2001; 31: 552s-578s

[2] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Infections respiratoires de l'adulte : pneumonie communautaire et bronchite aiguë. *Méd Mal Infect* 1999; 29: 237-257

[3] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204

[4] Benhamou D, Muir JF. Revue critique des études épidémiologiques des germes responsables au cours des pneumonies communautaires. Léophonte P, Mouton Y, eds. *Repères sur les infections bronchopulmonaires Paris: PIL, 2001; 197-203*

[5] Connors AF, Dawson NW, Thomas C, Harrel FE, Desbiens N, Fulkerson WJ et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967

[6] Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, Li YH, Ricci EM, Singer DE et al. The hospital admission decision for patients with community acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort Study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 36-44

[7] Révision de la IV^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge des infections respiratoires basses *Méd Mal Infect* 2000; 30: 566-580

[8] Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 995-1007

Démarches diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'embolie pulmonaire

F. Parent

L'embolie pulmonaire (EP) est une maladie fréquente et grave qui serait responsable de 10 000 décès chaque année en France. Malgré l'amélioration de la connaissance des facteurs de risque de cette pathologie et l'apport des nouveaux tests diagnostiques non invasifs, le diagnostic reste parfois difficile. Il doit toujours être confirmé ou infirmé, en appliquant les stratégies diagnostiques validées associant l'évaluation de la probabilité clinique, et selon les cas, le dosage plasmatique des D-dimères, l'angioscanner pulmonaire en général plus disponible que la scintigraphie pulmonaire et l'échodoppler veineux des membres inférieurs. Le traitement de l'EP est le plus souvent simple et efficace : le traitement initial repose la plupart du temps sur l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire ou du fondaparinux, associé à un relais d'antivitamine K précoce. La thrombolyse reste réservée aux patients présentant une EP massive avec instabilité hémodynamique. La durée du traitement doit tenir compte du risque de récurrence du patient et de son risque hémorragique. Il est recommandé un traitement court de 3 mois en cas d'EP provoquée par un facteur de risque réversible, tandis qu'un traitement d'au moins 6 mois est recommandé en cas d'EP sans facteur favorisant (« idiopathique »).

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Embolie pulmonaire ; Angioscanner pulmonaire ; Traitement anticoagulant

Plan

■ Introduction	1
■ Démarche diagnostique	1
Place de la clinique et des examens de routine	1
Évaluation de la probabilité clinique d'EP	2
Signes cliniques d'EP grave	2
Recherche des facteurs de risque	2
Tests diagnostiques	3
Notion d'études pragmatiques	4
Stratégies diagnostiques	4
Diagnostic de l'EP massive	6
■ Traitement curatif	6
Traitement anticoagulant initial	6
Cas particuliers	7
Durée du traitement anticoagulant	7
■ Conclusion	7

■ Introduction

L'embolie pulmonaire (EP) est une maladie fréquente et grave qui serait responsable de 10 000 décès chaque année en France. En effet, malgré l'amélioration de la connaissance des facteurs de risque de cette maladie et l'apport des nouveaux tests diagnostiques non invasifs, le diagnostic reste difficile ; il faut savoir penser au diagnostic d'EP et appliquer les stratégies diagnostiques actuellement bien validées. L'EP est parfois sous-diagnostiquée, en général parce que le diagnostic n'a pas été évoqué ; ce qui risque d'entraîner une morbidité et une mortalité importantes (mortalité de 30 % en cas d'EP non traitée) [1] ;

elle est également trop souvent diagnostiquée par excès, sans certitude, impliquant pour le patient un traitement anticoagulant prolongé parfois de plusieurs années (dans le cadre d'une récurrence par exemple), dont on connaît les complications graves (3 à 5 %/an de complications hémorragiques graves) [2]. En revanche, le traitement est le plus souvent simple et efficace, reposant sur les anticoagulants, la place des thrombolytiques restant encore à mieux préciser.

■ Démarche diagnostique

L'EP est dans la plupart des cas due à l'obstruction d'une ou plusieurs artères pulmonaires par un thrombus fibrinocruorique (EP cruorique) issu de la circulation veineuse, le plus souvent des membres inférieurs ou rarement du cœur droit. L'EP et la thrombose veineuse sont les deux pôles de la même maladie, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Face à toute suspicion d'EP, le diagnostic doit être rapide et formel ; en effet, les risques du traitement anticoagulant sont importants, en particulier chez le sujet âgé (0,5 à 2 % de décès) [2] et l'absence de traitement peut avoir de graves conséquences.

Place de la clinique et des examens de routine

Les signes cliniques, l'électrocardiogramme, la radiographie de thorax et les gaz du sang n'ont aucune valeur de certitude. Ils ont cependant une grande valeur d'orientation, et permettent d'établir une probabilité clinique d'EP [3].

Aucun signe clinique n'est discriminatif. Les plus fréquemment retrouvés sont la douleur pleurale et une dyspnée et/ou

polypnée. D'autres signes peuvent être retrouvés : toux, hémoptysie, tachycardie $\geq 100/\text{min}$, fièvre, état de choc. Des signes cliniques de phlébite sont toujours recherchés. Sont particulièrement évocateurs :

- une dyspnée de survenue brutale, sans anomalies à l'examen physique pulmonaire (en dehors de la polypnée) ;
- une douleur thoracique de type « pleural » : brutale, basithoracique, augmentée à l'inspiration profonde ;
- l'existence d'une hémoptysie, en général de petite abondance, noirâtre, témoin d'un infarctus pulmonaire ;
- l'existence d'une circonstance favorisante de MTEV (postopératoire, plâtre, anomalie de l'hémostase, cancer...) ;
- des signes cliniques de phlébite ; mais leur absence n'élimine en rien le diagnostic.

L'électrocardiogramme est anormal dans environ 70 % des cas, mais il s'agit d'anomalies non spécifiques (anomalies du segment ST ou de l'onde T), rarement fibrillation ou flutter auriculaire. Les signes électriques de cœur pulmonaire aigu sont rares et également non spécifiques : onde P pulmonaire, hypertrophie ventriculaire droite, déviation axiale droite avec aspect S1Q3, bloc de branche droit. Son intérêt principal est d'éliminer d'autres affections (syndrome coronarien aigu).

La radiographie thoracique est anormale chez 80 % des patients, ne montrant en général que de petits signes évocateurs : atélectasies en bandes (opacités linéaires siégeant aux bases), épanchement pleural de petite abondance, à type d'émoussement d'un cul-de-sac pleural, surélévation d'une coupole diaphragmatique, image d'infarctus pulmonaire (opacité triangulaire à base pleurale, rétractile ou non), plus rarement image d'amputation d'une artère pulmonaire ou hyperclarté d'un poumon. Elle a un intérêt également pour le diagnostic différentiel : pneumopathie infectieuse, pneumothorax, œdème pulmonaire.

La gazométrie artérielle, réalisée en air ambiant, montre le plus souvent un effet shunt non spécifique du diagnostic. Elle peut être normale, même en cas d'EP relativement importante. Elle est maintenant souvent remplacée par la mesure percutanée de la saturation, sauf chez les patients présentant une pathologie cardiorespiratoire sous-jacente.

Évaluation de la probabilité clinique d'EP

À partir des éléments cliniques et paracliniques de routine, on doit établir une probabilité clinique d'EP (faible, intermédiaire, forte) qui permet d'orienter la stratégie diagnostique et d'améliorer la performance des tests diagnostiques utilisés. Cette probabilité clinique peut être évaluée soit à l'aide d'un score (Tableau 1) [4-6], soit de façon empirique, facilement utilisable en pratique courante : une probabilité clinique faible correspond à un patient sans facteur de risque, ayant une symptomatologie peu évocatrice expliquée par un autre diagnostic ; une probabilité forte à un patient ayant une symptomatologie très évocatrice d'EP, non expliquée par un autre diagnostic, associée à des facteurs de risque de MTEV [7]. On sait que l'EP est d'autant plus fréquente que la probabilité est élevée, ce qui justifie ou non le recours à certains examens diagnostiques invasifs (Fig. 1) [8, 9]. Cependant, en aucun cas, la clinique ne suffit à affirmer ou infirmer le diagnostic.

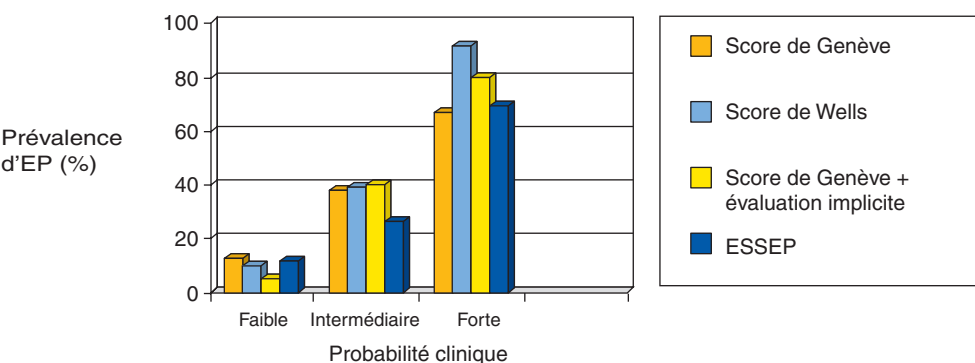


Figure 1. Valeur prédictive de la probabilité clinique (d'après [8, 9]). EP : embolie pulmonaire.

Tableau 1. Estimation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire d'après les scores de Wells et de Wicki [4, 5].

Score de Genève modifié [5]		Score de Wells et al. [4]	
Éléments	Points	Éléments	Points
Antécédent de TVP ou EP	+ 2	Antécédent de TVP ou EP	+ 1,5
Rythme cardiaque : 75 - 94/min	+ 3	Rythme cardiaque > 100/min	+ 1,5
$\geq 95 / \text{min}$	+ 5		
Chirurgie récente ou immobilisation récente	+ 3	Chirurgie récente ou immobilisation récente	+ 1,5
Signes de TVP (œdème, douleur provoquée)	+ 4	Signes de TVP	+ 3
Âge : > 65 ans	+ 1	Diagnostic alternatif moins probable que l'EP	+ 3
Hémoptysie	+ 2	Hémoptysie	+ 1
Cancer actif	+ 2	Cancer	+ 1
Douleur spontanée du mollet	+ 3		
Probabilité clinique :		Probabilité clinique :	
Faible	0 - 4	Faible	0 - 1
Moyenne	5 - 8	Moyenne	2 - 6
Forte	≥ 9	Forte	≥ 7

EP = embolie pulmonaire. TVP = thrombose veineuse profonde.

Signes cliniques d'EP grave

Face à un patient suspect d'EP, il faut d'emblée rechercher les signes cliniques faisant suspecter une EP grave, qui nécessitera une attitude diagnostique et thérapeutique spécifique en urgence. Ce sont des signes cliniques de cœur pulmonaire aigu, qu'il faut savoir reconnaître avant l'état de choc manifeste : tachycardie, reflux hépatojugulaire, turgescence jugulaire, hypotension artérielle, signes de choc périphérique, signes de bas débit cardiaque (syncopes, lipothymies, somnolence). Des troubles de la repolarisation dans tout le précordium à l'électrocardiogramme sont fréquents.

La gravité de l'EP est due à son retentissement hémodynamique. En effet, l'obstruction massive des branches artérielles pulmonaires entraîne une dysfonction cardiaque droite aiguë responsable de la majorité des décès qui surviennent dans les premières heures et souvent même avant l'hospitalisation. Ces anomalies ne surviennent, chez un sujet sans antécédents cardiorespiratoires, que pour une obstruction de l'ordre de 70 %, mais beaucoup plus précocement chez un patient ayant des antécédents cardiorespiratoires, une petite EP pouvant dans ce cas décompenser son état cardiorespiratoire sous-jacent.

Recherche des facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de MTEV sont résumés dans le Tableau 2 [10-12]. Leur connaissance est un des éléments

Tableau 2.

Principaux facteurs de risques de la maladie thromboembolique veineuse.

Âge
Chirurgie : surtout orthopédique, carcinologique, abdominopelvienne
Cancer
Immobilisation : hémi- ou paraplégie, plâtre, alitement ou voyage prolongé
Grossesse et post-partum, contraception œstroprogestative, traitement hormonal substitutif
Insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral
Maladies à « haut risque » (syndrome myéloprolifératif, syndrome néphrotique, colite ulcéreuse, maladie de Behçet...)
État d'hypercoagulabilité biologique acquise (syndrome des antiphospholipides, anticoagulant lupique) ou congénitale (mutation du facteur V ou du facteur II, déficit en protéine S, C ou antithrombine)
Obésité
Varices
Traumatisme

permettant d'évaluer la probabilité clinique d'EP. Leur identification a également un intérêt dans la décision de mise en place d'un traitement préventif, dans le choix de la durée du traitement et dans la recherche de facteurs de risque de récurrence.

Tests diagnostiques

Dosage plasmatique des D-dimères

Les D-dimères sont des produits spécifiques de la dégradation de la fibrine, dont la présence à des taux élevés signifie que de la fibrine a été produite puis lysée. Dans l'EP, le taux de D-dimères est donc élevé, mais cette augmentation n'est pas spécifique et est également retrouvée dans de nombreuses autres affections (cancer, pneumopathie par exemple) ; de plus, le taux est souvent élevé chez les sujets de plus de 70 ans ou qui ont été récemment opérés. Il est maintenant établi qu'un taux normal de D-dimères (< 500 ng/ml) permet d'exclure une EP avec une valeur prédictive négative de l'ordre de 98 % quand la probabilité clinique est faible ou intermédiaire.

- En pratique, en cas de suspicion d'EP [13-16] :
- un taux élevé (> 500 ng/ml) n'a aucune valeur diagnostique et justifie de faire d'autres examens à visée diagnostique ;
 - un taux normal (< 500 ng/ml) permet d'éliminer une EP, avec les techniques de dosage validées (Elisa rapide Vidas ou Liatest) si la probabilité clinique est faible ou intermédiaire ;
 - ce test ne doit pas retarder les autres examens ; il doit être demandé, réalisé et vu par le médecin dans la même journée, afin de poursuivre les investigations rapidement si le taux est $\geq$ 500 ng/ml. Il n'est pas recommandé de réaliser un dosage de D-dimères en cas de probabilité clinique élevée ou de suspicion d'EP grave ;
 - aux urgences, la « rentabilité » de cet examen est de l'ordre de 20 % ; c'est-à-dire qu'il permet d'éliminer le diagnostic pour environ 20 % des patients suspects d'EP.

Échodoppler veineux des membres inférieurs

L'EP est en général due à la migration d'un thrombus à partir des membres inférieurs. Exceptionnellement, l'embolie pulmonaire naît d'une thrombose veineuse des membres supérieurs ou des cavités cardiaques droites. Le risque d'EP à partir d'une thrombose veineuse superficielle est discuté, mais l'EP est toujours possible à partir d'une extension à une veine profonde de la thrombose veineuse superficielle initiale.

En cas de suspicion d'EP, la mise en évidence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale à l'échographie veineuse de compression des membres inférieurs permet de confirmer le diagnostic de MTEV et justifie un traitement

Tableau 3.

Interprétation de la scintigraphie pulmonaire en cas de suspicion d'EP (d'après The PIOPED Investigators, 1990 [21]).

	Probabilité
Haute	2 larges (> 75 % du segment) defects segmentaires de perfusion non matchés en ventilation, ou plus de 4 defects segmentaires modérés non matchés
Intermédiaire	Aucune des autres catégories
Faible	Defects de perfusion non segmentaires, ou anomalies segmentaires matchées
Scintigraphie normale	Aucun defect de perfusion

anticoagulant sans autre examen pulmonaire à visée diagnostique. Ainsi, propose-t-on de réaliser une échographie veineuse des membres inférieurs en cas de suspicion d'EP, même en l'absence de signes de phlébite, puisqu'il s'agit d'un examen non invasif sans contre-indication et ayant une spécificité de l'ordre de 95 à 97 % pour une TVP proximale [17-19] ; la spécificité est beaucoup moins bonne en cas de TVP distale ; il n'est donc pas recommandé de retenir le diagnostic d'EP sur la seule mise en évidence d'une TVP distale. Cependant, la sensibilité de l'échographie veineuse des membres inférieurs est faible, en cas de suspicion d'EP, de l'ordre de 30 à 50 % [20], une échographie normale n'éliminant en aucun cas le diagnostic d'EP.

Scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion

La scintigraphie pulmonaire de perfusion est réalisée en injectant par voie veineuse périphérique des macroagréats d'albumine marqués par le ^{99m} technétium. Six incidences doivent être réalisées (faces antérieure et postérieure, deux profils et deux obliques). Elle peut être associée à une scintigraphie pulmonaire de ventilation. L'existence d'une EP se traduit à la scintigraphie de perfusion par un défaut systématisé de perfusion du territoire correspondant. Cet aspect n'est pas spécifique de l'EP, la scintigraphie ne montrant pas d'image directe du thrombus mais des images indirectes non spécifiques. La spécificité est cependant améliorée quand le défaut de perfusion est associé à une ventilation normale dans le même territoire, réalisant ce qui est appelé un aspect « mismatch » ou « non matché » [21].

La scintigraphie pulmonaire doit être interprétée selon les critères établis par l'étude américaine PIOPED (Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis), qui a comparé la valeur diagnostique de la scintigraphie de ventilation/perfusion à celle de l'angiographie pulmonaire comme examen de référence en distinguant plusieurs situations : haute probabilité, probabilité intermédiaire, probabilité faible, scintigraphie normale (Tableau 3) [21].

En pratique, la scintigraphie permet de conclure vis-à-vis du diagnostic d'EP dans deux cas :

- une scintigraphie pulmonaire de perfusion normale (6 incidences réalisées) élimine le diagnostic d'EP ;
- le diagnostic d'EP est retenu en cas de scintigraphie pulmonaire de haute probabilité (au moins deux défauts segmentaires de perfusion couplés à une ventilation normale dans ces zones).

Les autres aspects (défauts de perfusion concordant avec un défaut de ventilation, défaut sous-segmentaire...) ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'EP.

En cas de scintigraphie de probabilité intermédiaire, le diagnostic d'embolie pulmonaire n'est exact qu'une fois sur deux !

Angioscanner thoracique hélicoïdal ou spiralé

Le scanner thoracique à balayage spiralé volumique permet une acquisition volumique et continue du thorax, contraire-

ment au scanner conventionnel où il existe des discontinuités anatomiques. Il nécessite une technique rigoureuse et bien définie lorsque l'on recherche une EP ; il permet théoriquement une visualisation des artères pulmonaires jusqu'aux artères sous-segmentaires [22]. Au scanner, le signe direct d'EP est une lacune centrale au sein d'une artère pulmonaire partiellement ou complètement cernée de produit de contraste. Les signes indirects comme des opacités à base pleurale, des atélectasies en bande, des dilatations centrales ou périphériques d'artère pulmonaire ou des épanchements pleuraux ne sont pas des critères diagnostiques. Dans 4 à 8 % des cas, selon les séries publiées, le scanner n'est pas d'une qualité suffisante (mauvaise apnée, contraste insuffisant...) pour permettre une analyse de toutes les artères jusqu'aux segmentaires comprises et être utilisé de façon fiable pour le diagnostic d'EP [9, 23, 24]. Il est maintenant clairement établi que l'angioscanner spiralé, lorsqu'il montre des signes directs (lacunes endovasculaires) dans des branches segmentaires ou plus proximales a une spécificité suffisante pour établir le diagnostic d'EP [23, 25]. En revanche, la spécificité des thrombus uniquement situés au niveau des artères sous-segmentaires reste controversée et il ne faut pas hésiter à confirmer dans ce cas le diagnostic [9] ; pour certains auteurs il faut distinguer les lacunes sous-segmentaires multiples qui permettent de poser le diagnostic d'EP et la lacune sous-segmentaire unique qui nécessite une confirmation [24, 26] ; de plus, la concordance interobservateur pour reconnaître des images à ce niveau n'est pas bonne, même au sein d'une équipe entraînée [27].

Avec les scanners spiralés de première génération, dits « monobarrette », on ne peut éliminer une EP sur le seul angioscanner normal du fait d'une sensibilité insuffisante, de l'ordre de 70 % [25] ; c'est pourquoi un scanner normal doit être associé à une échographie veineuse normale et à une probabilité clinique non forte pour infirmer le diagnostic d'EP, ce qui porte alors la sensibilité à une valeur de l'ordre de 97 % [9, 19, 23]. Les scanners plus récents, « multibarrettes », permettent l'acquisition de plusieurs spirales simultanément et ainsi d'obtenir des coupes et donc des reconstructions plus fines, d'avoir une meilleure définition et de visionner les artères pulmonaires jusqu'en sous-segmentaire, voire sous-sous-segmentaire. Les premières études publiées avec ces scanners semblent présager une meilleure sensibilité qui permettrait peut-être d'éviter la réalisation systématique d'une échographie veineuse [24, 28] ; il faut cependant attendre la confirmation de ces premiers résultats par les études en cours.

Les scanners « multibarrettes » permettent également de réaliser un angioscanner des veines des membres inférieurs de la proximalité jusqu'aux veines poplitées [29]. L'avantage est la recherche d'une TVP proximale dans le même temps d'examen, mais ce temps veineux rajoute une irradiation pelvienne au patient ; de plus, ce phléboscaner n'a pas été validé dans une stratégie diagnostique. Il n'est donc pas actuellement recommandé en pratique courante [30].

Angiographie pulmonaire

Longtemps restée l'examen « gold standard » dans l'EP, l'angiographie pulmonaire est maintenant beaucoup moins utilisée. Il s'agit d'un examen invasif, nécessitant un cathétérisme des artères pulmonaires à partir d'une veine périphérique, responsable d'une morbidité faible mais non négligeable ; l'apparition des différents tests non invasifs et leur validation dans des stratégies diagnostiques ont placé cet examen en deuxième ligne de la démarche diagnostique. Cet examen reste indispensable chez certains patients, 7 % des cas dans l'étude ESSEP, moins fréquemment depuis le scanner multibarrettes, quand la stratégie diagnostique n'a pas permis d'aboutir au diagnostic ; il s'agit en général d'angiographies difficiles qui recherchent la plupart du temps des EP distales, et nécessitent

une équipe entraînée [9, 24]. Il faut alors ne pas hésiter à faire appel à des centres spécialisés en cas de doute diagnostique persistant.

Échocardiographie

Elle n'a d'intérêt que dans les formes graves d'EP ; l'échocardiographie est alors l'examen à réaliser en première intention : il permet d'éliminer d'autres diagnostics (tamponnade, infarctus du myocarde, dissection aortique) et confirme le retentissement cardiaque droit de l'EP (dilatation des cavités cardiaques droites) ; exceptionnellement, il peut montrer des thrombi au sein des cavités cardiaques droites, permettant un diagnostic positif. Rappelons qu'une échocardiographie normale n'élimine pas le diagnostic d'EP.

Notion d'études pragmatiques

Malgré les nouveaux tests diagnostiques disponibles, le diagnostic d'EP reste difficile. En effet, aucun test n'a à lui seul une sensibilité et une spécificité suffisantes pour pouvoir être utilisé seul dans la démarche diagnostique face à une suspicion d'EP. C'est pourquoi des stratégies diagnostiques associant différents examens ont été validées. En fait, la spécificité des tests est satisfaisante, mais la question est surtout de ne pas éliminer à tort une EP dont on connaît le risque élevé de mortalité si elle n'est pas traitée. Ces stratégies sont validées par des études dites « pragmatiques » (« *outcome study* » des Anglo-Saxons) où, une fois une EP éliminée, le patient est suivi pendant 3 à 6 mois sans traitement anticoagulant ; l'exclusion du diagnostic d'EP étant confirmée a posteriori par l'absence d'événements thromboemboliques pendant ce suivi sans anticoagulant.

Stratégies diagnostiques

Deux stratégies diagnostiques sont actuellement bien validées pour le diagnostic de l'EP non grave, détaillées dans les Figures 2 et 3 [9, 18, 19, 24]. Les critères diagnostiques sont les suivants.

Une EP est confirmée par :

- une échographie veineuse des membres inférieurs montrant une TVP proximale ;
- ou un angioscanner pulmonaire montrant un (ou plusieurs) thrombus(i) en segmentaire ou plus proximal ;
- ou une scintigraphie pulmonaire de haute probabilité (au moins 2 defects segmentaires de perfusion couplés à une ventilation normale dans ces territoires) ;
- ou une angiographie pulmonaire montrant un thrombus.

Une EP est éliminée par :

- un dosage plasmatique de D-dimères normal (< 500 ng/ml) associé à une probabilité clinique d'EP faible ou intermédiaire ;
- ou une échographie veineuse des membres inférieurs et un angioscanner normaux si la probabilité clinique d'EP n'est pas forte ;
- ou une scintigraphie pulmonaire de perfusion normale ;
- ou l'association d'une faible probabilité clinique d'EP, d'une échographie veineuse des membres inférieurs normale et d'une scintigraphie pulmonaire de probabilité faible ou intermédiaire [13, 18] ;
- ou une angiographie pulmonaire normale.

Quelle stratégie choisir ?

À l'heure actuelle, la disponibilité du scanner dans la plupart des centres hospitaliers (souvent 24 heures sur 24, tout au long de la semaine), explique la préférence de nombreux cliniciens pour cet examen plutôt que pour la scintigraphie. Il faut cependant ne pas oublier qu'une scintigraphie pulmonaire normale est un des examens les plus performants pour éliminer une EP ; elle doit donc certainement garder des indications en cas de faible probabilité clinique tout particulièrement chez des patients jeunes, ayant une radio de thorax normale ou quasi normale, sans antécédents cardiorespiratoires.

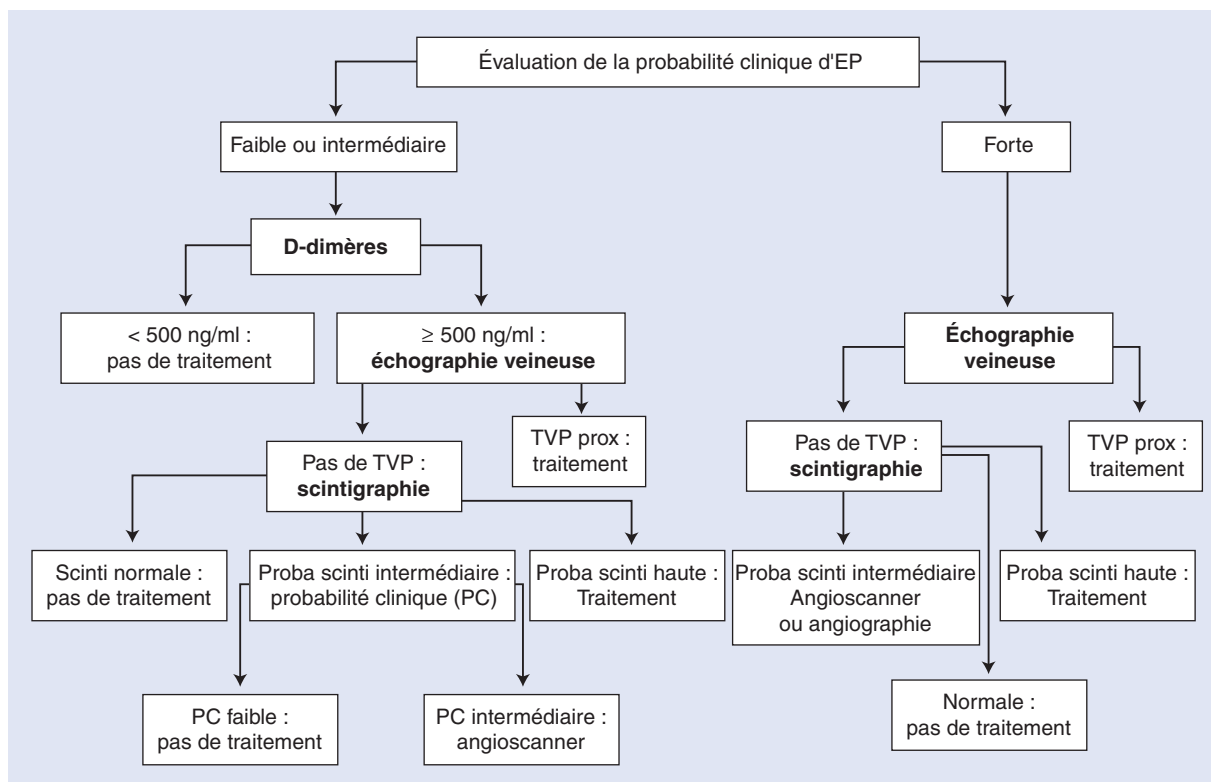


Figure 2. Arbre décisionnel. Algorithme diagnostique de l'embolie pulmonaire centré sur la scintigraphie pulmonaire (d'après [18]). TVP prox = thrombose veineuse profonde proximale ; proba : probabilité ; scinti : scintigraphie.

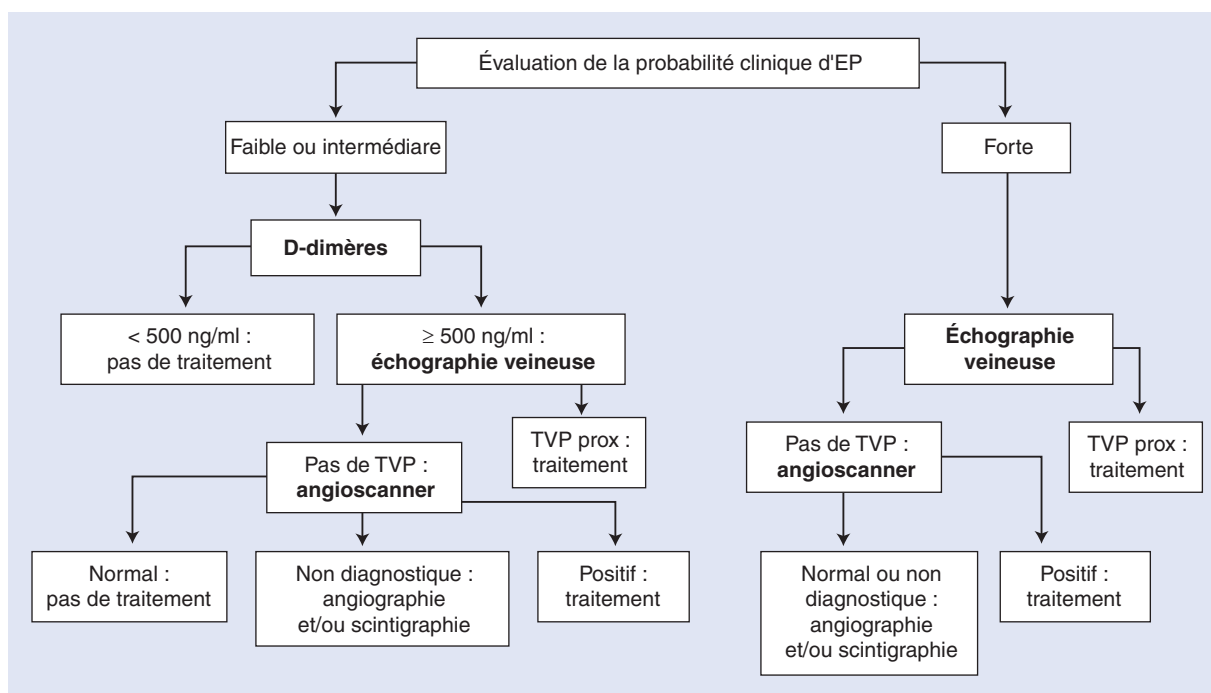


Figure 3. Arbre décisionnel. Algorithme diagnostique de l'embolie pulmonaire centré sur l'angioscanner pulmonaire [9, 19]. TVP prox = thrombose veineuse profonde proximale.

En conclusion, pour la plupart des patients, l'évaluation de la probabilité clinique, l'échographie veineuse des membres inférieurs et l'angioscanner permettent de poser le diagnostic. Quelques situations plus difficiles persistent.

En cas d'angioscanner techniquement insuffisant et d'échographie veineuse négative, d'autres examens sont nécessaires : la scintigraphie pulmonaire est intéressante alors, s'il n'y a pas ou peu d'anomalies parenchymateuses significatives au scanner ; sinon l'angiographie pulmonaire est indiquée.

En cas de forte probabilité clinique, d'échographie veineuse et d'angioscanner monobarrette normaux, il reste à l'heure actuelle recommandé de poursuivre les investigations diagnostiques ; avec le scanner multibarrettes, une situation associant une forte probabilité clinique, une échographie veineuse et un angioscanner normaux est rare : seulement 3 patients parmi les 756 inclus dans la dernière étude de Perrier et al., le diagnostic n'ayant été confirmé chez aucun des patients [24]. Cette situation reste donc à discuter probablement au cas par cas.

Tableau 4.
Signes de gravité de l'embolie pulmonaire.

Syncope, lipothymies
Signes d'insuffisance ventriculaire droite : turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire
Tachycardie > 100/min
Somnolence
Hypotension artérielle
État de choc manifeste
Troubles de repolarisation dans tout le précordium à l'ECG
Acidose métabolique aux GDS

Avec les nouveaux scanners, il semblerait que l'échographie veineuse ne soit pas indispensable pour éliminer une EP en cas d'angioscanner normal et de probabilité clinique non forte [24] ; cela demande à être confirmé.

Certains auteurs proposent de remplacer l'échographie veineuse des membres inférieurs par une veinographie des membres inférieurs obtenue au cours de l'angioscanner (phléboscan) [29-31]. Cette technique n'est pas encore clairement validée dans une stratégie diagnostique et n'est donc pas recommandée en pratique courante.

Diagnostic de l'EP massive

Dans 5 à 10 % des cas, le diagnostic d'EP se fait devant un tableau clinique grave (syncope, insuffisance cardiaque droite aiguë, hypotension artérielle) (Tableau 4). Il s'agit alors d'une urgence diagnostique et thérapeutique. L'échocardiographie est l'examen à réaliser en première intention qui permet d'éliminer d'autres diagnostics, et de confirmer le retentissement cardiaque droit de l'EP. Le diagnostic positif est en général simple puisqu'il s'agit de thrombi proximaux, bien visualisés à l'angioscanner spiralé, qui est donc l'examen de choix dans cette situation. Malgré l'absence d'études spécifiques, on considère en général qu'en cas de suspicion d'EP grave donc proximale, un angioscanner spiralé négatif élimine l'EP.

■ Traitement curatif

Le traitement curatif de l'EP repose sur le traitement anticoagulant. Son objectif est double : éviter l'extension de la thrombose et prévenir les récidives. Les modalités pratiques de ce traitement à la phase aiguë sont actuellement bien codifiées et ont été largement diffusées par plusieurs conférences de consensus dont les recommandations sont fondées, en majorité, sur les résultats de grands essais randomisés [32]. Ainsi, à l'exception d'une minorité de patients présentant une mauvaise tolérance hémodynamique et pouvant bénéficier d'un traitement fibrinolytique susceptible de lyser rapidement les caillots, ou d'autres présentant des contre-indications au traitement anticoagulant pouvant justifier une interruption de la veine cave inférieure, la majorité des patients peut être traitée efficacement par les seuls anticoagulants.

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ont remplacé l'héparine non fractionnée (HNF) dans le traitement initial des embolies pulmonaires non graves, en dehors de leur contre-indication spécifique (insuffisance rénale sévère). Les antivitamines K, commencés simultanément à l'héparine, demeurent les seuls anticoagulants oraux disponibles. Malgré d'importants efforts de recherche, la durée optimale du traitement anticoagulant de la MTEV reste mal définie. Longtemps arbitrairement fixée à 3 ou 6 mois, elle tend à être de plus en plus individualisée en fonction des facteurs connus de récurrence et des facteurs de risque d'hémorragie pour un malade donné.

Traitement anticoagulant initial

Le traitement par héparine est débuté dès la suspicion clinique. La poursuite de ce traitement ne peut se concevoir

sans avoir obtenu la confirmation du diagnostic par un test objectif, idéalement dans une période ne devant pas excéder 24 à 48 heures. Le lever est en général autorisé au bout de 24 heures de traitement anticoagulant efficace, avec une contention veineuse s'il existe une thrombose veineuse des membres inférieurs associée.

Héparine non fractionnée

L'héparine non fractionnée (HNF) est un des traitements initiaux de référence de l'EP. Le schéma actuel d'administration de l'HNF proposé par la dernière conférence de consensus de l'American College of Chest Physicians (ACCP) repose sur la prescription d'un bolus initial intraveineux de 80 UI/kg suivi d'une perfusion continue à la dose initiale de 18 UI/kg/h [32]. L'activité anticoagulante doit être adaptée au résultat du temps de céphaline activé (TCA) qui doit être maintenu entre 1,5 et 2,5 fois le témoin ; mais en France, la sensibilité des réactifs étant différente de celle des réactifs nord-américains, les recommandations sont de maintenir le TCA entre 2 et 3 fois le témoin. L'idéal est que le laboratoire précise les valeurs de TCA correspondant à une héparinémie comprise entre 0,3 et 0,6 unité anti-Xa. Le premier TCA doit être réalisé 4 à 6 heures après le début du traitement et répété 6 heures après chaque changement de doses. Par la suite, il doit être mesuré au moins une fois par jour. L'utilisation de nomogrammes permet d'atteindre rapidement la zone thérapeutique [33]. L'administration de l'HNF en deux injections sous-cutanées par jour est une alternative à la voie intraveineuse. Le protocole d'administration proposé par la conférence de l'ACCP inclut un bolus intraveineux de 5 000 UI suivi d'une injection de 17 500 UI deux fois par jour le premier jour. La dose est ajustée pour un TCA réalisé 6 heures après la dose matinale [32].

Héparines de bas poids moléculaire

Les HBPM sont obtenues par fragmentation chimique ou enzymatique de longues chaînes d'HNF ; comme l'HNF, elles se fixent et catalysent l'action de l'antithrombine par l'intermédiaire du pentasaccharide. Contrairement à l'HNF, les chaînes d'HBPM ont une action inhibitrice prédominante du facteur Xa alors que leur action inhibitrice vis-à-vis de la thrombine (IIa) est plus faible (activité anti-Xa/activité anti-IIa > 1). Leur biodisponibilité est bien meilleure que celle de l'HNF, leur demi-vie est plus longue (4 à 6 h) et leur effet anticoagulant est plus prévisible en raison d'une moindre fixation aux protéines plasmatiques et aux cellules endothéliales. Elles sont éliminées par voie rénale.

Les HBPM ont été comparées à l'HNF dans de nombreux essais randomisés et méta-analyses. Récemment, une méta-analyse incluant 12 essais et 1958 patients présentant une EP montre que comparativement à l'HNF, les HBPM sont associées à une réduction non significative des récurrences symptomatiques à la fin de la période de traitement par héparine (1,4 % contre 2,4 %) et à 3 mois (3 % contre 4,4 %) [34]. Les complications hémorragiques graves ont tendance à être moins fréquentes sous HBPM mais la différence n'est pas statistiquement significative (1,4 % contre 2,3 %) [34]. L'incidence des thrombopénies héparino-induites est plus faible sous HBPM (0,1 %) mais il existe des réactions croisées avec l'HNF. Il est donc maintenant clairement établi que les HBPM sont au moins aussi sûres et efficaces que l'HNF dans le traitement curatif initial de la MTEV, y compris de l'EP. Un des progrès majeurs apporté par l'utilisation des HBPM est la simplification du traitement anticoagulant avec 1 ou 2 injections sous-cutanées par jour, sans contrôle biologique en dehors de la numération plaquettaire deux fois par semaine. Pour ces raisons, la dernière conférence de l'ACCP recommande l'utilisation en première intention des HBPM dans le traitement curatif initial de la MTEV sauf en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou état de choc (EP massive) [32]. L'HNF est également intéressante dans

certaines situations du fait de sa demi-vie plus courte (périopératoire par exemple). En France, seules deux HBPM ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'EP : la tinzaparine (Innohep®) [35] en 1 injection/j à la dose de 175 UI/kg/j, et l'énoxaparine (Lovenox®) [36] en 2 injections/j à la dose de 1 mg/kg × 2/j en cas d'association à une TVP.

Pentasaccharide (fondaparinux = Arixtra®)

L'identification et l'isolement de la structure active de l'héparine (pentasaccharide) a permis sa synthèse. Le fondaparinux a ainsi une activité anti-Xa exclusive, il s'administre par voie sous-cutanée, est aussi éliminé par voie rénale et ne présente pas de risque théorique de thrombopénie induite par l'héparine. Le fondaparinux, à la dose de 7,5 mg (pour un poids compris entre 50 et 100 kg ; 5 mg en cas de poids < 50 kg et 10 mg si > 100 kg) en 1 injection sous-cutanée/j, a été évalué dans le traitement curatif des TVP où il était comparé à l'énoxaparine [37] et des EP où il était comparé à l'HNF [38]. Ce nouveau traitement s'est révélé aussi efficace en termes de récurrence et décès, et sûr en termes d'hémorragie que l'HNF ou l'énoxaparine et a obtenu très récemment une AMM en France dans le traitement initial de la MTEV. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et ne nécessite aucune surveillance biologique spécifique.

Relais par antivitamines K

Le relais par les antivitamines K (Coumadine®, Previscan®, Sintrom®) est débuté en principe dans les premiers jours du traitement avec un chevauchement de l'héparine et des AVK d'au moins 4 jours. L'héparine ou le fondaparinux sont arrêtés quand l'INR (International Normalized Ratio) est compris entre 2 et 3 sur deux prélèvements à 24 à 48 heures d'intervalle [32].

Cas particuliers

Traitement des formes graves d'EP

En cas d'EP massive, avec tableau d'insuffisance circulatoire aiguë, la mortalité hospitalière est de l'ordre de 25 à 30 %. Dans ce cas, un traitement thrombolytique est indiqué, en l'absence de contre-indications ; il permet une fibrinolyse rapide des thrombi, et donc une baisse rapide des résistances vasculaires pulmonaires, au prix d'un risque hémorragique accru [32]. Certains auteurs ont proposé un traitement thrombolytique également dans les EP avec une obstruction vasculaire importante (obstruction > 50 %), sans état de choc clinique mais avec un retentissement cardiaque droit visualisé en échocardiographie (dilatation des cavités cardiaques droites). En fait, actuellement l'intérêt de ce traitement, dont on connaît le risque d'hémorragies graves, n'est pas démontré dans cette indication et il faut encore attendre les résultats d'études ultérieures [32]. Dans certains cas exceptionnels, on est amené à discuter une embolectomie chirurgicale qui permet une désobstruction vasculaire en urgence sous CEC. On lui reconnaît trois indications en cas d'EP grave avec état de choc : contre-indication aux thrombolytiques, traitement thrombolytique inefficace ou EP gravissime avec un état de choc sévère, ne permettant pas d'attendre le délai d'efficacité de la thrombolyse (2 à 3 h environ). Elle nécessite une équipe chirurgicale et anesthésique entraînée. La mortalité de l'embolectomie chirurgicale sous CEC est lourde, estimée à 40 %.

Patient porteur d'un cancer évolutif

La MTEV est une complication fréquente du cancer. Le traitement anticoagulant conventionnel (HNF ou HBPM et relais AVK) semble moins efficace sur ce terrain. En effet, le taux de récurrences de MTEV est trois fois plus élevé et les complications hémorragiques sont deux fois plus fréquentes chez les patients ayant une MTEV et un cancer que chez les patients indemnes

de néoplasie [39]. Deux études ont montré qu'un traitement par HBPM sans relais par AVK est plus efficace pour prévenir les récurrences de MTEV plutôt que le relais habituel chez les patients atteints de cancer sans augmentation du risque hémorragique [40]. Ces données suggèrent une supériorité des HBPM dans le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer, elles sont donc le traitement de référence recommandé par la dernière conférence de l'ACCP [32]. La durée doit être prolongée jusqu'à la rémission du cancer.

Interruption de la veine cave inférieure

Il s'agit de la mise en place par voie percutanée d'un filtre dans la veine cave inférieure dont le but est d'éviter les récurrences d'EP à partir d'une thrombose des membres inférieurs. Ses indications sont rares et ne se discutent qu'en cas de TVP des membres inférieurs associée : échec d'un traitement anticoagulant bien conduit, contre-indication au traitement anticoagulant [32]. L'arrivée des filtres temporaires (qui peuvent être retirés plusieurs semaines après leur mise en place) ne doit pas faire élargir leurs indications sans étude préalable.

Durée du traitement anticoagulant

La durée du traitement anticoagulant reste encore débattue. Il s'agit toujours d'un choix entre le risque de récurrence de MTEV à l'arrêt du traitement anticoagulant et le risque hémorragique sous traitement anticoagulant (risque d'hémorragie grave estimé entre 2,4 et 5 %/an) [2]. De nombreuses études ont tenté de mieux préciser les facteurs prédictifs de récurrence et d'évaluer dans des essais randomisés la durée optimale d'anticoagulation [41-43].

En cas de facteur favorisant persistant, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que ce facteur persiste (exemple : cancer évolutif).

En cas de récurrence de MTEV, le risque de récurrence est probablement élevé à l'arrêt du traitement anticoagulant et justifie sa poursuite « au long cours » [32, 44].

En dehors de ces deux situations, le principal facteur de risque de récurrence est le caractère « spontané » ou « idiopathique » de l'épisode de thrombose (environ 3 %/an de récurrence en cas de thrombose provoquée [par exemple postopératoire] versus près de 10 %/an en cas de thrombose spontanée ou « idiopathique ») [41, 43]. La notion d'une thrombophilie héréditaire ne vient qu'au second plan et sa place exacte dans la discussion de la durée du traitement est encore controversée [45].

Quoi qu'il en soit, il est recommandé une durée de traitement d'au moins 3 mois en cas de premier épisode de MTEV provoqué et de 6 mois si cet épisode est spontané.

La prolongation de la durée de traitement après cette période ne fait que « différer » la date de la récurrence [42].

En pratique, l'interprétation des essais cliniques est complexe et il est difficile de dégager un consensus clair. La durée du traitement anticoagulant tend à être de plus en plus individualisée en fonction des facteurs de risque de récurrence et d'hémorragie pour un malade donné. Les recommandations de la dernière conférence de l'ACCP sont résumées dans le **Tableau 5** [32]. Des études visant à sélectionner les patients les plus à risque de récurrence après l'arrêt du traitement sont en cours ; la présence d'un taux de D-dimères élevé 1 mois après l'arrêt du traitement anticoagulant semble un élément intéressant [46].

■ Conclusion

L'EP est une maladie fréquente, qui reste parfois difficile à diagnostiquer. Il est important de suivre les recommandations de prise en charge de cette pathologie afin de minimiser sa morbidité.

Tableau 5.

Recommandations internationales sur la durée du traitement anticoagulant de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (d'après [32]).

3 mois	Premier épisode de MTEV secondaire à un facteur de risque transitoire (chirurgie, traumatismes, immobilisation, traitements hormonaux...)
6 à 12 mois	Premier épisode de MTEV idiopathique Premier épisode de MTEV avec un déficit documenté en antithrombine, protéine C, protéine S, ou facteur V Leiden ou mutation 20210 du facteur II, hyperhomocystémiémie
1 an ou plus	Patients atteints de MTEV et d'un cancer (traitement anticoagulant poursuivi jusqu'à la rémission complète) Premier épisode de MTEV associé à des anticorps anti-phospholipides Premier épisode de MTEV associé à des anomalies complexes de la coagulation (par exemple, mutations hétérozygotes du V et du II) Récidive de MTEV (traitement poursuivi à vie)



Références

- [1] Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;**1**:1309-12.
- [2] Landefeld C, Beyth R. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993;**95**:315-28.
- [3] Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;**100**:598-603 [see comments].
- [4] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;**83**:416-20.
- [5] Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;**144**:165-71.
- [6] Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;**161**:92-7.
- [7] Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:1-4.
- [8] Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy PM, Gourdiér AL, Cornuz J, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002;**113**:269-75.
- [9] Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;**360**:1914-20.
- [10] Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Semin Hematol* 1997;**34**:171-87.
- [11] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;**353**:1167-73.
- [12] Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;**86**:395-403.
- [13] Perrier A, Desmarais S, Goehring C, de Moerloose P, Morabia A, Unger PF, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in out patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**156**(2Pt1):492-6.
- [14] British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;**58**:470-83.
- [15] Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;**140**:589-602.
- [16] Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;**164**:2483-7.
- [17] Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;**156**:531-6.
- [18] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;**353**:190-5.
- [19] Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiér AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;**116**:291-9.
- [20] Turkstra F, Kuijter PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997;**126**:775-81.
- [21] The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA* 1990;**263**:2753-9.
- [22] Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;**185**:381-7.
- [23] Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;**135**:88-97.
- [24] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiér AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;**352**:1760-8.
- [25] Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;**132**:227-32.
- [26] Le Gal G, Righini M, Parent F, van Strijen M, Couturaud F. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;**4**:724-31.
- [27] Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, Lucidarme O, Beigelman C, Cluzel P, Mourey-Gérosa I, et al. Contrast-enhanced helical CT for pulmonary embolism detection: inter- and intraobserver agreement among radiologists with variable experience. *AJR Am J Roentgenol* 1999;**172**:107-12.
- [28] van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;**295**:172-9.
- [29] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;**354**:2317-27.
- [30] Perrier A, Bounameaux H. Accuracy or outcome in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;**354**:2383-5.
- [31] Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL, Grossman ZD. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001;**219**:498-502.
- [32] Büller H, Agnelli G, Hull R, Hyers T, Prins M, Raskob G. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. *Chest* 2004;**126**(suppl3):401S-428S.
- [33] Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;**119**:874-81.
- [34] Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;**140**:175-83.
- [35] Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban J-P, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;**337**:663-9.
- [36] Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;**134**:191-202.

- [37] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;**140**:867-73.
- [38] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;**349**:1695-702.
- [39] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;**100**:3484-8.
- [40] Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**:146-53.
- [41] Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;**332**:1661-5 [see comments].
- [42] Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;**345**:165-9.
- [43] Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;**103**:2453-60.
- [44] Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;**336**:393-8 [see comments].
- [45] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;**293**:2352-61.
- [46] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;**355**:1780-9.

F. Parent, Praticien hospitalier (florence.parent@abc.aphp.fr).

Service de pneumologie et réanimation respiratoire, hôpital Antoine Bécère, 157, rue de la porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Parent F. Démarches diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'embolie pulmonaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0635, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

DILATATIONS DES BRONCHES

G. BRINCHAULT, V. MOREL, C. MEUNIER, C. BELLEGUIC, P. DELAVAL

Les dilatations des bronches restent fréquentes, les mécanismes en cause mieux compris. Leur approche diagnostique a largement bénéficié des progrès de l'imagerie venant compléter une histoire et une présentation clinique souvent très évocatrice. Elles restent idiopathiques dans près de 50 % des cas même si les affections associées ou responsables sont aujourd'hui mieux appréhendées. Le traitement est actuellement bien codifié et repose pour l'essentiel sur la prise en charge des éléments du cercle vicieux décrit par Cole.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Bronchectasies ; Scanner ; Traitement

DÉFINITION

Les bronchectasies sont définies par une augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches. Leurs fonctions sont altérées dans des territoires plus ou moins étendus. Les mécanismes physiopathologiques intervenant dans la genèse de la maladie et sa pérennisation font intervenir des facteurs infectieux, mécaniques, environnementaux, toxiques ainsi que des facteurs liés à l'hôte.^{[1], [2]}

Cette maladie est fréquente, s'observe chez des patients de plus de 50 ans dans 75 % des cas et prédomine chez la femme. Elle est, à tort, confondue avec la bronchite chronique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les bronchectasies sont la conséquence de phénomènes essentiellement locaux : agression de la muqueuse bronchique, favorisant les infections et la colonisation bactérienne, réponse inflammatoire de l'hôte. Les dommages tissulaires en sont la conséquence, responsables d'une accumulation de sécrétions purulentes. Ces phénomènes constituent les principaux éléments du cercle vicieux de Cole, avec la pérennisation de l'inflammation locale et le développement des dilatations des bronches.^[3] La charge bactérienne permet le relargage in situ de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires. Ceux-ci libèrent des protéases (dont l'élastase neutrophile) qui ont un rôle délétère sur la muqueuse bronchique et contribuent à l'entretien de l'inflammation et de l'hypersécrétion bronchique.

L'altération de la clairance mucociliaire, constitutionnelle ou secondaire, retrouvée au cours des bronchectasies, est aggravée au moment des poussées infectieuses par les toxines bactériennes et par les protéases relarguées par les polynucléaires neutrophiles. Différents facteurs contribuent à la pérennisation de ces phénomènes : l'hypersécrétion de mucus, les lésions épithéliales avec altération des battements ciliaires, l'abrasion de l'épithélium cilié... Ces perturbations mucociliaires expliquent l'encombrement et l'obstruction au niveau des voies aériennes périphériques.

CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE

● Aspects macroscopiques

Les bronches atteintes sont comprises entre le quatrième ordre et le huitième ordre de division et appartiennent préférentiellement aux lobes inférieurs. Quand

elles sont bilatérales, elles prédominent souvent à gauche. Elles sont macroscopiquement tortueuses et ramollies. Le poumon de voisinage peut être fibreux. En aval, les bronchioles sont obstruées.

Trois présentations sont visibles, de gravité croissante :^[4]

- les *bronchectasies cylindriques (ou fusiformes)* se repèrent par la dilatation régulière des lumières bronchiques, en amont d'un bouchon muqueux brutalement obstructif. En distalité, le nombre de bronchioles est à peine réduit ;
- les *bronchectasies variqueuses (ou moniliformes)* se caractérisent par la succession de dilatations irrégulières des lumières bronchiques et de sténoses incomplètes. L'obstruction est plus distale. Le nombre de bronchioles est significativement réduit ;
- les *dilatations sacciformes ou kystiques* qui touchent la partie proximale de l'arbre bronchique. Les bronches augmentent progressivement de diamètre et se terminent en cul-de-sac au niveau des bronches de quatrième et cinquième génération. Au-delà, il y a obstruction, destruction ou absence de ramification bronchique et bronchiolaire.

● Aspects microscopiques

L'atteinte inflammatoire touche la paroi bronchique. La destruction de tous ses constituants (tissu élastique, cartilage, muscle lisse) est maximale dans les bronchectasies variqueuses. La cicatrisation laisse en place du tissu fibreux. La muqueuse peut être ulcérée (par contiguïté). Une hypervascularisation systémique est constamment observée à l'origine d'hémoptysies fréquentes. C'est le jeu des anastomoses artérielles bronchiques et pulmonaires qui rend l'hémoptysie potentiellement grave.

ÉTIOLOGIES ET FACTEURS PRÉDISPOSANTS

La dilatation des bronches n'est jamais congénitale. Les formes diffuses s'expriment sur des terrains prédisposants : mucoviscidose, déficit immunitaire humoral ou cellulaire, dyskinésies ciliaires primitives.^{[1], [2]} Des infections bronchopulmonaires sévères de l'enfance, une coqueluche ou une infection virale (virus respiratoire syncytial [VRS]) sont incriminées bien qu'il soit toujours difficile d'en faire la preuve rétrospectivement. Les formes localisées sont plutôt liées à une compression ou à une obstruction bronchique.

● Facteurs infectieux

Des antécédents d'infection respiratoire sévère (coqueluche, infection virale...) sont retrouvés dans plus de 50 % des cas. La diminution de la prévalence de la dilatation des bronches avec l'antibiothérapie et les vaccinations constitue un argument supplémentaire pour leur responsabilité présumée.

Divers mécanismes sont imputés dans la tuberculose : compression bronchique par une adénopathie, destruction parenchymateuse ou traction par les tissus cicatriciels.

La rougeole, les infections à *Mycoplasma pneumoniae*, à VRS ou à adénovirus et plus récemment l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont incriminées. Au cours de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), les bronchectasies sont classiquement proximales liées à la coexistence d'obstructions bronchiques (bouchons muqueux constitués de feutrage mycélien et de polynucléaires) et de réactions allergiques contre les antigènes aspergillaires. Le diagnostic d'ABPA est évoqué devant la triade asthme, bronchectasies proximales et hyperéosinophilie.

● Facteurs mécaniques

L'inhalation d'un corps étranger, une compression bronchique d'origine ganglionnaire, une tumeur bronchique ou un traumatisme peuvent favoriser le développement de bronchectasies localisées. Le traitement chirurgical doit être discuté dans certaines circonstances.

● Facteurs associés

Le reflux gastro-œsophagien et l'inhalation de produits toxiques variés sont incriminés. Les observations consécutives à l'injection intraveineuse d'héroïne sont plus exceptionnelles et ont la particularité de se constituer en quelques semaines.

● Facteurs liés à l'hôte

Pathologies malformatives et génétiques

Elles sont rares.

- Le *syndrome de Williams-Campbell* s'exprime par une déficience cartilagineuse. Ce syndrome, décrit pour la première fois en 1960, est une cause rare de dilatations des bronches, liée à une absence, une réduction ou une altération du cartilage des bronches. Des formes familiales ont été décrites.

- Le *syndrome de Mounier-Kühn* associe une dilatation de la trachée et des bronches principales, et une polyposé nasosinusienne. Il apparaît relativement tardivement. Des ectasies trachéobronchiques s'observent en endoscopie et en tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR).

- L'existence d'un *déficit immunitaire*, congénital ou acquis, favorise le développement de bronchectasies. Si les déficits de l'immunité cellulaire peuvent être en cause, les déficits de l'immunité humorale sont les plus fréquents. Il peut s'agir d'une hypo- ou pan-hypo-gammaglobulinémie, d'un déficit touchant une classe d'immunoglobulines (IgA, IgG, IgM), ou une sous-classe d'immunoglobulines.^[5] Ils peuvent justifier un traitement substitutif. Dans le syndrome de Good qui associe thymome et déficit de l'immunité humorale, des dilatations des bronches sont notées au décours d'infections pulmonaires à répétition.

- Des *anomalies de la fonction ciliaire* peuvent favoriser l'apparition de dilatation des bronches : les dyskinésies ciliaires primitives constituent un groupe hétérogène de maladies associant des infections récurrentes des voies aériennes supérieures ou inférieures avec des bronchectasies, une stérilité masculine et des anomalies de la structure ciliaire en microscopie électronique. Un situs inversus peut être associé (syndrome de Kartagener). On en rapproche le syndrome de Young qui associe une azoospermie obstructive, des infections bronchiques avec bronchectasies et une diminution de la clairance mucociliaire. Plus que des anomalies ciliaires, des anomalies de sécrétion de mucus expliqueraient les signes cliniques au cours de ce syndrome qui pourrait être lié à une intoxication mercurielle.

- Au cours du *syndrome de Marfan*, la présence de bronchectasies est décrite.

- La *mucoviscidose* constitue une étiologie avérée des dilatations des bronches. Elle se rencontre de plus en plus souvent chez des adultes compte tenu de l'amélioration de l'espérance de vie des patients atteints. Elle est de révélation plus tardive dans les formes d'expression incomplète, justifiant la recherche d'une mutation du gène CFTR devant un test à la sueur positif ou douteux chez l'adulte.

- Le *déficit en alpha-1-antitrypsine* est surtout responsable d'un emphysème pan-acinaire mais figure aussi parmi les étiologies possibles de bronchectasies. Le lien de causalité n'est alors pas formellement établi.^[6]

Maladies systémiques^[1, 2, 7]

L'existence de bronchectasies dans ce cadre est de connaissance récente grâce à la réalisation aisée de la TDM-HR.

- La *polyarthrite rhumatoïde (PR)* est l'exemple le plus démonstratif.^[8] Une nette prédominance féminine est observée. La suppuration bronchique précède

souvent l'apparition des manifestations cliniques de la PR. Plusieurs facteurs sont évoqués : infectieux, suggérant des analogies antigéniques entre les tissus synoviaux et certaines membranes bactériennes, immunologiques ou génétiques. Les séries autopsiques estiment la fréquence des bronchectasies au cours de la PR entre 5,2 et 11,9 %, mais une étude en TDM-HR portant sur 84 patients^[9] retrouve des anomalies bronchiques dans 30 % des cas.

- Au cours du *lupus érythémateux disséminé*, les mêmes anomalies sont observées (20 % des cas). Il s'agit d'anomalies radiologiques en général sans syndrome suppuratif bronchique associé.

- D'autres *affections*, plus rares, comportent quasi constamment des bronchectasies : granulomatoses bronchocentrique, syndrome de Buckley, ou syndrome hyper-IgE, qui associe des infections répétées, une dermatite chronique eczématiforme, un syndrome dysmorphique inconstant. Des bronchectasies peuvent aussi s'observer dans le syndrome de Sjögren et des colites inflammatoires. Dans la rectocolite hémorragique, les bronchectasies apparaissent dans les formes sévères, parfois au cours de poussées de rectocolite. Les stéroïdes influent sur le volume de l'expectoration.

Les bronchectasies sont décrites dans les vascularites systémiques ou cutanées, la thyroïdite d'Hashimoto, l'anémie pernicieuse ou la cirrhose biliaire primitive.

Les bronchectasies par traction observées lors des fibroses pulmonaires sont directement liées aux modifications des propriétés mécaniques du parenchyme pulmonaire. De ce fait, leur topographie et leur substrat histologique sont différents.

AGENTS PATHOGÈNES

Les enquêtes microbiologiques reposent sur l'examen bactériologique des expectorations.

Les germes les plus fréquents sont par ordre décroissant *Haemophilus influenzae* (HI), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus* (SA) et *Streptococcus pneumoniae* (SP). Ces bactéries cohabitent avec l'hôte au point de réaliser une véritable colonisation, en particulier pour HI et PA. Elles s'adaptent aux conditions locales en acquérant de nouvelles propriétés, comme PA qui peut se recouvrir d'une substance polysaccharidique (acide alginique) le protégeant des moyens de défense mis en jeu par l'hôte : ce sont les souches mucoïdes.

D'autres agents infectieux sont pathogènes : *Mycobacterium tuberculosis* et les mycobactéries atypiques. L'infection à *Mycobacterium avium intracellulare* doit être suspectée devant l'association de bronchectasies et de nodules multiples au sein du même lobe. Il est difficile d'évaluer la fréquence des germes anaérobies.

CLINIQUE

- L'*expectoration* est habituellement ancienne et quotidienne. Cette bronchorrhée est variable quantitativement et qualitativement. Elle peut manquer. Son importance va de la simple toux chronique ramenant une expectoration semblable à celle de la bronchite chronique jusqu'à la bronchorrhée abondante de plusieurs centaines de millilitres par jour. Lorsqu'elles sont abondantes, les expectorations sédimentent en plusieurs couches : spumeuse supérieure, muqueuse intermédiaire et purulente inférieure avec des débris. L'interrogatoire permet parfois de rapporter le début de cette bronchorrhée à l'enfance ou l'adolescence. Mais l'anamnèse peut rester pauvre, surtout si le développement de la maladie est insidieux.

- Les *hémoptysies* sont fréquentes et signalées par 50 à 70 % des patients. Elles vont du simple crachat strié de sang dû à l'érosion de la muqueuse bronchique inflammatoire, surtout à l'occasion de poussées de surinfection, aux hémoptysies massives liées à une rupture d'artère bronchique. Elles peuvent constituer le premier symptôme de la maladie dans les formes dites « sèches ».

- La *dyspnée* est variable. Elle dépend de l'étendue des lésions et du degré d'encombrement. Elle peut se manifester uniquement à l'effort dans les formes localisées, ou traduire une insuffisance respiratoire chronique grave dans les formes étendues.

- Les *signes généraux* sont étonnamment absents, même chez des patients présentant une suppuration importante. L'altération de l'état général s'observe quand la dilatation des bronches parvient au stade d'insuffisance respiratoire chronique grave ou se complique d'une infection sévère locale ou générale.

– Les *signes cliniques* ne sont pas spécifiques. Les râles bronchiques persistants sont le plus souvent retrouvés, classiquement inspiratoires, mais parfois aussi présents en expiration (alors associés à des sibilants). Les « craquements » sont caractéristiques. Leur topographie et leur importance traduit l'étendue des lésions bronchiques. Des foyers de râles crépitants peuvent être la traduction d'une extension alvéolaire de l'infection. L'hippocratisme digital est observé plus volontiers dans les formes étendues et anciennes. Les signes d'insuffisance cardiaque droite sont le témoignage d'une insuffisance respiratoire évoluée. Des infections parenchymateuses récidivantes dans un même territoire peuvent s'expliquer par une dilatation des bronches localisée. Une sinusite chronique peut s'y associer.

L'examen recherche des arguments extrapulmonaires pour une maladie générale.

EXAMENS PARACLINIQUES

Si le diagnostic de dilatation des bronches est évoqué sur les données anamnestiques et cliniques, l'imagerie confirme le diagnostic en précisant la morphologie, l'étendue, la gravité et le retentissement des bronchectasies.

● Explorations radiologiques

Radiographie thoracique [10]

La radiographie thoracique est habituellement anormale. Elle ne détecte pas les petites bronchectasies et les bronchiolectasies. [10] Sont recherchées des anomalies directes et indirectes.

■ Signes directs

– Les bronchectasies cylindriques s'expriment par des opacités tubulées matérialisant la paroi bronchique épaissie comprise entre la clarté de la lumière bronchique élargie et le poumon aéré de voisinage. Leur présentation varie selon l'orientation des bronches.

– Les opacités tubulées correspondent à des bronches pleines dont le contenu ne s'évacue pas. L'impaction mucoïde et la bronchocèle en sont la traduction. L'impaction mucoïde est un bouchon muqueux bronchectasiant qui siège avec prédilection au sein des bronches segmentaires des lobes supérieurs, plus rarement des lobes moyen et inférieurs. Typiquement, elle réalise une opacité tubulée à bords nets, proximale, parahilaire, orientée selon l'axe des bronches, linéaire, en V ou en Y dont la pointe est tournée vers le hile. La bronchocèle correspond à une bronchectasie mal drainée dans la lumière de laquelle s'accumulent des sécrétions en rétention. Les aspects radiologiques sont identiques dans un cas comme dans l'autre. Seule la répartition change, lobaire moins proximale.

– Les bronchectasies moniliformes ou variqueuses juxtaposées les unes contre les autres et vues en coupe peuvent réaliser un aspect en « pseudorayon de miel ».

– Les bronchectasies sacciformes ou kystiques réalisent un aspect multicavitaire, de topographie lobaire, plutôt de siège inférieur. Des niveaux liquidiens témoignent d'un drainage imparfait (Fig. 1).

■ Signes indirects

– En aval des obstructions bronchiques, le collapsus est d'importance variable touchant un ou plusieurs lobes. Le lobe moyen est préférentiellement atteint du fait de la proximité de très nombreux éléments ganglionnaires qui peuvent provoquer une compression extrinsèque de la bronche lobaire moyenne.

Bronchographie

La bronchographie n'est plus réalisée car elle est supplantée par la TDM-HR.

Tomodensitométrie thoracique [11, 12]

La TDM-HR a transformé l'approche diagnostique des bronchectasies.

Le diagnostic peut être retenu devant :

- l'absence de réduction progressive de calibre des bronches au fur et à mesure que l'on s'éloigne des hiles. Ce signe est probablement le plus fiable ; [11]
- le diamètre intrabronchique supérieur à celui de l'artère associée ;
- les bronches visualisées au niveau du tiers externe du parenchyme pulmonaire.

Les bronchectasies cylindriques sont caractérisées par des bronches dilatées à bords épais s'étendant vers la périphérie (Fig. 2). Elles ont un aspect en rails



Figure 1 Radiographie thoracique de face : dilatation des bronches de type kystique.



Figure 2 Examen tomodensitométrique thoracique : dilatation des bronches de type cylindrique aboutissant à des dilatations des bronches de type kystique bien drainées.

quand elles sont parallèles ou presque à la coupe scanner. La coupe transverse donne un aspect en « bague à chaton », avec une bronche élargie, à bords épais contenant de l'air, accompagnée d'une opacité ronde plus petite, l'artère pulmonaire accolée (Fig. 3). Les bronchectasies variqueuses ont le même aspect, mais avec des contours irréguliers (Fig. 4). Les bronchectasies kystiques se présentent sous forme de véritables grappes de kystes lorsque plusieurs bronches sont vues en coupe transversale ou bien comme un chapelet d'images kystiques lorsqu'une seule bronche est visualisée longitudinalement (Fig. 5).

L'examen TDM-HR permet, en un temps, de porter le diagnostic de bronchectasies, de préciser leur type anatomique, leur extension, voire d'éventuelles complications. En outre, il peut parfois retrouver les signes d'une affection causale.

● Endoscopie trachéobronchique

Elle précise la provenance de la bronchorrhée et recherche une cause locale. Elle localise le segment bronchique vecteur d'une hémoptysie. Elle précède alors le geste radiologique vasculaire interventionnel ou la chirurgie quand elle est grave. Elle permet aussi la réalisation de prélèvements protégés, à visée bactériologique.

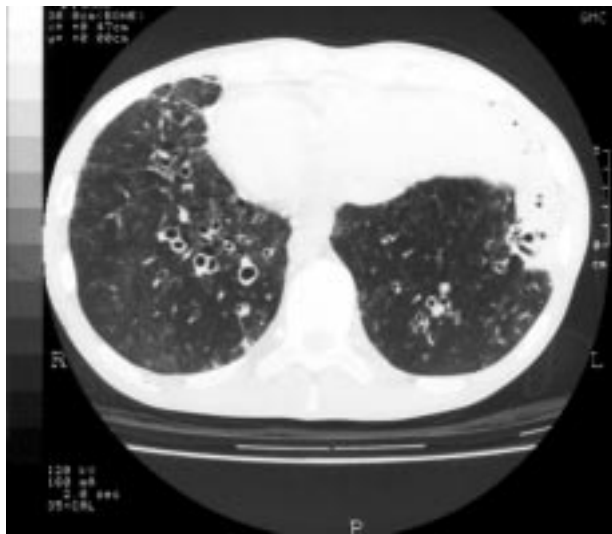


Figure 3 Examen tomodensitométrique thoracique : dilatation des bronches de type cylindrique : aspect en « bague à chaton ». Noter le collapsus segmentaire basal gauche associé.

● **Examen cyto bactériologique des expectorations**

Cet examen permet de suivre la colonisation bactérienne et est utile en cas de surinfection bronchique, surtout après l’échec d’une antibiothérapie. La colonisation à PA marquerait un tournant évolutif de la maladie.^[13, 14] Elle est associée d’une part à une qualité de vie moins bonne que celle des patients colonisés à d’autres germes et d’autre part à une maladie plus étendue.

● **Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)**

Elle doit être réalisée en état stable, en dehors des poussées infectieuses. Les patients porteurs de bronchectasies ne présentent pas de profil fonctionnel particulier. Les anomalies observées reflètent l’extension des lésions, leur gravité et les éventuelles maladies respiratoires associées. Un syndrome obstructif est observé chez la plupart des patients étudiés. La réversibilité partielle de cette obstruction bronchique est rapportée, de même que l’existence d’une hyperréactivité dans 25 % des cas.^[15] L’association à un syndrome restrictif est fréquente, due en général à la présence de territoires atelectasiés ou non ventilés du fait de sécrétions obstructives. Ces anomalies expliquent, au moins en partie, les altérations gazométriques observées à un stade évolué de la maladie. Les phases d’exacerbations ne modifient pas de façon significative les paramètres fonctionnels respiratoires contrairement à la mucoviscidose. La distance parcourue et les variations de saturation du sang artériel en oxygène (SaO₂) au cours d’un test de marche sur 6 minutes apprécient probablement mieux le retentissement de cette affection.

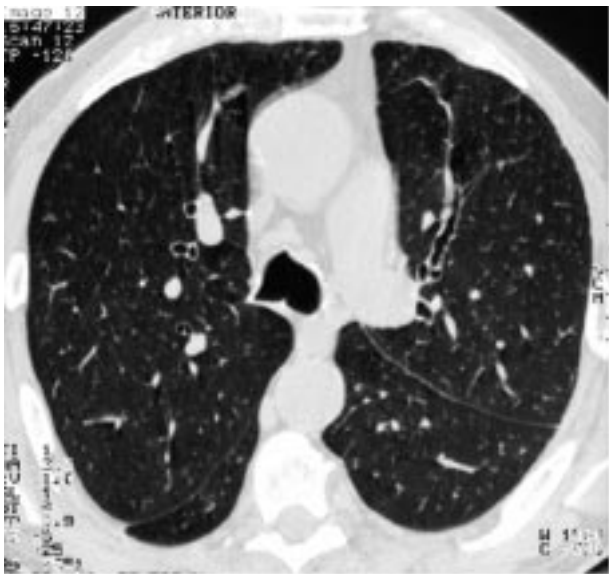


Figure 4 Examen tomodensitométrique thoracique : dilatation des bronches de type variqueux ou moniliforme.

● **Scintigraphie pulmonaire de ventilation et/ou de perfusion**

Il s’agit d’un examen diagnostique élégant, surtout chez l’enfant, car l’absence d’amputation du lit vasculaire isotopique exclut l’existence de bronchectasies. Cependant, il ne dispense pas de la réalisation d’un examen TDM-HR. Chez l’adulte, il fournit des informations indispensables pour évaluer l’opportunité d’un geste d’exérèse chirurgicale en quantifiant la ventilation et la perfusion de chaque lobe.

● **Autres examens complémentaires**

La recherche d’un foyer infectieux (dentaire ou otorhinolaryngologique [ORL]) et d’un retentissement cardiaque est nécessaire.

COMPLICATIONS

L’évolution et le pronostic sont essentiellement fonction de l’étendue des lésions et du terrain.

Les formes localisées sont le plus souvent marquées par une évolution simple. Les surinfections sont rares et bien tolérées. Le drainage bronchique bien compris permet de limiter le retentissement de cette affection sur la vie quotidienne.

Les formes graves sont le reflet de complications ou de formes étendues et évoluées.

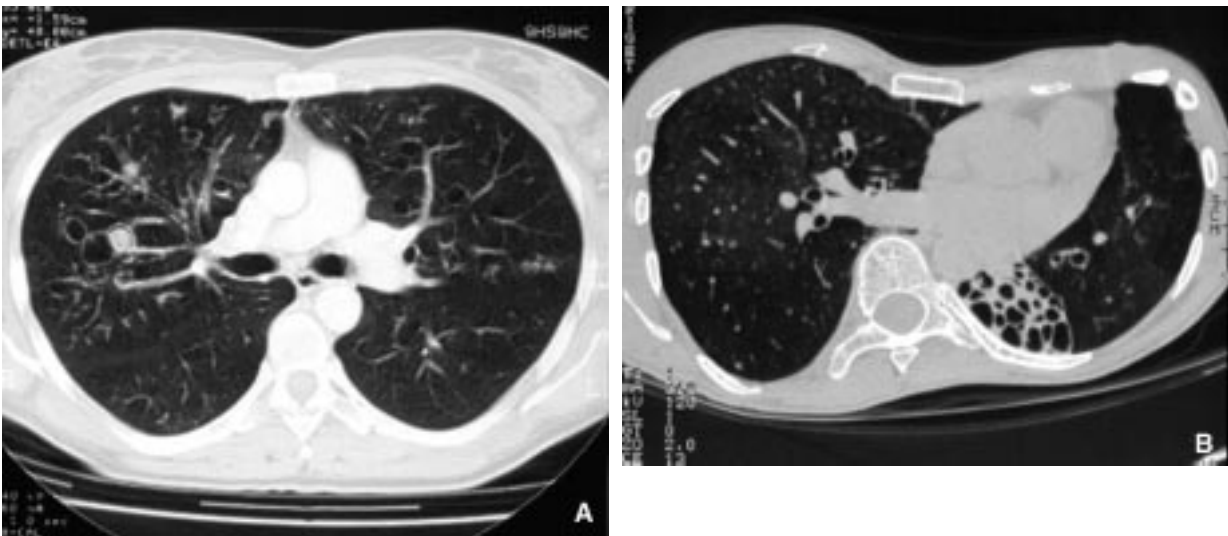


Figure 5 A, B. Examen tomodensitométrique thoracique : deux présentations différentes de dilatation des bronches de type kystique.

– Les complications infectieuses sont les plus fréquentes : colonisation bactérienne, épisodes de surinfection bronchique, infection pulmonaire (abcédée ou non) ou pleurale. Les localisations septiques à distance (abcès du cerveau) sont devenues exceptionnelles. La colonisation bronchique par PA survient tardivement.^[13, 14]

– Les complications hémorragiques, parfois révélatrices, peuvent survenir sans raison apparente mais sont volontiers contemporaines d'une surinfection et alors volontiers récidivantes. Lors d'hémoptyses graves, une embolisation artérielle et/ou un geste chirurgical peuvent être nécessaires.

– L'insuffisance respiratoire est le témoignage de bronchectasies étendues, évoluant depuis de nombreuses années. Elle ne présente pas de particularité par rapport aux autres insuffisances respiratoires chroniques type bronchopneumopathie chronique obstructive.

– L'amylose, favorisée par la suppuration chronique, est devenue exceptionnelle.

TRAITEMENT

Le traitement repose d'emblée sur la suppression de tout irritant bronchique, en particulier du tabac, la prise en charge des foyers infectieux (dentaires et ORL), la prévention des infections respiratoires (vaccination antigrippale et antipneumococcique), et l'exclusion des antitussifs, somnifères et sédatifs dans les formes évoluées.

Il s'appuie ensuite sur les grands axes du cercle vicieux de Cole :

- permettre un meilleur drainage des sécrétions ;
- contrôler la colonisation et l'infection bactérienne ;
- réduire l'inflammation bronchique ;
- gérer les complications non infectieuses et l'insuffisance respiratoire.

● Permettre un meilleur drainage des sécrétions

Le drainage bronchique est prioritaire. Le drainage de posture et l'expectoration dirigée permettent d'assurer un drainage bronchique efficace en évitant les quintes de toux asthénisantes, en limitant les complications infectieuses et en retardant l'évolution vers l'insuffisance respiratoire. Le drainage bronchique ne se conçoit que régulier, quotidien, voire pluriquotidien, au mieux assisté par un kinésithérapeute compétent.

Les fluidifiants bronchiques sont indiqués devant des sécrétions purulentes si une bonne hydratation est insuffisante. En ce qui concerne la désoxyribonucléase, l'étude de O'Donnell^[16] publiée en double aveugle contre placebo, multicentrique, a impliqué 349 patients porteurs de dilatations des bronches idiopathiques, stables, traités pendant 24 semaines. Sous ce traitement les critères de jugement principaux (épisodes d'exacerbation, dégradation du volume expiratoire maximal-seconde : VEMS) et secondaires (hospitalisation, cures d'antibiotiques, déclin de la capacité vitale) se sont aggravés. Ceci contraste avec les résultats obtenus dans la mucoviscidose.

Les bronchodilatateurs se justifient devant la forte prévalence de l'hyperréactivité bronchique et de l'asthme rapportée. Le recours aux bêta-2-mimétiques, d'action rapide ou prolongée, per os ou par inhalation, et/ou aux anticholinergiques doit être testé.

● Contrôler l'infection bactérienne

L'antibiothérapie préventive au long cours a été proposée par certains. Elle s'appuie sur des études anciennes. Une antibiothérapie prolongée, outre son coût, fait courir le risque d'une sélection de germes, du développement de résistances et d'effets secondaires. Elle n'est pas indiquée actuellement.

L'antibiothérapie ne doit être instaurée qu'en cas de fièvre, de complications infectieuses, pulmonaires ou pleurales, ou devant les aggravations avérées de la dyspnée, du volume et de la purulence des expectorations (témoignage d'une surinfection bactérienne récente). L'examen cytot bactériologique de l'expectoration, réalisé dans des conditions rigoureuses et incluant impérativement une culture quantitative, permet de guider le choix de l'antibiothérapie. Il est indiqué devant une surinfection persistante, récidivante ou sévère. Il met classiquement en évidence des bactéries du genre HI, PA et SA.^[17] La durée minimale de traitement est de 10 à 14 jours. La voie d'administration peut être orale, en augmentant la posologie en cas d'utilisation d'une bêta lactamine (dont la diffusion bronchique est limitée). Les fluoroquinolones peuvent avoir une place importante du fait de leurs propriétés pharmacocinétiques et de leur spectre.

Une infection à PA conduit à une bithérapie (association de bêta lactamines et d'aminosides ou quinolones) visant à limiter l'émergence de souches résistantes. Les posologies usuelles sont alors recommandées lors des phases d'exacerbation. Des cures séquentielles d'antibiotiques ont été proposées par certains auteurs en cas de colonisation à PA à l'image de ce qui est proposé dans la mucoviscidose. Certaines équipes recommandent l'administration d'aérosols d'antibiotiques. L'étude Tobi^[18] a montré son efficacité en termes bactériologiques (concentration des germes) mais sans modifier la fonction respiratoire. Une autre étude (avec l'association ceftazidime-tobramycine),^[19] réalisée sur 1 an, a montré un impact positif uniquement sur le nombre d'admissions à l'hôpital et le nombre de jours hospitalisés, sans variation des paramètres fonctionnels respiratoires. Il reste à valider les indicateurs d'efficacité de ces stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des bronchectasies.

● Réduire l'inflammation bronchique

Les corticostéroïdes ont un intérêt théorique. Ils permettent de réduire les sécrétions des glandes bronchiques et le recrutement de cellules inflammatoires, de contrôler l'hyperplasie des cellules sécrétoires et de limiter l'inflammation. Ils agissent également sur l'hyperréactivité bronchique. Elborn, en 1992,^[20] montre que les corticoïdes inhalés réduisent le poids de l'expectoration par 24 heures, améliorent le débit expiratoire de pointe et le VEMS, et réduisent le score de toux. Tsang, en 1998,^[21] montre que les corticoïdes inhalés réduisent la concentration des leucocytes et de l'interleukine (IL) 1 β , IL8, leucotriène B₄ dans les expectorations, alors que les paramètres spirométriques restent inchangés.

L'effet anti-inflammatoire des macrolides à faible dose a fait la preuve de son efficacité dans les pan-bronchiolites. Tsang, en 1999,^[22] démontre sur un faible nombre de patients une amélioration significative du VEMS et de la capacité vitale ainsi qu'une réduction du volume d'expectoration après 8 semaines de traitement. Celui-ci n'a eu aucun effet sur la concentration des germes pathogènes, des polynucléaires neutrophiles, d'IL ou de *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Ces données sont préliminaires et n'autorisent aucune recommandation actuellement. C'est la seule étude sur les bronchectasies.

● Traiter les complications non infectieuses

– La chirurgie des bronchectasies est possible. La série d'Agasthian,^[23] portant sur 130 patients opérés en raison de l'échec du traitement médical, d'hémoptyses, d'un abcès pulmonaire ou d'une masse restée sans diagnostic, fait état d'une mortalité et d'une morbidité périopératoires respectivement de 2,2 % et 24,6 %. Plus de 59 % des patients deviennent durablement asymptomatiques (recul de 1 à 16 ans), 29 % se trouvent améliorés. Pour 12 % des patients, la chirurgie ne modifie pas leur état. Le traitement chirurgical est proposé dans les formes localisées, mal tolérées ou compliquées.

– Le contrôle des hémoptyses n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique dans les bronchectasies. Les solutions vasoconstrictives (exemple : terlipressine) sont couramment utilisées et ont démontré en pratique leur utilité mais n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. L'embolisation des artères bronchiques se justifie devant une hémoptysie grave. Cette technique n'évite pas les récides à long terme mais a l'avantage d'être immédiatement efficace et de pouvoir être renouvelée. Elle n'est pas exempte de complications.^[24]

– L'aspect nutritionnel de cette affection n'a fait l'objet d'aucune étude alors même que la déperdition protidique est conséquente.

● Gérer l'insuffisance respiratoire

Les résultats de la ventilation nasale intermittente (VNI) dans la dilatation des bronches ont été rapportés.^[25] Cette aide ventilatoire a permis la stabilisation des paramètres gazométriques artériels et la réduction du nombre de jours d'hospitalisation. Dans l'étude de Gacouin,^[25] la mise en route de la VNI permet de ramener les paramètres gazométriques artériels au niveau qui prévalait avant la décompensation respiratoire, et ce durablement, sans pour autant normaliser les gaz du sang artériel.

CONCLUSION

Les dilatations des bronches peuvent être confondues avec d'autres causes de suppuration bronchique. Cette confusion peut être évitée par une analyse anamnétique et clinique correcte, et le recours à l'imagerie (TDM-HR). Le traitement repose sur le drainage bronchique régulier complété au besoin par le contrôle des infections bactériennes.

L'évolution vers l'insuffisance respiratoire est responsable d'une diminution de l'espérance de vie chez beaucoup d'entre eux.

G. Brinchault, V. Morel
Service de pneumologie, Hôpital de Pontchaillou, centre hospitalier universitaire de Rennes, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France.
C. Meunier
Service de radiologie, Hôpital de Pontchaillou, centre hospitalier universitaire de Rennes, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France.
C. Belleguic, P. Delaval
Adresse e-mail: philippe.delaval@chu-rennes.fr
Service de pneumologie, Hôpital de Pontchaillou, centre hospitalier universitaire de Rennes, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France.
Toute référence à cet article doit porter la mention : G. Brinchault, V. Morel, C. Meunier, C. Belleguic, P. Delaval. Dilatations des bronches.
Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Akos, 6-0795, 2003, 6 p

R É F É R É N C E S

[1] Barker AF. Medical Progress. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383-1393

[2] Delaval P, Belleguic C. Dilatations des bronches. Lemarie E ed. *La pneumologie fondée sur les preuves Orange : éditions Margaux*, 2002; 143-157

[3] Cole PJ. A new look at the pathogenesis and management of persistent bronchial sepsis: a “vicious circle” hypothesis and its logical therapeutic connotations. Davies RJ ed. *Strategies in the management of chronic bronchial sepsis Oxford: Medicine publishing Foundation*, 1984; 1-16

[4] Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 1950; 5: 233-247

[5] De Garcia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 650-655

[6] Shin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. A rare occurrence?. *Chest* 1993; 104: 1384-1386

[7] Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulten RA et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277-1284

[8] Léna H, Desrues B, Le Coz A, Belleguic C, Quinquenel ML, Kernec J et al. Dilatation des bronches et polyarthrite rhumatoïde, une association méconnue. *Rev Mal Respir* 1997; 14: 37-43

[9] Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193: 375-382

[10] Grenier P. Bronchopathies chroniques. Grenier P ed. *Imagerie thoracique de l'adulte Paris: Flammarion*, 1996; 433-461

[11] Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 107-128

[12] van der Bruggen-Bogaarts BA, van der Bruggen HM, van Waes PF, Lambers JW. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high resolution CT. *Chest* 1996; 109: 608-611

[13] Miskiel KA, Wells AU, Rubens WB, Cole PJ, Hansell DM. Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax* 1997; 52: 260-264

[14] Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy ML, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996; 9: 1601-1604

[15] Ip MS, So SY, Lam WK, Yam L, Liong E. High prevalence of asthma in patients with bronchiectasis in Hong Kong. *Eur Respir J* 1992; 5: 418-423

[16] O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB for the rhNase study group. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolised recombinant human Dnase I. *Chest* 1998; 113: 1329-1334

[17] Derrien C. Dilatation des bronches. Étude rétrospective sur 127 dossiers. 1996; [thèse médecine], Université Rennes 1

[18] Barker AL, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481-485

[19] Oriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med* 1999; 93: 476-480

[20] Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varghese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 1992; 86: 121-124

[21] Tsang KW, Ho PL, Lam WK, Ip MS, Chan KN, Ho CS et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 723-727

[22] Tsang KW, Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999; 13: 361-364

[23] Agasthian T, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC. Surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 976-978

[24] Mal H, Rullon I, Mellot F, Brugière O, Sleiman C, Menu Y et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest* 1999; 115: 996-1001

[25] Gacouin A, Desrues B, Lena H, Quinquenel ML, Dassonville J, Delaval P. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in sixteen consecutive patients with bronchiectasis: a retrospective study. *Eur Respir J* 1996; 9: 1246-1250

Épidémiologie du tabagisme.

Aide à l'arrêt du tabac

F. Lebargy, L.-A. Becquart, B. Picavet

Le tabagisme est une des principales causes de mortalité évitable. En France, selon le baromètre santé 2000, on recense parmi les hommes 32 % de fumeurs réguliers consommant plus d'une cigarette par jour, et 25 % parmi les femmes. Depuis 1991, la prévalence du tabagisme a diminué de près de 11 %, mais il existe actuellement une augmentation du tabagisme chez les femmes. La mortalité liée au tabac est responsable de 60 000 décès par an, principalement par cancer des voies aérodigestives supérieures et bronchiques, mais aussi par maladie cardiovasculaire et bronchopneumopathie chronique. La prise en charge du tabagisme est du ressort du médecin généraliste qui doit délivrer au fumeur un conseil minimal lors de ses consultations. Une aide à l'arrêt du tabac doit être envisagée chez les sujets motivés. Le bilan clinique initial doit évaluer le degré de dépendance au tabac et les morbidités associées, telles qu'un syndrome dépressif associé, une consommation de substances addictives associées (alcool, cannabis). Le traitement pharmacologique s'appuie sur les substituts nicotiniques dont la posologie est adaptée selon le degré de dépendance et/ou la survenue d'un syndrome de manque, ou sur le bupropion. Le choix entre ces différents traitements dépend des expériences antérieures, du souhait des patients, de la tolérance et des contre-indications éventuelles. Les meilleurs taux de succès sont obtenus en associant aux médicaments une prise en charge cognitivocomportementale qui aidera le patient à préparer et à gérer une éventuelle rechute.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Tabagisme ; Dépendance ; Addiction ; Sevrage ; Substituts nicotiniques ; Abstinence ; Conseil minimal

Plan

■ Épidémiologie du tabagisme	1
■ Consommation de tabac en France	2
Analyse globale des ventes	2
Évolution de la consommation depuis 1950	2
Étude analytique de la consommation actuelle	2
■ Consommation de tabac dans le monde	3
■ Morbidité et mortalité liées au tabagisme	3
Mortalité liée au tabac	3
Cancers	3
Maladies respiratoires	4
Maladies cardiovasculaires	4
Tabagisme passif	4
■ Impact de la lutte contre le tabagisme sur la consommation	4
Mesures législatives	4
Campagnes d'information grand public	4
Restriction de l'accès au tabac	4
Délitage des produits de substitution	5
■ Méthodes et résultats de l'aide à l'arrêt du tabac	5
Recueil des éléments cliniques utiles pour l'aide à l'arrêt du tabac	5
Traitements pharmacologiques	6
Modalités du suivi	10

■ Recommandations pratiques pour la prise en charge du tabagisme	11
Recensement des fumeurs en médecine générale	11
Conseil minimal	11
Interventions brèves	11
Interventions chez le fumeur non motivé pour l'arrêt	11
Réduction de consommation	11
■ Conclusion	11

■ Épidémiologie du tabagisme

La consommation de tabac peut être évaluée à partir de deux sources d'information : d'une part les sondages réalisés auprès d'échantillons représentatifs de la population et d'autre part les résultats des ventes du tabac fournies par les industriels. Les sondages ont été réalisés dès 1950 par la Seita et depuis 1974 par le Comité français d'éducation pour la santé (CFES), devenu récemment Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Ainsi, 16 enquêtes ont été réalisées depuis 1974, dont la dernière en 2000 portait sur 13 600 personnes. ^[1, 2]

Les chiffres de ventes de tabac sont accessibles à partir des données de la Seita, qui publie chaque année l'état du marché du tabac en France.

■ Consommation de tabac en France

Analyse globale des ventes (Fig. 1)

De 1950 à 1975, la vente de tabac a augmenté progressivement de 4,6 à 6,8 g de tabac par adulte et par jour (une cigarette industrielle correspond à 1 g de tabac). À partir de 1976, date d'application de la loi Veil, les ventes se sont stabilisées et depuis 1992 ont nettement reculé (-13 %) du fait de l'application de la loi Evin. Depuis 1997, cette diminution se poursuit plus lentement, les ventes étant estimées actuellement à 5,6 g par adulte et par jour. [3] Toutefois, l'analyse des ventes n'est pas le reflet exact de la consommation de tabac, car elle ne tient pas compte des produits achetés non consommés et surtout du développement du marché parallèle (contrebande), conséquence de l'augmentation des prix.

Les cigarettes représentent 90 % des ventes de tabac. Les cigarettes blondes avec filtres sont les produits majoritaires (Fig. 1), mais les ventes du tabac à rouler ont plus que doublé depuis 1991, parallèlement aux augmentations du coût du tabac. Les ventes de cigarillos ont augmenté de plus de 25 % depuis 1993 grâce aux efforts d'incitation des industriels.

Évolution de la consommation depuis 1950

Les résultats émanant des enquêtes de consommation doivent tenir compte de biais liés au caractère déclaratif de ces sondages. En effet, influencés par la pression sociale de plus en plus forte à l'encontre du tabagisme, certains fumeurs se déclarent non-fumeurs ou sous-estiment leur consommation. Malgré ces réserves, l'évolution de la consommation semble suivre assez fidèlement celle des ventes. Après une phase de croissance régulière entre 1950 et 1974, la consommation de tabac s'est stabilisée à partir de 1974, la prévalence du tabagisme, y compris du tabagisme occasionnel, oscillant autour de 40 %. À partir de 1992, une décroissance lente d'environ 1 % par an s'est amorcée lors de l'entrée en vigueur de la loi Evin. Toutefois, chez les fumeurs réguliers, la consommation moyenne reste élevée, atteignant 13,7 cigarettes par jour alors qu'elle n'était que de 11,7 cigarettes par jour en 1977. [1]

Étude analytique de la consommation actuelle [2]

Selon le « Baromètre santé 2000 », 34 % des personnes de 12 à 75 ans déclarent fumer, ne serait-ce qu'occasionnellement. Les hommes sont plus nombreux que les femmes (37,4 % versus 31,1 %). Le taux de fumeurs réguliers, définis par une consommation d'au moins une cigarette par jour, est de 31,9 % chez les hommes et de 26,1 % chez les femmes.

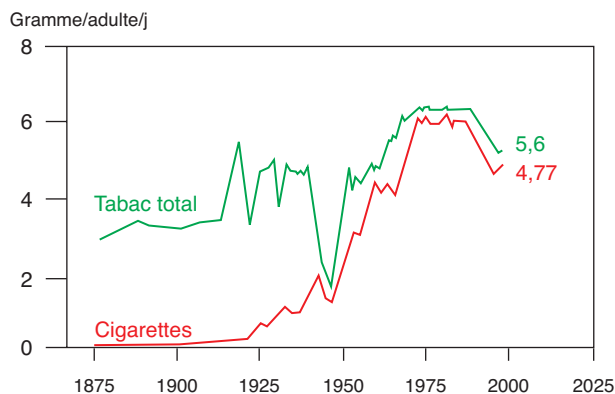


Figure 1. Évolution des ventes de tabac et de cigarettes par personne et par jour de 1875 à nos jours. Noter la progression depuis la période d'après-guerre à partir de laquelle la promotion de la cigarette industrielle a été effectuée.

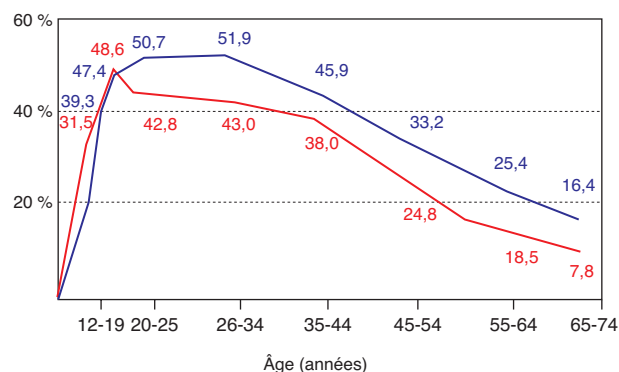


Figure 2. Pourcentages des fumeurs selon l'âge et le sexe (les hommes en trait bleu et les femmes en trait rouge).

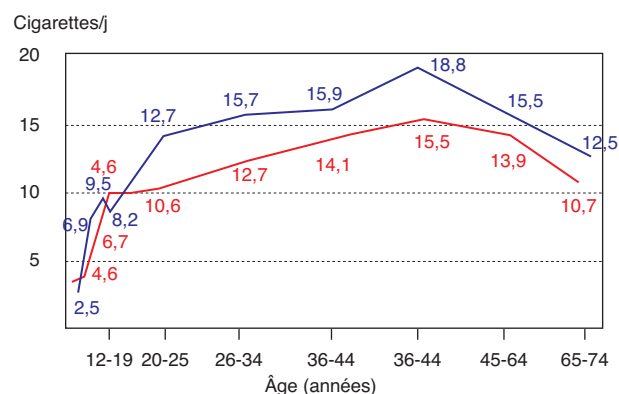


Figure 3. Nombre moyen de cigarettes consommées par jour en fonction selon l'âge et le sexe (les hommes en trait plein et chez les femmes en pointillés).

Analyse du tabagisme par tranche d'âge (Fig. 2)

Parmi les jeunes de 12 à 17 ans, 24,1 % fument et 17,5 % au moins une cigarette par jour. Le tabagisme est plus fréquent chez les filles (26,9 %) que chez les garçons (21,2 %) jusqu'à 17 ans. Entre 18 et 20 ans, les comportements se rejoignent et, au-delà de 20 ans, les femmes sont moins nombreuses que les hommes à fumer.

Les adultes âgés de plus de 18 ans comptent 35,2 % de fumeurs, dont 30,4 % sont des fumeurs réguliers. Les hommes sont plus nombreux que les femmes (34,5 % versus 27,1 %). La moitié de la population de 18 à 34 ans fume régulièrement ou occasionnellement. Le pourcentage de consommateurs de tabac diminue à partir de 35 à 49 ans, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Analyse des consommations moyennes (Fig. 3)

Le nombre moyen de cigarettes quotidiennes augmente avec l'âge. Entre 12 et 17 ans, les garçons consomment 8,5 cigarettes par jour et les filles 5,8 cigarettes par jour. La consommation est maximale dans la tranche d'âge de 45 à 54 ans, avec 18,8 cigarettes par jour pour les hommes et de 15,5 pour les femmes.

Le niveau de consommation est également lié à l'ancienneté du tabagisme. Il est de 10,6 cigarettes par jour chez les personnes qui fument depuis moins de 10 ans et de 14,8 cigarettes par jour chez les fumeurs plus anciens.

Particularité du tabagisme féminin

L'épidémie du tabagisme féminin a débuté vers 1960 avec un retard d'une dizaine d'années par rapport à l'épidémie masculine. La prévalence du tabagisme chez la femme a progressé régulièrement durant les 25 dernières années, passant de 28 % en 1974 à 35 % en 1991. Depuis la loi Evin, la prévalence du tabagisme a reculé pour atteindre actuellement 26 %. Toutefois,

cette diminution ne touche pas la tranche d'âge des femmes en âge de procréer (de 18 à 35 ans) puisque, dans cette classe d'âge, le pourcentage de fumeuses atteint 50 %, dont 35 % de fumeuses régulières.

La précocité de l'initiation au tabagisme et l'augmentation rapide de sa prévalence dans la population féminine ont eu pour conséquence l'augmentation rapide du nombre de femmes enceintes fumeuses. Au troisième trimestre de la grossesse, 25 % des femmes fument (contre 10 % en 1972 et 17 % en 1981). Quarante pour-cent des femmes cessent de fumer pendant leur grossesse, mais 70 % reprennent dans les 3 mois qui suivent l'accouchement.

Modification des comportements

Parmi les fumeurs réguliers, 76,1 % ont déjà arrêté de fumer durant au moins 1 semaine. En moyenne, ils l'ont fait 3,2 fois. Parmi les anciens fumeurs ou les fumeurs actuels ayant déjà essayé d'arrêter pendant au moins 1 semaine, les principales motivations sont la prise de conscience des conséquences du tabagisme sur la santé (20 %), la peur de la maladie (15 %), une grossesse ou la naissance d'un enfant (15 %), la lassitude (13 %), la bonne condition physique (12 %) et le prix des cigarettes (11 %). La santé et le prix des cigarettes sont moins souvent cités par les fumeurs plus âgés.

Près de 60 % des fumeurs expriment le désir d'arrêter de fumer dans l'avenir, en particulier dans la tranche d'âge de 26 à 54 ans. Vingt pour-cent projettent de le faire dans le mois à venir, 23 % dans les 6 prochains mois, 6 % dans les 12 prochains mois et 50 % à une date indéterminée. Plus la consommation quotidienne est forte et plus le projet d'arrêter est repoussé à une date indéterminée. Moins d'un tiers des patients songent à faire appel à un médecin.

■ Consommation de tabac dans le monde ^[4]

Au cours des dernières décennies, la prévalence mondiale du tabagisme a augmenté de 3,4 % par an, avec des disparités importantes selon les pays. La mortalité liée au tabagisme est en augmentation constante, estimée en 2001 à plus de 3 millions de décès par an.

Aux États-Unis, la consommation de tabac a progressé très rapidement après la première guerre mondiale du fait d'une promotion active des cigarettes, facilitée par l'essor du cinéma. En 1965, la prévalence du tabagisme était de 43 %, avec une consommation moyenne de dix cigarettes par jour et par adulte. Depuis les trois dernières décennies, une décroissance constante du tabagisme a été observée, la prévalence en 1995 étant estimée à 24 %. Il n'existe pas de différence significative selon les ethnies, puisque la prévalence du tabagisme est de 25,6 % chez les blancs et de 25,8 % chez les noirs. Toutefois, la décroissance du tabagisme depuis l'année 1965 a été plus forte chez les noirs.

Au Royaume Uni et dans les pays d'Europe du Nord, l'évolution globale est comparable à celle observée aux États-Unis, avec une décroissance nette du tabagisme à partir des années 1970, conséquence probable de l'adoption de mesures de lutte contre le tabagisme.

Dans les pays d'Europe Centrale et d'Europe de l'Est, la prévalence du tabagisme est élevée, atteignant des taux de 50 % chez les hommes et 30 % chez les femmes. La mortalité directement imputable au tabagisme dans ces pays représente 25 % de tous les décès annuels attribuables au tabagisme dans le monde. À elle seule, la Russie enregistre 280 000 décès annuels.

En Afrique, les données épidémiologiques sont incomplètes, mais la prévalence globale du tabagisme est faible en Afrique Noire, inférieure à 25 % au Tchad, au Nigeria ou au Malawi, plus élevée en Afrique du Nord et en Afrique du Sud où elle atteint 45 %.

La Chine consomme le tiers du tabac produit dans le monde. Environ 63 % des hommes et 4 % des femmes fument, mais la prévalence chez les femmes est à l'évidence sous-estimée pour des raisons culturelles. On estime à 300 millions le nombre de

fumeurs en Chine, avec une mortalité estimée à 750 000 décès par an attribuables au tabac. Une augmentation de la consommation individuelle de 260 % a été observée entre 1970 et 1990. Contrairement à la plupart des pays industrialisés, la consommation individuelle a augmenté de 20 % entre les années 1985 et 1992 alors qu'elle diminuait dans le même temps de 13 % aux États-Unis et en Europe du Nord.

■ Morbidité et mortalité liées au tabagisme

Les principales causes de décès attribuables au tabac sont les cancers des bronches et des voies aérodigestives supérieures (VADS), les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires chroniques. Les effets observés aujourd'hui sont les conséquences du tabagisme des années 1950 à 1970. Il est donc possible d'établir les prévisions de morbidité et de mortalité à partir des chiffres du tabagisme actuel.

Mortalité liée au tabac ^[4-8]

Selon l'Organisation mondiale de la santé, le tabac est responsable de près de 3 millions de décès par an dans le monde (6 % de la mortalité globale), dont plus de 500 000 décès féminins. La moitié de ces décès concernent les pays industrialisés.

En France, le nombre de décès attribuables au tabac est estimé à 60 000/an (10 % de la mortalité globale). La moitié de ces décès est due aux cancers, l'autre moitié est due aux maladies cardiovasculaires et respiratoires. Les hommes paient un plus lourd tribut au tabagisme que les femmes (55 000 décès masculins pour 5 000 décès féminins), ce qui s'explique par le caractère plus récent du tabagisme féminin.

Les projections 2010-2020 font état de 10 millions de décès annuels, dont 30 % dans les pays industrialisés et 70 % dans les pays en voies développement.

En France, le nombre de décès sera en 2025 de 165 000 par an, soit un doublement des décès masculins (110 000) et un décuplement des décès féminins (55 000) expliqué par la forte progression actuelle du tabagisme chez les femmes.

Cancers

Cancer bronchique ^[3, 5, 6]

Le tabac est responsable de la quasi-totalité des cancers bronchiques. Rare en 1920, le cancer bronchique est ainsi devenu, depuis 1950, le plus meurtrier des cancers chez l'homme, dans presque tous les pays industrialisés. On évalue à 1,2 million le nombre de cancers bronchiques par an dans le monde, ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer. Le nombre de cancers bronchiques chez la femme est de 337 000 par an, soit près du quart des cancers bronchopulmonaires. En France, on estime à 24 000 le nombre de décès annuels par cancer bronchique, dont 3 000 parmi les femmes.

Le risque de cancer est proportionnel à la consommation cumulée : il est trois fois plus élevé chez un fumeur d'au moins 25 cigarettes par jour que chez les fumeurs de moins de 14 cigarettes par jour. La durée d'exposition est un paramètre influençant considérablement le risque : à consommation égale, le risque est multiplié par 20 lorsque la durée du tabagisme double. Enfin, le risque est d'autant plus élevé que l'âge de début du tabagisme est précoce.

En cas d'exposition simultanée à d'autres carcinogènes, les risques se multiplient. Si le risque relatif de cancer bronchique est évalué à 1 chez un sujet non fumeur et non exposé, il est multiplié par 10 chez le fumeur non exposé et par 50 chez le fumeur exposé à l'amiant.

La mortalité par cancer du poumon commence à diminuer chez l'homme, mais est en augmentation chez la femme.

Cancer des voies aérodigestives supérieures

Les cancers des VADS regroupent les cancers de la cavité buccale et du pharynx, du larynx et de l'œsophage. En France, le nombre de cancers des VADS est estimé à 15 000 par an.

Le risque de cancer de la bouche et du larynx lié à la consommation de tabac est trois fois plus élevé que pour le cancer de l'œsophage.

Le tabac et l'alcool sont les deux principaux facteurs de risque qui agissent de façon synergique. Le risque est proportionnel à la consommation : le risque de cancer de l'œsophage est 150 fois plus élevé chez les fumeurs de plus de 30 cigarettes par jour buvant plus de 120 g d'alcool par jour que chez les fumeurs de moins de dix cigarettes par jour buvant moins de 40 g d'alcool par jour.

Autres cancers

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le tabac augmentait plus modestement le risque relatif de cancer de divers organes : cancers de vessie dont 30 % sont attribuables au tabagisme, cancer du pancréas et du col de l'utérus.

Maladies respiratoires [7]

En termes de santé publique, la bronchopneumopathie chronique constitue la principale complication respiratoire du tabagisme. En France, on estime à 2 500 000 le nombre de sujets atteints de bronchopneumopathie chronique (c'est-à-dire se plaignant d'une toux et une expectoration chronique définissant la bronchite chronique). Dans 90 % des cas, le tabagisme est la cause de la bronchite chronique. Un tiers environ de cette population présente un syndrome obstructif caractérisé par une limitation des débits aériens bronchiques. Vingt pour-cent des patients obstructifs, soit environ 200 000 personnes, sont hypoxémiques, répondant à la définition de l'insuffisance respiratoire chronique obstructive.

Les bronchopneumopathies chroniques sont la troisième cause d'arrêt de travail dans les pays industrialisés et sont à l'origine de 15 % des hospitalisations. En 1985, la mortalité par bronchopneumopathie chronique obstructive a été estimée à neuf décès pour 100 000 habitants pour les hommes et trois décès pour 100 000 habitants chez les femmes, ce qui en faisait la cinquième cause de mortalité en France. En réalité, la mortalité augmente en fonction de l'âge et elle est six fois plus élevée dans la tranche d'âge de 70 à 74 ans que dans la tranche de 55 à 59 ans. Selon les projections tenant compte du tabagisme actuel et de la latence de survenue de la bronchopneumopathie chronique obstructive, la mortalité par bronchopneumopathie chronique obstructive devrait augmenter lors des 20 prochaines années et se placer au troisième rang des causes de mortalité dans le monde. [8]

Maladies cardiovasculaires [9]

Le tabac est un facteur de risque d'athérosclérose à l'origine d'accidents d'occlusion vasculaire. On estime le nombre de décès par maladie cardiovasculaire à 170 000 par an, dont 30 % sont attribuables au tabagisme chez les hommes dans la tranche d'âge de 35 à 69 ans.

L'artériopathie des membres inférieurs touche 800 000 patients en France. La prévalence des formes symptomatiques est estimée à 2 % de la population générale. Elle s'observe presque exclusivement chez les fumeurs. Les études de risque montrent que la relation entre le tabac et l'artériopathie des membres inférieurs est beaucoup plus nette que pour les localisations coronariennes et cérébrales de l'athérosclérose. Ainsi, le risque d'artériopathie chez un fumeur de plus de 15 cigarettes par jour est neuf fois supérieur à celui du non-fumeur. L'évolution de la maladie est influencée de façon néfaste par la poursuite du tabagisme : les douleurs de décubitus sont trois fois plus fréquentes en cas de tabagisme persistant. Le risque d'occlusion des pontages artériels est également multiplié par trois chez le fumeur. À l'inverse, l'arrêt du tabac réduit de plus de 30 % les indications chirurgicales et divise par quatre le taux de mortalité à 10 ans.

La consommation de tabac multiplie par trois à cinq le risque d'infarctus du myocarde et de mort subite. Il existe une relation entre le niveau de risque et la quantité de tabac fumée. En revanche, le lien entre le tabagisme et le risque d'angine de poitrine est moins net. Le tabac intervient en synergie avec d'autres facteurs de risque tels que la sédentarité, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le diabète.

Tabagisme passif

De nombreuses études épidémiologiques ont tenté de calculer les risques sanitaires chez les non-fumeurs exposés au tabagisme d'autrui. L'absence de marqueur quantitatif fiable et de mesure précise de durée d'exposition explique les résultats contradictoires de ces études. Néanmoins, il est admis que le risque relatif des infections des voies respiratoires (rhinopharyngites, bronchites) et des exacerbations d'asthme [10] est augmenté chez les enfants exposés au tabagisme parental. En revanche, le tabagisme passif ne semble pas influencer de façon très nette le risque de cancer bronchique. [11]

■ Impact de la lutte contre le tabagisme sur la consommation

À l'instar de nombreux pays européens, un vaste plan d'action coordonné et prévu pour durer plusieurs années s'est mis en place depuis une quinzaine d'années. Il associe des dispositions réglementaires, des campagnes d'information et d'éducation du public, d'actions dirigées sur les populations les plus concernées, et plus récemment d'actions de formation des personnels de santé et le renforcement des consultations d'aide à l'arrêt du tabac.

Mesures législatives [12]

La première loi relative à la lutte contre le tabagisme date de 1976. La loi Veil (*loi 76-616 du 9 Juillet 1976*) avait pour objet d'interdire la publicité en faveur du tabac et des produits du tabac. Elle a été renforcée par la loi Evin (*loi 91-32 du 10 Janvier 1991*) obligeant à réduire la publicité dans la presse écrite, à assortir toute publicité d'un message sanitaire et à interdire la consommation du tabac dans les lieux à usage collectif. L'ajout d'un volet répressif sous forme de confiscation des supports publicitaires et de paiement d'amendes pour les contrevenants est prévu par la loi, mais probablement sous-utilisé.

Depuis l'application des lois visant à lutter contre le tabagisme, une diminution du tabagisme de 13 % a été enregistrée sans qu'il soit possible d'affirmer que cette réduction soit exclusivement liée à ces mesures législatives puisque d'autres actions ont été engagées simultanément.

Campagnes d'information grand public [13]

De nombreuses campagnes d'information sur les méfaits du tabac ont été réalisées pendant les 20 dernières années, mais il n'existe aucune évaluation permettant d'en mesurer réellement l'efficacité. Aux États-Unis, plusieurs études évaluant l'impact des messages publicitaires sur le comportement tabagique des jeunes n'ont pas montré une efficacité pour changer le comportement tabagique, en particulier chez les adolescents, hormis celles stigmatisant la manipulation des consommateurs par l'industrie du tabac et les risques liés au tabagisme passif.

Restriction de l'accès au tabac

L'effet de la hausse du prix de vente du tabac sur la consommation reste d'évaluation difficile, mais elle contribue probablement, si elle est suffisamment importante, à réduire la consommation des enfants et des adolescents.

De même certains pays interdisent la vente de tabac aux mineurs, mais les modalités pratiques pour faire respecter l'interdiction sont difficiles à mettre en œuvre.

Délistage des produits de substitution ^[14, 15]

Depuis la fin de l'année 1999, les produits de substitution nicotinique ont été délistés, permettant leur obtention sans ordonnance. Les résultats des enquêtes de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) et de l'Office français du tabagisme (OFT) réalisées 1 an après ont montré une augmentation des ventes de substituts nicotiniques de 94 %, ainsi que le doublement du nombre des utilisateurs. ^[14] Toutefois, il n'est pas démontré que le délistage entraîne, de fait, une augmentation du nombre de sevrages réussis. ^[15]

■ Méthodes et résultats de l'aide à l'arrêt du tabac ^[16]

Recueil des éléments cliniques utiles pour l'aide à l'arrêt du tabac

Tout patient désirant arrêter de fumer doit faire l'objet d'un bilan initial complet. Il commence par préciser les circonstances de la consultation (démarche volontaire ou imposée par l'entourage ou le médecin), les antécédents somatiques (affections et facteurs de risques cardiovasculaires, gravité de la bronchopneumopathie chronique) et l'histoire du tabagisme (âge de début, consommation moyenne, tentatives antérieures d'arrêt). L'étape la plus importante consiste à explorer trois domaines principaux : la motivation, la dépendance pharmacologique et les comorbidités éventuelles.

Évaluation de la motivation

La motivation à l'arrêt est un facteur essentiel du pronostic. La décision d'arrêt du tabagisme est le résultat d'un processus de maturation passant par plusieurs stades successifs : ^[17]

- le *stade préintentionnel*, au cours duquel l'arrêt n'est pas envisagé ; le sujet est réfractaire aux informations et aux conseils ;
- le *stade intentionnel* est défini par la prise de conscience des risques et des effets délétères du tabagisme, mais le sujet reste hésitant en raison des bénéfices que lui procure son tabagisme ;
- le *stade de préparation* est la période pendant laquelle le sujet envisage d'arrêter de fumer dans un avenir proche (quelques semaines) ;
- le *stade décisionnel* aboutit très rapidement à l'arrêt du tabagisme.

Les tests de motivation utilisés permettent d'évaluer le stade où se trouve le fumeur, les chances de réussite étant maximales chez les sujets se situant au stade de la décision.

L'échelle visuelle analogique consiste à demander au patient de situer l'intensité de sa motivation sur un segment de droite long de 10 cm dont les bornes sont 0 (pas du tout motivé) et 10 (extrêmement motivé). La motivation est considérée comme bonne ou très bonne pour une échelle visuelle analogique supérieure ou égale à 8.

Le *test de Richmond* (Tableau 1) explore la motivation actuelle du sujet et lui permet de se projeter dans l'avenir. Il permet donc de situer la réflexion du sujet dans les différents stades de changement précédemment définis. ^[18]

L'évaluation analytique de la motivation possède un certain nombre d'avantages par rapport aux tests précédents :

- elle permet au fumeur de prendre conscience de l'ambivalence de son discours ; pour chaque fumeur, il existe en effet des raisons de fumer (plaisir, détente, contrôle du stress, appréhension des difficultés du sevrage...) et des raisons pour arrêter (santé, liberté, désir de grossesse...) ; l'objectif du thérapeute est de faire pencher la balance vers la décision d'arrêt chez les individus au stade de préparation ou d'accélérer le processus de prise de conscience chez les individus se situant au stade intentionnel ; ^[19, 20]

Tableau 1.

Échelle de motivation de Richmond.

Aimeriez-vous arrêter de fumer si vous pouviez le faire facilement ?	Non Oui	0 1
Voulez-vous réellement arrêter de fumer ?	Pas du tout Un peu Moyennement Beaucoup	0 1 2 3
Pensez-vous réussir à arrêter de fumer dans les 2 semaines ?	Non Peut-être Probablement Certainement	0 1 2 3
Pensez-vous être un ex-fumeur dans 6 mois ?	Non Peut-être Probablement Certainement	0 1 2 3

Le score est calculé par addition des points attribués à chaque question : faible motivation ≤ 5 ; motivation moyenne entre 5 et 8 ; bonne motivation ≥ 8.

Tableau 2.

Questionnaire de Fagerström.

Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	< 5 min 6-30 min 31-60 min > 60 min	3 2 1 0
Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?	oui non	1 0
Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?	la première une autre	1 0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	10 ou moins 11 à 20 21 à 30 31 ou plus	0 1 2 3
Fumez-vous de façon plus rapprochée dans la première heure après le réveil ?	oui non	1 0
Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ?	oui non	1 0

Le score (QF) est calculé par addition des points attribués à chaque question : faible dépendance QF ≤ 4 ; dépendance moyenne 4 < QF < 7 ; dépendance forte QF ≥ 7.

- elle aide au renforcement de la motivation au cours du sevrage ; en effet, la motivation du fumeur est fluctuante et l'analyse initiale de la motivation permet de rappeler au patient ses justifications pour l'arrêt.

Évaluation de la dépendance pharmacologique

Elle utilise l'autoquestionnaire de Fagerström en six questions (Tableau 2). Parmi elles, la question portant sur le délai entre le réveil et la première cigarette semble la mieux corrélée au degré de dépendance. Classiquement, les substituts nicotiniques sont indiqués chez les fumeurs dont la dépendance est moyenne ou forte. Les recommandations internationales, récemment publiées, incitent à proposer aux fumeurs les substituts nicotiniques quelque soit le degré de la dépendance. ^[21] Le score de dépendance trouve alors son intérêt dans la détermination des posologies initiales.

Les tentatives antérieures d'arrêt sont également de bons indicateurs du degré de dépendance.

Le nombre d'essais antérieurs et la durée d'abstinence constituent des éléments favorables pour la réussite d'un sevrage. Il est indispensable de faire préciser les méthodes de sevrage qui ont été utilisées, et d'en faire préciser les avantages et les inconvénients perçus par le patient.

Les difficultés rencontrées lors de ces tentatives d'arrêt, en particulier l'intensité du syndrome de sevrage (pulsions à fumer) sont des informations essentielles à recueillir pour juger de la dépendance et anticiper les conséquences du sevrage actuel.

Enfin, les causes de reprise sont essentielles à explorer, notamment pour entraîner le patient à développer des stratégies de résistance. Les principales causes de reprises sont la perte de motivation, l'apparition d'un syndrome anxiodépressif, la prise de poids.

États anxiodépressifs

De nombreuses études ont démontré la relation de comorbidité entre la dépendance tabagique et les troubles dépressifs. Une dépression antérieure ou actuelle est présente chez près de 30 % des fumeurs fortement dépendants. Les échecs des tentatives d'arrêts sont plus nombreux, d'autant que le syndrome de sevrage est plus intense chez les sujets déprimés.^[22] Il convient donc de rechercher systématiquement un antécédent dépressif majeur ou un trait dépressif actuel en s'aidant au besoin d'autoquestionnaires comme le *hospital anxiety and depression scale* (HAD) ou la forme abrégée du questionnaire de Becq.

En cas d'état dépressif caractérisé lors du bilan initial, le traitement préalable de la dépression justifie le report du sevrage tabagique de quelques semaines.

Autres facteurs de mauvais pronostic

Certains facteurs associés constituent des difficultés supplémentaires pour arrêter de fumer.

Les addictions associées (alcool, cannabis, amphétamines, benzodiazépines...) posent le problème des stratégies de l'arrêt. Le sevrage des différentes substances peut être envisagé de manière séquentielle ou simultanée, le choix étant le plus souvent laissé au patient. Néanmoins, en cas de stratégie séquentielle, il est préférable de commencer par le sevrage en alcool.

Le tabagisme dans l'entourage est un facteur fréquent de récurrence. La motivation de l'entourage à l'arrêt du tabac constitue une étape importante de la prise en charge du fumeur.

Traitements pharmacologiques

Substituts nicotiniques

Bases neurobiologiques de l'utilisation des substituts nicotiniques

La nicotine^[23] est le principal alcaloïde de la feuille de tabac (10 mg de nicotine par gramme de feuille de tabac séché). La nicotine est une base faible dont l'absorption dépend du mode de préparation du tabac après la récolte. Les tabacs blonds sont séchés par flux d'air chaud dans des conditions hygrométriques contrôlées et produisent une fumée acide (pH 5,5). La nicotine, presque exclusivement ionisée en milieu acide, ne traverse pas les membranes. Son absorption par la muqueuse buccale est donc très faible. La fumée de cigarette doit être inhalée pour que la nicotine puisse être absorbée par voie alvéolaire et rejoindre le flux des capillaires pulmonaires, puis la circulation systémique artérielle, avant d'atteindre le cerveau en 10 à 20 secondes pour y exercer ses propriétés psychoactives. À l'inverse, les tabacs bruns sont séchés à l'air libre après avoir subi une fermentation destinée à réduire le taux d'alcaloïdes naturellement plus élevé dans ce type de tabac. Ils produisent une fumée neutre ou basique (pH 8 pour les cigares ou le tabac à pipe) permettant l'absorption de la nicotine non ionisée par les muqueuses en raison de sa liposolubilité et son hydrosolubilité.

La nicotine est une *substance addictive*.^[24] Les substances capables d'induire une assuétude, encore appelées substances addictives, possèdent des caractères communs :

- elles sont douées de propriétés psychostimulantes et exercent des effets renforçateurs ;
- elles peuvent induire un comportement d'autoadministration chez l'animal dont l'équivalent chez l'homme est la recherche répétée et la consommation compulsive de ces substances ;
- leur privation entraîne des symptômes de manque corrigés par l'administration de cette substance.

Les propriétés psychoactives de la nicotine ont été démontrées chez l'animal. La nicotine améliore les fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire, l'apprentissage, ainsi que l'activité locomotrice. Toutefois, chez l'homme, les propriétés psychoactives de la nicotine restent controversées. Elle ne semble pas améliorer les fonctions cognitives chez les sujets non fumeurs ou chez les fumeurs non abstinents, mais elle corrige les troubles cognitifs induits par le sevrage chez les fumeurs.

Les expériences d'autoadministration de nicotine conduites chez l'animal ont conforté l'hypothèse d'une dépendance à la nicotine. Le principe consiste à implanter dans une veine un cathéter relié à un réservoir de nicotine. L'animal peut ainsi déclencher l'injection d'une dose de nicotine par appui sur un levier. L'administration spontanée et répétitive de ces injections définit le comportement d'autoadministration. Les expériences réalisées chez le singe et chez le rat démontrent la possibilité de déclencher un tel comportement avec la nicotine. Ce comportement d'autoadministration est aboli lorsque la nicotine est remplacée par du sérum physiologique ou associée à la mécamylamine (antagoniste nicotinique).

Enfin, le sevrage tabagique entraîne un syndrome de manque caractérisé par une envie impérieuse de fumer, une irritabilité, des troubles de l'humeur et du sommeil. L'administration de nicotine par voie sous-cutanée, transdermique ou transmuqueuse permet de réduire, voire de supprimer, ces symptômes. Toutes ces données expérimentales confirment donc les propriétés addictives de la nicotine.

La nicotine active les voies neuronales de la *récompense cérébrale*.^[24] Le système de récompense cérébrale est principalement formé par les voies dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales. Les corps cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale se projettent vers le système limbique (ensemble de noyaux impliqués dans la régulation de l'humeur, le stress, les conduites affectives) par des fibres courtes formant la voie mésolimbique, et vers le cortex préfrontal et cingulaire par des fibres longues formant la voie mésocorticale. La dopamine est le neuromédiateur des voies mésolimbique et mésocorticale. De nombreuses substances exercent leur effet addictif en augmentant le taux de dopamine dans les synapses des voies mésolimbiques. Ainsi, les amphétamines facilitent la libération de dopamine par les fibres dopaminergiques alors que la cocaïne bloque sa recapture synaptique. Dans les deux cas, le résultat est l'augmentation de la concentration synaptique de dopamine et l'activation du système de récompense cérébrale.

La nicotine interfère avec le système de récompense cérébrale par l'intermédiaire de récepteurs nicotiniques distribués sur les voies dopaminergiques. La densité des récepteurs nicotiniques est particulièrement élevée sur les corps cellulaires des neurones de l'aire tegmentale ventrale, ainsi que sur les terminaisons nerveuses des voies mésostriales, suggérant leur localisation présynaptique.

La nicotine exerce des effets différents sur le système de récompense selon que l'exposition est aiguë ou chronique. Les expérimentations animales utilisant les techniques de microdialyse cérébrale ont montré que l'administration d'une dose unique de nicotine entraînait une augmentation de la dopamine intracérébrale dans le noyau accumbens. En revanche, l'exposition chronique obtenue par injection sous-cutanée répétée de nicotine entraîne une désensibilisation des récepteurs cérébraux, avec pour conséquence une diminution de leur fonction biologique. Ainsi, la libération de dopamine induite par injection d'un bolus de nicotine est fortement diminuée chez les animaux ayant eu une exposition chronique préalable à la nicotine. Ce phénomène de désensibilisation pourrait être responsable de l'augmentation du nombre des récepteurs nicotiniques cérébraux observée chez les animaux recevant un traitement prolongé par la nicotine ou chez les fumeurs réguliers. Cette augmentation du nombre de récepteurs ou *up regulation* constituerait un phénomène de neuroadaptation visant à compenser la désensibilisation du récepteur.

Les résultats en apparence contradictoires des effets aigus et chroniques de la nicotine sur la libération de dopamine et sur l'activation de la récompense cérébrale témoignent de la complexité des mécanismes de la dépendance. Le phénomène

Tableau 3.

Traitements pharmacologiques de l'aide au sevrage tabagique.

Classe thérapeutique	Présentation	Nom commercial	Dosage/unité
Substituts nicotiniques	Gommes à mâcher	Nicorette®, Nicorette® menthe, Nicorette® orange	2 mg
		Nicotinell®, Nicotinell® fruit ou menthe	2 mg
		Nicogum®	2 mg
		Nicorette®, Nicorette® menthe	4 mg
		Nicotinell® menthe	
	Tablettes sublinguales et comprimés à sucer	Nicorette® microtab	2 mg
		Niquitin® sans sucre comprimé à sucer	2 mg
	Timbres	Nicotinell TTS®	7-14-21 mg/24 heures
		Nicopatch®	idem
		Niquitin®	idem
		Nicorette® dispositif transdermique	5-10-15 mg/16 heures
Psychotropes	Hydrochloride de bupropion	Nicorette inhalateur®	10 mg
		Zyban®	150 mg

de désensibilisation/resensibilisation est transitoire et extrêmement bref, de l'ordre de quelques millisecondes. Entre les cigarettes, les récepteurs pourraient rester dans un état désensibilisé tant que le taux de nicotine plasmatique demeure au-dessus d'une certaine valeur seuil. Au-dessous de cette valeur, les récepteurs se sensibilisent à nouveau, mettant à disposition un grand nombre de sites actifs inoccupés. La vacuité de ces récepteurs sensibles serait à l'origine du syndrome de manque ressenti par le fumeur. Les récepteurs cérébraux étant resensibilisés, le pic de nicotémie induit par une nouvelle cigarette pourrait stimuler à nouveau la récompense cérébrale, tandis que la nicotémie résiduelle favoriserait le retour des récepteurs à l'état désensibilisé, supprimant le syndrome de manque.

Différentes présentations pharmaceutiques des substituts nicotiniques [25, 26] (Tableau 3)

Les gommes dosées à 2 mg ou 4 mg par unité libèrent lors de leur mastication la nicotine, qui est absorbée par la muqueuse buccale. Il est recommandé de ne pas les utiliser comme les chewing-gums, mais de les mâcher de façon intermittente et de les placer contre la muqueuse jugale entre les phases de mastication. Leur efficacité est réduite lors de la consommation simultanée de boissons acides (café, thé, sodas). Il est préférable d'utiliser les gommes de façon régulière (en moyenne une à deux gommes par heure) et d'adjoindre des gommes supplémentaires en cas de symptômes de manque. Les effets secondaires sont liés à l'irritation buccale qu'elles peuvent induire et aux troubles dyspeptiques en cas de mauvaise utilisation.

Les tablettes sublinguales (à laisser fondre sous la langue) constituent une alternative aux gommes. Elles sont dosées à 2 mg et les résultats obtenus sont comparables. La posologie est de une à deux tablettes par heure sans dépasser la posologie quotidienne de 30 à 40 tablettes par 24 heures. Leur tolérance buccale est meilleure que celle des gommes.

Les comprimés à sucer ont été commercialisés plus récemment. Leur pharmacocinétique est identique à celle des tablettes. Ils sont dosés à 4 mg.

Les dispositifs transdermiques ou timbres délivrent environ 1 mg/h de nicotine. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 3 et 6 heures. On dispose actuellement de timbres de pharmacocinétique différente, libérant la nicotine sur 24 heures ou sur 16 heures. La concentration plasmatique moyenne produite par un timbre dosé à 21 mg est d'environ 50 % du taux plasmatique mesuré chez un sujet fumant 30 cigarettes par jour. Il est recommandé de les appliquer en peau saine, glabre ou éventuellement après rasage (régions deltoïde, pectorale, abdominale...) et d'en changer l'emplacement chaque jour.

L'inhalateur est constitué par un tube creux contenant une cartouche poreuse imprégnée de nicotine, sur lequel le fumeur tire comme sur une cigarette. La nicotine n'étant pas chauffée, elle est entraînée par le flux aérien sous formes de gouttelettes

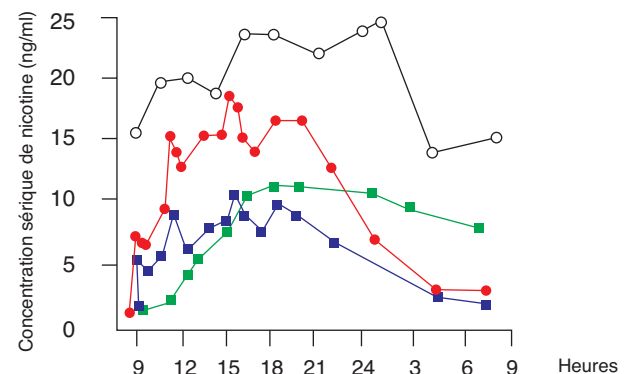


Figure 4. Nicotémie durant le nyctémère : En noir, nicotémie mesurée chez un sujet fumant 1 cigarette/h ; en rouge, substitution avec une gomme dosée à 4 mg/h ; en bleu, substitution avec une gomme dosée à 2 mg/h ; en vert, sujet traité par un timbre nicotinique dosé à 21 mg/24 h. La meilleure substitution est obtenue par la gomme dosée à 4 mg, le délai d'action et le taux de substitution étant proches des valeurs observées chez le fumeur régulier.

absorbées par voie buccale. Ce procédé permet d'associer la substitution nicotinique et la composante comportementale. Chaque cartouche délivre en moyenne 1 à 2 mg de nicotine, soit l'équivalent d'une gomme à 2 mg.

Le spray nasal de nicotine induit un pic plasmatique en 5 à 10 minutes, permettant de soulager plus rapidement les symptômes de manque. Il n'est pas commercialisé en France.

Pharmacocinétique des substituts nicotiniques [27]

Les différentes présentations pharmaceutiques des substituts nicotiniques ne possèdent pas les mêmes propriétés pharmacocinétiques.

Les dispositifs transdermiques libèrent une quantité contrôlée de nicotine à travers la peau, de l'ordre de 1 mg/h, qu'il s'agisse des timbres utilisés sur 16 ou 24 heures. Le timbre de 30 cm² contenant 21 mg de produit actif assure une nicotémie nyctémérale ne dépassant pas 50 % de la valeur observée chez un fumeur consommant une cigarette par heure (Fig. 4). Le délai nécessaire à l'obtention du plateau de la nicotine sérique est de l'ordre de 3 à 6 heures.

Les gommes et les tablettes sublinguales dosées à 2 mg assurent un taux de substitution identique à celui du timbre, de l'ordre de 50 %, à condition de les utiliser à raison d'une unité par heure (Fig. 4). Les gommes dosées à 4 mg mâchées à raison d'une gomme par heure permettent d'obtenir une substitution de l'ordre de 75 %. L'avantage des gommes par rapport au timbre est l'obtention en moins de 30 minutes d'un pic de nicotémie, permettant de reproduire l'effet de la cigarette et de mieux contrôler les envies impérieuses de fumer (Fig. 5).

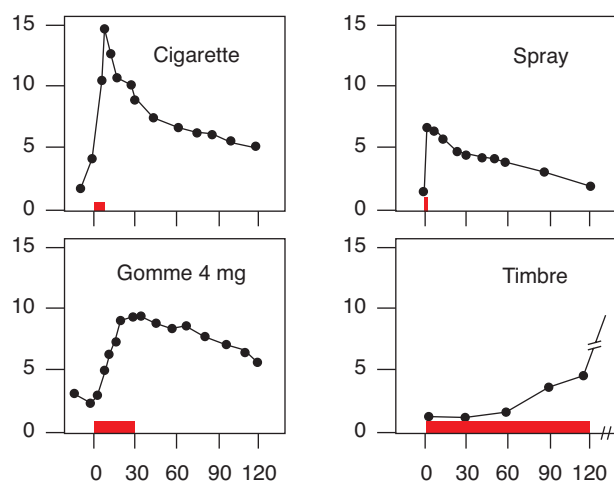


Figure 5. Concentrations veineuses de nicotine (ng/ml) selon les différentes galéniques utilisées. En abscisse la barre rouge représente le temps d'exposition selon les modalités d'administration.

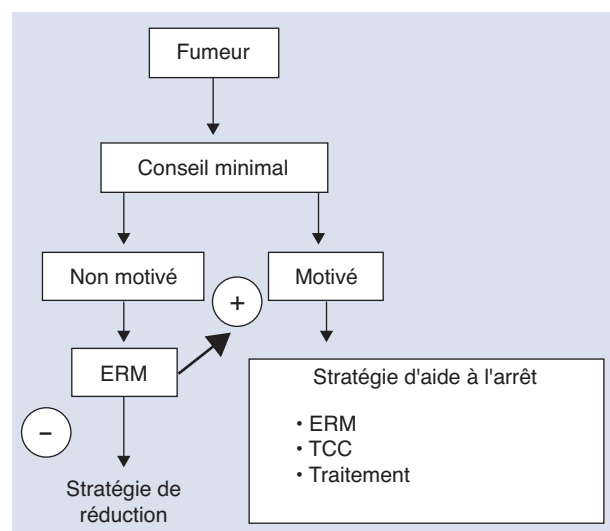


Figure 6. Algorithme de prise en charge d'un fumeur lors d'une consultation médicale quelle qu'en soit la raison. ERM : entretien de renforcement de la motivation ; TCC : thérapies cognitives et comportementales.

L'avantage des pastilles sublinguales et des comprimés par rapport aux gommes est d'éviter le phénomène de mastication, souvent mal supporté par les patients.

Efficacité des substituts nicotiques

L'efficacité des substituts nicotiques a été confirmée par plusieurs méta-analyses regroupant les essais randomisés effectués dans la population générale des fumeurs. [28, 29, 30] Tang et al., analysant les résultats de 40 essais, estiment l'efficacité des substituts nicotiques (l'efficacité est définie comme la différence entre les taux d'abstinence des sujets traités par la nicotine et des sujets recevant un placebo) à 6 % pour les gommes dosées à 2 mg, 21 % pour les gommes dosées à 4 mg et 12 % pour les timbres. Le traitement paraît d'autant plus efficace que la dépendance nicotinique est forte. [28] De même, le fait d'être volontaire plutôt que contraint d'arrêter de fumer augmente les chances de succès. La méta-analyse de Fiore et al. regroupant 17 essais (5 098 patients) estimant l'efficacité des timbres évalue le taux d'abstinence continue à 6 mois à 22 % avec le timbre contre 9 % avec un placebo, soit un risque relatif d'abstinence 2,5 fois supérieur au placebo. Les timbres délivrant la nicotine sur 16 et 24 heures semblent avoir une efficacité comparable. Enfin, la durée du traitement au-delà de 8 semaines ne paraît pas augmenter le taux d'abstinence. [29] Des résultats similaires sont rapportés dans la méta-analyse de Silagy estimant

le risque relatif d'abstinence à 1,61 pour les gommes, 2,07 pour les timbres et 2,92 pour le spray nasal. [30]

La seule étude ayant évalué l'efficacité à long terme des substituts nicotiques est la *Lung Health Study*. [31] Les patients randomisés dans le groupe d'aide au sevrage tabagique ont bénéficié d'un programme de stratégies comportementales à raison de 12 séances pendant les dix premières semaines (quatre séances lors de la première semaine). Un traitement substitutif nicotinique était dispensé sous forme de gommes dosées à 2 mg prescrites ad libitum. Les principaux résultats démontrent l'efficacité des gommes nicotiques et précisent les éléments suivants.

Le taux d'abstinence est de 35 % à 1 an (contre 9 % pour le placebo) et 22 % à 5 ans (contre 5,3 % pour le groupe placebo). Le rapport de succès est d'autant plus élevé que la dépendance tabagique initiale était importante (2,5 fois chez les fumeurs de moins de 15 cigarettes par jour et six fois chez les fumeurs de plus de 35 cigarettes par jour). [31]

Dans le groupe des fumeurs recevant une aide à l'arrêt du tabac, les deux tiers des participants qui ont arrêté de fumer consommaient une moyenne de 13 gommes par jour au début de l'étude. Un tiers des participants ayant rechuté rapportent une consommation régulière de gommes nicotiques malgré la poursuite du tabagisme. À 5 ans, 14 % des ex-fumeurs continuaient à mâcher en moyenne dix gommes par jour, et 5 % des sujets continuant à fumer consommaient entre six et sept gommes par jour. [32] Les taux de cotinine sérique chez les consommateurs de gommes (gommes seules ou en association avec les cigarettes) étaient pratiquement équivalents à ceux mesurés en début d'étude avant toute intervention. Ces résultats suggèrent l'existence d'un phénomène d'autotitration permettant au fumeur de maintenir un taux de nicotémie stable et souligne l'intérêt d'assurer d'une substitution adaptée. [33]

La tolérance des gommes nicotiques est excellente. Des effets secondaires mineurs et transitoires sont rapportées par 25 % des utilisateurs. Dans 5 % des cas, des effets secondaires de type de céphalées, troubles dyspeptiques, nausées, irritation ou ulcération buccale ont justifié l'interruption du traitement. Aucun accident cardiovasculaire ou décès n'a été imputable au traitement nicotinique. [32]

Indications et posologies

La majorité des essais regroupés dans ces méta-analyses ont été réalisés avec une posologie standard ne tenant pas compte du degré de la dépendance nicotinique. Quelques études récentes suggèrent qu'une augmentation de posologie en fonction du degré de dépendance améliore les taux d'abstinence à court terme. Dans l'étude de Dale et al., un taux de substitution supérieur ou égal à 99 % est obtenu avec une posologie de 44 mg/j de nicotine (soit deux timbres de 30 cm²) chez les sujets fumant 40 cigarettes par jour. En revanche, pour une même consommation, elle n'est que de 40 % lorsque la substitution est assurée par un timbre dosé à 22 mg/j, posologie standard recommandée pour l'autorisation de mise sur le marché. Le taux d'abstinence paraît étroitement corrélé au taux de substitution à la quatrième semaine de l'essai, atteignant 100 % dans le groupe des patients correctement substitués. [34]

L'intérêt de l'adaptation posologique a été confirmé par une large étude multicentrique européenne impliquant plus de 3 500 patients. Le taux d'abstinence est plus élevé avec une posologie de 25 mg/j que de 15 mg/j. En revanche, la durée du traitement (22 versus 8 semaines) n'influence pas le taux d'abstinence à 12 mois. [35]

En pratique, les schémas suivants peuvent être proposés à titre indicatif.

En cas de *dépendance faible*, la prise en charge repose sur le soutien psychologique et les stratégies comportementales (Fig. 6). Les gommes ou les tablettes sublinguales peuvent être utilisées à la demande pour contrôler les envies de fumer.

En cas de *dépendance modérée* ($4 \leq \text{Fagerström} < 7$), la substitution nicotinique fait appel aux systèmes transdermiques. La posologie initiale est de 21 mg/j chez les sujets dont la consommation est comprise entre dix et 20 cigarettes par jour. Il ne semble pas y avoir de bénéfice à prolonger le traitement au-delà

de 8 semaines, ni à prescrire des doses dégressives comme le préconisent les fabricants. Les gommes dosées à 2 mg ou les tablettes sublinguales peuvent être utilisées, à condition de recommander aux patients une prise régulière d'environ une gomme par heure.

En cas de *forte dépendance* (Fagerström ≥ 7), l'obtention d'un taux de substitution adéquat nécessite le recours à des posologies élevées. Il n'est pas rare d'utiliser simultanément deux timbres de 30 cm² chez le même sujet, soit un apport de près de 42 mg/24 heures. Les gommes à 4 mg à raison d'une gomme par heure assurent elles aussi une excellente substitution. [36] Le choix entre ces deux galéniques dépend des préférences des patients et de leur tolérance respective.

En cas de *persistance de pulsions à fumer* ou de *symptômes de sevrage*, il est possible d'associer aux systèmes transdermiques une substitution orale (gommes, tablettes ou inhalateur). [37] Toutefois, les associations ne sont pas encore mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché de ces produits.

Psychotropes : hydrochloride de bupropion (Zyban®)

Les psychotropes ont renforcé récemment l'arsenal thérapeutique du sevrage tabagique. Les essais thérapeutiques réalisés avec la nortriptyline [38] ou le moclobémide [39] avaient déjà montré l'intérêt des antidépresseurs dans le sevrage tabagique. La confirmation a été apportée par les études récentes réalisées avec l'hydrochloride de bupropion (Zyban®). [40, 41]

Mécanisme d'action du bupropion

Le mécanisme de l'effet antidépresseur du Zyban® est mal connu, mais semble s'exercer par l'inhibition de la recapture synaptique de la dopamine et de la noradrénaline. [42] Ce mécanisme d'action explique également ses effets dans l'aide à l'arrêt du tabac : l'augmentation de la concentration de dopamine dans les voies mésolimbiques et mésocorticales favorise l'activation du système de récompense cérébrale et réduit l'intensité des symptômes de manque. [24]

Efficacité du bupropion dans les principaux essais thérapeutiques

Efficacité sur le taux d'abstinence. Les deux études principales ayant permis d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché du Zyban® ont été conduites chez des fumeurs âgés de plus de 18 ans, motivés à l'arrêt, fumant au moins 15 cigarettes par jour et ayant une dépendance pharmacologique modérée ou forte. Les sujets ayant une association morbide (trait anxiodépresseur, alcoolisme, toxicomanie) ont été exclus de ces études. [40, 41] L'efficacité du Zyban® est évaluée sur la base de deux critères principaux.

Le critère le plus strict est le taux d'abstinence continue défini comme le nombre de sujets n'ayant fumé aucune cigarette depuis la date d'arrêt. Dans l'étude de Hurt et al. comparant l'efficacité du Zyban® à 100, 150 ou 300 mg/j, les taux d'abstinence continue à 12 mois sont respectivement de 19,6 %, 22,9 % et 23,1 % contre 12,4 % pour le groupe placebo. Dans cette étude de dose, la posologie de 300 mg/j semble plus efficace que celle de 150 mg/j, mais la différence n'apparaît pas significative. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Jorenby et al. comparant le timbre nicotinique (21 mg/j), le Zyban® (300 mg/j) et l'association des deux. Les taux d'abstinence continue à 12 mois sont respectivement de 9,8 %, 18,4 % et 22,5 % contre 5,6 % pour le groupe placebo. Le bénéfice du traitement combiné semble légèrement supérieur à celui obtenu avec le Zyban® seul, mais sans différence significative.

Le taux d'abstinence au point de prévalence de 7 jours est un critère plus permissif. Il est défini comme le nombre de sujets n'ayant fumé aucune cigarette dans les 7 jours précédant l'évaluation. L'intérêt de ce critère est de comptabiliser les sujets redevenus abstinentes après avoir fait un « faux pas ». Cette situation fréquente en pratique courante ne peut en aucun cas être considérée comme un échec de sevrage. Dans tous les cas, l'abstinence est confirmée par les valeurs du monoxyde de carbone expiré inférieures à 10 ppm. Dans l'étude de Hurt et al.,

le taux d'abstinence au point de prévalence était de 44 % à la fin du traitement de 7 semaines (versus 19 % pour le placebo) et de 23 % à 12 mois (versus 12,4 % pour le placebo).

En définitive, les résultats de ces études concordent pour affirmer que l'efficacité du Zyban® est deux fois supérieure à celle du placebo.

Sevrage et dépression. La prévalence d'un trait anxiodépresseur passé ou actuel est particulièrement élevée dans la population des fumeurs fortement dépendants, de l'ordre de 30 %. La survenue d'un syndrome dépressif constitue une complication du sevrage non exceptionnelle, en particulier chez les fumeurs ayant un antécédent dépressif majeur. De plus, il a été montré que le sevrage tabagique est plus difficile chez les sujets ayant une dépression actuelle en raison d'une intensité plus forte des symptômes de sevrage. [22]

Chez les fumeurs non déprimés, les symptômes de sevrage sont atténués par le Zyban®. Il n'a pas été observé de dépression apparaissant en cours de sevrage dans le cadre des études citées précédemment. [40, 41] Des taux d'abstinence comparables sont obtenus chez les patients ayant un antécédent majeur de dépression et traités par Zyban®, mais la majorité des reprises du tabagisme semblent corrélées avec la survenue de symptômes dépressifs. [43]

À l'inverse, il n'existe aucune étude ayant évalué le Zyban® chez les fumeurs présentant un syndrome anxiodépresseur au moment de l'arrêt. Dans cette population, il convient d'être prudent en début de traitement en raison des risques potentiels de levée d'inhibition ou encore de la survenue de trouble panique [40] justifiant de revoir systématiquement le patient à la fin de la première semaine de traitement. Enfin, la durée d'un traitement de sevrage, comprise entre 7 et 9 semaines, est insuffisante pour contrôler une dépression et expose au risque de rechute ou d'aggravation du syndrome dépressif à l'arrêt du Zyban®.

Prise de poids. Chez les sujets abstinentes traités par Zyban®, la prise de poids reste inférieure à celle des sujets du groupe placebo pendant toute la période de traitement. La prise de poids moyenne est de 1,3 kg en fin de traitement contre 2,9 kg pour le groupe placebo. [40] La limitation de la prise de poids est maximale (de l'ordre de 1,1 kg) avec l'association du Zyban® et d'un substitut nicotinique. [41] Néanmoins, le suivi ultérieur a montré que les différences de poids entre le groupe traité et placebo s'estompaient après l'arrêt du Zyban®. Il est donc justifié de prévenir les fumeurs qu'une prise de poids différée est toujours possible.

Effets secondaires et effets indésirables graves

Effets secondaires. Les plus fréquents sont l'insomnie et la sécheresse de bouche. [30, 31] L'insomnie est rapportée par 30 à 40 % des patients traités par Zyban® (mais également 20 % des patients traités par placebo). La sécheresse buccale est rapportée dans 10 à 15 % des cas. Elle est rarement responsable de l'arrêt du médicament. D'autres effets secondaires ont été signalés, mais leur incidence est plus faible. Une constipation parfois opiniâtre est possible. Quelques cas d'hypertension artérielle apparaissant sous traitement ont été rapportés, notamment en cas d'association du Zyban® et des substituts nicotiniques, imposant une surveillance tensionnelle chez les sujets traités par une telle association. [40, 41, 44] L'absence d'étude évaluant la tolérance cardiovasculaire du Zyban® chez les sujets coronariens justifie la prudence en cas d'angine de poitrine instable ou d'infarctus du myocarde récent.

Effets indésirables graves. Ils sont rares. Une hypersensibilité au bupropion, dont la prévalence est estimée à 3 %, se manifeste le plus souvent par un prurit, un *rash* cutané ou un angioedème. L'évolution est bénigne, mais l'arrêt du médicament est indispensable. Un traitement antihistaminique peut hâter la résolution des symptômes. Des formes plus sévères de toxidermies ou de bronchospasmes ont été occasionnellement rapportées. Enfin, quelques cas de maladie sérique ont été signalés. Ils surviennent de 10 à 20 jours après le début du traitement et associent fièvre, polyarthralgies et urticaire.

Le risque de convulsion est estimé à 0,1 %. [45] Ce risque semble directement lié à deux paramètres.

Le premier est la prédisposition individuelle aux convulsions. Elle est facile à identifier en cas antécédents d'épilepsie, de tumeur ou de traumatisme cérébral, d'abus d'alcool. Elle inclut également les états dépressifs, les troubles bipolaires, la coadministration de médicaments abaissant le seuil d'hyperexcitabilité cérébrale (théophylline, corticoïdes, neuroleptiques, antidépresseurs). [46]

Le risque de convulsion est également corrélé à la concentration sérique du bupropion et de ses métabolites. L'adaptation posologique du Zyban® doit se faire progressivement et la posologie maximale ne doit pas dépasser 300 mg/j. De même, il est conseillé d'éviter la prescription concomitante de médicaments interférant avec le cytochrome P450 et risquant d'induire un surdosage du Zyban®. Parmi ceux-ci, il convient de citer les neuroleptiques (Haldol®, Risperdal®, Melleril®...), les antidépresseurs imipraminiques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Prozac®, Floxyfral®), les antiarythmiques (Rythmol®, Flécaïne®), les bêtabloquants (Selo-ken®...). [46]

Sous réserve de respecter ces règles de prescription, le risque de convulsion est faible. La plupart des cas rapportés après la mise sur le marché du médicament seraient liés au non-respect des contre-indications. [45]

En pratique

Le bupropion est indiqué chez les fumeurs ayant une dépendance modérée ou forte, motivés à l'arrêt. Sa place dans le traitement de la dépendance tabagique est discutée :

- certains prescrivent indifféremment le bupropion ou les substituts nicotiniques en première intention puisque leurs indications sont les mêmes ;
- d'autres réservent l'indication du bupropion aux échecs de la substitution nicotinique, considérant que le rapport risque-bénéfice est plus important pour le bupropion que pour les substituts nicotiniques ; [47]
- l'association du bupropion et des substituts nicotiniques peut être envisagée d'emblée en cas de dépendance forte ou très forte, ou secondairement en cas de persistance de symptômes de manque ou d'envies impérieuses de fumer chez les sujets traités par bupropion.

Les principales contre-indications sont l'hypersensibilité au bupropion, l'épilepsie et les facteurs abaissant le seuil d'excitabilité cérébrale : tumeurs ou traumatismes cérébraux, alcoolisations aiguës et sevrage alcoolique, sevrage en benzodiazépines, traitements psychostimulants et anorexigènes, inhibiteurs de la monoamine oxydase, corticoïdes systémiques, théophylline, sulfamides hypoglycémisants et insuline. Les troubles psychiatriques bipolaires constituent également une contre-indication. Par ailleurs, le bupropion n'a pas fait l'objet d'études chez la femme enceinte ou allaitant.

La posologie recommandée est de 150 mg/j (1 comprimé par jour) pendant la première semaine puis de 300 mg /j en deux prises espacées d'au moins 8 heures à partir de la deuxième semaine de traitement. La date d'arrêt du tabac doit se situer au cours de la deuxième semaine de traitement. La durée du traitement est de 7 à 9 semaines. La prolongation du traitement ne diminue pas le taux de rechute.

Stratégies comportementales [19, 20]

Initiées dès la première consultation, elles doivent être systématiquement associées aux traitements pharmacologiques dont elles permettent d'améliorer le taux de succès (Fig. 6). Elles ont pour but :

- de renforcer la motivation des sujets en rappelant les éléments de la balance décisionnelle initiale ; il est à noter que près de 20 % des individus attribuent la rechute à une perte de leur motivation ;
- d'aider le patient à identifier les situations à risque de fumer et d'établir les stratégies de lutte ;
- de gérer les « faux pas » définis par la reprise ponctuelle ou transitoire du tabagisme.

Autres méthodes

De nombreuses autres méthodes d'aide à l'arrêt du tabac sont proposées dans le cadre d'une pratique médicale ou paramédicale : acupuncture, mésothérapie, homéopathie, phytothérapie, hypnose, auriculolaser... Les résultats de ces approches sont pour la plupart non évalués ou d'évaluation discutable au plan méthodologique. Elles peuvent cependant aider le patient en renforçant sa motivation. [16]

Modalités du suivi

C'est probablement la phase du sevrage la plus difficile, nécessitant une grande expérience clinique. Les consultations répétées permettent d'adapter la posologie des traitements, de rechercher les complications du sevrage, de renforcer la motivation du patient et de développer les stratégies comportementales.

Rythme des consultations

Il dépend des facteurs initiaux du pronostic. Chez les sujets motivés, peu dépendants, sans comorbidité associée, le rythme d'une consultation tous les 15 jours pendant le premier mois, puis trimestrielle, paraît suffisant. En revanche, les sujets fortement dépendants, et a fortiori lorsqu'un antécédent dépressif majeur ou un état dépressif a été identifié, justifient habituellement d'une consultation hebdomadaire durant le premier mois, puis une consultation mensuelle pendant les 2 mois suivants. Ce rythme rapproché permet en outre d'évaluer la tolérance d'un traitement antidépresseur lorsque celui-ci a été instauré.

Adaptation posologique

Surdosage nicotinique

Des symptômes de surdosage nicotinique peuvent survenir en cas de traitement substitutif inadapté, mais ils sont rarement observés chez les fumeurs dépendants. Ils sont liés pour la plupart à une stimulation adrénergique : troubles digestifs (nausées, vomissements), vertiges, céphalées, tremblements. En revanche, les troubles du sommeil sont fréquents (20 % des cas dans certaines études) et peuvent être prévenus par le retrait du timbre au coucher ou l'utilisation de timbres 16 heures.

Syndrome de sevrage

À l'inverse, un syndrome de manque peut survenir en cas de sous-dosage nicotinique. Il comporte des signes d'intensité variable que l'on peut évaluer sur une échelle semi-quantitative :

- envie impérieuse de fumer ;
- humeur dépressive ;
- insomnie ;
- irritabilité, frustration, accès de colère ;
- anxiété ;
- difficulté à se concentrer ;
- agitation ;
- ralentissement de la fréquence cardiaque ;
- augmentation de l'appétit et prise de poids.

Tous ces symptômes peuvent retentir sur le comportement social ou perturber l'activité professionnelle. En cas de traitement nicotinique, le contrôle du syndrome de sevrage peut être obtenu en augmentant la posologie de nicotine transdermique ou en associant le timbre et les formes orales de nicotine.

Tolérance des médicaments

La tolérance des substituts nicotiniques est bonne. [25, 32] Les principaux effets secondaires sont le prurit ou l'œdème à l'emplacement des timbres, et l'irritation buccale, l'hypersialorhée et les brûlures gastriques lors de l'utilisation des gommes. Les principaux effets secondaires rapportés avec l'hydrochloride de bupropion sont la sécheresse buccale ou plus fréquemment l'insomnie de milieu de nuit. Pour pallier cet inconvénient, il est conseillé d'avancer la prise du soir ou de l'interrompre transitoirement.

Complications du sevrage

Troubles anxiodépressifs

La survenue de manifestations anxiodépressives au cours du sevrage est fréquente. Elle doit être distinguée de l'humeur dépressive du syndrome de manque, souvent modérée, transitoire et réversible par l'augmentation des posologies de nicotine. En cas de dépression caractérisée, le recours à un traitement anti-dépresseur peut être justifié. Les choix préférentiels se font vers les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, fluoxétine) en raison de leur bonne tolérance. Le Zyban® n'est pas contre-indiqué en cas de dépression, mais la surveillance doit être particulièrement stricte en début de traitement et un relais doit être pris par un autre antidépresseur à la fin du traitement.

Prise de poids

La prise de poids observée à l'arrêt du tabac est en moyenne de 3 à 4 kg. Certains sujets peuvent accuser des prises de poids importantes (10 kg et plus), justifiant une surveillance régulière. Certains facteurs prédictifs de la prise de poids ont été rapportés : le sexe féminin, les antécédents de variation importante de poids. Elle doit être prise en charge précocement par des conseils hygiénodététiques appropriés (exercice physique, adaptation de la ration calorique, éviction du grignotage).

■ Recommandations pratiques pour la prise en charge du tabagisme

L'organisation pratique et la coordination des différentes aides à l'arrêt sont résumées dans la Fig. 4. Il existe plusieurs niveaux d'intervention en fonction du type de pratique médicale (médecine générale ou médecine de spécialité) et du degré de motivation des fumeurs. [40, 41, 48]

Recensement des fumeurs en médecine générale

La prévention des bronchopneumopathies chroniques obstructives est d'autant plus efficace que l'arrêt du tabac survient précocement. Il est donc essentiel de préciser le statut tabagique de chaque consultant et de le consigner dans son dossier au même titre que les autres signes vitaux (pouls, tension artérielle...), quel que soit le motif de la consultation initiale. Les médecins généralistes occupent une position privilégiée pour assurer ce recensement et développer les actions d'information et de prévention.

Conseil minimal

Le conseil minimum peut être réalisé par n'importe quel médecin, mais il est particulièrement adapté à la pratique de médecine générale. Il consiste à poser deux questions : « Fumez-vous ? » et « Avez-vous envisagé ou souhaitez-vous arrêter de fumer ? ». Le fumeur est alors sensibilisé au rôle néfaste du tabac sur la santé, à l'intérêt d'arrêter de fumer et aux possibilités d'aide à l'arrêt actuellement disponibles. Les études démontrent qu'une intervention de l'ordre de 2 à 3 minutes augmente de façon significative le taux d'arrêt du tabagisme (l'efficacité est estimée à 200 000 arrêts par an en France si l'ensemble des généralistes délivraient le conseil minimal). Le plus souvent, il est possible au terme de ce conseil d'évaluer le degré de motivation à l'arrêt du fumeur.

Interventions brèves

Depuis quelques années, l'aide à l'arrêt du tabac s'appuie sur des techniques de renforcement de motivation et de stratégies cognitives et comportementales. Ces techniques peuvent être adaptées en interventions brèves et répétitives d'une durée de quelques minutes (Tableaux 4,5). Elles s'adressent à différentes catégories de fumeurs :

- chez le fumeur au stade de l'action, elles sont utilisées en association avec les traitements pharmacologiques ; elles servent à renforcer la motivation, et à développer les stratégies cognitives et comportementales pour identifier les situations à risque et les éviter ;
- chez les fumeurs souhaitant différer l'arrêt, ces interventions ont pour but de faire évoluer la réflexion du fumeur et de faciliter le passage au stade intentionnel et à l'action ;
- chez les ex-fumeurs récents, elles sont utilisées pour éviter les rechutes.

Interventions chez le fumeur non motivé pour l'arrêt

Les patients ne souhaitant pas arrêter de fumer peuvent bénéficier d'entretiens de motivation. L'intervention du médecin a pour objectif de préciser les freins éventuels : manque d'information sur l'efficacité des traitements de la dépendance, ressources financières insuffisantes, crainte des conséquences du sevrage ou enfin peur des rechutes sur les bases d'expériences antérieures. Ces patients peuvent répondre aux entretiens de renforcement de la motivation déployés pour éduquer, rassurer et motiver. Le Tableau 5 souligne les composantes de l'intervention motivationnelle construite autour des éléments de justification, de risque, de récompense, de blocages, de répétition. Il est évident que l'entretien motivationnel est d'autant plus efficace que le clinicien est empathique, développe l'autonomie de son patient (choix parmi plusieurs options), évite les confrontations et favorise l'autoefficacité.

En cas de refus réitéré, le médecin peut alors proposer une réduction de consommation compensée à l'aide d'une substitution pharmacologique.

Réduction de consommation

En cas d'échec d'un sevrage total, il est possible de proposer une stratégie alternative consistant à réduire la consommation. [49] L'étude de Bolliger et al. [50] a montré qu'une réduction de la consommation quotidienne de cigarettes de 50 % pouvait être maintenue à 24 mois grâce à une substitution nicotinique orale prolongée. Ainsi, 9,5 % des fumeurs traités ont diminué leur consommation de moitié pendant toute la durée de l'étude contre seulement 3 % dans le groupe placebo. Bien que la différence soit significative, le pourcentage de sujets ayant réduit durablement leur consommation paraît faible et semble s'expliquer en partie par la substitution insuffisante (en moyenne 4,3 cartouches de nicotine par jour, correspondant à quatre cigarettes par jour). Par ailleurs, la réduction de consommation s'accompagne d'une modification de la façon de fumer conduisant le fumeur à effectuer une hyperextraction de la nicotine et des produits de combustion. Dans l'étude de Bolliger et al., [50] ce phénomène explique probablement la faible diminution du taux de monoxyde de carbone expiré (environ 20 %) chez les sujets ayant réduit leur consommation de cigarettes de moitié. Il en résulte que la limitation de la consommation ne s'accompagne pas de façon certaine d'une réduction du risque. Il est donc important d'assurer une substitution suffisante pour éviter les mécanismes de compensation aboutissant au maintien, voire à l'augmentation du risque.

■ Conclusion

Les traitements pharmacologiques tels que les substituts nicotiniques ou le bupropion constituent des progrès indiscutables dans l'aide à l'arrêt du tabac. Leur efficacité est en moyenne deux à trois fois supérieure à celle du placebo. Le choix entre ces deux classes thérapeutiques doit tenir compte des expériences antérieures d'arrêt du tabac, du souhait du patient, de la tolérance et du respect des contre-indications de chacun des médicaments. L'association des substituts nicotiniques et du bupropion semble donner des résultats supérieurs à chacune des classes thérapeutiques utilisée seule. Toutefois, le traitement pharmacologique ne doit pas occulter la prise en charge comportementale de la dépendance tabagique.

Tableau 4.

Liste des interventions brèves d'aide à l'arrêt du tabac (d'après [21]).

Actions	Stratégies à mettre en œuvre
Étape 1 : préciser systématiquement le statut tabagique	
Préciser le statut tabagique de chaque patient à chaque consultation	Inclure dans le recueil des signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, poids) le statut tabagique : fumeur, ex-fumeur, non fumeur Au besoin, s'aider d'adhésifs mentionnant le statut tabagique à coller sur le dossier ou l'inclure dans le dossier médical informatisé
Étape 2 : inciter les patients à arrêter de fumer	
Encourager de manière claire, déterminée et personnalisée les fumeurs à arrêter	Les conseils doivent être : clairs : « Je pense qu'il est important que vous arrêtiez de fumer et je peux vous aider » déterminés : « En tant que médecin, je dois vous informer qu'arrêter de fumer est une démarche essentielle qui permettrait de protéger votre santé actuelle et de la préserver ultérieurement. Je peux vous y aider » personnalisés : le conseil peut porter sur la santé ou la maladie, les coûts économiques, l'impact du tabagisme passif sur les enfants, etc.
Étape 3 : évaluer la motivation à l'arrêt	
Demander à chaque fumeur s'il est consentant pour faire un essai d'arrêt dans la période actuelle (dans les 30 jours)	Si le patient se dit prêt à arrêter de fumer, proposer une aide Si le patient désire un soutien intensif, lui proposer un traitement (soutien, traitement pharmacologique) ou l'adresser à un centre spécialisé. Si le patient n'est pas consentant, proposer des entretiens de renforcement de la motivation Si le patient appartient à un groupe particulier (adolescent, femme enceinte ...), proposer une information complémentaire
Étape 4 : aider le patient à arrêter de fumer	
Aider le patient en établissant un plan d'arrêt	Choisir une date (idéalement la date doit être choisie dans les 2 semaines) Dans la période précédant l'arrêt, éviter de fumer dans les endroits où le fumeur passe le plus de temps (bureau, maison, voiture) Supprimer de l'environnement domestique les paquets de cigarettes, les briquets, cendriers, etc. Lui conseiller d'avertir sa famille, ses amis, ses collègues de son intention d'arrêter. Choisir dans son entourage un soutien compréhensif Anticiper les difficultés, en particulier celles des premières semaines liées à la survenue de symptômes de sevrage
Donner des conseils pratiques	Abstinence : l'abstinence complète est un objectif essentiel : « Pas une seule bouffée après la date d'arrêt » (pour les patients motivés à l'arrêt) Utiliser l'expérience des essais antérieurs : identifier les facteurs d'aide et les facteurs de rechute Anticiper les déclencheurs et les défis
Apporter un soutien médical lors des consultations	Assurer un soutien médical tout en encourageant la démarche du patient
Inciter le patient à solliciter un soutien extra-médical	Demander à un membre de la famille, un ami, un collègue de travail de soutenir la démarche entreprise pour arrêter de fumer
Recommander d'utiliser une aide pharmacologique	Recommander l'utilisation de médicaments dont l'efficacité est démontrée Expliquer leurs effets : ils augmentent le taux de succès et réduisent les symptômes de manque
Assurer un complément d'information	Utiliser les documents mis à disposition par les organismes de lutte contre le tabagisme (CFES, OFT ...)
Assurer un suivi par contact direct ou par téléphone	Le premier contact doit se situer dans la première semaine suivant l'arrêt Un second contact doit être assuré dans le premier mois. En cas de succès, le clinicien doit féliciter le patient En cas de rechute : dédramatiser. Analyser les circonstances du faux pas et s'en servir pour mieux gérer les situations à risques ultérieures

CFES : Comité français d'éducation pour la santé ; OFT : Office français du tabagisme.

Tableau 5.

Liste des interventions brèves permettant de renforcer la motivation (d'après [21]).

Actions	Stratégies à mettre en oeuvre
Préciser les justificatifs de l'arrêt	Encourager le patient à justifier les raisons pertinentes de sa décision, en étant aussi précis que possible. Les renseignements sur la motivation ont un très grand impact si elles sont adaptées à la situation spécifique d'un patient donné : état de santé, situation sociale ou familiale, expérience d'arrêt antérieur.
Prendre conscience des risques du tabac	Le praticien doit conduire le patient à identifier les conséquences négatives du tabagisme. Il doit suggérer et souligner celles qui paraissent les plus pertinentes pour le patient considéré. À titre d'exemple, on peut citer : les risques à court terme : essoufflement, exacerbation de l'asthme, difficulté pour la grossesse les risques à long terme : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cancers des voies respiratoires et de la vessie, bronchopneumopathie chronique obstructive les risques environnementaux Le praticien doit signaler que les cigarettes légères ou les autres consommation de tabac (cigarettes sans tabac, cigares, pipe) n'élimine pas ces risques
La récompense	Le praticien doit demander au patient d'identifier les bénéfices de l'arrêt du tabac. Il suggère et souligne ceux qui semblent particulièrement appropriés pour le patient considéré. À titre d'exemples : l'amélioration de la santé l'amélioration du goût des aliments et de l'odorat suppression des odeurs de tabac (maison, voiture, vêtements) l'exemplarité pour ses enfants, l'améliorer de leur environnement la culpabilité vis-à-vis de l'entourage non fumeur les meilleures performances physiques
Les barrages	Le praticien conduit le patient à s'interroger sur les obstacles de l'arrêt et souligne les éléments thérapeutiques permettant de contourner ces obstacles. Il s'agit essentiellement : des symptômes de sevrage de la peur des rechutes de la prise de poids du manque de soutien de la dépression de la perte du plaisir de fumer
La répétition	Les interventions motivationnelles doivent être répétées en cas de démotivation à chaque consultation si nécessaire. Les patients qui ont déjà des expériences infructueuses d'arrêt antérieur doivent être informés que les ex-fumeurs ont pour la plupart fait plusieurs tentatives avant de s'arrêter

■ Références

- Grizeau D, Baudier F, Janvrin MP. Épidémiologie du tabagisme en France. *Rev Prat* 1993;**43**:1197-202.
- <http://www.cfes.sante.fr>: Tabac : consommation et perception. Baromètre santé : premiers résultats 2000.
- Hill C. Mortalité liée au tabagisme. *Rev Prat* 1993;**43**:1209-13.
- Kumra V, Markoff B. Who's smoking now? The epidemiology of tobacco use in the United States and abroad. *Clin Chest Med* 2000;**21**: 1-9.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;**309**:901-11.
- Peto R, Darby S, Deo H, Sillcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;**321**: 323-8.
- Épidémiologie des BPCO. Les Bronchopneumopathies chroniques obstructives. In: Similowski T, Muir JF, Derenne JP, editors. *Pathologie-Science*. Paris: John Libbey; 1999.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**: 1256-76.
- Thomas D. Tabagisme et maladies cardiovasculaires. *Rev Prat* 1993;**43**:1218-22.
- Colley JR, Holland WW, Corkhill RT. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 1974;**2**:1032-4.
- Boffetta P, Trédaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2000;**108**:73-82.
- Le tabac. Les principaux textes de loi*. Paris: éditions des Journaux Officiels; 2001.
- Lantz PM, Jacobson PD, Warner KE, Wasserman J, Pollack HA, Berson J, et al. Investing in youth tobacco control: a review of smoking prevention and control strategies. *Tob Control* 2000;**9**:47-63.
- Dragos S, Dautzenberg B. Estimation du nombre de fumeurs traités avant et après dépistage des substituts nicotiques. *Bull Épidémiol Hebd* 2001;**22**:105-6 -23.
- Thorndike AN, Biener L, Rigotti NA. Effect on smoking cessation of switching nicotine replacement therapy to over-the-counter status. *Am J Health Pathol* 2002;**93**:437-42.
- L'arrêt de la consommation du tabac. *Conférence de Consensus, Paris 8-9 octobre 1998*. édition EDK; 1998.
- Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: applications to addictive behavior. *Am Psychol* 1992;**47**: 1102-14.
- Richmond RL, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioners. *Addiction* 1993;**88**:1127-35.
- Leonard T, Matheron I. Intérêt des entretiens de motivation pour les thérapies cognitives et comportementales. *J Thérap Cogn* 1998;**8**: 125-30.
- Lefoll B, Aubin HJ, Lagrue G. Les thérapies comportementales et cognitives dans l'aide à l'arrêt du tabac. *Ann Méd Interne* 2002;**153**: 1S32-1S40.
- Consensus Statement. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. A US public health service report. *JAMA* 2000;**283**:3244-54.
- Aubin HJ. Tabagisme et dépression. In: *Nicotine et troubles neuropsychiatriques*. Paris: Masson; 1997. p. 75-81.
- Le Houezec J, Benowitz N. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med* 1991;**12**:681-99.
- Lebargy F. La dépendance nicotinique. *Rev Pneumol Clin* 2000;**56**: 177-83.
- Henninfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995;**333**:1196-202.
- Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999;**281**:72-6.

- [27] Benowitz NL, Porchet H, Scheiner L, Jacob P. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988;**44**:23-8.
- [28] Tang JL, Law M, Wald N. How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking. *BMJ* 1994;**308**:21-6.
- [29] Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994;**271**:1940-7.
- [30] Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;**343**:139-42.
- [31] Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;**272**:1497-505.
- [32] Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, et al. Safety of nicotine polacrilex used by 3094 participants in the Lung Health Study. *Chest* 1996;**109**:438-45.
- [33] Murray RP, Nides MA, Istvan JA, Daniels K. Levels of cotinine associated with long-term ad-libitum nicotine polacrilex use in clinical trial. *Addict Behav* 1998;**23**:529-35.
- [34] Dale LC, Hurt RD, Offord KP, Lawson GM, Croghan IT, Schroeder DR. High dose nicotine patch therapy: percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995;**274**:1353-8.
- [35] Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Eur Respir J* 1999;**13**:238-46.
- [36] Sachs DP. Effectiveness of the 4 mg dose of nicotine polacrilex for the initial treatment of high-dependent smokers. *Arch Intern Med* 1995;**155**:1973-80.
- [37] Puska P, Korhonen HJ, Vartiainen E, Urjanheimo EL, Gutavsson G, Westin A. Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tob Control* 1995;**4**:231-5.
- [38] Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Edward Fryer G, Licari PA, Lofaso DA. Randomized trial of nortriptyline of smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998;**158**:2035-9.
- [39] Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O, Launay JM, Olivares R, Millet V, et al. Reversible monoamine oxydase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy dependant smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995;**58**:444-52.
- [40] Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;**337**:1195-202.
- [41] Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;**340**:685-91.
- [42] Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;**56**:395-401.
- [43] Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999;**174**:173-8.
- [44] Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1571-5.
- [45] Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;**59**:366-73.
- [46] Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;**59**:1007-24.
- [47] Amfébutamone/Bupropion dans le sevrage tabagique, la nicotine est plus sûre. *Prescrire* 2001;**21**:652-7.
- [48] Prochazka AV. New developments in smoking cessation. *Chest* 2000;**117**(suppl):169S-175S.
- [49] Fagerström KO, Tejdin R, Lunell E. Aiding reduction of smoking with nicotine replacement medications: hope for the recalcitrant smoker? *Tob Control* 1997;**6**:311-6.
- [50] Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, Van Biljon X, Robidou A, Westin A, et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000;**321**:329-33.

F. Lebargy, Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service (flebargy@chu-reims.fr).

L.-A. Becquart, Praticien hospitalier.

B. Picavet, Praticien attaché.

Service des maladies respiratoires et allergiques, hôpital Maison blanche, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims, France.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

Explorations fonctionnelles respiratoires

C. Straus, M. Zelter

Les explorations fonctionnelles respiratoires offrent une large palette d'examens permettant d'évaluer le fonctionnement normal et pathologique de l'appareil respiratoire. La plupart de ces techniques nécessitent une bonne coopération des patients. Les volumes gazeux mobilisables peuvent être mesurés avec un spiromètre ou un pneumotachographe. Ce dernier mesure les débits ventilatoires, ce qui permet de tracer des courbes débit-volume. Les volumes non mobilisables peuvent être mesurés par la technique de dilution de l'hélium, du rinçage de l'azote ou pléthysmographique. Cette dernière est la technique de référence. Les volumes pulmonaires mesurés par des manœuvres lentes et forcées permettent de définir les troubles ventilatoires restrictifs et obstructifs. Les muscles respiratoires, élément actif de l'appareil respiratoire, peuvent être évalués par leur aptitude à produire des pressions, soit maximales et statiques, soit lors de renflements. L'exploration du diaphragme doit s'appuyer sur des techniques spécifiques impliquant la stimulation des nerfs phréniques. Les échanges gazeux s'évaluent par la mesure des gaz du sang au repos et éventuellement à l'exercice et par le facteur de transfert du CO. L'interprétation des résultats nécessite une bonne standardisation de la réalisation des examens et la connaissance des valeurs normales pour la population considérée.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Explorations fonctionnelles respiratoires ; Diaphragme ; Spirométrie ; Pneumotachographie ; Pléthysmographie ; Gaz du sang ; Diffusion du CO

Plan

■ Introduction	1
■ Volumes et débits ventilatoires	2
Volumes pulmonaires	2
Méthodes de mesure	2
■ Réactivité bronchique et tests pharmacologiques	4
Test de bronchoprovocation	4
Test de bronchodilatation	5
■ Sémiologie fonctionnelle ventilatoire	5
Trouble ventilatoire restrictif	5
Trouble ventilatoire obstructif	5
■ Évaluation des muscles respiratoires et du diaphragme	5
Pressions maximales statiques	5
Pression de renflement	6
Évaluation de la fonction diaphragmatique	6
■ Évaluation de la commande ventilatoire	6
Évaluation de la commande automatique de la ventilation	6
Évaluation de la voie motrice corticodiaphragmatique	7
■ Évaluation des échanges gazeux	7
Gaz du sang artériel au repos	7
Évaluation de la diffusion alvéolocapillaire	8
Tests d'exercice	8
■ Conclusion	8

■ Introduction

La principale fonction des poumons consiste en l'élimination du CO₂ (avec les conséquences induites sur la régulation du pH) et en l'oxygénation du sang veineux mêlé. La réalisation de cet objectif repose sur l'adéquation de la perfusion à la ventilation pulmonaire. Cette dernière résulte de l'intégration d'un éventail de facteurs passifs et actifs. Les déterminants passifs de la ventilation comprennent les propriétés élastiques et résistives du poumon, incluant la résistance des voies aériennes, et les propriétés élastiques de la paroi thoracique. Les muscles respiratoires et leur commande nerveuse, à la fois automatique et volontaire, constituent les éléments actifs. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) fournissent une large palette de techniques permettant de tester, souvent de manière intégrative, ces différents déterminants de la ventilation. Au-delà de la simple mesure des gaz du sang artériel qui traduisent le résultat de la principale fonction de l'appareil respiratoire, ces techniques offrent le moyen de tester l'aptitude des poumons à laisser diffuser les gaz des alvéoles vers les capillaires et les facteurs mécaniques qui contraignent la ventilation. Les examens de routine évaluant ces derniers reposent sur une mesure des volumes pulmonaires, incluant les volumes maximaux, et des débits ventilatoires, incluant des manœuvres forcées. Ils représentent ainsi les limites maximales de fonctionnement de l'appareil respiratoire, jamais atteintes chez un sujet normal, même au cours d'un exercice maximal. En revanche, ces limites peuvent devenir contraignantes dans un contexte pathologique.

L'ensemble des grandeurs mesurées par les EFR ne peut être interprété que par rapport aux valeurs attendues dans une population normale d'individus comparables. Ces normes sont fournies par les sociétés savantes (European Respiratory Society ou American Thoracic Society), [1, 2] sous forme d'équations tenant compte du sexe, de l'âge et de la taille des patients. À ces dernières, correspondent des écarts-types résiduels. L'intervalle dans lequel peut varier une valeur normale se calcule donc en additionnant et en soustrayant à la valeur moyenne le produit de l'écart-type résiduel par 1,64. Cet intervalle se situe entre le 5^e et le 95^e percentile de la population normale. La normalité des grandeurs mesurées en EFR devrait toujours être déterminée ainsi. Néanmoins, dans la pratique, une valeur est encore fréquemment considérée comme normale lorsqu'elle se situe entre 80 et 120 % de la valeur fournie par l'équation de référence ou bien, pour le rapport de Tiffeneau (volume maximal expiré pendant la première seconde/capacité vitale lente), lorsqu'il se situe au-dessus de 85 % de cette valeur. Interpréter correctement un résultat d'EFR nécessite aussi la standardisation des examens. Le non-respect des recommandations de standardisation dictées par les sociétés savantes conduit inévitablement à l'invalidation des valeurs de références. Enfin, il importe de garder à l'esprit que la majorité des tests réalisés en EFR nécessitent la coopération des sujets. Une coopération insuffisante rend ainsi le résultat de l'examen ininterprétable. Dans son acception la plus courante, le concept d'EFR inclut la spirométrie, la courbe débit-volume, l'évaluation des propriétés mécaniques du poumon et de la cage thoracique, l'estimation de la réactivité bronchique, la mesure de la diffusion du monoxyde de carbone et des gaz du sang. Il s'agit là de tests de routine qui peuvent être utilement complétés par des évaluations plus spécifiques des muscles respiratoires et de la commande automatique de la ventilation. Évaluer la fonction respiratoire au cours de l'exercice est enfin souvent pertinent.

■ Volumes et débits ventilatoires

Volumes pulmonaires (Fig. 1)

La mesure des volumes et des débits ventilatoires est une approche intégrative. Ces grandeurs dépendent en effet des propriétés passives des bronches, du parenchyme pulmonaire et de la paroi thoracique, et des propriétés actives des muscles et

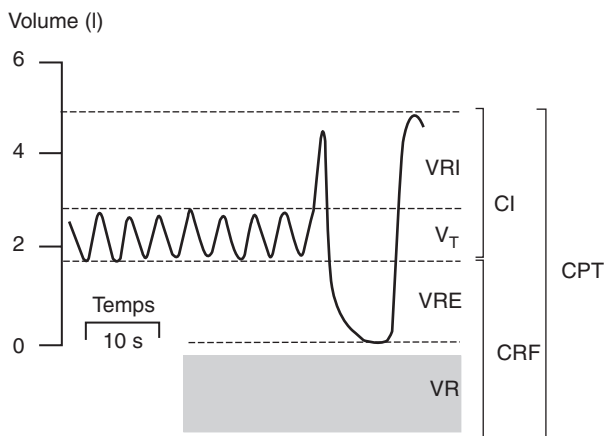


Figure 1. Exemple de spirogramme, obtenu par intégration du signal d'un pneumotachographe, et identifiant les différents volumes et capacités pulmonaires. VR : volume résiduel ; VRE : volume de réserve expiratoire ; V_T : volume courant ; VRI : volume de réserve inspiratoire ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; CI : capacité inspiratoire ; CPT : capacité pulmonaire totale.



Figure 2. Spiromètre à cloche. Le patient ventile par la bouche en portant un pince-nez. Le déplacement de la cloche est proportionnel au volume pulmonaire mobilisé.

de leur commande. Le volume de gaz contenu dans les poumons à un niveau déterminé est défini, soit par un volume statique, soit par une capacité, c'est-à-dire la somme de plusieurs volumes statiques. [1] En l'absence de toute contraction musculaire, le volume des poumons correspond au volume de relaxation. Celui-ci traduit l'équilibre entre les forces opposées de rappel élastique des poumons et de la paroi thoracique. Chez le sujet normal, le volume de relaxation est égal à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) qui correspond aussi au volume de fin d'expiration courante. [3] La CRF est la somme du volume de réserve expiratoire (VRE) et du volume résiduel (VR). Le VRE est le volume maximal qui peut être expiré à partir de la CRF. Il diminue en général en position allongée. Le VR est le volume de gaz qui reste dans les poumons à la fin d'une expiration forcée. Il s'agit donc d'un volume non mobilisable car il ne peut pas être directement mesuré à la bouche. Mais, comme il existe des techniques pour mesurer la CRF, le VR est habituellement calculé en soustrayant le VRE de la CRF. [1] Le volume courant (V_T) correspond au volume de gaz mobilisé pendant la ventilation courante. Le volume de réserve inspiratoire (VRI) est celui qui est obtenu par une inspiration maximale suivant une inspiration courante. La capacité inspiratoire (CI) est définie par la somme du V_T et du VRI. La capacité vitale (CV) est la somme de la CI et du VRE. La capacité pulmonaire totale (CPT) est le volume total de gaz qui peut être contenu dans les poumons à la fin d'une inspiration maximale. Il correspond à la somme de la CRF et de la CI. [1]

Méthodes de mesure

Mesure des volumes mobilisables

La plus ancienne méthode de mesure des volumes statiques est le spiromètre. [4] Son principe de base repose à l'origine sur un conteneur constitué d'une cloche remplie d'air et dont le volume peut varier en se déplaçant dans un bac externe rempli d'eau, pour en assurer l'étanchéité (Fig. 2). [5] Il existe actuellement des systèmes d'étanchéité par joint sec plus facile à décontaminer. Les patients respirent dans la cloche par la bouche, le nez étant bouché par un pince-nez. Comme il s'agit d'un circuit fermé, de la chaux sodée placée dans le spiromètre absorbe le gaz carbonique et le dispositif est muni d'une

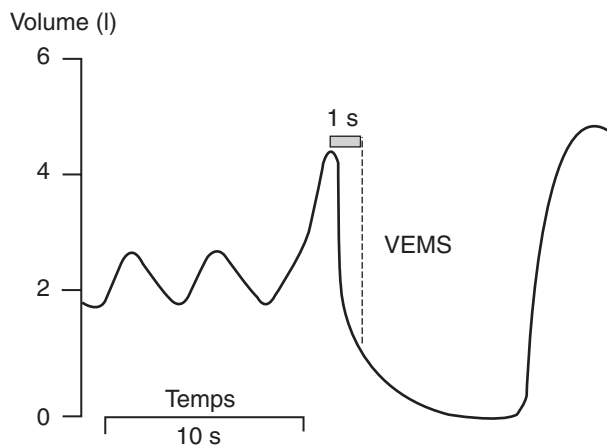


Figure 3. Mesure du volume expiratoire maximal-seconde (VEMS) sur un spirogramme. Pour mesurer le VEMS, le patient effectue une manœuvre expiratoire forcée à partir de la capacité pulmonaire totale pendant laquelle le spirogramme est enregistré. Le volume maximal expiré pendant la première seconde est le VEMS. Le VEMS a donc la dimension d'un volume.

alimentation en oxygène. Les déplacements de la cloche sont proportionnels au volume pulmonaire mobilisé. Le spiromètre mesure les volumes dans des conditions ambiantes de température, de pression et de saturation en vapeur d'eau (ATPS). Ces mesures doivent être converties aux conditions réelles dans les poumons, c'est-à-dire à la température du corps en pression saturante en vapeur d'eau (BTPS). [1] Le spiromètre permet la mesure de la CV lente et forcée, du V_T , du VRE et du VRI, et pendant une expiration forcée, du volume maximal expiré pendant la première seconde (VEMS) (Fig. 3). Le pneumotachographe fournit une autre méthode de mesure des volumes mobilisables. Il s'agit d'un système de mesure des débits gazeux. Les volumes sont obtenus par intégration du signal de débit en fonction du temps. [1] Le pneumotachographe permet une mesure directe des débits instantanés qui, exprimés en fonction du volume pulmonaire auquel ils ont été produits, définissent une courbe dite « débit-volume ». [6] Pour réaliser une courbe débit-volume, l'expiration forcée depuis la CPT jusqu'au VR (définissant la CV forcée ou CVF) est en général suivie par une inspiration maximale afin d'obtenir une boucle. Le volume est porté en abscisse, le plus souvent de la gauche vers la droite pour l'expiration, donc de la CPT vers le VR. Le débit est porté sur l'axe des ordonnées, du bas vers le haut pour l'expiration. [7] La boucle débit-volume doit incorporer à la fois une boucle complète à volume courant et une boucle complète en inspiration et expiration forcée (Fig. 4). La boucle débit-volume permet une lecture rapide de la CVF ainsi que des débits de pointe, inspiratoires (DIP) et expiratoires (DEP). Elle permet aussi de mesurer les débits expiratoires maximaux à 75 % (DM 75), 50 % (DM 50) ou 25 % (DM 25) de la CV. Mais une simple observation visuelle de la forme de la boucle débit-volume apporte déjà des informations (Fig. 4). En effet, en dessous de 50 % de la CV, les débits expiratoires maximaux sont largement indépendants de l'effort des patients. Le débit expiratoire décroît alors à peu près linéairement avec le volume pulmonaire. [3, 8, 9] La forme nettement concave vers le haut est ainsi évocatrice d'une obstruction des voies aériennes de petit calibre. Une obstruction importante des voies aériennes intrathoraciques peut diminuer l'ensemble des débits et, à l'extrême, la boucle débit-volume de l'expiration forcée peut frôler, voire croiser la boucle obtenue pendant le volume courant. Une telle constatation traduit une limitation de débit expiratoire. [10-12] Il s'agit d'un signe de gravité montrant que les débits expiratoires courants du patient correspondent en fait au maximum de ses possibilités ventilatoires. Enfin, une diminution générale de la taille de la courbe débit-volume avec une morphologie normale est en faveur d'un trouble restrictif pur.

“ Points forts

- Une simple inspection visuelle de la boucle débit-volume apporte beaucoup d'informations.
- La boucle débit-volume doit incorporer à la fois une boucle complète à volume courant et une boucle complète en inspiration et expiration forcée.

Mesure des volumes non mobilisables

La méthode la plus couramment utilisée pour mesurer la CRF est celle de la dilution de l'hélium. [13] L'hélium est un gaz qui ne franchit pas la barrière alvéolocapillaire et ne se répartit donc que dans le compartiment ventilé du poumon. Pour mesurer la CRF, le spiromètre est d'abord rempli avec un volume connu d'air contenant une quantité connue d'hélium. Le patient est ensuite connecté au spiromètre et ventile de manière calme à partir de sa CRF, jusqu'à l'équilibration complète du mélange gazeux entre le spiromètre et ses poumons. La concentration d'hélium est mesurée à l'intérieur du spiromètre et le volume pulmonaire dans lequel l'hélium a été dilué est calculé. Cette technique de mesure de la CRF n'est pas fiable en cas de trouble ventilatoire obstructif car l'hélium peut ne pas atteindre certains compartiments pulmonaires obstrués, ce qui conduit alors à une sous-estimation de la CRF réelle.

Conceptuellement proche de la méthode de mesure de la CRF par la dilution de l'hélium, la méthode par rinçage de l'azote se réalise à l'aide d'un pneumotachographe et non d'un spiromètre. [14] Avec cette méthode, le patient inspire à chaque cycle ventilatoire de l'oxygène pur délivré par une valve s'ouvrant en fin d'expiration. La mesure de la concentration en azote du gaz expiré par un analyseur rapide associée à la mesure du volume courant permet de calculer le volume d'azote expiré à chaque cycle. La somme de ces volumes correspond au volume total d'azote rincé. Le test est poursuivi pendant 7 minutes ou bien jusqu'à ce que la concentration d'azote dans le gaz expiré soit réduite à 1 %. La CRF est calculée en divisant le volume d'azote rincé par la différence de concentration d'azote du début à la fin de la mesure. Une correction mathématique doit être effectuée pour tenir compte de l'excrétion d'azote tissulaire et sanguine ainsi que des conditions BTPS. En cas de syndrome obstructif, cette technique présente les mêmes limites que la dilution de l'hélium.

La technique pléthysmographique constitue la méthode de référence de mesure du volume gazeux thoracique, le plus souvent à la CRF. [15] Elle permet d'éviter les limites rencontrées par les deux techniques précédentes. La pléthysmographie mesure le volume gazeux thoracique, qu'il soit en communication avec les voies aériennes ou piégé, par exemple dans une bulle d'emphysème. [15] Pour réaliser une mesure pléthysmographique, le patient s'assoit dans un pléthysmographe corporel qui consiste en une cabine étanche (Fig. 5). Portant un pince-nez, il respire par la bouche dans un circuit qui inclut un pneumotachographe et un capteur pour la mesure de la pression régnant dans les voies aériennes. À la fin d'une expiration normale, les voies aériennes sont occluses par une valve. Le patient respire alors contre cette valve, réalisant une manœuvre de halètement à une fréquence de 1 à 2 cycles/s, la glotte demeurant ouverte. Les changements de pressions dans les voies aériennes et de volume gazeux dans la cabine étanche permettent le calcul du volume gazeux thoracique en suivant la loi de Boyle-Mariotte. Comme les voies aériennes sont occluses à la fin d'une expiration normale, le volume gazeux thoracique correspond à la CRF. Chez un patient obstructif, la différence de CRF mesurée par une méthode de dilution gazeuse ou par

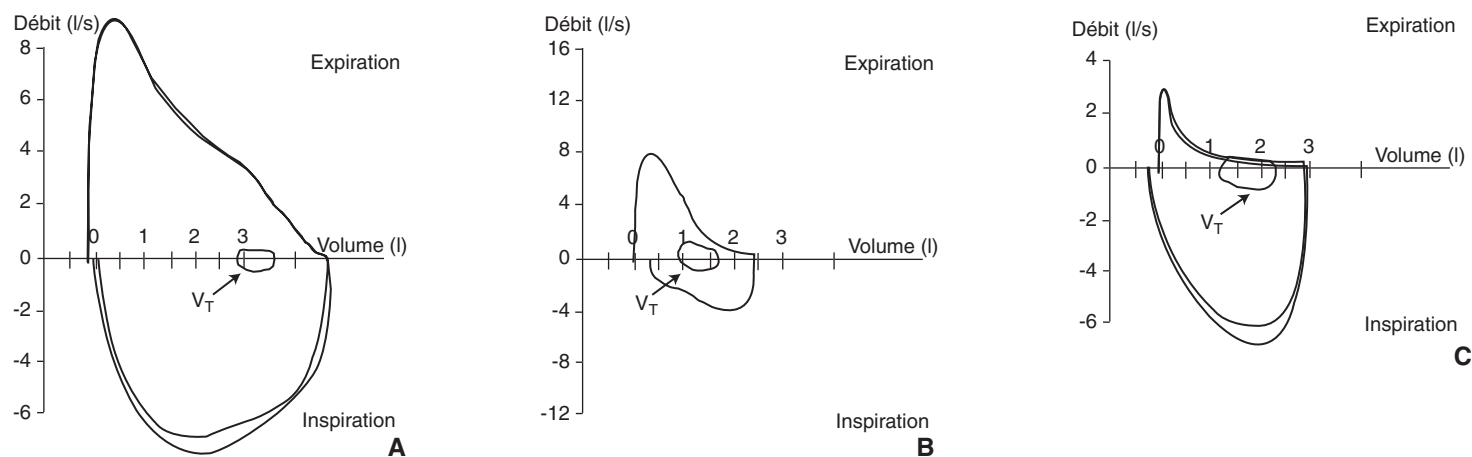


Figure 4. Exemples de boucles débits-volumes. V_T : boucle débit-volume obtenue dans le volume courant.

A. Boucle débit-volume normale dont la reproductibilité est attestée par la superposition des tracés obtenus au cours de deux manœuvres successives.

B. Boucle débit-volume témoignant d'une obstruction des voies aériennes de petit calibre par son aspect concave vers le haut. Noter que l'échelle de la courbe B est différente de celle des courbes A et C.

C. Boucle débit-volume montrant une limitation des débits expiratoires caractérisée par un croisement des boucles enregistrées en expiration forcée et en ventilation courante. La limitation des débits est le signe d'une obstruction grave des voies aériennes. Comme pour la courbe A, la reproductibilité de la boucle C est attestée par la superposition des tracés obtenus au cours de deux manœuvres successives.



Figure 5. Pléthysmographe corporel. Pour mesurer la capacité résiduelle fonctionnelle, le patient qui porte un pince-nez effectue une manœuvre de halètement contre une valve occluse. Pour ne pas fausser la mesure par des changements de volume buccal, le patient maintient ses joues avec les mains. Avant de prescrire une pléthysmographie corporelle, il faut donc s'assurer que le patient pourra entrer dans la cabine et maintenir lui-même ses joues.

pléthysmographie peut permettre d'estimer le volume gazeux piégé. Les limites de la méthode pléthysmographique sont constituées par l'impossibilité pour certains patients d'entrer dans la cabine étanche (patients en brancard, claustrophobes ou obèses) et la difficulté, pour certains, de la manœuvre de halètement. Il faut enfin noter que, couplée à un pneumotachographe qui donne accès au débit gazeux, la méthode pléthysmographique permet aussi de calculer la résistance des voies aériennes. Cette dernière technique reste néanmoins peu utilisée.

“ Points forts

- La technique pléthysmographique constitue la méthode de référence pour la mesure du volume gazeux thoracique, le plus souvent à la CRF.
- En cas d'obstruction bronchique, les méthodes de mesure de la CFR par dilution d'un gaz traceur (hélium) ou par rinçage de l'azote peuvent conduire à une sous-estimation des volumes. Il faut donc recourir à la pléthysmographie.

■ Réactivité bronchique et tests pharmacologiques

Test de bronchoprovocation

Le test de bronchoprovocation recherche une réponse exagérée à un stimulus bronchoconstricteur. La plupart du temps, la réponse est évaluée en termes de modification induite du VEMS. Cette épreuve est particulièrement pertinente chez les patients rapportant des symptômes compatibles avec de l'asthme et dont les tests spirométriques sont normaux. [16-19] Certaines contre-indications doivent être respectées comme un VEMS inférieur à 1,2 l chez l'adulte, un infarctus du myocarde datant de moins de 3 mois, la présence d'un anévrisme artériel, et l'incapacité de comprendre les manœuvres nécessaires à la réalisation du test. Il existe des contre-indications relatives comme une obstruction modérée à sévère des voies aériennes, une infection récente du tractus respiratoire (inférieure à 2 semaines), un asthme en cours d'exacerbation, l'hypertension artérielle (HTA), la grossesse, une épilepsie nécessitant un traitement médicamenteux. Les traitements bronchodilatateurs doivent avoir été arrêtés avant le test de bronchoprovocation sur une période au moins égale à leur durée d'action. Pour réaliser le test, le patient inhale des concentrations croissantes d'un agent bronchoconstricteur, non spécifique le plus souvent. L'agent le plus communément utilisé est la méthacholine administrée en aérosol par un dosimètre. Entre chaque administration, on mesure le VEMS. L'hyper-réactivité est définie par une diminution du VEMS de plus de 20 % pour une dose cumulative maximale inférieure à 1 600 µg. Il est recommandé d'exprimer le résultat en termes de dose cumulative recalculée et qui aurait causé une chute de 20 % du

VEMS (PD₂₀).^[20] En cas de suspicion d'asthme induit par l'exercice, l'hyperréactivité bronchique non spécifique peut aussi être recherchée par l'inhalation d'air sec au cours de l'exercice. Cependant, l'évaluation du VEMS doit être réalisée après l'arrêt de l'exercice, jusqu'à 10 à 15 minutes. En cas d'asthme professionnel, il peut être utile de rechercher une hyperréactivité bronchique à un agent spécifique (comme la farine par exemple).^[20]

Test de bronchodilatation

Les tests de réversibilité de l'obstruction bronchique se présentent symétriquement aux tests de bronchoconstriction. L'agent bronchodilatateur le plus fréquemment utilisé est un β_2 -agoniste. Il est néanmoins possible de tester aussi des anticholinergiques ou des stéroïdes. La réversibilité de l'obstruction bronchique est définie par une amélioration du VEMS d'au moins 12 % en comparaison à sa valeur prédite et d'au moins 200 ml.^[21] Les études récentes suggèrent que, chez les patients bronchopathes chroniques obstructifs, l'amélioration de la CI après bronchodilatateur pourrait constituer un index pertinent complémentaire du VEMS.^[22]

■ Sémiologie fonctionnelle ventilatoire

Trouble ventilatoire restrictif

La mesure des volumes pulmonaires peut permettre de révéler des anomalies conduisant à la caractérisation de troubles ventilatoires ou de syndromes. Le syndrome restrictif ou trouble ventilatoire restrictif est ainsi défini par une diminution de la CPT. En pratique, on considère que cette diminution est significative si elle est inférieure à 80 % de la valeur prédite.^[1] Une réduction isolée de la CV n'est jamais suffisante pour caractériser un syndrome restrictif. En effet, la diminution de la CV peut être associée à une augmentation du VR et donc à une CPT normale, voire parfois augmentée. Un tel tableau peut se rencontrer dans le cas de patients obstructifs sévères avec piégeage pulmonaire gazeux.^[23] La cause la plus typique de syndrome restrictif est la réduction quantitative de parenchyme pulmonaire telle qu'elle peut se rencontrer au décours d'une amputation chirurgicale. Les autres causes en sont les maladies pulmonaires interstitielles, les séquelles de tuberculose ou les atteintes de la paroi thoracique passives ou actives (cyphoscoliose sévère, pathologies pleurales, maladies neuromusculaires...).^[24]

Trouble ventilatoire obstructif

Le syndrome obstructif ou trouble ventilatoire obstructif est caractérisé par une diminution proportionnellement plus importante du VEMS que de la CV.^[1] Cette particularité s'exprime par le rapport VEMS/CV qui est habituellement considéré comme diminué lorsqu'il est inférieur à 85 % de sa valeur prédite. Le rapport VEMS/CV sert à établir la réalité du trouble ventilatoire obstructif et la valeur du VEMS permet de quantifier la gravité du trouble. On parle ainsi d'obstruction légère lorsque le VEMS reste supérieur à 50 % de sa valeur prédite, d'obstruction modérée entre 35 et 49 % et d'obstruction sévère lorsque le VEMS est inférieur à 34 %.^[25] Les troubles ventilatoires obstructifs sévères s'associent souvent à une distension dynamique, c'est-à-dire à une augmentation de la CRF. Cette augmentation est une source importante de dyspnée^[26] et il faut donc la quantifier par pléthysmographie. Les causes de syndrome obstructif les plus fréquentes sont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'asthme.^[1] Il faut rester très prudent avant de poser le diagnostic de syndrome mixte, c'est-à-dire associant un trouble ventilatoire obstructif et un trouble ventilatoire restrictif. Une telle

association ne peut être confirmée que par pléthysmographie. Elle peut se rencontrer dans certaines pathologies comme les bronchectasies, certaines pneumoconioses, les séquelles de tuberculose ou la sarcoidose.

“ Points forts

- Le syndrome restrictif ou trouble ventilatoire restrictif est défini par une diminution de la CPT. Le diagnostic de syndrome restrictif nécessite donc une mesure des volumes non mobilisables (CRF ou VR) ;
- Le syndrome obstructif ou trouble ventilatoire obstructif est défini par une diminution de la valeur du rapport VEMS/CV. Le rapport VEMS/CV sert donc à établir la réalité du trouble ventilatoire obstructif ;
- Lorsque le trouble ventilatoire obstructif est établi, la valeur du VEMS permet de quantifier la gravité du trouble.

■ Évaluation des muscles respiratoires et du diaphragme

Les muscles respiratoires constituent la composante active de l'effecteur ventilatoire. La ventilation dépend de leur aptitude à se contracter phasiquement de manière ininterrompue. Une défaillance des muscles respiratoires peut conduire à une hypoventilation alvéolaire et à une détresse respiratoire en présence de poumons normaux. En pratique, toutes les maladies neuromusculaires peuvent affecter les muscles respiratoires comme par exemple la myasthénie, le syndrome de Guillain-Barré, la sclérose latérale amyotrophique, les polymyosites. Il est aussi probable que les corticostéroïdes aient un effet délétère par la myopathie qu'ils induiraient sur les muscles respiratoires comme sur les autres muscles squelettiques.^[27]

Les EFR comprennent plusieurs méthodes d'évaluation de la fonction des muscles respiratoires. Mais les dysfonctions musculaires respiratoires se majorent au cours du sommeil et la réalisation d'une polysomnographie devrait donc toujours être aussi envisagée face à une suspicion d'atteinte des muscles respiratoires.^[28]

Pressions maximales statiques

Une façon d'estimer les aptitudes contractiles des muscles respiratoires est d'en évaluer la force maximale par la mesure de la pression produite à la bouche lors d'un effort inspiratoire ou expiratoire maximal contre un circuit occlus.^[29] Comme celle des autres muscles squelettiques, la force produite par les muscles respiratoires dépend de leur longueur. Plus les muscles sont longs, plus leur force sera importante, au moins dans un intervalle d'étirement sous-maximal. Dans le cas des muscles respiratoires, il n'est pas possible de mesurer directement ni la longueur ni la force produite. Mais les variations de longueur de ces muscles peuvent être estimées par les variations de volume pulmonaire et leur force par les pressions respiratoires développées. Ainsi la pression maximale statique produite par les muscles inspiratoires est plus importante au VR qu'à la CRF. De même la pression expiratoire maximale est plus grande à la CPT qu'à la CRF. Les résultats doivent donc toujours être exprimés en fonction du volume pulmonaire auquel les efforts ont été réalisés. L'examen de référence est constitué par la réalisation d'un diagramme montrant les pressions maximales produites en fonction du volume pulmonaire mobilisé (diagramme de Rahn).

Dans les laboratoires où il n'est pas possible d'obtenir une mesure simultanée du volume pulmonaire, on peut se contenter d'une estimation de la force des muscles respiratoires par la pression inspiratoire et expiratoire maximale à la CRF. Dans tous les cas, cette exploration simple est très dépendante de la coopération du sujet.

“ Point fort

Pour l'évaluation de la force des muscles respiratoires, l'interprétation des pressions maximales statiques doit tenir compte des volumes pulmonaires auxquels elles ont été produites.

Pression de reniflement

Certains patients, en particulier les enfants, peuvent avoir du mal à réaliser les manœuvres nécessaires à la mesure des pressions maximales statiques. La pression inspiratoire produite par un reniflement est alors une alternative séduisante. La plupart des sujets sont capables d'effectuer cette manœuvre qui se réalise spontanément à partir de la CRF. La pression produite peut être mesurée dans l'œsophage au moyen d'une sonde à ballonnet ou, plus simplement, dans l'une des deux narines.^[30] La pression de reniflement est un index d'évaluation globale des muscles inspiratoires. En aucun cas, elle ne reflète directement la fonction diaphragmatique. Il est en effet possible d'obtenir chez un même sujet des pressions inspiratoires de reniflement similaires avec des degrés d'activation diaphragmatique largement variables.^[31] L'évaluation de la fonction diaphragmatique nécessite des techniques spécifiques.

“ Point fort

Le test des pressions maximales de reniflement évalue l'ensemble des muscles inspiratoires et pas seulement le diaphragme. Il ne permet donc pas de diagnostiquer une dysfonction diaphragmatique isolée.

Évaluation de la fonction diaphragmatique^[32]

Ni les tests spirométriques, ni la mesure des pressions maximales statiques, ni les manœuvres de reniflement ne peuvent offrir une évaluation fiable de la fonction diaphragmatique. Pour évaluer la force de contraction du diaphragme, il faut idéalement mesurer la pression transdiaphragmatique (Pdi) qui nécessite la mise en place d'une sonde dans l'estomac pour la mesure de la pression gastrique et d'une sonde dans l'œsophage pour la mesure de la pression œsophagienne. La Pdi est la différence entre la pression gastrique et la pression œsophagienne. Comme pour les autres muscles respiratoires, la force du diaphragme dépend de sa longueur et donc du volume pulmonaire auquel la pression est mesurée. La Pdi peut être mesurée au cours de manœuvres inspiratoires statiques maximales ou bien lors d'un reniflement. Dans toutes ces situations, les résultats restent dépendants de la coopération des patients. Pour s'en affranchir, il faut recourir aux techniques de stimulations phréniques.

Chaque hémicoupe diaphragmatique est spécifiquement innervée par un nerf phrénique accessible, dans son trajet anatomique, à une stimulation au niveau du cou. La stimulation peut être électrique ou magnétique. La stimulation électrique est très spécifique mais souvent difficile à réaliser. La

stimulation magnétique, qu'elle soit postérieure et bilatérale au moyen d'une bobine unique placée en regard de l'apophyse épineuse de la 7^e vertèbre cervicale, ou antérieure et unilatérale au moyen d'une bobine focale, constitue une technique simple et sensible. La réponse électromyographique (EMG) du diaphragme à la stimulation phrénique peut être recueillie en surface au niveau du dernier espace intercostal accessible sur la ligne médioclaviculaire, par deux électrodes collées sur la peau. La présence d'une réponse EMG élimine le diagnostic de paralysie phrénique. La latence qui sépare la stimulation du début de la réponse EMG reflète la vitesse de conduction du nerf phrénique. Elle peut être allongée dans certaines pathologies démyélinisantes. L'amplitude du signal EMG est difficile à interpréter avec ce type de recueil. La mise en place d'électrodes-aiguilles intradiaphragmatiques par voie transthoracique est possible mais rarement pratiquée.

La réponse mécanique du diaphragme à la stimulation phrénique peut aussi être étudiée. Elle présente l'avantage d'offrir une évaluation de la force de contraction diaphragmatique indépendante de la coopération des sujets. Elle nécessite une stimulation bilatérale des nerfs phréniques (stimulation magnétique postérieure ou stimulation magnétique antérieure bilatérale avec deux bobines focales) et supramaximale. La supramaximalité de la stimulation s'authentifie par l'absence d'augmentation d'amplitude de la réponse EMG en dépit de l'augmentation de l'intensité de stimulation. La contraction du diaphragme en réponse à la stimulation doit être vérifiée, au moins qualitativement, par l'enregistrement d'une augmentation concomitante du volume de l'abdomen. La force du diaphragme peut être quantifiée de manière fiable par la chute de pression à la bouche car la stimulation phrénique induit une contraction diaphragmatique quasi exclusive. Une dépression buccale supérieure à 10 cmH₂O rend ainsi peu probable une dysfonction diaphragmatique. En revanche, si la dépression buccale est inférieure à cette valeur-seuil, il est impossible de conclure. Dans certains cas en effet, la dépression intrathoracique causée par la contraction diaphragmatique dissociée de l'activation des dilatateurs des voies aériennes supérieures peut induire un affaissement de ces dernières, empêchant un recueil buccal fiable. Pour pouvoir interpréter l'examen, il faut alors recueillir, au moyen d'une sonde adaptée, la dépression œsophagienne induite par la stimulation phrénique. Une dépression de plus de 10 cmH₂O rend cette fois-ci peu vraisemblable une dysfonction diaphragmatique. Il est aussi possible de mesurer la variation de Pdi en réponse à la stimulation des nerfs phréniques. Comme pour les autres méthodes, l'évaluation de la contractilité du diaphragme par les méthodes de stimulation doit toujours tenir compte du volume pulmonaire auquel la stimulation est réalisée. En pratique, celle-ci est effectuée à la CRF.

“ Point fort

L'évaluation spécifique de la fonction du diaphragme doit faire appel à des techniques de stimulation des nerfs phréniques.

■ Évaluation de la commande ventilatoire

Évaluation de la commande automatique de la ventilation

L'évaluation de routine de la commande centrale de la ventilation repose sur la stimulation des centres respiratoires par

la technique de réinspiration de CO_2 .^[33] Les patients ventilent à l'intérieur d'un sac rempli d'un mélange gazeux hyperoxique enrichi en CO_2 . La ventilation du sujet augmente la concentration de CO_2 dans le sac et donc dans le gaz inhalé. L'augmentation consécutive de la pression partielle artérielle en CO_2 (PaCO_2) induit normalement une augmentation de la ventilation totale. La réponse de la commande ventilatoire est évaluée par la pente de cette augmentation en fonction de la pression partielle de CO_2 inspiré. Il est aussi possible de mesurer cette réponse par la pression d'occlusion. Le sujet respire alors à travers une valve séparant la voie inspiratoire de la voie expiratoire. La voie inspiratoire est périodiquement occluse, à l'insu du sujet, pendant son expiration. Au début du cycle suivant, le sujet effectue donc un effort inspiratoire contre un circuit occlus dans lequel on mesure la pression. La pression produite contre la valve occluse 100 ms après le début de l'inspiration (pressions d'occlusion, $\text{P}_{0.1}$) reflète l'intensité de la commande automatique de la ventilation.^[34-36] Cette méthode présente l'avantage de contourner la limite imposée par une augmentation éventuelle des résistances bronchiques telle qu'elle peut se rencontrer dans les syndromes obstructifs. Dans ce cas en effet, l'accroissement des résistances bronchiques peut empêcher l'augmentation de la ventilation totale et conduire à une fausse conclusion de diminution de la commande de la ventilation. En revanche, comme la $\text{P}_{0.1}$ ne dépend pas du débit ventilatoire, elle ne sera pas significativement affectée par l'augmentation des résistances bronchiques et permettra une meilleure évaluation de la commande ventilatoire. Quelle que soit la technique utilisée, l'exploration de la commande de la ventilation demeure très dépendante de l'effecteur musculaire. L'interprétation des résultats doit donc tenir compte de la fonction évaluée ou supposée des muscles respiratoires. Par exemple, dans la myasthénie, l'effecteur neuromusculaire altéré peut donner l'impression d'une réponse à l'hypercapnie diminuée alors que la commande est encore probablement intacte.

“ Point fort

La commande automatique de la ventilation s'évalue en routine par la mesure de l'augmentation de la ventilation et de la pression d'occlusion au cours d'un test de réinspiration de CO_2 .

Évaluation de la voie motrice corticodiaphragmatique^[32]

Comme tous les muscles squelettiques, le diaphragme possède une représentation sensorimotrice au niveau du cortex cérébral. Cette dernière est impliquée dans le contrôle volontaire de la ventilation qui permet de réaliser des actions comme les manœuvres nécessaires aux EFR ou bien à la parole. La voie éférente motrice corticodiaphragmatique peut être explorée par la réponse EMG du diaphragme à la stimulation magnétique transcrânienne. Comme pour la stimulation magnétique des nerfs phréniques, il est indispensable d'authentifier l'origine diaphragmatique de la réponse obtenue par l'enregistrement simultané des mouvements de l'abdomen dont l'expansion témoigne d'une contraction diaphragmatique. On peut aussi enregistrer la P_{di} . L'exploration de la voie motrice corticodiaphragmatique n'est pas encore rentrée dans la routine. Mais elle peut parfois fournir des informations pertinentes dans certaines indications précises et limitées.

■ Évaluation des échanges gazeux

Le but ultime de la ventilation est de fournir des échanges gazeux adaptés à l'organisme. L'évaluation de ces échanges est donc une part importante des EFR. Les trois principales méthodes utilisées pour évaluer les échanges gazeux sont la mesure des gaz du sang artériel au repos, l'évaluation de la capacité de diffusion et les tests d'exercice.

Gaz du sang artériel au repos

Prélèvement et mesure des gaz du sang

La mesure des gaz du sang est effectuée sur un prélèvement artériel réalisé, de manière préférentielle, au niveau de l'artère radiale après avoir vérifié que la circulation collatérale de la main assurée par l'artère cubitale était fonctionnelle. Cette vérification s'effectue par le test modifié d'Allen. Pour réaliser ce test, l'artère radiale et l'artère cubitale sont comprimées au niveau du poignet. On demande au sujet de serrer le poing puis d'ouvrir la main. À ce moment, la paume de la main apparaît pâle. On relâche alors la compression de l'artère cubitale en gardant l'artère radiale occluse. Si la main est reperfusée en moins de 10 secondes, on peut conclure que la perfusion fournie par l'artère cubitale est adéquate. Plus rarement, le sang artériel peut être prélevé au niveau des artères fémorales ou humérales. Le prélèvement est réalisé à l'aide d'une seringue héparinée qui ne doit contenir aucune bulle d'air et être fermée hermétiquement au décours de la ponction. L'échantillon doit être analysé le plus rapidement possible. Lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une ponction artérielle, il peut être utile de recourir au recueil de sang capillaire « artériolisé » au niveau du lobe de l'oreille. La vasodilatation de cette zone est obtenue au moyen d'une pommade appliquée pendant au moins 10 minutes. Une incision franche permet au sang qui s'écoule d'être recueilli dans un capillaire de verre avant d'être analysé. La plupart des appareils de mesure des gaz du sang disponibles dans le commerce mesurent la PO_2 , la PCO_2 et le pH. À partir de ces données, ils calculent la bicarbonatémie (HCO_3^-) et la saturation de l'hémoglobine artérielle en oxygène (SaO_2). La SaO_2 calculée n'a de sens que si la concentration en hémoglobine (Hb) est normale ou connue. Certains appareils mesurent ainsi l'hémoglobinémie et la SaO_2 , voire même la carboxyhémoglobinémie (HbCO) qui est un excellent indicateur de l'intoxication tabagique et dont la valeur de base est indispensable à la mesure de la diffusion alvéolocapillaire.

Sémiologie des gaz du sang

La mesure du pH artériel évalue l'équilibre acidobasique. Le pH normal moyen se situe entre 7,38 et 7,42. En dessous de ces valeurs, on parle d'acidose, et au-dessus, d'alcalose. Les désordres acidobasiques d'origine respiratoire sont dus à des changements dans la PaCO_2 : une augmentation de la PaCO_2 conduit à une acidose respiratoire, une diminution provoque une alcalose respiratoire. La PaCO_2 normale se situe entre 35 et 45 mmHg. Les troubles acidobasiques métaboliques sont dus à des changements de la concentration en bicarbonates. Un désordre acidobasique respiratoire peut être compensé par une adaptation des bicarbonates et un trouble métabolique peut être compensé par des changements ventilatoires.^[3]

L'hypercapnie ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) résulte d'une hypoventilation alvéolaire.^[5] Cette dernière peut être due à diverses affections neurologiques ou neuromusculaires entravant le fonctionnement de la pompe ventilatoire. Mais elle peut aussi être due à une augmentation du rapport entre l'espace mort et le volume courant.^[37] Au contraire, l'alcalose respiratoire est due à une hyperventilation comme, par exemple, le syndrome d'hyperventilation.

L'hypoxémie se définit par une valeur de PaO_2 inférieure à 80 mmHg mais une grande prudence s'impose déjà entre 80 et 85 mmHg. Ceci reste vrai quel que soit l'âge. [38] Hors étiologie cardiaque, les causes d'hypoxémie demeurent nombreuses. Elles relèvent souvent d'altérations des rapports ventilation-perfusion mais aussi de troubles de la diffusion, d'un shunt vrai (court circuit sanguin droit-gauche) ou d'une hypoventilation alvéolaire. La somme $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ fournit un moyen simple pour différencier une hypoventilation alvéolaire des autres causes d'hypoxémie. [5] Si, en air ambiant et en condition isobare, la valeur obtenue est supérieure à 120 mmHg, alors l'hypoxémie est due à une hypoventilation alvéolaire pure. Dans ce cas, une hypercapnie est associée à l'hypoxémie. En revanche, si la somme $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ est inférieure à 120 mmHg, alors un trouble de la diffusion, un shunt ou un effet shunt est probablement impliqué dans les mécanismes de l'hypoxémie. Il est alors possible d'éliminer l'hypothèse d'un shunt vrai par le prélèvement des gaz du sang alors que le patient inhale de l'oxygène pur depuis au moins 20 minutes. En l'absence de shunt vrai, la PaO_2 est supérieure à 550 mmHg. Avec l'aide d'abaques, la valeur de la PaO_2 d'un sujet respirant de l'oxygène pur permet même une estimation quantitative du shunt. [3] Presque toutes les atteintes pulmonaires peuvent entraîner une hypoxémie dès lors que, d'une façon ou d'une autre, elles entraînent une altération des rapports ventilation-perfusion, un trouble de la diffusion ou une hypoventilation alvéolaire.

“ Points forts

- Quel que soit l'âge, l'hypoxémie se définit par une valeur de PaO_2 inférieure à 80 mmHg, mais une grande prudence s'impose déjà entre 80 et 85 mmHg.
- La découverte d'une PaO_2 inférieure à 80 mmHg impose donc des investigations pour en trouver la cause.

Évaluation de la diffusion alvéolocapillaire

Un trouble de la diffusion de l'oxygène de l'alvéole vers le capillaire pulmonaire peut être à l'origine d'une hypoxémie. Il est donc pertinent d'évaluer la diffusion alvéolocapillaire lorsque l'on est confronté à une hypoxémie ou à une pathologie pulmonaire susceptible d'induire un trouble de la diffusion. La technique de mesure de la diffusion la plus courante repose sur l'utilisation de l'oxyde de carbone (CO) comme gaz mélangé au gaz inspiré. Le CO présente des caractéristiques proches de l'oxygène en termes de diffusion mais il se fixe sur l'hémoglobine avec une affinité beaucoup plus forte. [39] Par conséquent, pendant la durée relativement brève d'une mesure, ce gaz ne diffuse que de l'alvéole vers le capillaire. La méthode de mesure de la diffusion la plus couramment utilisée est celle dite en « apnée ». [39] À la fin d'une expiration profonde, le sujet inspire jusqu'à sa CPT, un mélange gazeux contenant 0,3 % de monoxyde de carbone et 10 % d'un gaz traceur comme l'hélium, mélangés à de l'air. Le sujet maintient ensuite une apnée inspiratoire de 10 secondes pendant lesquelles le CO diffuse des alvéoles vers les capillaires et le gaz traceur se dilue dans le compartiment pulmonaire ventilé, sans franchir la barrière alvéolocapillaire. Puis les gaz expiratoires sont analysés. À partir de la mesure de la quantité de CO expirée et en connaissant la quantité de CO inhalée, il est possible de connaître la quantité de CO ayant franchi la barrière alvéolocapillaire et de calculer la capacité de transfert du CO ($T_L\text{CO}$). Grâce au gaz traceur, on calcule aussi le volume pulmonaire exploré (VA). Cependant, de nombreux facteurs autres qu'une

simple modification de structure de la membrane alvéolocapillaire peuvent influencer la $T_L\text{CO}$: le volume pulmonaire, la surface d'échange, le volume capillaire, la concentration en hémoglobine (du fait de la haute affinité du CO pour l'hémoglobine), la distribution des rapports ventilation-perfusion et la pression du CO dans le sang artériel au début de la mesure. Le tabagisme, par exemple, peut provoquer une augmentation importante de la PaCO dont il faut tenir compte. Si l'on veut évaluer l'aptitude de l'oxygène à diffuser depuis l'alvéole vers le capillaire en s'affranchissant des variations de la surface d'échange, on peut normer $T_L\text{CO}$ par la surface d'échange. En pratique, faute de mieux, on rapporte la $T_L\text{CO}$ au VA. Il faut aussi corriger la $T_L\text{CO}$ en fonction du taux d'hémoglobinémie car la $T_L\text{CO}$ est abaissée en cas d'anémie et elle est augmentée en cas de polyglobulie. Une diminution du rapport $T_L\text{CO}/\text{VA}$ exprime, soit un trouble vrai de diffusion par altération des structures alvéolocapillaires, soit une altération des rapports ventilation-perfusion. $T_L\text{CO}/\text{VA}$ est ainsi abaissé dans les pneumopathies interstitielles fibrosantes et il fournit un outil pertinent de suivi de certaines thérapeutiques à toxicité pulmonaire connue. Mais $T_L\text{CO}/\text{VA}$ est aussi abaissé dans l'emphysème et il peut l'être, bien que de manière inconstante, dans les thromboembolies chroniques des gros troncs artériels pulmonaires et dans l'HTA pulmonaire primitive. Il existe enfin certaines pathologies où le rapport $T_L\text{CO}/\text{VA}$ peut paradoxalement être augmenté comme l'asthme, certaines bronchectasies et les hémorragies intra-alvéolaires. [40]

Tests d'exercice

Les objectifs d'une épreuve d'exercice peuvent être de démasquer une hypoxémie absente au repos, d'objectiver et de quantifier une dyspnée, de rechercher les facteurs limitant l'effort physique, qu'ils soient pulmonaires, cardiaques ou périphériques, de mesurer la consommation d'oxygène et d'en déduire les dépenses énergétiques qu'un individu peut fournir, etc. Ces tests consistent à faire réaliser au patient un effort calibré au moyen d'une bicyclette ou d'un tapis roulant ergométriques. [41] On mesure les gaz du sang artériel et les fractions inspirées et expirées d'oxygène et de gaz carbonique, ce qui permet le calcul de la consommation d'oxygène, de la production de gaz carbonique et du quotient respiratoire. L'électrocardiogramme, la pression artérielle, l'oxymétrie pulsée, la fréquence ventilatoire et le V_T sont aussi recueillis. Les tests d'exercices doivent être réalisés en respectant les conditions de surveillance médicales et les contre-indications absolues que sont l'infarctus du myocarde datant de moins de 5 jours, les maladies fébriles aiguës, l'insuffisance cardiaque mal contrôlée, l'angor instable, les myocardites ou péricardites aiguës, l'HTA non contrôlée, la sténose aortique serrée, les cardiomyopathies obstructives sévères. Il existe aussi des contre-indications relatives : l'infarctus du myocarde récent de moins de 4 semaines, les maladies valvulaires aortiques, la tachycardie de repos, les troubles électrolytiques sévères, les maladies thromboemboliques, les anomalies électrocardiographiques de repos, le diabète mal contrôlé, l'épilepsie, les maladies vasculaires cérébrales, l'insuffisance respiratoire aiguë et l'asthme mal contrôlé. [24]

■ Conclusion

Les EFR offrent une large palette de techniques destinées à l'évaluation du fonctionnement de l'appareil respiratoire. Ces examens nécessitent très souvent une bonne coopération des patients et il faut donc en tenir compte, tant au moment de leur prescription que de leur réalisation et de leur interprétation. La réalisation de ces examens doit d'abord être fondée sur les constatations cliniques puis être guidée par les premiers résultats obtenus avec les tests les plus simples que sont la spirométrie

et les gaz du sang. La courbe débit-volume fait partie intégrante des examens de première ligne car elle permet une approche simple et rapide des principaux troubles ventilatoires et une détection sensible des anomalies obstructives.

En cas de trouble ventilatoire obstructif, la méthode pléthysmographique doit obligatoirement être utilisée pour la mesure de la CRF. Dans tous les cas, elle constitue la méthode de référence pour la mesure des volumes pulmonaires non mobilisables. Des tests pharmacologiques de bronchoprovocation ou de bronchodilatation peuvent utilement compléter l'exploration des troubles ventilatoires obstructifs.

Face à une suspicion de pathologie affectant les muscles respiratoires, il est possible de réaliser des examens plus spécifiques. Avant de retentir sur les volumes pulmonaires ou les gaz du sang, les atteintes musculaires respiratoires peuvent ainsi être dépistées par des tests simples comme les pressions maximales statiques inspiratoires ou expiratoires, ou les tests de reniflement. Il existe aussi des techniques d'exploration spécifique de la fonction diaphragmatique. Les résultats des explorations de la fonction des muscles respiratoires doivent toujours être interprétés en fonction du volume pulmonaire auquel ils ont été réalisés. Enfin, les dysfonctions musculaires respiratoires sont majorées par le sommeil. Face à une suspicion de pathologie musculaire respiratoire, il faut donc toujours compléter les EFR par un examen polysomnographique.

L'évaluation de la diffusion alvéolocapillaire peut être utile dans de nombreuses situations : hypoxémie inexpiquée, pathologie pulmonaire interstitielle, suivi de thérapeutique pneumotoxique, mais aussi emphysème ou HTA pulmonaire... Il faut néanmoins garder à l'esprit que les résultats de la mesure de la diffusion alvéolocapillaire du CO peuvent être influencés par des facteurs extrapulmonaires comme l'hémogloblinémie ou la carboxyhémogloblinémie, chez le fumeur notamment.

Les informations apportées par l'EFR constituent dans tous les cas une aide précieuse au diagnostic et à l'évaluation du retentissement des maladies respiratoires et de certaines pathologies comme les maladies neuromusculaires. Elles permettent un suivi évolutif de ces pathologies à condition que l'indice pertinent ait été choisi.



■ Références

- [1] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Volumes pulmonaires et débits ventilatoires forcés. *Rev Mal Respir* 1994;**11**(suppl3):5-40.
- [2] ATS. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;**144**:1202-18.
- [3] West JB. *Physiologie respiratoire, notions essentielles*. Paris: Arnette; 1993.
- [4] Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory movements, with the view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Lancet* 1846;**1**:630-2.
- [5] Derenne JP. Physiologie et exploration fonctionnelle respiratoires. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-000-A-70, 1981.
- [6] Hyatt RE, Black LF. The flow volume curve. A current perspective. *Am Rev Respir Dis* 1973;**107**:191-9.
- [7] Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976;**113**:587-600.
- [8] Leff AR, Schumacker PT. *Respiratory physiology. Basics and applications*. Philadelphia: WB Saunders; 1993.
- [9] Pride NB, Permut S, Riley RL, Bromberger-Barnea B. Determinants of maximum expiratory flow from the lungs. *J Appl Physiol* 1967;**23**:646-62.
- [10] Ulmer W, Kowalski J, Schmidt EW. The flow-volume curve in patients with obstructive airway diseases partial analysis and functional importance. *Pneumonol Alergol Pol* 1997;**65**:435-45.
- [11] Chan ED, Irvin CG. The detection of collapsible airways contributing to airflow limitation. *Chest* 1995;**107**:856-9.
- [12] Bass H. The flow volume loop: normal standards and abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973;**63**:171-6.
- [13] Hathirat S, Renaetti Jr. AD, Mitchell M. Measurement of the total lung capacity by helium dilution in a constant volume system. *Am Rev Respir Dis* 1970;**102**:760-70.
- [14] Darling RC, Cournand A, Richards Jr. DW. Studies on intrapulmonary mixture of gases. Open circuit methods for measuring residual air. *J Clin Invest* 1940;**19**:609-18.
- [15] DuBois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe Jr. JH. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume; a comparison with a nitrogen wash-out method for measuring functional residual capacity. *J Clin Invest* 1956;**35**:322-6.
- [16] Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway responsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**:97-500.
- [17] Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992;**89**:23-30.
- [18] Britton J. Is hyperreactivity the same as asthma? *Eur Respir J* 1988;**1**:478-9.
- [19] Backer V, Groth S, Dirksen A, Bach-Mortensen N, Hansen KK, Laursen EM, et al. Sensitivity and specificity of the histamine challenge test for the diagnosis of asthma in an unselected sample of children and adolescents. *Eur Respir J* 1991;**4**:1093-100.
- [20] Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;**6**(suppl16):53-83.
- [21] ATS. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;**144**:1202-18.
- [22] Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998;**12**:799-804.
- [23] Rodarte JR, Hyatt RE, Cortese DA. Influence of expiratory flow on closing capacity at low expiratory flow rates. *J Appl Physiol* 1975;**39**:60-5.
- [24] Ruppel GL. *Manual of pulmonary function testing*. St Louis: CV Mosby; 1998.
- [25] SPLF. Recommandations pour la prise en charge des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Respir* 1997;**14**(suppl2):2S14.
- [26] O'Donnell DE, Webb KA. Breathlessness in patients with severe chronic airflow limitation. Physiologic correlations. *Chest* 1992;**102**:824-31.
- [27] Dekhuijzen PN, Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J* 1992;**5**:997-1003.
- [28] Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Crit Care Respir Med* 2000;**161**:849-56.
- [29] Agostoni E, Rahn H. Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes. *J Appl Physiol* 1960;**15**:1087-92.
- [30] Fitting JW, Heritier F, Uldry C. Évaluation de la force musculaire inspiratoire par la pression nasale lors du sniff test. *Rev Mal Respir* 1986;**3**:173-86.
- [31] Verin E, Delafosse C, Straus C, Morelot-Panzini C, Avdeev S, Derenne JP, et al. Effects of muscle group recruitment on sniff transdiaphragmatic pressure and its components. *Eur J Appl Physiol* 2001;**85**:593-8.
- [32] Similowski T. Exploration de la fonction diaphragmatique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-000-N-90, 2001: 24p.
- [33] Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967;**16**:20-32.
- [34] Derenne JP, Couture J, Iscoe S, Whitelaw WA, Milic-Emili J. Occlusion pressure in man rebreathing CO₂ under methoxyflurane anesthesia. *J Appl Physiol* 1976;**40**:805-14.
- [35] Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory centre output in conscious man. *Respir Physiol* 1976;**23**:181-99.
- [36] Whitelaw WA, Derenne JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993;**74**:1475-83.

- [37] Krachman S, Criner GJ. Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med* 1998;**19**:139-55.
- [38] Delclaux B, Orsel B, Housset B, Whitelaw WA, Derenne JP. Arterial blood gases in elderly persons with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1994;**7**:856-61.
- [39] Forster RE. Diffusion of gases across the alveolar membrane. In: Fahri LF, Tenney SM, editors. *Handbook of physiology. The respiratory system. Section 3. Gas exchange (Bethesda 1987)*. Bethesda: American Physiological Society; 1987. p. 71-88.

- [40] Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardisation de la mesure du facteur de transfert (capacité de diffusion). *Rev Mal Respir* 1994;**11**(suppl3):41-52.
- [41] Wasserman K. The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clin Chest Med* 1984;**5**:77-88.

Pour en savoir plus

www.splf.org.

C. Straus, Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier (christian.straus@psl.ap-hop-paris.fr).

M. Zelter, Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service central d'explorations fonctionnelles respiratoires, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Straus C., Zelter M. Explorations fonctionnelles respiratoires. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0955, 2005.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

FIBROSCOPIE BRONCHIQUE ET INTERVENTIONNELLE

JP HOMASSON

L'endoscopie bronchique fait partie des techniques d'investigation diagnostique de base en pneumologie. Elle peut être effectuée à l'aide d'un bronchoscope rigide ou souple. Elle est alors communément appelée « fibroscopie bronchique ». Réalisée sur un mode ambulatoire, elle permet l'exploration de l'arbre bronchique et des prélèvements cytologiques, histologiques et bactériologiques. Les modalités d'examen doivent être rigoureuses et ne concernent pas seulement le geste technique ; l'information du patient, les risques infectieux aux prions, la traçabilité du matériel sont maintenant des exigences légales qui doivent faire l'objet de protocoles écrits. Depuis les années 1980, l'endoscopie thérapeutique s'est considérablement développée. Initialement domaine quasi exclusif de la bronchoscopie rigide elle est de plus en plus réalisée à l'aide du fibroscope, qu'il s'agisse de méthodes de destruction thermique par le chaud ou par le froid, de radiothérapie ou de moyen mécanique pour extraire des corps étrangers ou dilater les bronches. L'obstruction bronchique par une lésion cancéreuse représente la majorité des indications d'endoscopie thérapeutique. Il s'agit alors d'un geste palliatif. Le dépistage de lésions précancéreuses par les techniques de fluorescence ouvre la porte aux indications curatives de l'endoscopie interventionnelle.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : bronchoscopie, fibroscopie, fluorescence, laser, électrocoagulation, cryothérapie, curiethérapie, prothèse.

INTRODUCTION

Si le terme « fibroscopie » est communément admis et utilisé, il n'en reste pas moins incorrect. Bronchoscopie souple ou flexible serait plus approprié (par opposition au rigide), incluant aussi les vidéoendoscopes électroniques qui n'ont pas de fibre optique pour transmettre la lumière. Ces remarques faites, nous utilisons le terme « fibroscope » pour des raisons de commodité.

HISTORIQUE

La fibroscopie est une avancée technologique qui date des années 1960. Auparavant, et depuis le début du siècle, l'examen des bronches était réalisé à l'aide de bronchoscopes rigides, généralement sous anesthésie locale avec ou sans prémédication... Après une courte période de transition pendant laquelle de nombreux endoscopistes ont passé le fibroscope dans le bronchoscope rigide, le fibroscope s'est rapidement imposé comme moyen de diagnostic à part entière, reléguant au placard l'endoscope rigide. Toutefois, avec le regain d'intérêt pour l'endoscopie thérapeutique, le bronchoscope rigide a repris une place importante, utilisé cette fois sous anesthésie générale. La facilité d'utilisation, la bonne tolérance pour le patient et l'amélioration du matériel ont justifié le développement du fibroscope à des fins diagnostiques puis progressivement thérapeutiques.

L'évolution du matériel a été marquée par la miniaturisation des fibroscopes permettant des utilisations pédiatriques, une amélioration de la qualité optique et de l'ergonomie, la généralisation du matériel étanche immersible permettant une plus grande sécurité vis-à-vis du risque infectieux ; les fibroscopes ont été récemment munis de systèmes d'isolation qui limitent les risques inhérents au courant de retour en thermocoagulation haute fréquence.

À partir de 1987, une nouvelle génération de « fibroscope » est apparue : la fibre optique a été remplacée par une transmission électronique de l'image à partir d'une caméra CCD placée à l'extrémité distale de l'endoscope permettant d'obtenir une meilleure image transmise sur écran TV, un enregistrement sur bande magnétique. Ce matériel plus onéreux laisse encore une place au fibroscope classique avec transmission de la lumière par des fibres de verre.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

En France, deux fabricants se partagent l'essentiel du marché : Olympus et Pentax. Les différences sont minimales ; l'un et l'autre disposent d'une large gamme d'endoscopes dont les caractéristiques dépendent essentiellement des diamètres extérieurs et du canal opérateur. Un canal opérateur large est préférable pour l'endoscopie thérapeutique mais au détriment d'un faisceau optique de vision de plus petite taille. Les sources de lumière utilisent des

lampes de 150 watts ou de 300 watts au xénon. Brosses et pinces complètent le matériel de base pour des prélèvements à visée bactériologique, cytologique, anatomopathologique.

Le malade doit être à jeun depuis environ 4 heures sans avoir fumé. La législation impose de l'avoir préalablement averti de l'utilité de l'examen, de ses modalités pratiques et des risques encourus. Il est souhaitable de lui remettre une fiche explicative. L'interrogatoire fait préciser les antécédents pouvant faire suspecter une maladie de Creutzfeldt-Jakob et les prises médicamenteuses (fig 1). L'examen peut être indiqué pour des symptômes ou une image radiologique. Il convient donc de disposer de documents récents : radiographie thoracique face et profil, scanner. Un bilan d'hémostase est recommandé. Un traitement anticoagulant ou une thrombopénie ne contre-indiquent pas l'examen, à condition de ne pas envisager de biopsie. La prémédication n'est pas obligatoire (atropine ; midazolam) et ne doit pas être systématique mais évaluée et proposée en fonction du patient, de son état d'anxiété ou d'insuffisance respiratoire. En règle générale, l'anesthésie locale est suffisante mais doit être réalisée avec minutie. C'est la condition pour une bonne tolérance, surtout si d'autres fibroscopies sont envisagées. Il y a probablement une demande du public pour réclamer une anesthésie générale, non justifiée dans la majorité des cas, qui n'est pas non plus sans risque, majeure nettement le coût de l'examen mais est pratiquement imposée en clinique privée dans un souci de rentabilité. L'évolution des mœurs et le droit à ne pas souffrir vont cependant en ce sens, ce qui va poser à terme de gros

NOM :		PRÉNOM :		DATE :	
I – MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB				OUI	NON
1°/ Antécédents familiaux					
Parents consanguins proches ayant présenté une démence d'évolution rapidement mortelle					
Parents consanguins décédés d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob					
2°/ Antécédents médicaux					
Traitement par hormone de croissance avant 1988					
Inducteurs de l'ovulation avant 1988 (origine humaine)					
3°/ Antécédents chirurgicaux					
Intervention neurochirurgicale					
Compte-rendu opératoire connu : utilisation de dure-mère					
Pas de compte-rendu opératoire : intervention entre 1985 et 1994					
Intervention ophtalmologique : chirurgie de la rétine entre 1980 et 1992 (à l'exception du laser)					
Autre intervention chirurgicale avec utilisation de dure-mère					
4°/ Antécédents d'embolisation artérielle bronchique avec dure-mère : 1976-1995					
5°/ Manifestations neurologiques actuelles					
Démence progressive, ataxie cérébelleuse, troubles oculomoteurs, cécité inexpliquée, myoclonies					
II – MÉDICATIONS					
1°/ Anticoagulants, antiagrégants					
Antivitamines K					
Héparines					
Aspirine					
Ticlid [®] , Plavix [®]					
2°/ Médications cardiologiques					
Antiarythmiques					
Digitaliques					
Anti-HTA					
3°/ Médications respiratoires					
Bronchodilatateurs inhalés					
III – MALADIES					
Maladies sanguines, tendance hémorragique (épistaxis, Rendu-Osler...)					
Glaucome					
Adénome prostatique					
Diabète					
Épilepsie					
Allergie (lidocaïne)					
Hépatite					
Séropositivité au VIH					
Cette fiche doit être archivée dans le dossier du malade.					
Nom du médecin				Signature	

1 Interrogatoire préalable à une endoscopie. HTA : hypertension artérielle.

problèmes d’organisation compte tenu de la pénurie d’anesthésistes et des difficultés pour libérer les salles d’opération.

La fibroscopie est réalisée en position assise, opérateur face au malade ou en position couchée, opérateur de côté ou derrière. Bien que

l’endoscopiste revête une tenue non stérile et se protège par un masque, cette dernière position évite de recevoir dans la figure les projections émises lors des secousses de toux. Le port des gants est indispensable.

Pour les malades fragiles, il est utile de contrôler la saturation en oxygène pendant la durée de l’examen. Une fois la fibroscopie terminée, le patient doit rester à jeun pendant 2 heures et doit regagner son domicile accompagné et sans conduire si une prémédication lui a été administrée.

La salle d’endoscopie doit comporter un certain nombre d’équipements : vide mural et oxygène, système d’aspiration réglable. Elle doit être aux normes de sécurité pour les branchements électriques si l’on réalise des endoscopies thérapeutiques par électrocoagulation. Un monitoring électrocardiographique, un défibrillateur et un chariot d’urgence doivent être rapidement disponibles. Les salles d’endoscopie doivent avoir des circuits d’entrée et de sortie différents pour le matériel propre et le matériel sale. Les procédures de décontamination et désinfection du matériel doivent faire l’objet de protocoles écrits. La traçabilité du matériel est légale. Il est recommandé d’utiliser des pinces à biopsie à usage unique même si cette mesure n’est actuellement obligatoire que pour les gastro-entérologues.

FIBROSCOPIE DIAGNOSTIQUE

● Exploration de l’arbre trachéobronchique

Elle commence par le larynx avec appréciation de la mobilité des cordes vocales.

L’examen doit être complet et systématique en explorant toutes les bronches jusqu’aux divisions segmentaires, voire sous-segmentaires. Chaque anomalie est notée, statique ou dynamique. Si l’on dispose du matériel, les anomalies sont filmées ou photographiées. Le compte rendu est aussi précis que possible sachant que l’interprétation garde une part de subjectivité. Des comptes rendus standardisés sont à l’étude par le Groupe d’endoscopie de langue française (Société de pneumologie de langue française). Le siège et le nombre de prélèvements doivent être précisés.

● Techniques de prélèvement

Cytologie

L’étude cytologique est réalisée par aspiration, brossage et plus récemment ponction transmurale à l’aiguille^[15]. Les résultats sont dépendants tant de l’opérateur avec un prélèvement de bonne qualité, que du cytologiste.

L’aspiration est recueillie dans un flacon piège. Il peut s’agir d’une aspiration globale ou dirigée dans un territoire défini, parfois à l’aide d’un cathéter. On peut également réaliser de petits lavages bronchiques distaux par injection de 20-30 mL de sérum physiologique.

Le brossage peut être effectué sur des lésions visibles ou à l’aveugle pour les lésions distales. Dans ce dernier cas, l’idéal est de réaliser l’examen en s’aidant d’un amplificateur de brillance.

La ponction à l'aiguille de Wang nécessite un apprentissage, une bonne connaissance de l'anatomie des chaînes ganglionnaires médiastinales ; les aiguilles à usage unique sont relativement coûteuses, ce qui limite leur utilisation. Cette technique est surtout intéressante en bilan d'extension préopératoire des cancers bronchiques.

La cytologie est habituellement couplée à l'étude histologique et en améliore la rentabilité. Toutefois, lorsque aucune anomalie n'est visible au fibroscope, la positivité de la cytologie par brossage ou aspiration ne dépasse pas 50 %.

Histologie

Les prélèvements sont effectués à l'aide de pinces de diamètre et de caractéristiques variés (pinces fenêtrées, à mors dentelés...) introduites dans le canal opérateur du fibroscope. Il est préférable d'utiliser des pinces qui permettent les plus gros prélèvements. Les biopsies peuvent être réalisées sur des lésions visibles ou à l'aveugle (biopsie perbronchique). Comme pour une étude cytologique il est préférable dans ce cas de réaliser le prélèvement sous contrôle télévisé lorsqu'il s'agit de biopsier une lésion localisée potentiellement tumorale. Ce contrôle n'est pas indispensable pour les pathologies infiltratives diffuses, les suspicions de lymphangite. Pour les lésions visibles, la rentabilité est élevée, souvent proche de 100 %, mais avec de petites pinces, il est souhaitable de multiplier les prélèvements.

Bactériologie

La plupart des pneumopathies bactériennes sont traitées par une antibiothérapie « probabiliste ». Cependant, un diagnostic bactériologique précis est parfois utile. L'analyse d'expectoration s'avère souvent insuffisante, peu fiable. Il est donc nécessaire de recourir au prélèvement fibroscopique. L'analyse bactériologique d'une aspiration globale peut être entachée d'erreurs dues à des souillures lors de l'intubation nasale ou du passage buccopharyngé. Il est préférable de recourir à la technique du brossage protégé qui nécessite un matériel particulier : cathéter télescopique dont l'extrémité distale est obstruée par un bouchon en polyéthylène glycol. Le cathéter interne contient la brosse. Une fois le cathéter en place le bouchon est éjecté par simple poussée du cathéter interne et le brossage peut être réalisé avant rétraction de la brosse dans le canal interne. Certains micro-organismes sont considérés pathogènes quel que soit le mode de prélèvement : *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Aspergillus*.

Lavage bronchoalvéolaire (LBA)

C'est une technique facile qui permet à la fois des études cytologiques, microbiologiques mais aussi minéralogiques. Elle consiste à injecter une quantité suffisante de sérum physiologique (200-300 mL) dans un territoire donné avec le fibroscope bloqué dans une bronche aussi distale que possible (sous-segmentaire). Chez certains patients bronchopathes chroniques obstructifs, le retour du liquide par aspiration se fait parfois difficilement. En pratique pneumologique, le LBA représente la méthode la plus efficace et la moins agressive pour faire la preuve d'une infection à *Pneumocystis carinii* ; il est également utile au diagnostic d'autres infections opportunistes, fongiques, mycobactériennes ou virales (inclusions caractéristiques du

cytomégalovirus par exemple). Le LBA permet également le diagnostic de protéinose alvéolaire. La recherche de corps X oriente vers un diagnostic d'histiocytose. La présence de cellules tumorales est un élément du diagnostic de lymphangite carcinomateuse, de cancer bronchioalvéolaire. La présence de sidérophages est pathognomonique d'une hémorragie pulmonaire sans en préciser l'étiologie.

Le LBA est un élément d'orientation du diagnostic étiologique des pneumopathies interstitielles diffuses. La richesse en éléments lymphocytaires, neutrophiles, éosinophiles ou macrophages est en faveur de certaines étiologies mais ne dispense pas de l'obtention d'une preuve anatomopathologique.

Lorsqu'une pathologie professionnelle est suspectée, des études minéralogiques sont réalisées en microscopie optique ou électronique. La présence de corps asbestosiques en quantité significative est un marqueur d'exposition : le taux est habituellement plus élevé en cas d'asbestose que dans les atteintes pleurales isolées bénignes ou malignes.

● Techniques de dépistage

Fluorescence

Les recherches sur la fluorescence des tissus ont commencé dès les années 1930. Le but est de détecter les lésions cancéreuses à un stade précoce (in situ) ou précancéreuses (dysplasies) alors que la symptomatologie et la radiologie (y compris le scanner et la tomographie par émission de positons) ne permettent aucune orientation diagnostique. L'aspect en lumière blanche peut être celui d'une bronche normale ou banalement inflammatoire ; les lésions sont minimales (sténose modérée, éperon élargi, hypervascularisation...) et l'on considère que 30 % seulement des carcinomes in situ sont dépistés par des endoscopistes expérimentés. Le principe est basé sur une différence de fluorescence entre tissu sain et tissu (pré) cancéreux. Cette fluorescence est captée, amplifiée et les zones pathologiques (qui vont de l'inflammation à la tumeur endoscopiquement visible) apparaissent en sombre sur fond de muqueuse verte normale. Deux méthodes de fluorescence sont disponibles :

- le diagnostic photodynamique qui consiste à injecter par voie intraveineuse un agent photosensibilisant qui va s'accumuler préférentiellement dans les zones tumorales ;
- la détection d'une autofluorescence spécifique des tissus normaux et des tissus tumoraux.

Les agents photosensibilisants dérivés de l'hématoporphyrine ont l'inconvénient majeur d'induire des photosensibilisations avec risque de brûlure cutanée du deuxième degré si le patient s'expose à la lumière solaire. D'autres agents sont à l'étude ou d'utilisation encore confidentielle comme l'acide delta-aminolévulinique moins toxique. Ces agents ont en outre l'inconvénient d'être chers.

Les principes d'autofluorescence sont basés sur la présence de substances chromophores situées dans la sous-muqueuse. Ces chromophores renvoient une émission fluorescente lorsqu'ils sont illuminés dans une certaine longueur d'ondes proche de l'ultraviolet. Lorsque l'épithélium est épaissi, l'intensité de la fluorescence diminue. Un premier système qui fonctionne avec un laser hélium-cadmium comme source lumineuse relié au fibroscope a été développé au Canada^[8]. Les différentes études ont montré la supériorité du

dépistage des lésions précancéreuses et des cancers in situ par autofluorescence par rapport à l'examen en lumière blanche. Récemment ont été développés des systèmes d'autofluorescence aussi performants, moins chers, et d'utilisation plus simple^[5]. Ce dépistage s'adresse à des populations à haut risque de cancer bronchique : grands fumeurs et personnes exposées à des agents potentiellement cancérigènes ; il peut être utilisé en bilan préopératoire ou pour le suivi des cancers bronchiques, voire oto-rhino-laryngologiques.

Échographie endobronchique

Cette technique permet surtout le dépistage des lésions médiastinales : tumeur, adénopathie avec des résultats habituellement plus performants que le scanner. C'est donc un examen qui est appelé à se développer pour le bilan d'extension des cancers bronchiques. La découverte d'une adénopathie est complétée par une ponction transmurale, trachéale ou bronchique afin d'obtenir une certitude histologique. Initialement, l'échographie a été réalisée par voie œsophagienne puis la miniaturisation des sondes a rendu possible l'examen endobronchique.

L'échographie apporte aussi des renseignements sur l'épaisseur de l'infiltration tumorale, les rapports avec les gros vaisseaux^[1, 11].

● Risques et complications de la fibroscopie diagnostique

Les incidents sont rares et souvent évitables. La morbidité moyenne est estimée à 0,08 – 0,15 % et la mortalité à 0,01 – 0,04 %. Certains actes majorent le risque, telles les biopsies transbronchiques. La mortalité vient souvent d'accident hémorragique par biopsie mais la fibroscopie peut aussi être responsable de bronchospasmes, de détresse respiratoire ; aussi est-il nécessaire d'évaluer la tolérance des patients avant l'examen et d'adapter la conduite à leur état. Il faut donc disposer d'examens complémentaires pour évaluer les risques : bilan d'hémostase, exploration fonctionnelle respiratoire, gaz du sang, éventuel avis cardiologique. Les prélèvements transbronchiques peuvent être à l'origine de pneumothorax ; les accidents d'hypersensibilité aux anesthésiques locaux sont rares mais des cas mortels ont été rapportés. Des cas d'infection bactérienne et de tuberculose ont été signalés, liés à une mauvaise désinfection du matériel et à un non-respect des procédures de sécurité proposées par le fabricant (mesure d'étanchéité du fibroscope). Une poussée fébrile peut survenir le soir sans aucun signe infectieux.

FIBROSCOPIE INTERVENTIONNELLE

Pour certains, l'endoscopie thérapeutique doit être essentiellement réalisée à l'aide d'un bronchoscope rigide sous anesthésie générale. Les raisons en sont : sécurité, rapidité. Pourtant la fibroscopie interventionnelle prend une place de plus en plus importante. Dans bien des pays, l'utilisation du bronchoscope rigide étant réservée aux chirurgiens, les indications restent limitées.

En fait, si les indications sont bien posées un grand nombre d'endoscopies thérapeutiques peut être réalisé à l'aide d'un fibroscope, sachant que l'on

perdra en temps d'examen (parfois 1 heure pour une cryothérapie) ce que l'on gagne en souplesse et facilité d'utilisation (examen ambulatoire sous anesthésie locale).

L'endoscopie interventionnelle est réalisée à l'aide de moyens mécaniques (pincés, crochets, paniers rétractiles, système dilatant) ou fait appel à des techniques de destruction immédiate (laser, thermocoagulation à haute fréquence, jet d'argon ionisé) ou retardée (cryothérapie, curiethérapie à haute débit de dose, photothérapie dynamique) mais des arguments financiers peuvent être déterminants dans le choix d'une technique par rapport à une autre. Toutes ces techniques sont souvent complémentaires.

● **Extraction de corps étrangers**

Souvent le fibroscope est utilisé à des fins diagnostiques plutôt que thérapeutiques et le corps étranger est retiré à l'aide d'un bronchoscope rigide. Cependant le choix de la technique va dépendre de la taille du corps étranger, de sa nature, de l'âge et de l'état respiratoire du patient. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, la plupart des corps étrangers peuvent être retirés à l'aide d'un fibroscope sous anesthésie locale avec des chances de succès de 60 à 90 %. Un état asphyxique ou un emphysème obstructif impliquent de recourir d'emblée à la bronchoscopie rigide. L'extraction du corps étranger est souvent plus difficile à réaliser avec un fibroscope en raison de la taille des pincés, des difficultés d'aspiration en cas de saignement. Lorsqu'il s'agit de corps étrangers hydratables (végétaux, graines, gélules, comprimés, caillots, escarre tumorale etc) on peut utiliser avantageusement l'effet d'adhérence de la cryothérapie qui évite le morcellement des corps étrangers par les pincés ou un retrait fastidieux, voire inefficace de morceaux friables, de petit volume les uns après les autres^[10].

● **Techniques de destruction immédiate**

Laser

Technique de référence depuis les années 1980, son coût (achat et maintenance), ses contraintes (bronchoscopie rigide et anesthésie générale), son apprentissage réduisent progressivement son utilisation au profit de la thermocoagulation.

En pneumologie, c'est essentiellement le laser Nd-YAG qui est utilisé. Son action thermique permet la coagulation ou la vaporisation des tissus en fonction de la puissance. On utilise généralement de faibles énergies pour coaguler les tissus qui sont ensuite réséqués mécaniquement avec le bec d'un bronchoscope rigide^[2]. C'est dire que la place du fibroscope est limitée car elle implique de vaporiser les tissus avec de hautes énergies, ce qui induit un allongement du temps d'intervention et des difficultés d'aspiration des fumées. L'avantage majeur du laser réside dans son effet de destruction immédiate qui en fait essentiellement une thérapeutique d'urgence mais à l'aide d'un bronchoscope rigide sous anesthésie générale. Le laser en fibroscopie sera réservé au traitement de petites lésions, en dehors de tout contexte d'urgence^[8]. En des mains expertes les complications sont rares (perforations). La rupture de la fibre optique lors d'une angulation trop importante peut être responsable d'une détérioration définitive du fibroscope par ignition de la gaine intérieure du canal opérateur. Les

hémorragies et les accidents hypoxémiques sont moins bien contrôlés lorsque l'endoscopie est réalisée au fibroscope, mais ceci est valable aussi pour toutes les autres techniques d'endoscopie interventionnelle quoique certaines soient moins « dangereuses » que d'autres.

Thermocoagulation à haute fréquence

C'est une méthode de destruction thermique des tissus^[3, 7]. Les nouveaux générateurs permettent la coagulation selon différentes modalités : douce, forcée, en fulguration et la section. Les électrodes sont très diversifiées : monopolaire borgne à extrémité arrondie de diamètre variable, anse diathermique, pince à biopsie, bistouri ou encore bipolaire ; elles sont très flexibles, pouvant être utilisées jusque dans les segments apicaux des lobes supérieurs, ou rigides. Cette gamme de matériel et de mode d'utilisation permet des traitements adaptés à tous types de lésions endobronchiques excepté les compressions extrinsèques. Ainsi un grand nombre de lésions pourra être traité à l'aide du fibroscope. En mode section et en situation d'urgence, il est indiqué de recourir au bronchoscope rigide. Les fibroscopes récents sont isolés et donc compatibles avec l'utilisation de sondes de thermocoagulation. Les résultats sont identiques à ceux du laser mais les indications plus larges et les coûts nettement inférieurs^[13]. La technique est donc en pleine expansion. Les principales complications sont les hémorragies (2,5 %), généralement contrôlées par un nouvel impact de coagulation, le feu qui peut se propager le long de la sonde lorsqu'une supplémentation en oxygène n'a pas été préalablement interrompue lors d'un traitement qui génère des arcs électriques (section ou coagulation forcée). Le risque de sténose concentrique en cas de coagulation circonférentielle, par destruction de l'armature cartilagineuse, a été démontré chez le porc.

Jet d'argon ionisé

C'est encore un effet thermique du courant électrique. L'argon ionisé est aussi appelé plasma d'argon. Le matériel comprend le générateur de thermocoagulation auquel on ajoute le module argon. Il existe des sondes souples et rigides. La coagulation est superficielle et ne détruit pas les structures cartilagineuses. Le matériel est polyvalent avec plusieurs types d'applicateur pour d'autres spécialités (chirurgie, gastro-entérologie, gynécologie) ce qui peut réduire les coûts d'investissement. Le plasma d'argon est utilisé pour la destruction, dévitalisation de petites tumeurs hémorragiques, granulomes et surtout pour assurer l'hémostase sur de larges surfaces hémorragiques.

● **Techniques de destruction retardée**

Cryochirurgie

La technique est connue de longue date dans diverses spécialités médicales. Elle est couramment utilisée en pneumologie depuis le début des années 1990. Il était en effet nécessaire de miniaturiser les sondes pour les introduire d'abord dans les bronchoscopes rigides à côté de l'optique puis dans les fibroscopes. Actuellement les sondes souples introduites dans les fibroscopes fonctionnent au protoxyde d'azote dont la détente brutale permet d'obtenir une température d'environ - 40 °C dans le tissu au contact de la tête de sonde (effet Joule

Thomson). Ces sondes souples, au contraire des sondes rigides, n'ont pas de système de réchauffage, ce qui va nettement majorer le temps de traitement. Elles sont aussi moins puissantes mais le traitement ne nécessite en revanche ni anesthésie générale ni hospitalisation. C'est une technique simple, sans complication (l'armature bronchique est conservée), d'où son utilisation croissante en Amérique du Nord où elle est redécouverte après des années d'oubli. Le froid a des effets antalgiques, anti-inflammatoires et hémostatiques. La destruction des tissus se fait par deux processus successifs : un effet physique immédiat (cristallisation extra- et intracellulaire) puis un effet vasculaire retardé (thrombose). La nécrose tissulaire est totale 8 à 10 jours plus tard. La cryothérapie est indiquée pour traiter des lésions infiltratives, des formations bourgeonnantes trachéales ou bronchiques en dehors des situations d'urgence compte tenu de son effet différé, les pieds d'implantation des tumeurs après une destruction préalable par laser ou thermocoagulation, les cancers in situ et micro-invasifs. Certaines tumeurs bénignes et les lésions fibreuses cicatricielles sont peu ou pas sensibles à la cryothérapie. Il est souvent nécessaire de faire plusieurs séances, surtout si l'on utilise les sondes souples et le fibroscope. En cancérologie, un effet synergique potentialisateur de la chimiothérapie et de la radiothérapie est très probable mais nécessiterait des études cliniques et fondamentales complémentaires^[4, 6].

Curithérapie à haut débit de dose

C'est une technique d'endoscopie thérapeutique qui nécessite le recours au seul fibroscope, excluant totalement le bronchoscope rigide. C'est donc une technique ambulatoire réalisée sous anesthésie locale. Depuis la fin des années 1980, on utilise des projecteurs de source qui évitent toute irradiation du personnel. La source active est de l'iridium 192, déplacé dans les bronches à l'intérieur d'un cathéter, lui-même mis en place à l'aide d'un fibroscope. Un ordinateur pilote le déplacement de la source selon la dosimétrie préalablement définie. Le haut débit permet des irradiations brèves, limitant la durée de traitement à quelques minutes. La dose délivrée est de l'ordre de 5 à 7 Gy à 1 cm du cathéter (ce qui correspond approximativement à une dose double en radiothérapie externe conventionnelle) par séance. Il est habituellement prévu quatre à six séances à 1 semaine d'intervalle. Initialement, la technique était réalisée pour des indications palliatives avec des doses de 10 à 20 Gy. Les complications hémorragiques graves ont modifié les indications, de plus en plus curatives, ainsi que la méthode : réduction et fractionnement des doses. Pour envisager une curiethérapie curative, il faut que le volume tumoral soit compris dans l'isodose de référence^[14]. Il s'agit essentiellement de petites tumeurs, de récurrence sur moignon. La bronchite radique est une complication assez fréquente avec formation de fausses membranes. On peut aussi constater des sténoses fibreuses tardives.

Photochimiothérapie

Comme pour la curiethérapie, le traitement est réalisé par l'intermédiaire d'un fibroscope sous anesthésie locale. On injecte préalablement un agent photosensibilisant qui est capté préférentiellement par les cellules tumorales. Puis on éclaire les

Tableau I. – Indications comparées des techniques d’endoscopie thérapeutique.

Indications	Effet immédiat			Effet différé			Dilatation mécanique	
	YAG-laser	Thermo-coagulation	Plasma d’argon	Cryothérapie	Curiethérapie	Photo-chimiothérapie	Prothèses	Ballonnet
Tumeur trachéale, dyspnée aiguë	++++	++++	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Tumeur trachéale ou bronchique sans notion d’urgence	++++	++++	+	++++	++++	Petite tumeur	Non	Non
Tumeur distale	+	++++	+++	+++	++++	++	Non	Non
Tumeur infiltrative	Non	Localisée +++	++++	+++	++++	+++	Non	Non
Cancer in situ et micro-invasif	+	+++	?	+++	+++	+++	Non	Non
Hémoptysie (lésion visible)	+++	++++	+++	+++ Effet retardé	+++ Effet retardé	?	Possible	?
Sténoses fibreuses	++++	++++	?	+	Non	Non	++	+++
Compression extrinsèque	Non	Non	Non	+	++	Non	++++	+

cellules sensibilisées par une lumière homogène monochromatique (laser à colorant ; diode) à la longueur d’onde du pic d’absorption de l’agent photosensibilisant. Il s’ensuit une oxydation qui va entraîner la mort des cellules de façon retardée. De bons résultats curatifs ont été obtenus sur de petites tumeurs. Compte tenu du coût de l’agent photosensibilisant et des risques d’effets secondaires (photosensibilisation et brûlure cutanée du deuxième degré), cette technique reste très peu utilisée.

● **Systèmes mécaniques de dilatation**

Prothèses

Il en existe un grand nombre. C’est dire qu’aucune n’est parfaite. Les compressions extrinsèques représentent la principale indication. Seules certaines prothèses métalliques peuvent être mises en place à l’aide d’un fibroscope [16]. Les autres sont posées sous bronchoscopies rigides et anesthésie générale. Les plus utilisées sont les prothèses en silicone mais on assiste actuellement au développement de prothèses dites mixtes où l’armature métallique est recouverte d’un film silicone qui évite une éventuelle croissance tumorale entre les mailles métalliques. La tolérance des prothèses est généralement bonne mais les migrations sont assez fréquentes dans les sténoses bénignes. Sauf améliorations futures, la

pose de prothèse reste, de façon largement préférentielle, du domaine de la bronchoscopie rigide.

Dilatation par ballonnet

Cette technique est réalisée à l’aide d’un fibroscope sous anesthésie locale. Elle consiste à introduire un guide métallique dans le canal opérateur du fibroscope sous contrôle télévisé. Le fibroscope est alors retiré et le cathéter à ballonnet, de taille appropriée, est glissé sur le guide métallique. Le fibroscope est alors réintroduit à côté du cathéter, ce qui permet un contrôle visuel direct du bon positionnement et du gonflement du ballonnet. On réalise plusieurs gonflements successifs et le résultat est apprécié sur l’augmentation stable du diamètre bronchique après dilatation. Cette technique est utilisée pour traiter des sténoses fibreuses généralement secondaires à des transplantations pulmonaires [12].

● **Synthèse et associations thérapeutiques**

Les différentes techniques d’endoscopie thérapeutique sont plus souvent complémentaires que compétitives. Il est fréquent d’associer une méthode de destruction immédiate et une méthode de destruction retardée ou de dilatation mécanique au cours d’une même séance ou secondairement. La connaissance de chacune de ces techniques permet

de préciser les indications respectives (tableau I). Mais le coût d’une technique pour des indications similaires est de plus en plus un facteur déterminant dans le choix d’un appareillage par rapport à un autre. Actuellement on peut considérer que la meilleure technique en rapport coût/indication est la thermocoagulation à haute fréquence.

En dehors de la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont les traitements habituels du cancer bronchique non à petites cellules. L’endoscopie interventionnelle est souvent proposée à un stade tardif de la maladie, comme traitement palliatif. L’endoscopie thérapeutique préalable à ces traitements pourrait être un choix plus judicieux mais encore non communément admis et qui nécessite des études expérimentales et cliniques complémentaires. On a pourtant démontré des prolongations de survie significative lors des associations cryothérapie-radiothérapie et la concentration d’un agent tumoral au sein d’une tumeur est nettement supérieure après que cette tumeur a été congelée.

Depuis les années 1980, l’arsenal thérapeutique s’est donc considérablement développé et amélioré. La bronchoscopie rigide garde ses indications mais il est certain que le développement du matériel flexible permet le traitement d’un grand nombre de lésions trachéobronchiques bénignes et malignes à l’aide du fibroscope, sous anesthésie locale.

Jean-Paul Homasson : Médecin-chef.

Centre hospitalier spécialisé en pneumologie, 24, rue Albert-Thuret, 94669 Chevilly-Larue cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JP Homasson. Fibroscopie bronchique et interventionnelle.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0975, 2003, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Becker HD. Endobronchialer Ultrashall – Eine neue Perspektive in der bronchologie. *Endosk Heute* 1995 ; 1 : 55-56

[2] Cavalière S, Foccoli P, Farina PL. Nd-YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1 936 applications in 1 000 patients. *Chest* 1988 ; 94 : 15-21

[3] Homasson JP. Endobronchial electrocautery. *Sem Crit Car Med* 1997 ; 18 : 535-543

[4] Homasson JP. Bronchoscopic cryotherapy. *J Bronchol* 1995 ; 2 : 145-153

[5] Homasson JP, Capron F, Angebault M, Nguyen Bich N. Autofluorescence bronchique. Étude préliminaire portant sur deux systèmes sans illumination laser ni photosensibilisation. *Rev Pneumol Clin* 2001 ; 57 : 202-207

[6] Homasson JP, Pecking A, Roden S, Angebault M, Bonniot JP. Tumor fixation of bleomycin labeled with 57 cobalt before and after cryotherapy of bronchial carcinoma. *Cryobiology* 1992 ; 29 : 543-548

[7] Homasson JP, Roden S, Angebault M, Phung Thuy M, Nguyen Phuong T. Traitement des tumeurs bronchiques par thermocoagulation haute fréquence. *Rev Pneumol Clin* 1995 ; 51 : 77-81

[8] Lam S, Mac Auley C, Le Riche JC, Ikeda N, Palcic B. Early detection of bronchogenic carcinoma. *Diagn Ther Endosc* 1994 ; 1 : 75-78

[9] Mehta AC, Golish JA, Amad M, Padua NS, O'Donnell J. Palliative treatment of malignant airway obstruction by Nd-YAG laser. *Cleve Clin Q* 1985 ; 52 : 513-524

[10] Roden S, Homasson JP. Une nouvelle indication de la cryothérapie endobronchique : l'extraction de corps étrangers. *Presse Med* 1989 ; 18 : 897

[11] Shannon JJ, Bude RO, Orens JB, Becker FS, Whyte RI, Rubin JM et al. Endobronchial ultrasound – guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Resp Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1424-1430

[12] Sheski FD, Mathur PN. Balloon dilation of benign tracheo bronchial stenosis. In : Beamis JF, Mathur PN eds. *Interventional pulmonology*. New York : Mc Graw Hill, 1999

[13] Sutedja G, Van Boxem TJ, Schramel FM, Feliuss C, Postmus PE. Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd-YAG laser to treat airway tumors. *J Bronchol* 1997 ; 4 : 101-105

[14] Tredaniel J, Hennequin C, Zallman G, Walter S, Homasson JP, Maylin Chirsch A. Prolonged survival after high-dose rate endobronchial radiation for malignant airway obstruction. *Chest* 1994 ; 105 : 767-772

[15] Wang KP. Staging of bronchogenic carcinoma by bronchoscopy. In : Wang KP, Mehta AC eds. *Flexible bronchoscopy*. Cambridge : Blackwell Science, 1995

[16] Wang KP. Preliminary experiences of self-expandable wire stent « wall-stent » for bronchial obstruction. *Bronchol* 1997 ; 4 : 120-124

FIBROSE PULMONAIRE PRIMITIVE

D VALEYRE, JP BATTESTI, M BRAUNER

La fibrose pulmonaire primitive (FPP) est, avec la sarcoïdose, la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses. Elle évolue le plus souvent vers une insuffisance respiratoire progressive, avec une médiane de survie de 5 ans. Son traitement repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs et sur les traitements symptomatiques dont la transplantation pulmonaire.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La FPP, ou fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, appartient au groupe des « pneumopathies interstitielles diffuses ». Elle débute le plus souvent après 50 ans et se caractérise par l'absence de cause individualisable et de localisations viscérales extrarespiratoires, et par une évolution fibrosante dont elle tire son nom. La mortalité et la morbidité sont lourdes. L'évolution se fait le plus souvent vers une insuffisance respiratoire progressive, avec une médiane de survie de 5 ans. La prise en charge thérapeutique est particulièrement difficile dans le contexte moral d'une maladie invalidante et progressive. Les traitements, corticoïdes et immunosuppresseurs, ne bénéficient qu'à une minorité de patients. Les traitements symptomatiques gardent une grande place : oxygénothérapie, traitement des surinfections et surtout transplantation pulmonaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La FPP est la **plus fréquente** des pneumopathies interstitielles diffuses avec la sarcoïdose. Son incidence, en augmentation, est de trois à cinq cas pour 100 000 par an. Quatre-vingts pour cent des cas surviennent après 50 ans. D'authentiques formes familiales ont été décrites.

ÉTIOPATHOGÉNIE

La cause de la FPP n'est pas connue. On invoque le rôle possible de plusieurs mécanismes [1] :

- infections virales ;
- certaines expositions environnementales ;
- l'auto-immunité ;
- la prédisposition génétique.

Les lésions inflammatoires seraient à l'origine du développement de la fibrose « stricto sensu », lésion délabrante et irréversible de la membrane alvéolocapillaire. Les lésions inflammatoires sont en revanche potentiellement réversibles sous traitement, d'où l'importance d'initier celui-ci le plus tôt possible.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions touchent tous les secteurs de la charpente conjonctive du poumon, mais principalement les cloisons alvéolocapillaires. La fibrose désorganise l'architecture de la barrière air/sang et altère les échanges gazeux.

On distingue classiquement la forme « DIP » (*desquamative interstitial pneumonia*), caractérisée par une alvéolite luminale macrophagique intense avec peu de fibrose, qui s'observe à un stade précoce de la maladie, et la forme « UIP » (*usual interstitial pneumonia*), définie par une fibrose évoluée, et qui touche la plupart des alvéoles.

TABLEAU CLINIQUE [2]

● Circonstances de découverte

La FPP est découverte devant les signes suivants :

- dyspnée d'effort progressive ;
- toux chronique ;
- râles crépitants « velcro » des bases pulmonaires et/ou hippocratisme digital ;
- signes généraux ;
- opacités pulmonaires diffuses à la radiographie.

● Clinique

La clinique apporte trois éléments de poids :

- élimination des causes connues de pneumopathies interstitielles diffuses (aérocontaminants minéraux ou organiques, médicaments) ;
- richesse de la symptomatologie respiratoire (dyspnée progressive, toux sèche, râles crépitants, hippocratisme digital) ;
- absence de signes extrarespiratoires.

On peut noter des signes généraux : fièvre, asthénie ou amaigrissement.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES [2]

● Radiographie de thorax

Il existe une **infiltration pulmonaire diffuse** dans 90 % des cas. Les opacités prédominent aux bases

pulmonaires et sont symétriques. **Dans 10 % des cas, la radiographie est normale** (atteinte infra-radiographique).

Les aspects pulmonaires les plus précoces sont les **opacités en « verre dépoli » diffuses**. À un stade plus tardif, on observe une **réticulation** ou une **réticulonodulation**. Le « rayon de miel », la réduction des volumes pulmonaires, l'estompement des bords du cœur et du diaphragme, l'élargissement de la trachée et des artères pulmonaires, témoignent d'une forme évoluée.

● **Tomodensitométrie haute résolution (TDM)**

- Les images les plus typiques sont :
- les rétifications fines réalisant une rétification intralobulaire ou un « rayon de miel » fait de cavités jointives ;
 - les bronchectasies par traction traduisant l'existence d'une fibrose. Elles ont une distribution basale et périphérique.
- La TDM a surtout un grand intérêt pronostique. Trois présentations tomodensitométriques sont possibles :
- les images en « verre dépoli » prédominantes, de pronostic moins péjoratif, avec un bon espoir de réponse thérapeutique ;
 - la combinaison, en proportions égales, d'images en « verre dépoli » et de rétification intralobulaire ou de « rayon de miel » ;
 - le « rayon de miel » au premier plan, de pronostic réservé, avec un espoir de réponse quasi nul.

● **Biologie courante**

La biologie courante n'apporte pas d'éléments au diagnostic. La négativité de certaines recherches est cependant utile. Il n'y a pas d'éosinophilie sanguine, d'anomalie biologique hépatique, rénale, musculaire et du métabolisme phosphocalcique, d'élévation de la concentration sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de pic monoclonal d'immunoglobulines ou de précipitines dirigées contre des antigènes responsables de pneumopathies d'hypersensibilité. Certaines anomalies pourraient refléter l'intensité de la composante inflammatoire des lésions pulmonaires : élévation des lactico-déshydrogénases, présence de complexes immuns circulants et d'anticorps antinucléaires.

● **Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)**

- Le tableau fonctionnel est stéréotypé mais non spécifique. Chez les non-fumeurs, on observe :
- un trouble ventilatoire restrictif pur et homogène ;
 - une normalité ou une augmentation du rapport VEMS/CV (rapport du volume expiratoire maximal-seconde, multiplié par 100, à la capacité vitale observée) ;
 - une baisse de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone (CO) ;
 - une altération franche et précoce de l'hématose à l'exercice.

Les EFR reflètent le retentissement global des lésions pulmonaires. La maladie est d'autant plus

sévère que les volumes et la capacité de transfert du CO sont abaissés, et surtout que la détérioration s'aggrave à 6 ou 12 mois.

● **Endoscopie et lavage bronchoalvéolaire (LBA)**

L'endoscopie et les biopsies bronchiques sont **normales**. Les **biopsies transbronchiques ont peu d'intérêt** en raison de la petitesse des prélèvements. La numération cytologique du liquide de LBA montre une **hypercellularité**, et la formule est typiquement **panachée**, avec des pourcentages élevés de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles, et un pourcentage de lymphocytes normal ou élevé. Point négatif important : il y a moins d'une fibre asbestosique par millilitre de liquide de LBA.

● **Explorations scintigraphiques**

La scintigraphie au gallium 67 a peu d'intérêt en routine clinique. L'augmentation de la clairance respiratoire à l'acide diéthylène triamine penta-acétique marqué serait associée à une plus grande évolutivité de la maladie.

● **Biopsie pulmonaire**

La vidéothoroscopie chirurgicale par un bon opérateur est la technique la plus appropriée. Il est important d'examiner un spécimen de parenchyme pulmonaire de volume suffisant et représentatif. Cette investigation permet d'écarter les autres diagnostics et d'apprécier les composantes inflammatoires et fibreuses de la maladie, donnée importante pour le pronostic.

● **Diagnostic positif**

La **biopsie pulmonaire chirurgicale n'est pas systématique**. Elle est utile chez les sujets jeunes ayant une fibrose pulmonaire peu évoluée ou atypique. Elle est inutile et dangereuse dans les formes évoluées et typiques avec « rayon de miel » et anomalies sévères des EFR chez des patients âgés. Dans ces cas-là, le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments concordants cliniques, radiologiques, fonctionnels respiratoires, cytologiques au niveau du LBA, et l'absence d'éléments **en faveur d'une maladie systémique ou de notion anamnestique en faveur d'une cause éventuelle**.

● **Diagnostic différentiel**

De nombreuses pneumopathies interstitielles diffuses peuvent, à un stade avancé, ressembler à une FPP : asbestose pulmonaire, pneumopathies d'hypersensibilité chroniques, pneumopathies médicamenteuses, connectivites (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, polymyosite/dermatomyosite), et plus rarement sarcoïdose.



● **Surveillance**

On apprécie la réponse aux traitements médicamenteux sur des critères cliniques, radiographiques et surtout fonctionnels et gazométriques. Une surveillance semestrielle est souvent adaptée.

Évolution et complications

L'évolution est souvent inexorablement **progressive**. On peut noter des poussées aiguës ou subaiguës d'insuffisance respiratoire. Les poussées résultent d'une surinfection souvent difficile à identifier (éventuellement favorisée par le traitement), d'une décompensation cardiaque gauche ou de la baisse rapide d'une corticothérapie. Elles peuvent ne pas avoir de cause évidente et correspondre à une poussée évolutive de la FPP. Il y a toutefois une grande variabilité dans l'évolutivité de la maladie. **Une minorité de patients (moins de 20 %) répond favorablement aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs**. Il existe de très rares formes remarquablement stables. **La médiane de survie est globalement de 5 ans**. La mortalité peut résulter :

- d'une insuffisance respiratoire terminale avec cœur pulmonaire chronique ;
- d'une surinfection bactérienne, virale, voire tuberculeuse ;
- d'un cancer bronchique (en particulier bronchioloalvéolaire) dont l'incidence est anormalement élevée en cas de FPP ;
- de la décompensation d'une cardiopathie gauche (favorisée par l'âge et les troubles de l'hématose).

Tableau I. – Critères pronostiques.		
Critères	Favorables	Défavorables
Âge	< 50 ans	> 50 ans
Ancienneté	Début récent	début ancien
Imagerie	« Verre dépoli »	« Rayon de miel »
EFR	Peu altérées	Très altérées
LBA	Lymphocytose	Éosinophilie
Biopsie	DIP	UIP
Réponse aux CS	Présence	Absence

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; LBA : lavage bronchoalvéolaire ; DIP : desquamative interstitial pneumonia ; UIP : usual interstitial pneumonia ; CS : corticostéroïdes.

La survenue d'un pneumothorax est très rare. L'association d'une bronchopneumopathie chronique obstructive tabagique est un facteur supplémentaire de gravité.

L'évolution de la maladie peut être prédite, avec une relative fiabilité, sur un faisceau de critères (tableau I).

FORMES CLINIQUES

● Formes familiales

Les formes familiales se transmettent selon un mode autosomique dominant à pénétrance variable. S'y associent fréquemment des formations bulleuses et la survenue de pneumothorax.

● Associations morbides

La FPP peut s'associer à des maladies auto-immunes :

- myasthénie ;
- hépatite chronique active ;
- maladie coeliaque ;
- acidose tubulaire rénale ;
- néphropathie à IgA ;
- thyroïdite de Hashimoto ;

- anémie hémolytique ;
- purpura thrombopénique.

TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique des FPP est délicate. Il faut éviter les attitudes excessives, à savoir d'une part la surenchère thérapeutique avec ses risques iatrogènes, et d'autre part un attentisme abusif. Il faut savoir rester clinicien afin d'apprécier pour chaque cas :

- sa gravité propre (notamment son évolutivité) ;
- la réponse aux traitements entrepris ;
- les risques encourus avec les différents protocoles thérapeutiques (les patients atteints de FPP sont souvent âgés) ;
- la signification de toute modification inattendue de l'état du patient (toute aggravation de la condition respiratoire ne résulte pas exclusivement d'une aggravation de la fibrose).

Après une réévaluation à 6 mois, la stratégie thérapeutique doit être rediscutée. En cas d'échec, un

Un traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur est entrepris le plus souvent (sauf dans les rares formes non évolutives). Le traitement d'attaque comporte soit une corticothérapie isolée à fortes doses (1 mg/kg/24 h sans dépasser 100 mg/24 h, et diminution progressive jusqu'à 0,5 mg/kg/24 h à 6 mois), soit l'association d'un traitement immunosuppresseur (azathioprine ou cyclophosphamide à la dose initiale de 2 mg/kg/24 h sans dépasser 200 mg/24 h) et d'une corticothérapie à faibles doses.

autre protocole peut être entrepris. Une tentative par la colchicine peut être proposée, sans beaucoup d'espoir de réponse, mais avec des risques modérés. Dans les formes défavorables, il ne faut pas gêner la perspective d'une transplantation par une corticothérapie persistante trop intensive. La réduction des corticoïdes doit cependant être prudente afin d'éviter une poussée sévère. Une oxygénothérapie ambulatoire doit être prescrite dès que nécessaire. La transplantation apporte un gain notable en survie et en confort lorsqu'elle est possible. Enfin, le risque de rechute sur greffon n'est pas encore documenté.

Dominique Valeyre : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.

Jean-Paul Battesti : Professeur des Universités, consultant.

Service de pneumologie.

*Michel Brauner : Professeur des Universités, praticien hospitalier
service de radiologie.*

Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny, France.

*Toute référence à cet article doit porter la mention : D Valeyre, JP Battesti et M Brauner. Fibrose pulmonaire primitive.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0785, 1998, 3 p*

RÉFÉRENCES

[1] Vaillant P, Martinet Y. Mécanismes de la fibrose pulmonaire. *Rev Prat* 1991 ; 41 : 1812-1820

[2] Valeyre D. Fibrose pulmonaire primitive. In : Salmeron S, Duroux P, Valeyre D eds. *Le livre de l'interne : Pneumologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1997 : 366-377

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

M HUMBERT, O SITBON, G SIMONNEAU

Malgré sa rareté, l'hypertension artérielle pulmonaire primitive pose un important problème médical du fait de sa prédilection pour les sujets jeunes, de son pronostic spontané très sombre, de l'existence de facteurs de risque de mieux en mieux définis et de la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques plus efficaces, au premier rang desquelles les traitements vasodilatateurs (anticalciques, époprosténol) et les transplantations pulmonaires et cardiopulmonaires.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par l'élévation des pressions au niveau des artères pulmonaires dans lesquelles les résistances à l'écoulement sanguin sont augmentées. Le diagnostic formel repose sur le cathétérisme cardiaque droit qui retrouve une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg au repos, ou à 30 mmHg à l'exercice. L'HTAP peut être « secondaire » (par exemple à une affection cardiaque, respiratoire, auto-immune) ou « primitive » (HTAPP). Par définition, il n'existe aucune cause précise à l'élévation de la pression artérielle pulmonaire dans ce dernier cas. L'HTAPP est caractérisée par des lésions histologiques du lit vasculaire pulmonaire qui participent probablement à l'augmentation permanente de la pression dans l'artère pulmonaire.

DÉFINITION DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE

● Définition étiologique

Mise en évidence par cathétérisme cardiaque d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), supérieure ou égale à 25 mmHg au repos, ou supérieure à 30 mmHg à l'exercice, associée à une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (pression capillaire pulmonaire) inférieure ou égale à 12 mmHg.

L'absence de toute autre cause identifiable d'HTAP précapillaire est un critère indispensable au diagnostic définitif d'HTAPP. Ces diverses situations caractérisant les HTAP dites « secondaires » sont les suivantes :

- HTAP durant la première année de la vie et toute anomalie congénitale de structure des poumons, du thorax (grande cyphoscoliose) et du diaphragme ;
- valvulopathies ou myocardiopathies congénitales ou acquises ;
- maladie thromboembolique chronique ;
- drépanocytose pouvant être à l'origine de thromboses artérielles pulmonaires disséminées ;
- bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec hypoxémie et baisse du rapport

VEMS/CV (volume expiratoire maximal-seconde/capacité vitale) de plus de deux écarts types par rapport à la valeur théorique ;

- HTAP hypoxique, avec ou sans hypercapnie, liée à un trouble ventilatoire central et/ou périphérique, notamment dans le cadre des syndromes d'apnées du sommeil ;
- collagénoses avec manifestations systémiques (lupus, sclérodermie, syndrome de Sharp, polymyosite) ;
- parasitoses pulmonaires (bilharziose, filariose) ;
- sténoses valvulaires ou artérielles pulmonaires proximales (fibroses médiastinales) ou périphériques (maladie de Takayasu).

À l'inverse, la présence d'un certain nombre de conditions pathologiques « associées mais arbitrairement considérées comme non responsables » de l'HTAP, est actuellement reconnue : l'hypertension portale (HTP), le syndrome de Raynaud primaire isolé, l'HTAP d'origine médicamenteuse (en particulier après prises d'anorexigènes) ou nutritionnelle, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) quel que soit le degré d'immunodépression, les anomalies auto-immunes isolées ne réunissant pas les critères d'atteinte systémique permettant d'établir un diagnostic de collagénose.

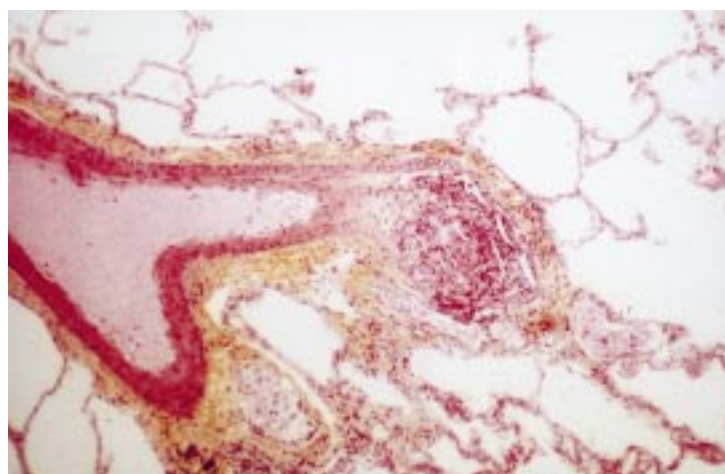
● Définition morphologique (fig 1)

Trois types histologiques distincts sont classiquement reconnus.

– L'**artériopathie pulmonaire plexiforme** associant variablement, de façon diffuse mais hétérogène, au niveau des artérioles pulmonaires, une hypertrophie de la média, une fibrose intinale concentrique (aspect en « bulbe d'oignon ») et des lésions plexiformes.

– L'**artériopathie pulmonaire thrombotique** ou maladie microthromboembolique. Les lésions prédominantes sont endothéliales, sous la forme d'une fibrose intinale « excentrique », couplée à des aspects de microthromboses organisées et recanalisées.

– La **maladie veino-occlusive (MVO) pulmonaire**. Les lésions intéressent primitivement les veines et les veinules pulmonaires, sous la forme d'une prolifération et d'une fibrose intinale. On en rapproche la très rare hémangiomatose capillaire pulmonaire (moins de 1 % des cas), caractérisée par la prolifération anormale des capillaires pulmonaires dans les cloisons alvéolaires, aboutissant parfois à l'obstruction des veines pulmonaires et à la constitution d'une véritable MVO « secondaire ». L'identification de ces deux formes rares d'HTAPP est importante, du fait de l'apparition ou de



1 Hypertension artérielle pulmonaire primitive : lésion plexiforme (collection des Drs Rain et Capron, service d'anatomie pathologique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart).

l'aggravation possibles d'œdèmes pulmonaires, en cas de traitement vasodilatateur efficace chez ces patients.

Cette classification semble en fait assez arbitraire. En effet, il existe des formes mixtes et des types différents dans une même famille, faisant de ces diverses lésions l'expression possiblement différente d'un même processus physiopathologique.

● **Vers une redéfinition des hypertensionns artérielles pulmonaires**

La définition de l'HTAPP, établie en 1973, a été réévaluée progressivement en fonction des progrès accomplis dans la compréhension de la maladie et la définition de nouveaux facteurs de risque et/ou de conditions associées. De nombreux spécialistes pensent qu'il est maintenant temps de modifier la terminologie et la classification des HTAP. La classification actuelle, basée sur la présence ou l'absence d'une « cause » identifiable, et opposant les formes dites primitives aux formes dites secondaires, nous apparaît discutable et prête même à confusion : il est en effet difficile de trouver des différences claires dans la physiopathologie et la prise en charge des formes dites « primitives pures » de la maladie, de celles soit disant « secondaires » à une sclérodémie systémique ou « associée » à une infection par le VIH, une prise d'anorexigènes, une HTP ou un shunt dans le cadre d'une cardiopathie congénitale. En revanche, certaines situations cliniques sont indiscutablement distinctes : hyperpression postcapillaire dans le cadre d'une cardiopathie gauche, vasoconstriction hypoxique dans le cadre d'une BPCO hypoxémiant, obstruction vasculaire pulmonaire de l'HTAP postembolique. Nous proposons donc une classification actualisée plus pragmatique de l'HTAP.

Hypertension artérielle pulmonaire « proliférante »

Elle est caractérisée par l'importance du remodelage vasculaire pulmonaire, l'existence d'une hypertrophie de la média, de l'intima et des lésions plexiformes. Cliniquement, ces formes sont en général sévères (PAPm supérieure à 40 mmHg), leur pronostic spontané est sombre et il faut proposer à ces patients des traitements spécifiques, en particulier les vasodilatateurs et une anticoagulation efficace par antivitamines K. Qu'il existe ou non un « facteur causal », la physiopathologie de cette maladie reste peu claire, bien qu'une dysfonction endothéliale et/ou plaquettaire soit très probable. Nous proposons d'inclure dans ce groupe les affections suivantes :

- HTAP familiale ;
- HTAP liée à la prise de certaines substances (anorexigènes, huile toxique, L-tryptophane, cocaïne) ;
- HTAP associée à l'infection par le VIH ;
- HTAP des HTP ;
- HTAP des connectivites ;
- HTAP des shunts gauche-droite ;
- HTAP idiopathique ou intrinsèque, c'est-à-dire sans « cause » retrouvée.

Hypertension artérielle pulmonaire « hypoxique »

L'HTAP est ici liée à une hypoxémie chronique. Son niveau est habituellement modéré (PAPm inférieure à 35 mmHg), sa gravité est moindre que celle des formes proliférantes, et son traitement

repose avant tout sur l'administration d'oxygène afin de corriger l'hypoxémie. Au plan histologique, ces formes sont associées à une hypertrophie de la média. Les principales causes sont :

- les maladies pulmonaires chroniques, dominées par les BPCO ;
- les hypoventilations alvéolaires chroniques, en particulier celles rencontrées dans le syndrome d'apnées du sommeil ;
- les séjours prolongés à haute altitude.

Hypertension artérielle pulmonaire « obstructive »

L'oblitération des vaisseaux pulmonaires explique l'apparition d'une HTAP :

- cœur pulmonaire chronique postembolique ;
- corps étrangers (injection intraveineuse de comprimés pilés chez le toxicomane, aboutissant à une obstruction vasculaire) ;
- tumeurs (ovaires, sein) ;
- œufs de *Schistosoma hæmatobium* ;
- sténose congénitale ;
- fibrose médiastinale.

Hypertension artérielle pulmonaire « passive »

L'HTAP est la conséquence d'une défaillance ventriculaire gauche ou d'une hyperpression auriculaire gauche. L'HTAP s'associe en général à un œdème pulmonaire.

PHYSIOPATHOLOGIE

Deux phénomènes s'associent pour augmenter les résistances vasculaires pulmonaires : l'obstruction de la lumière artérielle d'une part (par prolifération cellulaire et thrombose in situ) et la vasoconstriction d'autre part. Il est intéressant de noter que la vasoconstriction semble être un phénomène précoce dans l'histoire naturelle de la maladie, avant l'apparition des lésions de remodelage vasculaire pulmonaire, fixées, irréversibles. Les principaux mécanismes impliqués semblent donc le dérèglement du contrôle de la croissance et de la différenciation cellulaire (touchant principalement le muscle lisse et la cellule endothéliale), l'existence d'une situation prothrombotique (bas débit cardiaque, anomalies de l'hémostase) et la libération de facteurs vasoactifs.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de l'HTAPP est difficile à établir du fait de l'absence de spécificité des symptômes, et parce qu'il n'existe pas d'examen simple pour l'affirmer. Cependant, sa rareté est une certitude : on estime le nombre de nouveaux cas annuels en France à environ deux par million d'habitants. En revanche, les HTAP « secondaires » sont plus fréquentes, reflétant directement le nombre de patients souffrant d'affections prédisposantes (BPCO, cardiopathies, maladies thromboemboliques).

En ce qui concerne l'HTAPP, la prévalence féminine est une donnée habituelle (1,7 femme pour 1 homme), le pic de fréquence se situe entre 20 et 40 ans, et le rôle de facteurs médicamenteux ou

nutritionnels est probable : dérivés amphétaminiques anorexigènes, anorexigènes sérotoninergiques (fenfluramine : Pondéral® ; dexfenfluramine : Isoméride®, Redux®). Les complications cardiovasculaires graves des dérivés de la fenfluramine ont imposé de retirer ces molécules du marché mondial en 1997.

L'association de l'HTAPP à des stigmates de maladies systémiques a fait discuter son origine auto-immune. Dans les maladies systémiques, la survenue d'une HTAP précapillaire, sans atteinte pulmonaire, est connue, surtout dans la sclérodémie, mais aussi au cours du lupus érythémateux disséminé, des connectivites mixtes (syndrome de Sharp) et, moins fréquemment, dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, la polymyosite et la polyarthrite rhumatoïde. Comme dans l'HTAPP, le pronostic de ces HTAP est très sombre.

L'HTAPP est une complication rare et récemment individualisée de l'infection par le VIH. À ce jour, plus de 100 cas d'HTAPP ont été décrits, touchant tous les groupes à risque d'infection par le VIH (toxicomanes intraveineux, contamination sexuelle ou par les produits dérivés du sang) et survenant indépendamment du degré d'immunodépression. La grande majorité des décès de ces patients séropositifs est directement liée à l'HTAP et non aux conséquences directes de l'infection par le VIH, suggérant une grande évolutivité de la maladie vasculaire pulmonaire.

L'HTP est une condition associée à l'HTAPP maintenant bien reconnue. Il est intéressant de constater que les anomalies vasculaires pulmonaires associées à l'HTP sont variables, allant du syndrome hépatopulmonaire vrai (néoangiogenèse pulmonaire avec shunt intrapulmonaire, hyperdébit, basses pressions pulmonaires, basses résistances pulmonaires et hypoxémie) à l'HTAP (vasoconstriction et oblitération vasculaires pulmonaires, hautes résistances vasculaires pulmonaires).

Des cas d'HTAPP familiales ont été régulièrement rapportés (environ 7 % des HTAPP) avec un mode de transmission autosomique dominant, à pénétrance et expression variables. Elles ne diffèrent pas des autres HTAPP dans leur présentation, sévérité et évolutivité, mais sont souvent diagnostiquées plus tôt. Le type histologique (artériopathie plexogénique ou MVO) peut varier chez les membres d'une même famille. Un gène candidat de l'HTAPP familiale se trouve sur le bras long du chromosome 2.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Il n'existe pas de signe clinique spécifique d'HTAP. De plus, du fait de la multiplicité des causes et des conditions associées aux HTAP, certains signes cliniques de l'atteinte vasculaire pulmonaire peuvent être intriqués aux symptômes propres à la pathologie sous-jacente. Enfin, certaines manifestations cliniques, souvent tardives, traduisent la sévérité de l'HTAP.

● **Signes fonctionnels**

La dyspnée d'effort est le « signe cardinal » de la maladie. Ce symptôme est le premier apparu, dans 95 % des cas dans notre expérience. À l'évidence, ce signe est peu spécifique et sa cause peut être

longtemps négligée si un bilan complet précoce n'est pas effectué. L'analyse précise des dossiers médicaux de patients hospitalisés pour HTAPP montre que l'intervalle entre l'apparition de cette dyspnée d'effort et l'établissement du diagnostic d'HTAP est d'en moyenne 20 mois. Son apparition ou sa majoration, dans le cadre d'une pathologie préexistante y prédisposant, doit faire évoquer l'HTAP (par exemple chez un patient porteur d'un syndrome CREST [C : calcinose sous-cutanée ; R : syndrome de Raynaud ; E : dysfonction de l'œsophage ; S : sclérodactylie ; T : télangiectasies], dans le cadre d'une sclérodermie). Classiquement, cette dyspnée est cotée en quatre stades, selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) (classe I : patient asymptomatique ; classe II : patient éprouvant de l'essoufflement ou de la fatigue pour des efforts inhabituels ; classe III : patient éprouvant de l'essoufflement ou de la fatigue pour les efforts de la vie courante ; classe IV : gêne permanente existant au repos). Plus de la moitié des patients sont déjà en classe fonctionnelle III ou IV au moment de l'établissement formel du diagnostic d'HTAP, traduisant le retard important à la détection de cette maladie. Néanmoins, cette classification est grossière et il apparaît désormais plus logique d'utiliser le test de marche de 6 minutes pour analyser l'altération des capacités d'adaptation à l'exercice chez ces malades (on mesure la distance que le patient parcourt en 6 minutes, alors qu'il marche à son propre rythme, encouragé mais non poussé par son accompagnateur qui surveille en permanence la fréquence cardiaque et la saturation percutanée en oxygène à l'aide d'un saturomètre de pouls). La classe fonctionnelle NYHA, comme la valeur du test de marche de 6 minutes, sont de bons facteurs pronostiques d'HTAP.

Les **douleurs thoraciques** d'allure angineuse, rétrosternales, constrictives d'effort et/ou de repos, traduisent l'existence d'une ischémie sous-endothoracique ventriculaire droite et sont retrouvées chez environ un tiers des patients.

Les **lipothymies**, voire les **syncopes d'effort**, ont une grande signification péjorative, car elles traduisent un bas débit cérébral.

L'**asthénie**, fréquente lors du diagnostic, est un symptôme initial moins habituel (25 % des cas).

L'existence de **palpitations** est assez fréquente (10 à 15 %), avec parfois de véritables troubles du rythme supraventriculaires, paroxystiques ou permanents, exceptionnellement révélateurs.

Les **hémoptysies** sont le plus souvent de faible abondance dans l'HTAP (10 à 15 % des cas). Elles doivent toujours faire évoquer le diagnostic de migration pulmonaire et sont plus fréquentes dans l'histoire clinique de patients porteurs d'un cœur pulmonaire chronique postembolique, d'une MVO ou d'une cardiopathie congénitale.

Une **dysphonie** est retrouvée dans moins de 5 % des cas. Elle est liée à une compression récurrentielle gauche par l'artère pulmonaire dilatée (syndrome d'Ortner).

● Examen physique

L'auscultation cardiaque retrouve un éclat de B2 au foyer pulmonaire dans la quasi-totalité des cas et un souffle systolique d'insuffisance tricuspide fonctionnelle dans plus de 60 % des cas. Elle peut parfois retrouver une tachycardie, voire une

arythmie. Enfin, un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire est rarement perçu (environ 15 % des patients).

L'auscultation pulmonaire est en général claire, sans particularité. L'existence d'anomalies auscultatoires doit faire évoquer une cause particulière à l'HTAP (BPCO, œdème pulmonaire, fibrose pulmonaire).

Les signes d'insuffisance ventriculaire droite sont systématiquement recherchés (turgescence jugulaire, hépatalgie d'effort, reflux hépatojugulaire, œdème des membres inférieurs, ascite, voire anasarque).

Certains signes traduisent l'existence d'un terrain particulier, plus fréquemment rencontré dans le cadre de l'HTAPP : un phénomène de Raynaud est constaté chez environ 15 % des patients (de même des migraines sont retrouvées dans les antécédents de près de 10 % des patients, touchant surtout les femmes). Ces signes cliniques non spécifiques traduisent probablement l'existence d'une réactivité vasculaire particulière chez ces patients et ont fait évoquer la possibilité d'anomalies vasculaires diffuses non compartimentalisées aux poumons dans l'HTAPP. De plus, certains auteurs ont décrit l'existence d'un véritable syndrome de Raynaud pulmonaire dans l'HTAPP et dans l'HTAP des connectivites.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Un arbre décisionnel est présenté figure 2.

● Bilan biologique standard

Il est classiquement normal dans l'HTAPP. Notons néanmoins la fréquence relative de certaines anomalies : thrombopénie modérée en général supérieure à 80 000/mL, anémie modérée avec parfois présence de schizocytes au frottis, insuffisance rénale (créatininémie en général de 110 à 150 mmol/L), anomalies du bilan hépatique avec cytolysse, cholestase et élévation de la bilirubinémie, et enfin, taux de prothrombine spontané un peu bas. Ces anomalies traduisent, en général, l'important régime de pression pulmonaire et ses conséquences (schizocytose par éclatement des hématies au niveau des vaisseaux pulmonaires, bas débit rénal, foie cardiaque). Une protéinurie modérée peut s'observer, en l'absence de glomérulopathie, dans le cadre de l'insuffisance ventriculaire droite (IVD).

Chez plus de 10 % des patients, des titres d'anticorps antinucléaires sériques supérieurs à 1/80 sont retrouvés, le plus souvent de fluorescence homogène, surtout chez des patients du sexe féminin (on y associe la réalisation d'un « latex Waaler-Rose » [réaction au latex analogue à la réaction Waller-Rose], la recherche d'anticorps antithyroïdiens et, éventuellement, la recherche d'une cryoglobulinémie et le dosage des fragments C3 et C4 du complément). Cela traduit, pour beaucoup, le terrain particulier propre à cette maladie (lambeaux de connectivité).

De même, les anomalies « auto-immunes » de la coagulation sont fréquentes dans l'HTAPP, sans aucun argument scintigraphique et/ou angiographique de cœur pulmonaire chronique postembolique. On retrouve ainsi, dans environ 10 % des cas, des anticorps antiphospholipides et/ou des anticoagulants circulants. Ces anomalies

pourraient jouer un rôle dans les phénomènes de thromboses in situ, classiques chez ces patients. Nous complétons systématiquement ce bilan par un bilan complet d'hémostase (antithrombine III, protéine C, protéine S, facteur V Leyden...). La fréquence des anomalies thyroïdiennes souvent auto-immunes justifie un dosage systématique de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) et, en cas d'anomalie, des hormones T3 et T4 (hypothyroïdie plus fréquente qu'hyperthyroïdie, entrant parfois dans le cadre d'une maladie de Basedow).

La sérologie VIH (et éventuellement une sérologie de bilharziose, des hépatites virales B et C et rarement une électrophorèse de l'hémoglobine) est réalisée dans le cadre du bilan biologique initial.

● Électrocardiogramme

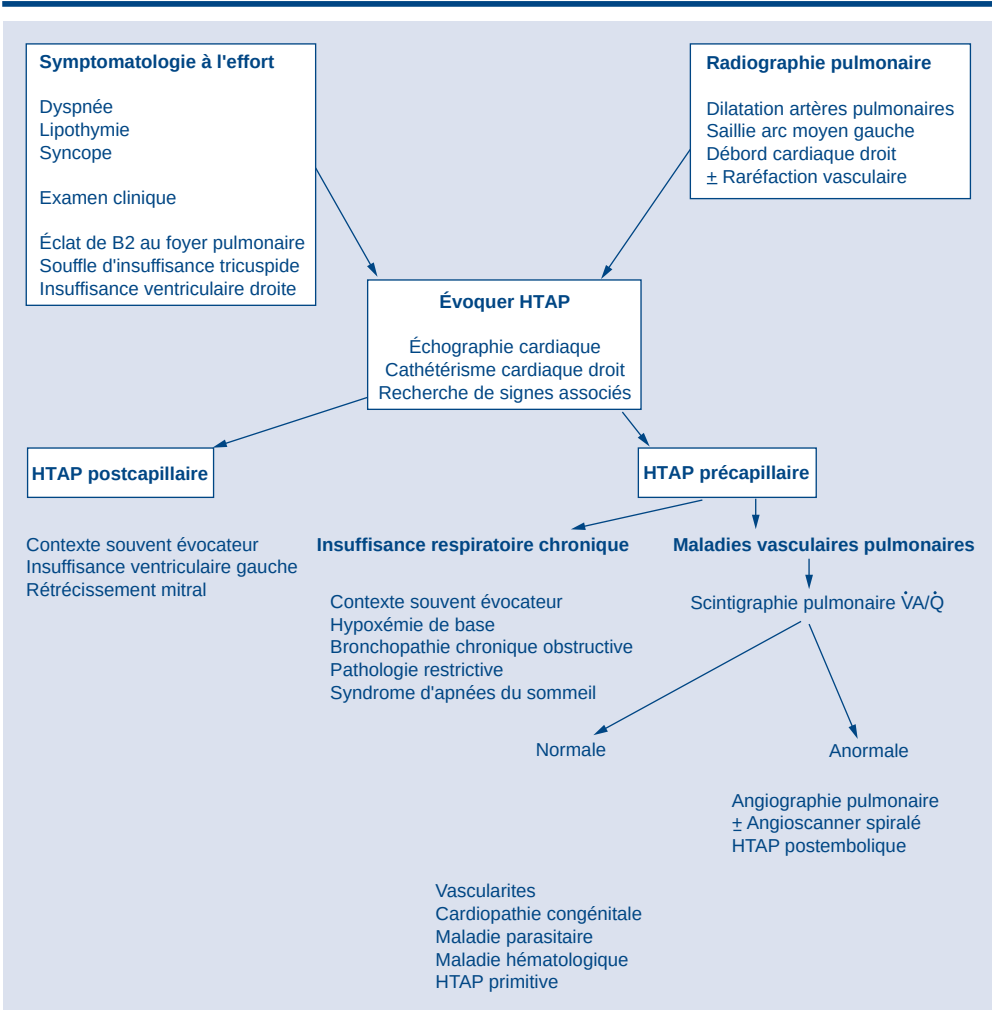
Il montre, dans la grande majorité des cas, des signes d'hypertrophie ventriculaire et auriculaire droites (dextrorotation avec aspect classique S1Q3, ondes P « pulmonaire » amples, grandes ondes « R » en précordial droit, avec troubles secondaires de la repolarisation, bloc de branche droit). Au moment du diagnostic, quasiment tous les patients sont en rythme sinusal, des troubles du rythme supraventriculaire pouvant émailler l'évolution de la maladie.

● Radiographie thoracique standard

Elle est anormale dans 95 % des cas (fig 3). Elle montre habituellement l'augmentation de volume du tronc artériel pulmonaire et des artères pulmonaires proximales (diamètre de l'artère lobaire inférieure droite supérieur à 16 mm sur un cliché de face), la saillie de l'infundibulum (qui se projette au niveau de l'arc moyen gauche) et une cardiomégalie avec débord cardiaque droit. On note parfois l'existence d'un épanchement pleural, prédominant en général à droite (en particulier en cas d'IVD importante avec ascite). Quelques patients porteurs d'HTAPP présentent, au cours de l'évolution de leur maladie, un syndrome interstitiel pulmonaire. Cela doit systématiquement faire évoquer une cause postcapillaire (insuffisance ventriculaire gauche, rétrécissement mitral...) ou une HTAP secondaire à une maladie interstitielle pulmonaire. Néanmoins, certains patients porteurs de variantes rares d'HTAPP (MVO ou hémangiomatose capillaire pulmonaire) peuvent développer un tableau d'œdème pulmonaire sous traitement vasodilatateur (augmentation du débit cardiaque en présence d'une obstruction postcapillaire favorisant l'œdème pulmonaire).

● Scanner thoracique

La tomodensitométrie pulmonaire précise les anomalies radiographiques et permet la détection précoce et le suivi de l'évolution d'un syndrome interstitiel. L'existence d'images en verre dépoli, de nodules flous, d'épaississement des lignes septales et d'un épanchement pleural est relativement évocatrice d'un tableau de MVO ou d'hémangiomatose capillaire pulmonaire, et peut justifier la discussion d'une biopsie pulmonaire chirurgicale avant la mise en route d'un éventuel traitement vasodilatateur. Le scanner thoracique permet parfois de conforter un diagnostic et d'éviter une biopsie chirurgicale non dénuée de risque (histiocytose X pulmonaire, emphysème pulmonaire).



2 Hypertension artérielle pulmonaire : stratégie diagnostique. HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.



3 Hypertension artérielle pulmonaire primitive : radiographie pulmonaire de face : cardiomégalie et saillie de l'arc moyen gauche.

● **Fibroscopie bronchique**

Elle n'est pas systématique. Elle permet néanmoins de vérifier l'intégrité de l'arbre

trachéobronchique, particulièrement en cas d'hémoptysie, a fortiori si l'on a affaire à un patient fumeur. Elle permet la réalisation d'un lavage

bronchoalvéolaire qui peut détecter la présence de sidérophages (macrophages tatoués de pigments ferriques analysés au mieux par le score de Golde) en faveur d'une hémorragie alvéolaire, fréquente dans certaines formes de MVO.

● **Biopsie pulmonaire chirurgicale**

Elle n'est pas dénuée de risque mais s'avère parfois nécessaire si le diagnostic d'HTAPP reste indéterminé, et surtout si une MVO ou une hémangiomatose pulmonaire capillaire sont suspectées (il s'agit là de formes rares de la maladie, pouvant s'aggraver sous traitement vasodilatateur et justifiant parfois une inscription rapide sur un programme de transplantation pulmonaire si l'état du patient le justifie). Dans certains cas, il peut donc être nécessaire d'effectuer une biopsie pulmonaire pour confirmer, à partir de l'examen histologique des tissus, le diagnostic d'HTAPP. Cet examen est actuellement rarement effectué.

● **Échodoppler cardiaque**

L'échocardiographie avec analyse par doppler pulsé et continu constitue un **excellent examen de dépistage de l'HTAP**. Ses limitations principales sont les conditions techniques parfois difficiles (distension thoracique des BPCO, obésité). On note principalement une hypertrophie-dilatation des cavités droites et le mouvement paradoxal du septum interventriculaire. Un shunt droite-gauche fonctionnel à l'étage auriculaire (*patent foramen ovale*) est retrouvé chez environ 15 % des patients lors du diagnostic par échographie avec contraste de phase (injection intraveineuse de microbulles avec contamination précoce des cavités gauches). On note parfois l'existence d'un épanchement péricardique, en général modéré, sans retentissement sur les cavités cardiaques, plus fréquent dans les formes les plus sévères. Cet examen permet la détection d'anomalies cardiaques pouvant évoquer une dysfonction ventriculaire gauche, une valvulopathie ou une cardiopathie congénitale associée. L'existence d'un flux d'insuffisance tricuspidale permet d'évaluer la pression artérielle pulmonaire systolique, celle d'un flux d'insuffisance pulmonaire permet l'évaluation de la pression artérielle pulmonaire diastolique. De grands progrès dans cette technique permettent d'envisager l'analyse du débit cardiaque, mais cela n'est pas encore réalisé en pratique courante.

● **Épreuves fonctionnelles respiratoires**

Les paramètres fonctionnels respiratoires sont dans les limites de la normale dans l'HTAPP, avec cependant un fréquent syndrome restrictif modéré, reflétant probablement l'existence d'une cardiomégalie importante (capacité pulmonaire totale moyenne de l'ordre de 80 à 90 % des valeurs théoriques). La gazométrie artérielle retrouve une hypoxémie artérielle de repos à l'air ambiant quasi constante, le plus souvent modérée, avec une hypocapnie constante et un pH normal. L'étude des gaz du sang en hyperoxie chez les patients hypoxémiques permet d'évaluer l'existence d'un shunt vrai. La capacité de diffusion de l'oxyde de carbone rapportée au volume alvéolaire (DLCO/VA) est quasiment toujours abaissée, traduisant l'atteinte vasculaire pulmonaire.

● **Test de marche de 6 minutes**

C'est une épreuve d'exercice simplifiée et peu dangereuse, qui a été discutée plus haut. Sa

réalisation doit être systématique dans le bilan initial et évolutif d'une HTAP. Des tests d'exercice sur bicyclette ou tapis roulant peuvent être effectués, mais leur réalisation doit être extrêmement prudente, sous surveillance spécialisée (risque de syncope d'effort, voire de mort subite), et n'apportent souvent pas plus de renseignements que le simple test de marche.

● **Scintigraphie pulmonaire**

La scintigraphie pulmonaire de perfusion, voire de ventilation/perfusion, est essentielle au diagnostic d'HTAPP et doit être pratiquée chez tous les patients (fig 4). Elle est en général normale, avec néanmoins un aspect classique de gradient de perfusion antéropostérieur parfois trompeur mais non évocateur de maladie thromboembolique. Cet examen peut également aider au dépistage d'un shunt vrai (fixation extrapulmonaire excessive). L'existence de defects perfusionnels doit faire discuter une

maladie thromboembolique chronique et impose la réalisation d'une scintigraphie de ventilation et, si nécessaire, une angiographie pulmonaire qui, dans le cas de l'HTAPP, montre une vascularisation périphérique grêle sans signes évocateurs de maladie thromboembolique chronique (absence d'irrégularités de calibre et surtout d'amputations vasculaires pulmonaires) (fig 5). Dans notre expérience, l'angiographie pulmonaire effectuée dans un contexte d'HTAPP n'a été responsable d'aucun décès, ni d'aucun incident grave : quelques malaises résolutifs d'allure vagale ont été notés, justifiant, pour certains auteurs, une prémédication systématique par l'atropine. Cet examen n'est cependant pas anodin et n'est en aucun cas systématique dans l'HTAPP.

● **Scintigraphie myocardique**

Elle n'est pas systématique. Elle permet un complément d'information en cas de suspicion

d'anomalie ventriculaire gauche. Cet examen est parfois complété par une analyse de la fraction d'éjection du ventricule gauche par scintigraphie des cavités cardiaques et, plus rarement, d'un cathétérisme cardiaque gauche avec mesure de la fraction d'éjection et coronarographie.

● **Autres examens pouvant être demandés**

L'échographie abdominale avec doppler recherche une anomalie hépatique et permet de détecter l'existence d'une HTP.

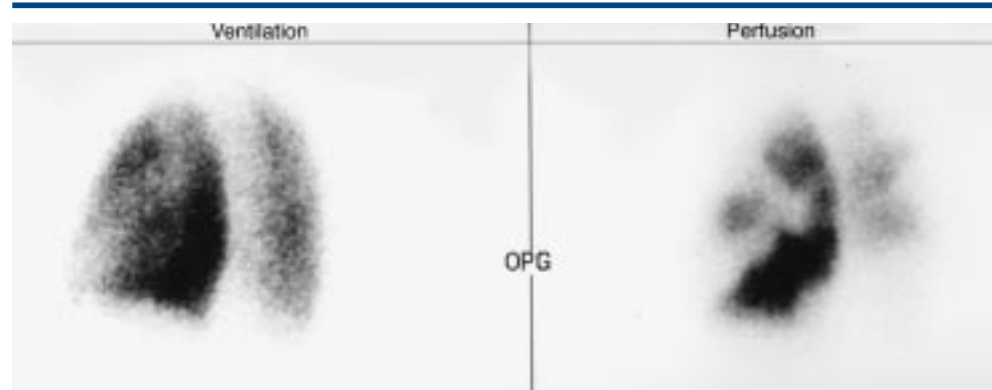
Une oxymétrie nocturne, voire une polysomnographie, est nécessaire en cas de suspicion de syndrome d'apnées du sommeil associé.

● **Cathétérisme cardiaque droit**

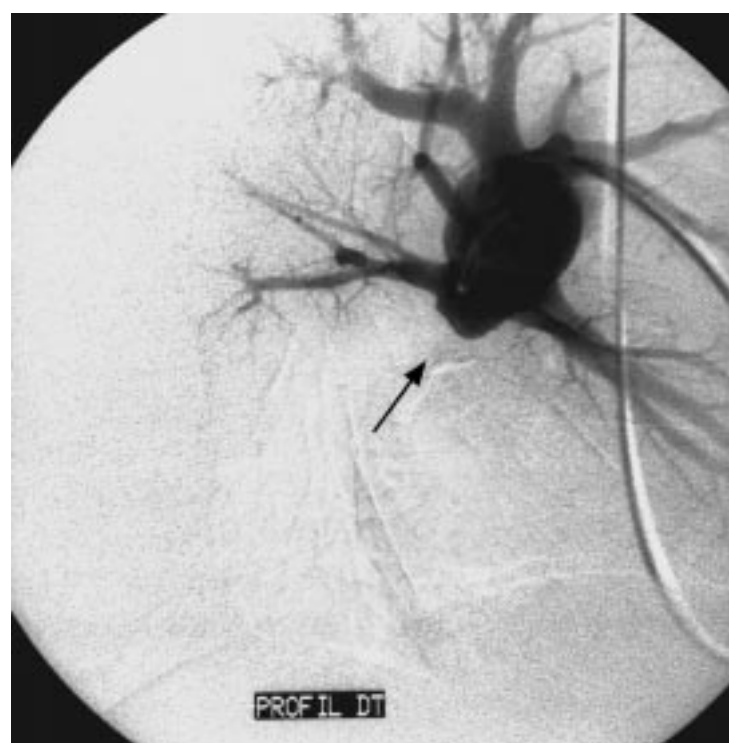
Il reste l'examen de référence en cas de suspicion d'HTAP. Il permet en effet la confirmation du diagnostic, l'évaluation du caractère pré- ou postcapillaire de l'HTAP, de sa sévérité hémodynamique et de sa réponse aux traitements vasodilatateurs en aigu. On effectue parfois un exercice, au cours de cet examen, afin de renforcer la sensibilité de détection d'une HTAP minime ou pour juger de la tolérance à l'effort. En cas de suspicion de dysfonction ventriculaire gauche, la mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion peut être reconstruite après une épreuve de remplissage par les macromolécules (type Elohès®, par exemple). Le cathétérisme cardiaque droit est un examen invasif, nécessitant la montée d'une sonde de Swan-Ganz à partir d'une veine périphérique (en général jugulaire interne, basilique ou fémorale), dans les cavités cardiaques droites et les artères pulmonaires. **Le cathétérisme cardiaque, s'il est indispensable au diagnostic et au bilan thérapeutique, est une exploration dangereuse chez ces patients**, avec une mortalité évaluée de l'ordre de 5 % au cours ou au décours proche d'une exploration hémodynamique souvent trop prolongée, maintenant quasiment abandonnée (supérieure à 36 heures). Les risques semblent encore plus élevés chez les patients porteurs, à l'état basal, d'un *patent foramen ovale*. Les progrès de cette investigation et la simplification du test de réversibilité sous vasodilatateurs semblent avoir considérablement réduit la morbidité et la mortalité de cet examen qui doit être impérativement effectué par un opérateur spécialisé, en salle d'hémodynamique disposant d'un appareillage complet de réanimation ou en service de soins intensifs.

Le cathétérisme cardiaque droit permet de mesurer les pressions dans l'artère pulmonaire, de mesurer le débit et l'index cardiaque (et donc d'évaluer les résistances vasculaires pulmonaires par le rapport pression artérielle pulmonaire moyenne/index cardiaque). On évalue aussi la saturation en oxygène de l'hémoglobine au niveau des artères pulmonaires (SVO₂) et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (reflet de la pression capillaire). En cas d'hypoxémie, la défaillance circulatoire est bien appréciée par la mesure de la différence artérioveineuse en oxygène.

Après évaluation hémodynamique à l'état de base, on effectue un **test pharmacologique à l'aide d'une substance vasodilatatrice**, sous contrôle médical continu (en général **monoxyde d'azote inhalé**, 10 ppm pendant 10 minutes, ou **prostacycline intraveineuse** à des doses progressivement croissantes, jusqu'à 10 ng/kg/min). S'il existe une amélioration hémodynamique



4 Hypertension artérielle pulmonaire postembolique : scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion : defects perfusionnels systématisés multiples dans des zones normalement ventilées au cours d'une hypertension artérielle pulmonaire postembolique (collection du Dr Hellal, service de médecine nucléaire, hôpital Antoine-Béclère, Clamart).



5 Hypertension artérielle pulmonaire postembolique : angiographie pulmonaire : obstruction de l'artère lobaire inférieure droite dans le cadre d'une maladie thromboembolique chronique (incidence de profil) (collection des Drs Maître et Musset, service de radiologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart).

certaine (amélioration d'au moins 20 à 30 % des résistances vasculaires pulmonaires avec baisse d'au moins 20 % de la pression artérielle pulmonaire moyenne), on dit que le patient est « **répondeur** » et qu'il pourra probablement bénéficier d'un traitement vasodilatateur au long cours par les inhibiteurs calciques administrés oralement. Si le patient n'est pas « **répondeur** » et que son état clinique et hémodynamique est préoccupant, il faudra envisager l'administration continue par voie veineuse de prostacycline (Flolan®) sur cathéter tunnellisé sous-clavier et, si nécessaire, l'inscription sur un programme de transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire (cf infra). On voit ici les conséquences fondamentales du cathétérisme cardiaque droit, tant sur le diagnostic que pour la prise en charge du patient. Il est obligatoire de répéter cet examen après quelques mois de traitement afin de vérifier si l'efficacité clinique est également associée à une efficacité hémodynamique (ou pour confirmer l'échec du traitement).

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

L'HTAPP est une maladie grave. L'espérance de vie moyenne des patients était encore récemment de l'ordre de 2 à 3 ans. Les traitements actuels permettent d'envisager une amélioration significative du pronostic de cette maladie. À l'heure actuelle, on ne parle pas de « guérison sous traitement » mais plus de « contrôle de la maladie ». La ou les causes de la maladie étant inconnues, la prise en charge thérapeutique de l'HTAPP ne peut être qu'empirique. Elle repose sur des abords différents et complémentaires : la limitation des agressions, l'anticoagulation au long cours et l'utilisation de drogues vasodilatrices. L'avènement récent de l'injection continue d'époprosténol (PGI₂, prostacycline, Flolan®) et l'amélioration des techniques de transplantation cardiopulmonaire ou pulmonaire ont permis de modifier l'attitude thérapeutique et le pronostic à court terme d'une affection dont l'évolution spontanée est le plus souvent rapidement fatale.

● Limitation des agressions

La limitation des efforts est une règle à respecter de façon formelle chez ces patients dont l'affection est caractérisée par une limitation purement circulatoire. Leurs symptômes et leur tolérance à l'exercice peuvent cependant varier d'un jour à l'autre. L'interdiction de tout effort entraînant un essoufflement important est formelle. En effet, dans ce cas-là, la souffrance du ventricule droit devient trop importante et un arrêt cardiaque peut survenir. Il faut aussi **éviter les séjours en altitude (plus de 800 m) et, par extension, les voyages aériens en cabines non pressurisées**. En effet, la raréfaction en oxygène majeure l'hypoxémie et donc la dyspnée, et de façon réflexe, la pression artérielle pulmonaire (phénomène de vasoconstriction hypoxique). Tout geste potentiellement iatrogène doit être proscrit : cathétérismes trop rapprochés ou trop prolongés, toute autre exploration invasive comme la biopsie pulmonaire à thorax ouvert, sauf en cas d'absolue nécessité (sa rentabilité diagnostique est inconstante et sa morbidité et sa mortalité sont élevées, avec trois décès précoces dans notre série). L'indication de la biopsie pulmonaire à thorax ouvert doit être

actuellement scrupuleusement discutée. **Toute anesthésie générale et tout acte chirurgical peuvent être très mal supportés** chez ces patients, si bien que les interventions chirurgicales, quels que soient leurs motifs, seront minutieusement discutées. **La grossesse est contre-indiquée**, susceptible de conduire au décès de la mère et de l'enfant. Il existe un risque considérable d'aggravation de la maladie, en particulier en fin de grossesse ou après l'accouchement. Notons néanmoins qu'une de nos patientes, porteuse d'une HTAPP ancienne bien tolérée, a pu mener à terme une grossesse, sans problème majeur. Cela constitue une exception et ne justifie en aucun cas d'accepter une grossesse sur un tel terrain. Les risques encourus en cas de grossesse imposent le recours à une contraception chez les femmes en période d'activité génitale. Cette contraception est classiquement mécanique ou hormonale minidosée progestative pure. En l'absence d'antécédents de thrombose ou d'anomalies de l'hémostase documentées, nous avons parfois décidé de proposer à nos patientes une contraception œstroprogestative minidosée, à la condition de poursuivre une anticoagulation efficace au long cours.

● Anticoagulation au long cours

Certains travaux cliniques et expérimentaux plaident en faveur d'un rôle important des mécanismes de thrombose et du traitement anticoagulant dans la pathogénie, l'évolution et le pronostic de la maladie. En dehors des contre-indications classiques à ce traitement, nous recommandons **l'utilisation des antivitamines K, à doses curatives (INR aux environs de 2,0)** chez ces patients.

● Diurétiques

Associés au régime sans sel, ils permettent de réduire la surcharge hydrosodée, conséquence de l'insuffisance cardiaque droite.

● Oxygénothérapie

Elle est souvent prescrite en cas d'hypoxémie significative, inférieure à 60 mmHg (8 kPa). Elle est particulièrement intéressante à l'exercice chez certains patients. Elle est plus discutable, voire illusoire, en cas de shunt vrai.

● Digitaliques

Certains auteurs les prescrivent en association aux diurétiques. Leur efficacité est bien moindre que celle des vasodilatateurs (cf infra).

● Vasodilatateurs

Un certain nombre de faits plaide en faveur de leur utilisation dans l'HTAPP, en agissant sur un élément de vasoconstriction réversible. L'inhalation de 10 ppm de monoxyde d'azote (NO), pendant 10 minutes, au cours du cathétérisme cardiaque droit, permet de détecter les patients ayant une composante réversible. Cette **réponse au NO** en aigu a également une valeur prédictive sur les possibilités de mise en route d'un traitement vasodilatateur. En effet, **les patients « répondeurs » ont en général une bonne réponse chronique à l'administration d'inhibiteurs calciques par voie orale**. Nous ne recommandons pas l'administration de fortes doses d'inhibiteurs calciques par voie orale en aigu, comme cela a été publié par certains auteurs. En effet, ces essais sont potentiellement dangereux,

avec quelques cas de malaises graves et parfois même mortels. Nous préférons revoir les patients « **répondeurs** » au NO après 3 mois de traitement anticalcique per os (nifédipine [Adalate® : 60 à 120 mg/j] chez les patients dont la fréquence cardiaque de repos est inférieure à 80 à 90/min, ou diltiazem [Tildiem® : 180 à 360 mg/j] si la fréquence cardiaque est supérieure à 80 à 90/min), afin de juger de la réponse clinique et hémodynamique à ces médicaments.

● Prescription de l'époprosténol (Flolan®)

Nous avons vu plus haut que seul un malade sur cinq répond en aigu au NO. Par conséquent, environ 20 % des patients explorés pour HTAPP pourront potentiellement répondre au traitement anticalcique administré par voie orale au long cours. Depuis quelques années, **les patients « non répondeurs » peuvent bénéficier d'un traitement vasodilatateur continu par époprosténol (Flolan®), administré par voie intraveineuse continue sur cathétérisme central**. Il existe un paradoxe apparent dans le fait que l'on réserve les traitements continus par prostacycline aux patients ne répondant pas en aigu à ce produit (ou au NO). Cela a fait évoquer, par certains auteurs, l'existence d'effets autres que vasodilatateurs de la prostacycline administrée au long cours (action sur le remodelage vasculaire pulmonaire, effet antiplaquettaire). Néanmoins, une étude récente a montré un effet vasodilatateur chronique de l'époprosténol significativement supérieur à l'effet en aigu. Il est maintenant clairement établi que **l'époprosténol est le seul médicament actuellement disponible permettant d'améliorer la qualité de vie et la survie de patients porteurs d'une HTAPP sévère** (classe fonctionnelle III ou IV, résistances artérielles pulmonaires supérieures à 20 UI/m², index cardiaque inférieur à 2,2 L/min/m², saturation veineuse en oxygène inférieure à 63 %). Initialement présentée comme une solution d'attente à la transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire (*bridge therapy*), elle constitue maintenant clairement une alternative à celle-ci, les inscriptions sur liste de greffe se faisant le plus souvent dans un second temps, après démonstration de l'échec de ce traitement.

La perfusion continue de prostacycline est, à l'heure actuelle, un traitement très contraignant, nécessitant la mise en place d'une voie veineuse profonde à demeure, avec le risque infectieux inhérent à ce type d'appareillage. Les infections peuvent être dramatiques chez des patients en condition hémodynamique précaire. Les patients doivent bénéficier d'une **éducation** parfaite pour la manipulation, la préparation et le changement des seringues (actuellement, on prescrit ce traitement à raison de deux à trois changements de seringue par jour). Ce traitement **très coûteux** (de l'ordre du million de francs par patient et par an en 1998) est exclusivement réservé aux patients porteurs d'HTAPP sévère, ne réagissant à aucun autre traitement, en particulier anticalcique. **L'administration initiale de ce traitement se fait en milieu hospitalier, à doses progressivement croissantes, sous surveillance médicale continue**, en parallèle à l'éducation du patient (préparation et maniement du produit, utilisation de la seringue électrique...). Au long cours, il existe une nécessité d'augmenter progressivement les doses de ce produit, du fait d'un phénomène de **tachyphylaxie**. Dans notre expérience, les doses habituelles de prostacycline

sont d'environ 10 ng/kg/min au 10^e jour de traitement, 16 ng/kg/min au 3^e mois et 20 ng/kg/min à la fin de la 1^{re} année. Ces résultats sont éminemment variables selon les sujets et les écoles (aux États-Unis, les doses moyennes à 1 an sont de l'ordre de 40 ng/kg/min). L'augmentation des doses repose actuellement sur les données cliniques (classe fonctionnelle NYHA, test de marche de 6 minutes, signes cliniques) et hémodynamiques. Leur standardisation est encore discutée.

Les **effets secondaires** sont de plusieurs ordres. Certains sont liés au mode d'administration (pneumothorax lors de la pose du cathéter tunnalisé sous-clavier, hémithorax, infection de cathéter). D'autres sont de simples signes d'imprégnation, traduisant le passage sanguin du produit : douleurs des mâchoires (en particulier à la mastication), troubles digestifs (nausées, diarrhées), bouffées de chaleur. En général, ces signes s'amendent progressivement et nécessitent des mesures thérapeutiques simples « à la demande » et éventuellement une augmentation plus progressive des doses du médicament. Certains effets secondaires sont redoutables, en particulier la survenue d'un œdème pulmonaire dans les formes rares de la maladie, caractérisée par une atteinte postcapillaire (MVO, hémangiomatose capillaire pulmonaire). La suspicion clinique de MVO ou d'hémangiomatose capillaire pulmonaire reste, à ce jour, une des dernières indications de biopsie pulmonaire chirurgicale.

On peut espérer voir apparaître, dans les prochaines années, des voies d'administration plus simples et moins onéreuses des dérivés de la prostacycline (voies sous-cutanée, inhalée, voire orale). Enfin, des alternatives à la prostacycline devraient être prochainement évaluées, en particulier les antithromboxanes.

● Transplantations pulmonaires ou cardiopulmonaires

Possibles depuis 1981, ce sont les interventions dont l'indication élective est l'HTAPP sévère. **Les résultats sont encore imparfaits**, avec dans l'expérience du groupe de transplantation pulmonaire de l'université Paris-Sud, une **survie de l'ordre de 75 % à 1 an et de près de 50 % à 5 ans, sur 64 patients transplantés**. La mortalité précoce est avant tout d'ordre infectieuse, alors que la mortalité tardive reflète surtout les problèmes de rejets pulmonaires chroniques (syndrome de bronchiolite oblitérante). Ces données et le faible nombre actuel de greffons pulmonaires disponibles justifient le respect de critères de sélection très stricts qui regroupent en fait l'échec, la contre-indication ou l'échappement au traitement médicamenteux chez les patients les plus graves (classe fonctionnelle III et IV de la NYHA). Il est à noter ici que l'amélioration des techniques chirurgicales des HTAP secondaires aux maladies thromboemboliques chroniques a permis une économie importante de greffons cardiopulmonaires dans notre centre : en effet, la non-inscription sur liste de transplantation pulmonaire se justifie chez les patients porteurs de cœurs pulmonaires chroniques postemboliques proximaux accessibles à la thromboendartériectomie pulmonaire sous vidéoangioscopie et arrêt circulatoire.

Les contre-indications usuelles à la transplantation sont l'âge (supérieur à 55 ou 60 ans), l'existence d'une maladie systémique associée significative, d'un diabète, d'antécédent carcinologique, de signes d'insuffisances rénales et/ou hépatiques sévères, des antécédents de chirurgie cardiothoracique majeure, une corticothérapie prolongée à plus de 30 mg/j et un profil psychologique instable. Les carences actuelles

de donneurs expliquent la mortalité non négligeable sur liste de greffe et posent le problème du moment optimal d'inscription.

En conclusion, les résultats encore imparfaits de la greffe pulmonaire et cardiopulmonaire et le faible nombre de greffons disponibles chaque année en France, imposent de **limiter les indications d'inscription sur liste aux malades jeunes, les plus sévères, non répondeurs au traitement médical « optimal »**. Enfin, dans notre expérience, il n'est pas rare d'inscrire des patients sur liste et de les en retirer du fait de l'efficacité de l'administration continue de prostacycline. L'attitude thérapeutique actuelle de notre groupe est résumée sur la figure 6.

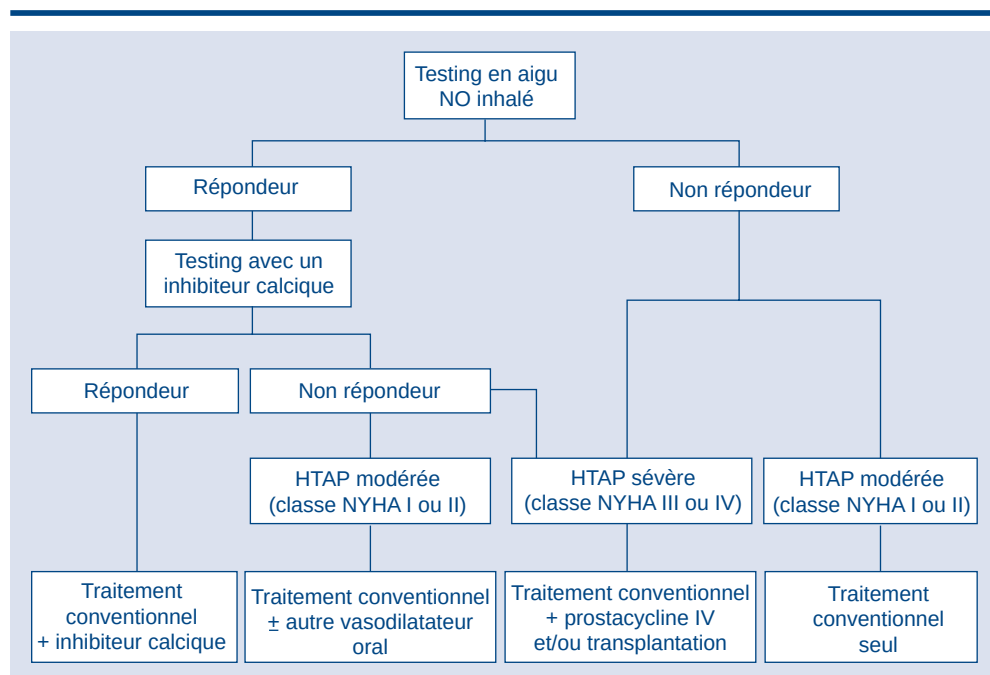
PARTICULARITÉS DES HTAP SECONDAIRES ET DE CERTAINES « CONDITIONS ASSOCIÉES »

L'attitude thérapeutique, dans chaque type d'HTAP secondaire, ne peut être schématisée en détail ici. Une donnée essentielle est toujours l'optimisation du traitement de la maladie associée à l'HTAP. Néanmoins, dans certaines circonstances, une thérapeutique spécifique peut se discuter :

- dans les HTAP passives, conséquences d'une défaillance ventriculaire gauche ou d'une hyperpression auriculaire gauche, le traitement diurétique et la prise en charge de la cardiopathie sous-jacente sont bien sûr essentiels ;
- l'oblitération proximale des vaisseaux pulmonaires, dans le cadre d'un cœur pulmonaire chronique postembolique, peut faire discuter une thromboendartériectomie pulmonaire sous vidéoangioscopie et arrêt circulatoire ;
- les HTAP obstructives, dans le cadre de tumeurs (ovariennes, mammaires), imposent un traitement chimiothérapique adapté, souvent délicat, chez des patients à l'état hémodynamique précaire ;
- les HTAP obstructives, dans le cadre d'infection à *Schistosoma haematobium*, doivent bénéficier d'un traitement antiparasitaire ;
- certains auteurs ont décrit une évolutivité moins rapide des hypertension artérielles associées à l'infection par le VIH sous traitement antirétroviral. Bien que cette notion soit discutée, il est essentiel de proposer à ces patients un traitement antirétroviral « optimisé ». Le traitement par injection continue de prostacycline est ici indiqué, comme dans les autres formes primitives de la maladie ;
- les formes sévères d'HTAP des HTP et des connectivites peuvent bénéficier d'un traitement par injection continue de prostacycline ;
- les HTAP des maladies pulmonaires chroniques hypoxémiantes bénéficieront toujours d'une oxygénothérapie adaptée, voire d'une ventilation à domicile ;
- les hypoventilations alvéolaires chroniques (en particulier celles rencontrées dans le syndrome d'apnées du sommeil) sont aussi prises en charge de façon spécifique.

PRONOSTIC ET SURVIE

Avant l'avènement de l'époprosténol, la médiane de survie « classique » de l'HTAPP était de 28 mois à partir du diagnostic, selon le registre national américain, et de l'ordre de 2 à 3 ans dans la plupart des séries publiées.



6 Hypertension artérielle pulmonaire primitive : stratégie thérapeutique (d'après Sitbon et al).

Traitement conventionnel : limitation des efforts, anticoagulation efficace, diurétiques et oxygénothérapie si nécessaire.

NO : monoxyde d'azote ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; NYHA : New York Heart Association.

Comme on l’a déjà évoqué plus haut, il semble néanmoins exister deux populations distinctes.

● **Hypertensions artérielles pulmonaires de gravité modérée**

Les HTAPP de gravité modérée sont caractérisées, du point de vue hémodynamique, par des résistances vasculaires pulmonaires inférieures à 20 UI/m², un index cardiaque supérieur à 2,2 L/min/m², une pression auriculaire droite inférieure à 10 mmHg et une saturation veineuse en oxygène supérieure à 63 %. Dans notre expérience, ces patients ont un

meilleur pronostic, la plupart des décès observés dans ce groupe n’étant d’ailleurs pas directement liés à l’HTAP.

● **Hypertensions artérielles pulmonaires « malignes »**

Les HTAPP « malignes » sont caractérisées par des critères cliniques et hémodynamiques de mauvais pronostic (pression auriculaire droite supérieure à 10 mmHg, résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 20 UI/m², index cardiaque inférieur à 2,2 L/min/m²), constatés sous traitement

vasodilatateur ou non. Avant l’époque de l’époprosténol, les patients porteurs d’HTAPP « malignes » avaient une survie de l’ordre de 10 % à 2 ans et nécessitaient l’inscription rapide sur liste de greffe. Ces chiffres ne sont actuellement plus d’actualité, du fait de **la révolution thérapeutique que constitue l’injection continue de prostacycline** (cf supra). La qualité et l’espérance de vie des patients sous prostacycline sont bien meilleures que ce que l’on observait encore il y a quelques années. Certains patients ont été traités plus de 10 ans par ce produit et vont toujours bien.

Marc Humbert : Chef de clinique-assistant.

Olivier Sitbon : Praticien hospitalier.

Gérald Simonneau : Chef de service adjoint.

Service de pneumologie et réanimation respiratoire, centre des maladies vasculaires pulmonaires, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M Humbert, O Sitbon et G Simonneau. Hypertension artérielle pulmonaire. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0870, 1998, 8 p

R É F É R E N C E S

[1] Abenheim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 609-616

[2] Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 296-302

[3] Dartevielle P, Fadel E, Chapelier A, Macchiarini P, Cerrina J, Leroy-Ladurie F et al. Traitement chirurgical de la maladie thromboembolique pulmonaire chronique. *Sang Thromb Vaiss* 1997 ; 9 : 241-250

[4] Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O et al. Pulmonary vascular disorders in liver disease. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 1153-1166

[5] Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Sitbon O, Simonneau G. Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases: results of a pilot study. *Eur Respir J* 1998

[6] Mesa R, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998 ; 73 : 37-45

[7] Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997 ; 15 : 277-280

[8] Nunes H, Humbert M, Jagot JL, Sitbon O, Hervé P, Simonneau G. Hypertension artérielle pulmonaire et infection par le virus de l’immunodéficience humaine (VIH). *Sang Thromb Vaiss* 1998 (sous presse)

[9] Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Penncock JL, Billingham ME, Oyer PE et al . Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 557-564

[10] Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent to safely identify responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 265-270

IMAGERIE THORACIQUE MODERNE

J GIRON, N SANS, JJ RAILHAC, M CLÉRIVET, G DURAND, P FAJADET, JP SENAC

INTRODUCTION

Le cliché thoracique (RT) reste le cliché le plus pratiqué de par le monde et représente, à lui seul, plus de la moitié du film photographique médical. Sa grande diffusion est liée à la période d'endémie tuberculeuse. Son maintien est dû à la fréquence des infections respiratoires et à celle du cancer bronchique. Il semble bien que le cliché thoracique ne doive pas dépérir à l'heure de la tomodensitométrie (TDM), à l'opposé de ce qui est advenu de l'abdomen sans préparation (ASP), à l'heure de l'échographie et du scanner abdominal. Cela est sans doute dû à sa capacité à donner une vue d'ensemble du cou au diaphragme : le thorax. Il restera le premier examen à faire à partir duquel on réalisera une TDM ou non.

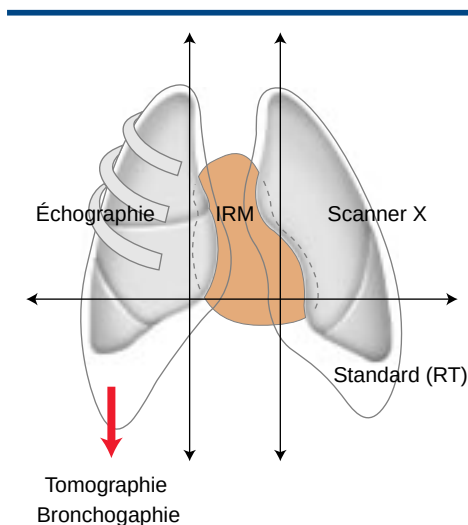
Nous centrerons ce texte sur les rapports dialectiques en « aller-retour » qui existent entre RT et TDM thoracique puis nous situerons les apports, plus limités pour l'heure, de l'échographie thoracique et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Nous aborderons ensuite différentes situations concrètes où le clinicien ^[1] fait appel à l'imagerie thoracique, en proposant des stratégies logiques et économes entre les divers examens.

DÉMARCHE

Depuis 10 ans, l'imagerie thoracique a été « révolutionnée » par la TDM, et notamment par les coupes millimétriques du parenchyme pulmonaire.

Les belles images de la TDM thoracique ont pu faire délaisser quelque peu le cliché standard. Il est temps de s'y intéresser à nouveau, d'autant que le nombre de ses obscurités, voire de ses erreurs, ont été expliquées par l'aller-retour TDM-RT. C'est justement quand il est « désacralisé » par un nouveau « juge de paix » plus puissant que lui (la TDM), qu'un « corps de savoir » (la RT), gagne en bases scientifiques. Le trop grand formalisme scolastique séparant systématiquement « l'alvéolaire » de « l'interstitiel » en RT a été « recadré » grâce à la TDM avec une nouvelle terminologie, une nouvelle sémantique.

Cet aller-retour TDM-RT a confirmé parfois, reclassé souvent et simplifié toujours, la sémiologie du cliché simple. Celle-ci est, en soi, compliquée, du fait de la projection sur un seul plan... projection que la TDM supprime. La démonstration des lignes du médiastin en est l'exemple type. De plus, il existe de nombreuses pathologies où la sensibilité de la TDM a contraint le monde médical à accepter que la RT puisse rester normale alors que la TDM montre déjà



1 Partage des tâches en imagerie thoracique. IRM : imagerie par résonance magnétique ; RT : radiographie du thorax.

des lésions : emphysème, bronchectasies, fibroses et pneumonies infiltratives chroniques débutantes...

C'est un fait, la TDM est reconnue comme plus sensible et plus spécifique. Ce n'est pas que la TDM soit plus pénétrante en résolution spatiale alors qu'elle l'est en résolution en densité. Ce fait est surtout dû à ce qu'elle ne projette pas un volume 3D (« le tonneau thoracique ») sur un plan 2D (la plaque film). La TDM « désuperpose », alors que le film projette. C'est la projection qui rend la RT si difficile : il y a trop d'informations sur un seul film et parfois des informations fausses. Ainsi en va-t-il des faux micronodules milliaires, créés par la projection, sur un seul plan, de septa épaissis, entrecroisés dans l'espace mais non au contact anatomiquement...

Inversement, c'est cette richesse qui fait de la RT une image globale et unique du « cou au diaphragme ». C'est pour cela qu'il est et restera le viatique indispensable pour le dépistage ou pour le suivi thérapeutique et parfois le viatique exclusif comme en réanimation. Il faudra donc toujours bien faire et bien lire les RT, même si les appareils TDM se multiplient et s'affinent en devenant spirales. Il est probable qu'on ne commencera jamais un bilan thoracique par une TDM d'emblée.

La RT sort donc régénérée de cette épreuve de 10 ans avec la TDM, d'autant plus que sa technologie s'améliore... avec la numérisation. Son apprentissage va pouvoir être bien plus rapide et « objectif » pour les plus jeunes, grâce à la pratique de l'aller-retour RT-TDM.

La figure 1 veut donner une idée de la répartition des tâches entre les diverses techniques en imagerie thoracique. La RT et la TDM sont « omnivalentes » car

elles « voient » bien tous les compartiments du thorax : poumons mais aussi médiastin, plèvre, paroi, diaphragme...

L'échographie a des limites physiques du fait de l'air pulmonaire. Son application est surtout destinée aux épanchements pleuraux ou au diaphragme. Chez le tout petit, grâce au thymus qui sert de fenêtre acoustique, elle peut explorer le médiastin, mais chez l'adulte, elle est plus limitée.

L'IRM donne des images de très bonne qualité du médiastin, du cœur, de la paroi thoracique et du diaphragme. Elle ne nécessite pas de produit de contraste iodé, et visualise les trois plans de l'espace simultanément. Par contre, son grand déficit actuel est aux poumons. En effet, la faible densité en protons et les effets négatifs de susceptibilité magnétique de la membrane d'échanges gazeux, ne permettent qu'une vision grossière des poumons pour l'heure. L'IRM ne sera le plus souvent qu'appelée en renfort, quand la TDM n'aura pas été suffisante. Elle a pourtant des points d'excellence : le cœur, le médiastin postérieur (neurologique) ou le diaphragme.

Quant à la tomographie et à la bronchographie, elles ne sont plus à utiliser aujourd'hui, car la TDM s'est totalement et heureusement substituée à elles.

Il n'y a donc que quatre moyens d'imagerie majeurs à l'approche de l'an 2000 : RT, TDM, IRM, échographie, et un couple majeur quasiment incontournable qui est le couple RT-TDM.

Nous allons étudier à présent chacune de ses techniques, en insistant surtout sur les critères de qualité qui permettent au clinicien de reconnaître un bon document.

CLICHÉS THORACIQUES

Ce sont la RT face et profil et les incidences ou techniques complémentaires.

● RT de face

La qualité photographique de la RT est, pour nous, l'objet d'une « véritable croisade ». Il faut dire que la RT est certainement l'acte le plus complexe de la radiologie conventionnelle, en raison de l'importance de volume à explorer, de la variété des composants anatomiques et de la vision tridimensionnelle qu'exige sa lecture.

La RT doit être réalisée en haute tension et/ou en numérisation. Nous allons le démontrer en commençant par une remarque générale, qui semble être sémantique et « décorative », mais qui, en réalité, conditionne toute la démarche : **on ne réalise pas une radiographie pulmonaire (RP) mais une radiographie du thorax (RT)**. Les côtes, le cœur, le médiastin... ne sont pas dissociables « photographiquement » des poumons.

Pour bien voir le poumon, il faut penser à faire une RT. On se rappellera que plus de 50 % de la surface pulmonaire est masquée par la cage thoracique, le cœur, le foie... On parle donc de RT et non pas RP, comme on parle de pathologie thoracique, chirurgie thoracique etc.

Critères de qualité

L'appréciation de la qualité de la RT est un préalable à sa lecture. Il ne faut pas lire un film illisible. Cette appréciation de qualité se fait lors des quelques secondes de prise de contact avec le film. Il faut alors **ne pas regarder en premier les plages pulmonaires** pendant cette prise de contact, mais s'intéresser à la « cage ».

La qualité d'une RT peut être appréciée en cinq points. Le premier point est donné sur le « cadrage » et la position du sujet.

Le cliché de face doit être de face : clarté trachéale médiane se projetant sur les épineuses, manubrium sternal médian, clavicules symétriques... Une rotation entraîne de faux débords médiastinaux, de faux gros hiles, etc. L'inspiration doit être profonde. Le cliché ne doit pas couper les culs-de-sac costodiaphragmatiques et l'« étiquette » ne doit pas masquer les sommets. Cette « étiquette » ou « marquage » doit comporter l'identification, la date, l'heure et les constantes en réanimation.

Les quatre autres points sont donnés sur la pénétration obtenue. Le cliché ne doit être ni trop mou (pâle) ni trop dur (« grillé ») et présenter les stigmates d'égalisation photographique (nuances de gris), qui permettent une vision totale : médiastin et poumon (**tout le poumon**).

La haute tension (ou la numérisation) assure l'obtention des quatre critères de bonne pénétration, avec bonne visualisation :

- des bronches souches et de la ligne aortique dans le médiastin ;
- du poumon rétroventriculaire gauche ;
- du poumon rétrohépatique ;
- de la trame vasculaire du poumon périphérique (2 derniers centimètres) qui doit être nette, sans flou.

Méthode de lecture

La lecture commence donc par l'appréciation de la qualité et on commence par **ne pas regarder le poumon** (fig 2).

On balaiera l'image d'une façon concentrique du contenant (parois et diaphragme) au contenu (médiastin et poumons). On se forcera à ne regarder et lire le poumon qu'en dernier, pour être sûr de ne pas avoir négligé la « cage », avant de se précipiter sur l'oiseau.

En premier lieu, il faut s'attacher à l'étude de la « cage » thoracique : clavicules, omoplates, rachis et surtout gril costal.

Il faut compter les côtes, et les suivre du doigt, d'arrière en avant (se rappeler que le décalage entre les arcs postérieurs et antérieurs s'accroît progressivement de haut en bas). Pour la recherche de fractures ou de lyses costales, on aura intérêt à « dépolier » l'image en renversant le cliché. Il ne faut pas oublier que le cartilage sternocostal est peu radio-opaque en haute tension, et que le bord inférieur des arcs postérieurs des côtes de 6 à 10 paraît normalement interrompu ou encoché en son milieu, du fait de la gouttière costale inférieure (attention aux fausses fractures).

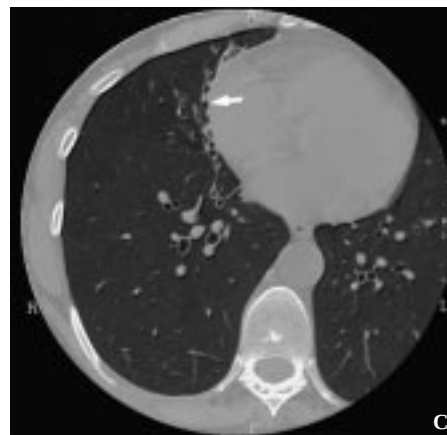


2 Radiographie thoracique (RT) et tomодensitométrie (TDM) chez une patiente bronchopathe : poumon « sale » et bronchectasies latérocardiaques droite et gauche.

A. RT face (flèches).

B. TDM (flèche)

C. TDM (flèche).



Il faut s'assurer de la forme et de la position des deux hémidiaphragmes, le droit étant le plus souvent plus haut mais pas toujours (85 % des sujets). On vérifiera la présence de la poche à air gastrique sous l'hémidiaphragme gauche.

En un deuxième temps, on s'intéressera au contenu central (cœur et médiastin) et toujours pas aux poumons.

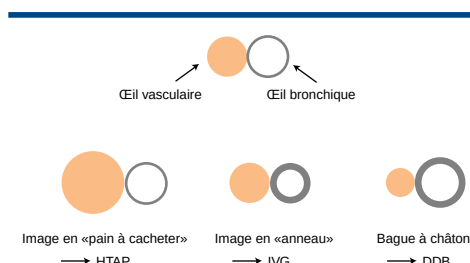
Le bord droit de la silhouette cardiomédiastinale est constitué de haut en bas par : le tronc brachio-céphalique veineux et la veine cave supérieure, avec le bouton de la veine azygos (loge de Barety), puis par l'oreillette droite et la veine cave inférieure.

Le bord gauche est constitué par : l'artère sous-clavière, le bouton aortique, la fenêtre aortopulmonaire, l'infidibulum pulmonaire et le ventricule gauche.

On déterminera l'index cardiaque : diamètre transversal du cœur sur diamètre transversal du thorax, qui doit être inférieur à 50 %.

On appréciera la forme, la taille, la densité et la symétrie des deux hiles pulmonaires. Ces hiles sont essentiellement de structure vasculaire et répondent aux branches de division de l'artère pulmonaire. À droite, le hile a la forme d'une aile d'oiseau, avec un angle aigu dont la bissectrice est la petite scissure. À gauche, la forme est celle d'une crosse faite par l'artère pulmonaire gauche, qui enjambe la bronche principale gauche. De ce fait, le hile gauche est plus haut situé que le droit. La différence des deux hiles est due à la division inégale des deux branches de l'artère pulmonaire : la division est intramédiastinale à droite, intrapulmonaire à gauche.

Ce n'est qu'en un troisième temps qu'on analysera les deux plages pulmonaires : apex, bases et régions périhiliaires. Aux bases, on s'assurera que les culs-de-sac pleuraux sont ouverts et pointus. Aux apex et aux bases, on vérifiera que la vascularisation est harmonieuse de type 0,5/L, c'est-à-dire que les vaisseaux sont plus gros aux bases. La vascularisation doit être symétrique et visible jusqu'à 15 mm de la paroi. En périhilaire, on notera les images bronchiques et artérielles dites en « jumelles ». L'« œil » vasculaire est plein, alors que



3 Artères et bronches périhiliaires (« les jumelles »).
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; DDB : dilatation des bronches).

l'« œil » bronchique est clair. Les deux yeux sont normalement de même taille (fig 3).

On cherchera à localiser les scissures, dont la visibilité est variable : la petite scissure droite est transversale, en position hémithoracique, plus souvent en coupole qu'horizontale ; les grandes scissures sont obliques de haut en bas et de dedans en dehors. Leur relief est hélicoïdal, ceci expliquant qu'elles ne sont pas visibles sur toute leur hauteur et qu'un nodule latérocardiaque droit puisse être aussi bien en lobaire moyen qu'en lobaire inférieur.

On terminera la lecture du cliché comme on l'a commencé, c'est-à-dire par une vision d'ensemble, avec recul :

- recherche de la présence symétrique des seins chez la femme, de la projection bilatérale et symétrique des mamelons chez l'homme ;
- élimination des éléments extrathoraciques comme les muscles (sternocléidomastoïdiens au-dessus de la clavicule, pectoraux ou grands dorsaux dans la région axillaire), natte, boutons, chaîne ou médaille, repli cutané ou vestimentaire, anomalies cutanées (tumeur de la peau ou du sein), sans oublier les taches sur les clichés (révélateur, anomalie de la cassette, etc).

Au total : au risque d'insister lourdement, disons à nouveau qu'il s'agit d'une radiographie thoracique (RT) et non pas d'une radiographie pulmonaire (RP), et qu'il faut lire le poumon en dernier, ne serait-ce que pour ne pas succomber au « syndrome du bikini ». Nous appelons « syndrome du bikini », le syndrome de celui qui ne regarde que les deux plages pulmonaires sur une RT, comme il ne regarderait que le bikini sur une plage... Cette méthode de lecture globalisante et concentrique, permet d'aborder une RT faite sans orientation clinique (RT systématique). À ce sujet, disons que même quand on a une orientation clinique, il faut tout regarder et ne pas vouloir voir que ce que l'on attend d'après la clinique. Cette façon de faire est réductrice... mais malheureusement répandue.

● RT en incidence latérale ou profil

Le « profil » reste mal connu. Il est mal considéré, en pratique quotidienne comme dans les publications. Il n'est pas toujours réalisé, et s'il l'est, il est lu plus vite que la face d'un œil distrait et craintif à la fois. En fait, le profil fait peur... Pourtant, beaucoup a été dit et enseigné à son sujet par Felson, Proto, Heitzman, Coulomb, Rémy (José et Jacques), Coussement, Bernadac, Anthoine, Fria... et d'autres encore, pionniers et auteurs, qui nous ont inspiré une actualisation du profil à l'heure de la TDM.

Très souvent, le profil sert à confirmer un diagnostic fait sur la face (atélectasies, masses...) et à préciser une topographie douteuse en projection

postéroantérieure. Il sert à éclairer les zones dites « aveugles » : rétrocœur, rétrofoie, gouttières costovertébrales et région sous-hilaire. Ces zones ne sont pourtant pas toutes « aveugles » sur un cliché en haute tension. Partant de propos prêtés à Felson et des vertus de la haute tension, certains ont prétendu qu'on devait pouvoir se passer du profil, grâce au « signe de la silhouette ». Armé du « signe de la silhouette », et ayant réalisé une bonne haute tension, ce serait donc une faiblesse d'avoir encore besoin du profil...

En fait, le profil, s'il sert souvent à confirmer la face, peut avoir aussi des exclusivités et ce, même avec une face parfaite. Dans les cas difficiles, ou bien devant une « face normale », il faut savoir faire et lire le « profil » en soi et pour soi car il y a, en effet, des données exclusives que seul le profil peut apporter. Le profil reste mal exploité, ce qui est dommage et dommageable dans 10 % des cas environ. Il devrait être mieux exploité, même à l'heure actuelle où la TDM est omniprésente (fig 4).

Philosophie du profil

Le profil est presque un jeu intellectuel, dans lequel il faut vouloir s'investir. Le profil est à « apprivoiser ». Il faut l'approcher avec une vision en trois dimensions de l'anatomie, ce que le « bagage » axial transverse de la TDM facilite beaucoup. Le profil est, avec la face, l'autre deux dimensions (2D) qui veut représenter les trois dimensions (3D) du réel anatomique.

Pour « apprivoiser » le profil, il faut d'abord le standardiser dans sa « facture » : profil toujours gauche (strict ou avec glissement). Il faut aussi le standardiser dans sa lecture : méthode propre pour le profil, proche de celle du cliché de face car tout aussi « concentrique », « contenant-contenu », en évitant là encore le syndrome du bikini. Le syndrome du bikini du profil est encore plus répandu. Il faut pourtant commencer, là encore, par la périphérie. On repérera quel est le liseré pleural postérieur en cause (lié aux grosses côtes ce sera le droit) puis quelle est la coupole en cause (effacée en avant ce sera la gauche). Au centre du profil, on enregistrera le fil à plomb du profil qu'est la clarté trachéale (avec en bas les deux clartés lobaires supérieures, la droite étant la plus haute). Ce n'est qu'alors que le lecteur orienté pourra situer les pyramides basales. Elles ne sont pas totalement superposées quand les « jambes » que sont les bronches principales sont écartées par un glissement (Fig 5, 6). Notre lecteur, orienté, pourra étudier les espaces clairs rétrosternal en haut et sous-hilaire rétrocardiaque en bas, que la face, même en haute tension, n'étudie pas bien.

S'il est vrai qu'un coup d'œil panoramique de quelques secondes sur une RT de face décèle une anomalie pulmonaire et que le gain d'information obtenu par une inspection prolongée du cliché de face est souvent peu rentable, il en va tout autrement pour l'incidence latérale, pour des raisons anatomiques et techniques. L'incidence latérale résulte, en effet, d'un double effet de sommation, entre les deux plages pulmonaires d'une part, entre chaque plage pulmonaire et le médiastin d'autre part. Des interfaces nouveaux sont créés sur cette incidence qu'il faut apprendre à reconnaître. La visibilité d'une structure sur le profil dépend à la fois de sa densité propre, de l'apparition d'interfaces entre ses bords et les structures qui l'entourent, et des effets de tangente ou non du faisceau de rayon

X. Encore et toujours en matière de RT, de profil comme de face, tout est affaire de « silhouettage ».

L'aorte est le meilleur exemple que nous puissions choisir :

– on sait que, de face, seul est silhouetté le bord gauche de l'aorte descendante et non son bord droit que l'on ne voit pas. De même, du fait de la graisse péricardomédiastinale, on ne voit pas sur le profil, l'aorte ascendante, sauf si elle est calcifiée... ou bien chez l'emphysémateux dont les languettes antérieures pulmonaires distendues viennent la silhouetter ;

– de profil, on ne voit donc de l'aorte que sa crosse le plus souvent ; l'aorte descendante (du sujet jeune) n'étant pas visible, car logée dans la gouttière costovertébrale. Chez le sujet âgé, le déroulement de l'aorte descendante la fait « glisser » hors de la gouttière, et le poumon gauche entoure alors le fût aortique qui devient visible.

Profil : échecs et exclusivités

Les échecs se rencontrent à l'apex, du fait des épaules. On améliore ceci en haute tension de profil et avec la numérisation.

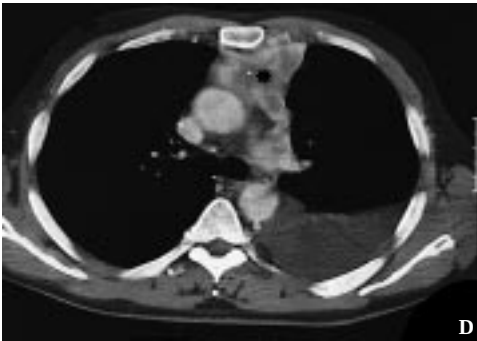
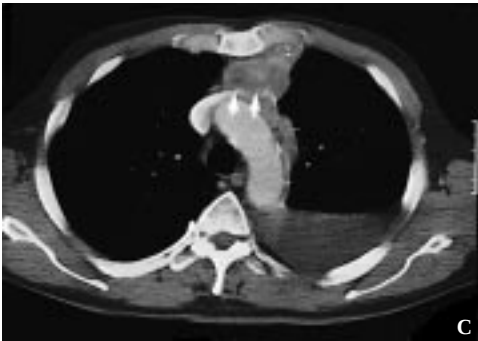
Les échecs se rencontrent aussi au niveau du médiastin et des plages pulmonaires. Une opacité médiastinale, se raccordant en pente douce avec les organes du médiastin, peut rester invisible sur l'incidence latérale, alors qu'elle est vue de face. Au niveau des plages pulmonaires, on peut perdre des images peu denses si elles se projettent sur des structures denses comme le cœur.

Mais les exclusivités du profil sont aussi bien réelles. En pratique courante, une atelectasie peut n'être définitivement affirmée que sur le profil. Il en va de même de la topographie d'un nodule. On sait qu'un faux nodule pariétal disparaît sur le profil, ce qui confirme par la négative sa nature pariétale et donc hors du poumon comme un cal de fracture costale ou une plaque pleurale. Le profil donne une vue exclusive sur les trois espaces clairs : rétrosternal, rétrocardiaque et rétrotrachéal sus-aortique. Sans qu'il s'agisse d'une exclusivité absolue, nous savons que le profil permet de considérer (en son centre) la fenêtre aortopulmonaire vue dans l'axe de la crosse aortique. Il permet de voir la région sous- et rétrocarinaire, entre les « jambes bronchiques ». Le tableau I rassemble les exclusivités de profil.

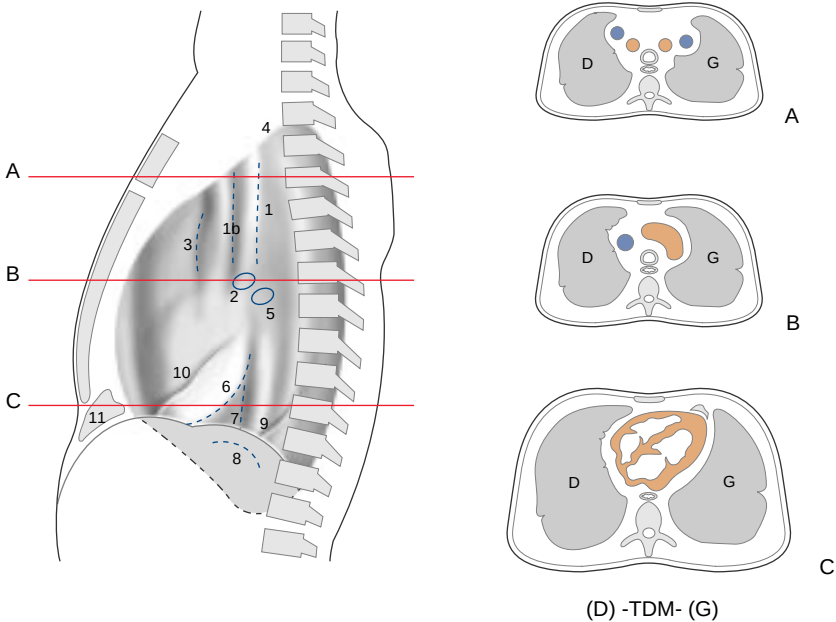
Quand faut-il faire une RT et... un profil ?

La RT ne devrait pas être systématique, notamment lors d'une admission hospitalière, car le pourcentage d'anomalies détectées est faible (2 à 4 %) et l'impact thérapeutique négligeable (0,6 à 4 %). La découverte d'une fausse anomalie peut, au contraire, entraîner des examens complémentaires inutiles ou la prescription d'un traitement inadapté. Les sujets migrants et les patients issus de milieux socioéconomiques défavorisés, sans surveillance récente, échappent cependant à cette première règle.

Il n'y a pas lieu (référence médicale opposable) de faire une RT dans le cadre d'une chirurgie courante, en dehors de l'urgence, chez les patients de plus de 3 ans et de moins de 45 ans et en l'absence d'antécédent pathologique précis ou de facteur de risque. Par contre, la RT est particulièrement indiquée en présence de symptômes thoraciques, d'un traumatisme, d'une altération fébrile ou isolée de l'état général, dans un contexte néoplasique ou encore en présence de facteurs de risque précis...



4 Radiographie thoracique (RT) et tomodensitométrie (TDM). Suspicion de thymome de face confirmée sur le profil et la TDM.
A. RT face (flèche).
B. RT profil (flèche).
C. TDM (flèche).
D. TDM (*).



5 Radiographie thoracique (RT) de profil (explication par la tomodensitométrie [TDM]).
1. Bande postérieure de la trachée ; 1bis. bord antérieure de la trachée ; 2. bronche lobaire supérieure droite ; 3. bord antérieur de la veine cave supérieure ; 4. apex pulmonis ; 5. bronche lobaire supérieure gauche ; 6. bord postéro-inférieur du cœur ; 7. veine cave inférieure ; 8. grosse tubérosité gastrique ; 9. scissure gauche ; 10. scissure droite ; 11. amas graisseux.

L'incidence latérale ne devrait pas accompagner systématiquement l'incidence de face en cas de RT systématique. Il est conseillé de ne pas réaliser d'incidence latérale chez les patients âgés de moins de 45 ans. Il est par contre démontré que l'incidence latérale clarifie la lecture de la RT systématique après 45 ans dans 16 % des cas (Sagel-Proto).

On peut proposer de faire un profil quand on suspecte une des affections à exclusivité latérale ou quand on veut écarter une fausse image (comme un mamelon... à moins de refaire la face avec cerclage). On peut aussi faire un profil sur une face normale quand le but est d'affirmer la normalité.

● Incidences complémentaires du thorax

« Thorax osseux » ou « grill costal »

Quand la pathologie est osseuse, traumatique ou métastatique, le cliché du thorax doit devenir un cliché de la paroi, un « thorax osseux » et/ou un « grill costal ».

Au point de vue technique, il n'est pas nécessaire de réaliser une haute tension ; il vaut mieux, au contraire, réaliser une basse tension (constantes osseuses). La numérisation donne, elle, à volonté, des pénétrations osseuses ou parenchymateuses, en réglant les algorithmes pour une seule prise de rayon X.

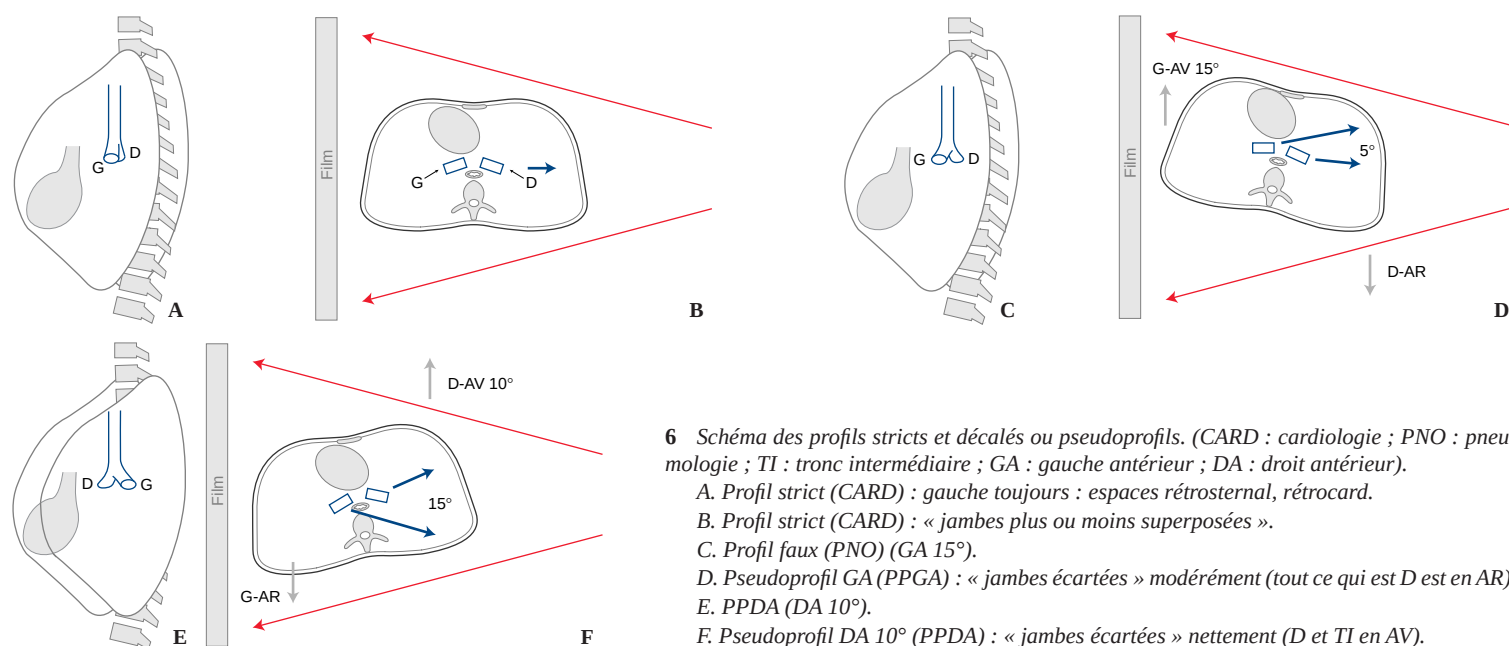


Tableau I. – Exclusivités du profil.

— **Affections du médiastin** : opacité de l'espace médiastinal rétrosternal (thymomes, etc) sans débord latéral ; masse ossifiante rachidienne (abcès froid ou lymphome) ; niveau hydroaérique du médiastin postéro-supérieur...

— **Affections pulmonaires** (comme pour le médiastin ce sont des « phénomènes » soit très rétrosternaux, soit très paravertébraux) : bulle rétrosternale ; opacité ou bulle latérovertébrale ; opacité de petite dimension du segment apical des lobes inférieurs. Mais le profil (surtout décalé) peut aussi donner accès aux régions sous-pleurales basales des gouttières costovertébrales et visualiser là un début de fibrose en rayon de miel. L'espace clair rétrosternal est aussi une zone sensible pour détecter un tout début de syndrome interstiel

De façon générale, ce sont les trois espaces clairs qui sont utiles à considérer : distension d'une languette antérieure, cardiomégalie dans le plan antéropostérieur, pathologie rétrotrachéale...

— **Affections pleuropulmonaires** : l'angle de raccordement pleuropariétal dit de Bernoud de profil est à comparer à celui de face et est lié à la forme du processus : ovoïde pleuropariétal ce qui est différent de l'abcès sphérique ; épanchement sous-pulmonaire ou épaississement visible seulement dans le sinus postérieur de profil...

— **Affections cardiaques** : grosse oreillette gauche visible en sous-carinaire et paravertébral, calcifications péricardiques (éventuellement liées à une péricardite constrictive) visible facilement de profil et pas ou mal de face, etc

— **Affections diverses** : bosse diaphragmatique antérieure ou postérieure ; tumeur sternale, etc

Pour la recherche de fractures de côtes, il faut savoir multiplier les incidences tangentielles et faire un marquage métallique au point douloureux. Pour les fractures pathologiques, le cliché est « parlant » (lyse ou cal). Pour les fractures traumatiques, si le cliché est négatif, il faut savoir refaire le cliché une semaine plus tard car la fracture peut alors apparaître sous forme d'un trait avec écart visible ou d'un cal naissant. Mais rappelons que le traitement sera le même, fracture ou pas. Rappelons aussi que des fractures costales bilatérales sans « bonne » raison traumatique dans l'anamnèse, peuvent signaler un « alcoolisme de comptoir de bar ».

Autres incidences complémentaires

Habituellement, une RT est faite debout, en inspiration et en incidence postéroantérieure (ventre plaque), de face et en profil gauche (plaque à gauche). Par nécessité, une RT peut être réalisée en décubitus (dos plaque) ou debout (dos plaque).

Les clichés en expiration servent à apprécier une course diaphragmatique, un piégeage ou *trapping* expiratoire (global, unilatéral ou localisé), ou à mettre en évidence un pneumothorax de faible abondance (fig 7).

Les clichés avec manœuvres ont pour but d'apprécier l'effet de variation de pression transthoracique sur les structures médiastinales, en particulier de nature veineuse, comme par exemple une dilatation de la veine azygos, que l'on peut ainsi différencier d'une adénopathie.

L'incidence antéropostérieure avec lordose sert à explorer les lésions apicales en dégageant les clavicules. Elle peut être utile pour la mise en évidence d'adénopathies mammaires internes qui se trouvent ainsi agrandies, pour l'appréciation d'une coiffe apicale pleurale, pour des lésions tuberculeuses du sommet...

L'incidence oblique et tangentielle est utile pour dégager des plaques pleurales. Elle est utile, on l'a vu, dans la pathologie traumatique ou tumorale costale. Elle peut préciser des angles de raccordement pour des opacités périphériques pleuropariétales.

Les clichés en décubitus (latéral ou dorsal) à rayon horizontal, sont des clichés positionnels visant à mobiliser les épanchements pleuraux de topographie sous-pulmonaire ou à visualiser un pneumothorax couché qui se situe alors en

sous-xiphoïdien. L'échographie peut aussi être appelée en renfort pour ce type de problème.

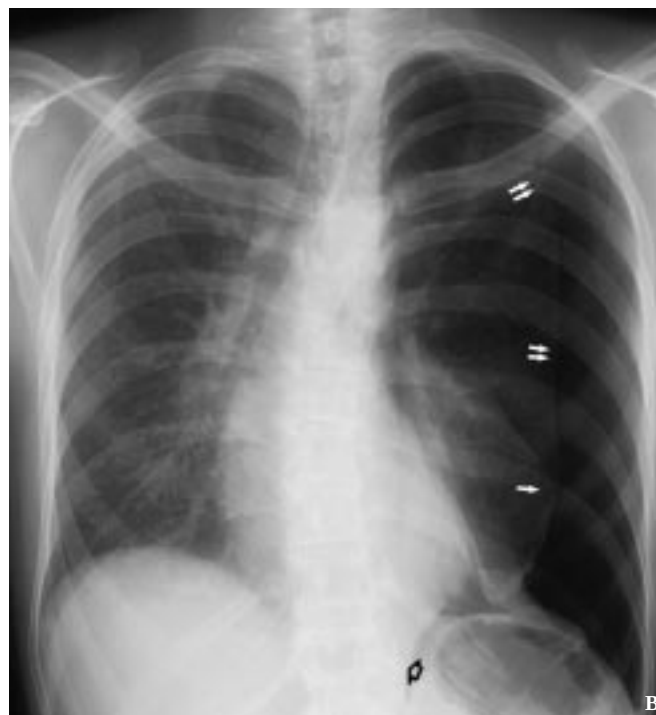
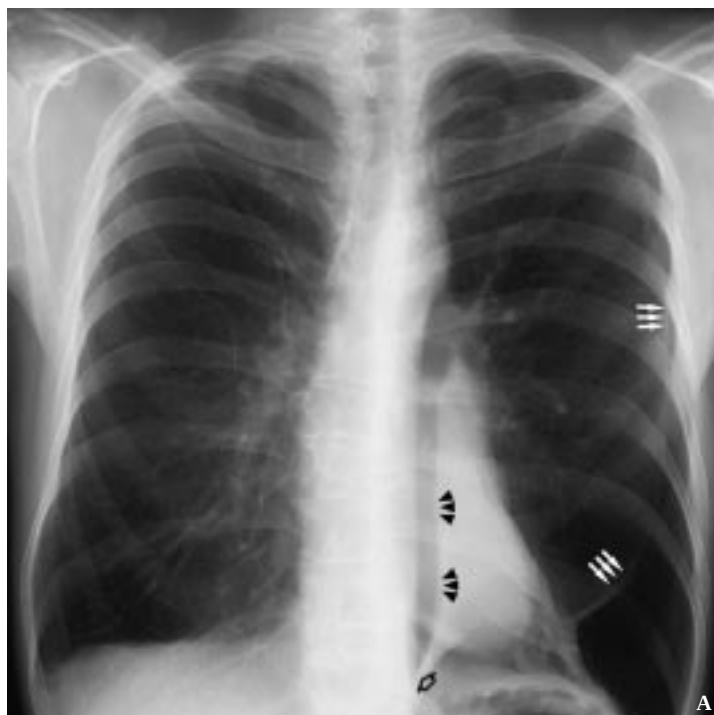
Les clichés avec opacification de l'œsophage : l'opacification de l'œsophage est un geste simple et utile, lors de l'exploration des masses médiastinales postérieures (œsophagiennes ou non), lors de la recherche d'anomalie de type arc aortique ou encore lors de la recherche de fistule.

Examen sous scopie télévisée ou amplificateur de luminance

L'examen sous scopie traditionnelle a été abandonné, du fait de son irradiation trop importante. Mais l'apport des amplificateurs de luminance l'ont remis à l'ordre du jour : la vision scopique sans irradiation excessive. Ce type d'examen en temps réel peut servir à préciser la mobilité des coupes diaphragmatiques, à la recherche d'une parésie ou une paralysie. On mettra en évidence une respiration paradoxale, notamment avec l'épreuve de reniflements ou *sniff test*. Cet examen peut aussi rechercher, au sein d'une opacité, une contractilité synchronisée avec les pulsations cardiaques, témoignant de la nature vasculaire de cette opacité. On reconnaîtra la « danse des artères » dans les anomalies valvulaires pulmonaires. Enfin, cet examen sous amplificateur de luminance peut servir à guider les ponctions-biopsies transpariétales à l'aiguille.

Radiophotographie

Au niveau de la population, les examens systématiques du thorax peuvent être réalisés sur de petits clichés de format 10 x 10. Il s'agit en fait du recueil de l'image d'un écran de radioscopie conventionnelle, focalisée à l'aide de miroirs et de lentilles. Ces clichés sont effectués en haute tension avec un exposeur automatique à l'intérieur de cabines blindées. Les résultats de cette méthode sont bons pour certains dépistages de masse et le coût reste faible. Mais cette technique présente deux inconvénients : elle est irradiante et elle est insuffisante pour le suivi de certaines populations à risque, par exemple pour dépister des pneumocoïnoses débutantes.



7 Radiographie thoracique (RT) en inspiration et en expiration.

A. Pneumothorax déjà visible en inspiration.

B. Pneumothorax majoré en expiration. Noter la visualisation du ligament triangulaire pulmonaire (grosse flèche).

TOMODENSITOMÉTRIE THORACIQUE

Si la préhistoire des rayons X remonte au ^{xvi}^e siècle, avec des découvertes sur les phénomènes électrostatiques qui sont dus à l'abbé Nollet, son histoire débute, comme il est bien connu, par la découverte de Wilhem Conrad Röntgen. Cette découverte date de 1895 et lui valut le prix Nobel de physique en 1901. Quatre-vingts ans plus tard, en 1981, le prix Nobel de médecine sera décerné à Godfrey Newbold Hounsfield, ingénieur électronicien, pour avoir mis au point le premier ordinateur appliqué à l'imagerie médicale, c'est-à-dire le premier scanner, nommé EMIDEC. Ses travaux sont concomitants de la grande vague musicoartistique des Beatles et, par des pieds-de-nez dont elle est coutumière, l'histoire a ainsi relié musique et découverte scientifique, puisque la société EMI a bien voulu financer ces travaux (qui ne semblaient pas devoir aboutir rapidement) pour la seule raison qu'elle avait un excédent de bénéfice, grâce au groupe de chanteurs bien connus.

Pour en revenir à la découverte de Godfrey Newbold Hounsfield, on peut se demander s'il s'agit uniquement d'une découverte de technicien, permettant une vue axiale transverse (auquel cas, il eût été plus satisfaisant de lui décerner le prix du concours Lépine), ou bien s'il s'agit d'une véritable révolution en profondeur, méritant bien le Nobel ? La réponse à cette question est, qu'effectivement, le prix Nobel est tout à fait justifié, puisque au-delà de la vue axiale transverse, et d'une belle machine (le tomodensitomètre), Hounsfield a, en fait, inauguré le profond bouleversement que l'informatique et la numérisation de l'image ont apporté à l'imagerie médicale.

La numérisation de l'image ^[2] déplace la radiologie du terrain photographique pour le terrain

informatique. L'image n'est plus fixée de façon définitive sur le film de nitrate d'argent après la traversée du corps humain par les rayons X. Faite, dorénavant, d'une série de chiffres, elle est manipulable par divers procédés informatiques, stockable sur disquette et susceptible d'être transmise, quasi instantanément par télématique, à l'autre bout de la terre ou à l'autre bout de la ville.

L'étymologie du mot scanner nous permettra de clôturer ce chapitre historique en précisant qu'il n'est pas seulement d'origine anglaise comme on pourrait le croire (*to scan* = scruter). Selon le Littré, le terme *skand* signifie : se mouvoir, aller, se lever. Il semble que ce terme remonte aux langues sacrées des Brahmanes et plus précisément au sanskrit. Passé plus tard au latin, ce terme se transforme en « *scendere* » pour finalement signifier en terme de musique ou d'éloquence « scander un texte en séparant les syllabes », la « scansion ». Dans la langue anglaise, d terminale du mot latin se transforme en un deuxième n, et « *to scan* » signifie : mesurer des vers, scruter l'horizon et en terme de télévision balayer et explorer l'image. La terminologie déposée par Hounsfield, lui-même, était : « tomographie axiale computerisée (TAC) ». Les auteurs de langue anglaise utilisent couramment l'abréviation CT pour *computed tomography*, au Québec on parle de TACO, en langue espagnole de TAC et en langue française, nous préférons l'emploi de l'abréviation TDM pour tomodensitométrie.

● Scanner spiralé

La dernière amélioration du scanner X, aujourd'hui généralisée à toutes les installations, est la capacité à acquérir des images pendant que le lit se déplace grâce à une rotation du tube continu. Il en résulte une acquisition « spirale » ou « hélicoïdale » sur le corps humain comme une « pelure de peau d'orange ». Ceci permet des études en continu sans que l'on risque de « sauter » un plan

de coupe du fait des mouvements respiratoires. Ainsi on acquiert tout le volume, sans zone d'ombre, et l'on parle de balayage « volumique » spiralé. La chose est d'importance en matière de thorax et, par exemple, la recherche de métastases pulmonaires se fait, au mieux, en mode spiralé. On ne peut affirmer qu'un nodule est unique que s'il l'est en mode spiralé. C'est le mode spiralé par grande vitesse d'exécution qui a permis la réalisation de véritables angiographies par TDM (« angioscanners »). Là encore l'application au thorax est décisive pour l'étude de l'aorte et surtout pour l'étude des artères pulmonaires et la recherche d'embolies pulmonaires.

● Pratique de l'examen en TDM thoracique (fig 8)

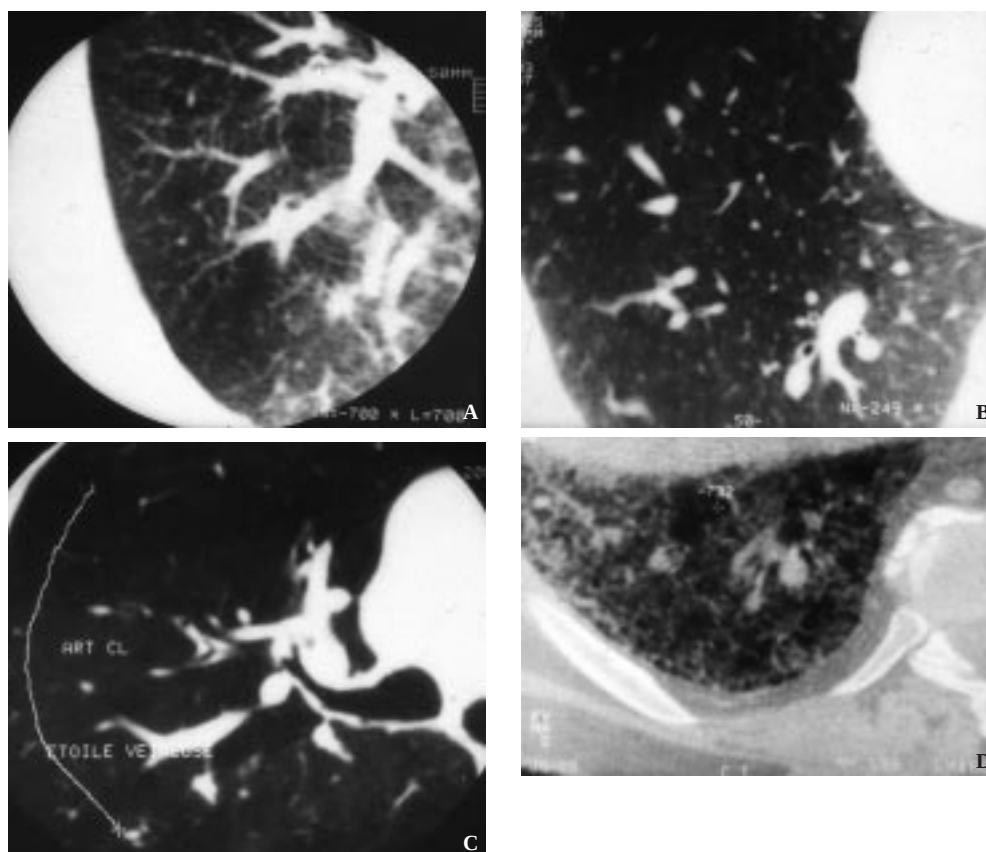
Choix des coupes

Le premier temps de toute TDM thoracique consiste, avec l'analyse du dossier clinique et de la RT, à élaborer une tactique d'examen. C'est elle qui s'inscrit sur le cliché de départ longitudinal, cliché numérique plan du scanner X.

Le tracé des coupes choisies témoigne d'une réflexion médicale, d'un examen personnalisé. Par exemple, pour un nodule, les coupes seront jointives sur l'ensemble des champs pulmonaires pour affirmer qu'il est solitaire et quelques coupes millimétriques à son endroit essayeront de découvrir ses composantes et, peut-être, son étiologie.

Choix des fenêtres

Il faut savoir que Hounsfield a gradué les densités de moins 1000 (l'air) à plus 1000 (l'os) en passant par zéro (l'eau). Il convient de pratiquer toujours une fenêtre parenchymateuse centrée au niveau du parenchyme pulmonaire, c'est-à-dire à moins 600 unités Hounsfield, et une fenêtre médiastinale centrée sur la densité moyenne du médiastin de



8 Tomodensitométrie (TDM).
A. Coupe parenchymateuse « épaisse ».
B. Coupe parenchymateuse fine, millimétrique.
C. Centimètres de cortex utile périphérique.
D. Poumon détruit en « rayon de miel ».

l'ordre de plus de 50. Sur les coupes en « fenêtre médiastinale », les poumons seront « noirs » et non lisibles alors que le médiastin sera bien analysé.

Il est aussi utile de pratiquer des fenêtres très larges (ouverture à 1800-2000) au niveau du hile et du parenchyme, puisqu'à ce niveau vont se combiner les densités variées : aériques intrabronchiques (moins 1000), vasculaires avec opacification iodée (de l'ordre alors de plus 200) et parfois calciques (plus 1000).

Utilisation de l'iode

L'utilisation des produits de contraste iodés est très fréquente en TDM générale, mais aussi en TDM thoracique. On n'en a pas besoin cependant, dans l'étude du parenchyme pour fibrose, dilatation des bronches, pneumothorax, pneumoconioses, pneumopathies infectieuses... Par contre, l'étude d'un (éventuel) cancer bronchique ou l'étude du médiastin requiert l'injection iodée.

Il convient de noter qu'il faut perfuser les patients au bras gauche, de façon à opacifier le tronc veineux brachiocéphalique gauche. Ceci permet de bien délimiter l'espace prévasculaire rétrosternal du médiastin, ou loge thymique.

Les méthodes d'opacifications sont multiples : bolus, infusion iodée lente, méthode mixte combinant bolus et infusion iodée, injecteur automatique avec débit élevé pour la recherche d'embolie pulmonaire...

Étude des hiles

Il convient d'employer une fenêtre large, des coupes fines, et le plus souvent d'utiliser des bolus fractionnés iodés, de façon à séparer ce qui est artère et veine pulmonaire de ce qui est éventuelle adénopathie ou éventuelle tumeur. L'étude d'un « gros hile », détecté en RT, doit pouvoir répondre à la question : tumeur ou hile vasculaire paranormal ?

Dans le cancer bronchique, l'étude des artères pulmonaires est décisive pour prévoir la résécabilité chirurgicale, surtout à gauche (raisons anatomiques).

Étude d'un nodule pulmonaire

La détection d'un nodule pulmonaire doit se faire en coupes épaisses (8-10 mm) spiralées. Les coupes de 1 mm ne seront utilisées qu'à bon escient, c'est-à-dire une fois la cible précisée et pour réaliser une densitométrie non polluée.

Le nodule doit toujours être étudié à la console, grâce au jeu de fenêtrage, pour rechercher en son sein l'existence ou non d'un bronchogramme aérique, d'une calcification, d'une zone nécrotique ou encore d'une zone grasseuse. Enfin, le comportement iodé d'un nodule est indispensable à étudier pour pouvoir affirmer qu'il s'agit bien d'un nodule parenchymateux, présentant un rehaussement, et donc bien de nature tissulaire [3].

Pratique des ponctions biopsies

La pratique des ponctions biopsies est bien réglée : le repérage doit être le plus méticuleux possible, et le geste de ponction le plus rapide et le

plus atraumatique possible en évitant de traverser les scissures, en ne faisant qu'un trajet...

Pendant le repérage, il conviendra de réaliser une opacification iodée, de façon à reconnaître d'éventuels vaisseaux sur le trajet de la ponction. Cette opacification iodée sert aussi à apprécier les zones de nécrose intratumorale, qu'il conviendra d'éviter pour que la prise biopsique soit de bonne qualité. Il faut réaliser enfin une coupe après ponction pour savoir s'il s'est produit (ou non) un pneumothorax et en connaître l'importance. En pratique, ce risque n'est pas nul. Il est de l'ordre de 15 % dont 5 % nécessitent une exsufflation. Après ponction, une nuit d'hospitalisation nous semble le plus souvent nécessaire par prudence.

Étude de l'extension médiastinale

Il est nécessaire d'utiliser toujours l'opacification iodée et de réaliser les coupes adéquates, c'est-à-dire celles passant par les deux artères pulmonaires.

Il est indispensable d'apprécier l'existence d'adénopathies sous-carinaires (N2 dont on sait la valeur frontière) et, surtout, l'existence d'adénopathies controlatérales (N3). Il faut connaître l'existence d'éventuelles adénopathies sous-diaphragmatiques péri-œsophagiennes dans le cas des néoplasmes lobaires inférieurs.

La TDM « thoracique » doit, de toute façon, « descendre » jusqu'aux surrénales, lieux de métastase possibles dans un cancer bronchique.

Étude du parenchyme

La haute résolution (HR) est obtenue par une épaisseur de coupe millimétrique, et un champ réduit (un seul poumon ou même moins). La matrice doit être « serrée », (512 au moins). L'algorithme doit être « sharp » c'est-à-dire de type « passe-haut ». La TDM-HR optimale peut « descendre » jusqu'à des tailles très petites pour chaque pixel de l'ordre de 0,4 mm, soit 400 microns, c'est-à-dire deux à trois alvéoles ! La zone périphérique corticale est la mieux étudiée [4] (les 2 cm de cortex utile cf fig 8).

Il faut savoir étudier le parenchyme pulmonaire en procubitus dans les maladies interstitielles et professionnelles (amiante), pour se dédouaner des phénomènes de gravitodépendance et réaliser des coupes en expiration pour rechercher les trappages des bronchiolites.

ÉCHOGRAPHIE THORACIQUE

Le « positionnement » de l'échographie thoracique est paradoxal. En effet, il s'agit d'une technique d'imagerie qui est tout à fait utile, voire indispensable, dans la pratique quotidienne et à la fois relativement annexe et limitée dans le concert de l'imagerie thoracique. Les limitations de l'échographie sont dues au paramètre physique lui-même : l'air parenchymateux pulmonaire est un ennemi irréductible des ultrasons, alors que l'eau est son amie. La visualisation parcellaire (en « gros plan ») que cette méthode fournit, est aussi une autre limitation. Elle ne peut être envisagée qu'en deuxième intention, d'après les déductions réalisées sur la RT et que s'il y a de « l'eau » ou un « équivalent-eau ».

L'application de l'échographie à la pathologie thoracique est récente et ne date que des années



9 Pathologie pleurale.
A. Radio thoracique (RT).
B. Échographie d'un épanchement pleural.
C. Nodule sous pleural vu en tomodensitométrie (TDM).



1980, avec l'apparition du temps réel. Les premières applications ont été tournées vers la pathologie pleurale (épanchements et plaques) et vers les problèmes posés par les hémithorax opaques (notamment postpneumectomie). L'échographie peut guider une ponction transthoracique à la condition que la masse pulmonaire ou médiastinale soit au contact de la paroi (fig 9).

La technique d'exploration échographique du thorax s'est enrichie de l'échographie de haute fréquence, qui permet une étude fine mais peu profonde, c'est-à-dire l'étude des territoires pariétaux ou pleuropulmonaires superficiels. Une sémiologie nouvelle peut voir le jour comme conséquence de cette innovation technologique, mais elle est d'un intérêt discutable, face aux précisions sémiologiques des autres méthodes d'imagerie (notamment TDM) et face à la difficulté de sa propre reproductibilité entre divers opérateurs. Enfin, une technique particulière vient d'apparaître, où l'échographe est couplé à un endoscope œsophagien (ETO), ce qui permet une exploration directe de l'œsophage et de son environnement : médiastin moyen, aorte et cœur. Cette nouvelle technique peut participer au bilan d'extension des cancers bronchiques pour ce qui est du T médiastinal et du N2 ganglionnaire.

D'autres applications peuvent être envisagées : cancer de l'œsophage, kystes bronchogéniques, région sous-carinaire et en urgence, l'étude de l'aorte traumatique ou des dissections aortiques.

IRM THORACIQUE

L'IRM a encore peu d'indications en pathologie thoracique du fait de son « trou noir » en matière de parenchyme pulmonaire. Elle est fortement concurrencée par la TDM spiralée, alors que ses performances objectives, en matière de médiastin, de cœur ou de paroi sont supérieures (fig 10). L'IRM n'utilise pas les produits de contraste iodés ni les rayons X, ce qui est important chez la femme enceinte, l'enfant, l'insuffisant rénal, etc. Des progrès décisifs en rapidité permettant l'acquisition en apnée et l'angiographie pulmonaire par IRM sont à nos portes^[5]. On peut rêver de l'utilisation de produits de contraste en aérosol (notamment d'Hélium [³He] activé) et d'une approche de la fonction respiratoire par IRM.

RADIOLOGIE VASCULAIRE THORACIQUE

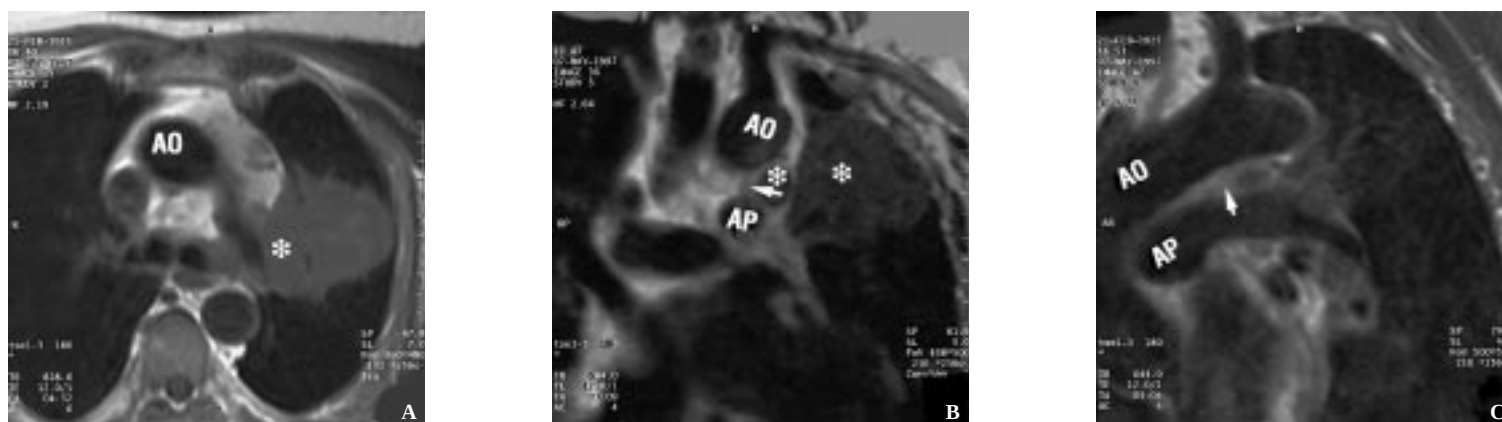
Le thorax présente deux types de vascularisation. D'un côté la vascularisation systémique à haute pression (aorte, artères bronchiques) avec le système veineux correspondant (veine cave, veines azygos, veines intercostales, mammaires internes...) se drainant dans l'oreillette droite. De l'autre, la vascularisation fonctionnelle à basse pression (artères pulmonaires) et le drainage du sang « réoxygéné » par les veines pulmonaires vers l'oreillette gauche.

L'arrivée du scanner spiralé a fait brutalement chuter le nombre d'aortographies ou d'angiographies pulmonaires^[6, 7]. C'est une bonne chose pour le patient que l'angioscanner puisse donner des renseignements équivalents ou presque, alors qu'il ne subit qu'une simple intraveineuse. Nous y reviendrons par exemple à propos de la stratégie actuelle face à une suspicion d'embolie pulmonaire.

Il reste cependant au radiologue interventionnel quelques activités. Il peut être amené à placer un cathéter dans les artères pulmonaires pour en mesurer la pression. Il peut poser des endoprothèses dans une veine cave supérieure dont le blocage par une extension médiastinale de cancer ou un lymphome est responsable d'un syndrome cave. Il pourra être amené à occlure une fistule artérioveineuse (FAV) dans le cadre d'une maladie de Rendu-Osler-Weber. Plus rare dans nos régions, est l'éventualité de devoir occlure un anévrisme artériel pulmonaire dans le cadre d'une maladie de Behçet.

En revanche, il reste fréquent d'avoir à intervenir par artériographie bronchique et systémique devant des hémoptysies graves et répétées. Dans ce cadre, le rôle de l'artériographie bronchique a changé. Elle ne participe plus tellement à l'étape diagnostique. La fibroscopie bronchique et la TDM préalables donnent le plus souvent l'étiologie des hémoptysies (bronchectasies, séquelles de tuberculose, aspergillomes intracavitaires ou encore tumeur). L'artériographie bronchique est devenue thérapeutique : localiser l'artère bronchique en cause et l'emboliser pour obtenir un répit temporaire ou dans les meilleurs cas, permanent.

Cet examen n'est pas sans risque, et il convient de bien peser ses indications. Il n'est requis que si les moyens médicaux sont en échec, que si le malade est inopérable alors que les hémoptysies persistent et menacent (risque mortel). Il doit être réalisé par une équipe entraînée, comprenant un anesthésiste et un opérateur rompu au cathétérisme sélectif. Le risque principal est un risque neurologique médullaire. En effet, les artères intercostales et les artères bronchiques (surtout à droite) peuvent donner des rameaux médullaires de très petite taille (150 microns, soit 0,15 mm) donc difficiles à voir et pourtant, à ne surtout pas emboliser. Il convient de réaliser cette artériographie avec un matériel très performant et en numérique, de façon à pouvoir réaliser des tests « scopiques » répétés avant, pendant et après les divers temps du cathétérisme et de l'embolisation. La présence d'un rameau spinal que l'on ne pourrait pas « shunter » par un cathétérisme supersélectif, doit faire renoncer à l'embolisation. Le patient doit être dûment prévenu des risques encourus si son état de conscience le lui permet. Malgré ses dangers, l'embolisation bronchique reste



10 Imagerie par résonance magnétique (IRM) : cancer bronchique gauche étendu au médiastin et à l'artère pulmonaire gauche.

A. Vue axiale.

B. Vue frontale.

C. Vue oblique.

AO : aorte ; AP : artère pulmonaire ; ligament artériel (flèche) ; cancer lobaire supérieure gauche (astérisque).

souvent le dernier recours. Elle doit être réalisée de façon à pouvoir être itérative en cas de récurrence.

ÉLÉMENTS DE SÉMILOGIE RADIOLOGIQUE THORACIQUE

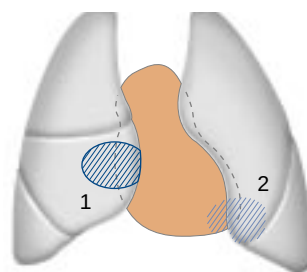
La sémiologie du cliché standard est très souvent explicitée grâce à la TDM et « revisitée ». De cette façon, elle devient plus facile à apprendre, car plus évidente à comprendre. La TDM authentifie ou, au contraire, récuse l'interprétation du standard. En TDM, l'appartenance médiastinale, pariétale, pleurale ou même bronchique d'une lésion devient évidente.

● Signe de la silhouette

Le signe « de la silhouette » est le signe sémiologique de base générique dans l'interprétation d'un cliché thoracique. Il a été vulgarisé par Felson. Ce signe est le « compas » du radiologue. Il s'utilise aussi bien en radioanatomie normale qu'en pathologie sur le cliché standard. Il est dû au fait que tout ce qui est visible dans un thorax, l'est grâce à l'air (peu dense) qui le « silhouette ». À l'inverse, ce qui n'est pas silhouetté n'est pas visible.

Une opacité thoracique, de densité eau, en contact avec le bord du cœur ou de l'aorte, efface l'image de ce bord (densité eau + densité eau). Cette opacité se fond alors avec l'opacité cardiovasculaire. Les deux opacités ne sont plus séparables. Comme dans une silhouette, il n'existe plus qu'une seule limite périphérique. Ce signe a une grande valeur pour la détermination topographique d'une opacité intrathoracique et ceci avant même la réalisation du cliché de profil. En pratique, si deux opacités, de densité égale eau, donnent entre elles naissance à un signe de la silhouette, c'est qu'elles sont dans un même plan. Ainsi, une opacité pulmonaire de la base qui efface l'un des bords du cœur est toujours de siège antérieur au contact du cœur (lobe moyen à droite et lingula à gauche). Si deux opacités, de densité égale eau, ne se confondent pas, si elles sont séparables, c'est qu'elles ne sont pas situées dans le même plan et séparées par l'air.

Une opacité de la base qui n'efface pas le bord du cœur est postérieure à celui-ci et correspond aux lobes inférieurs dont l'air la silhouette (fig 11).



11 Signes de la silhouette (Felson) appliqués aux opacités pulmonaires. 1. Opacité pulmonaire antérieure ; 2. opacité pulmonaire postérieure.

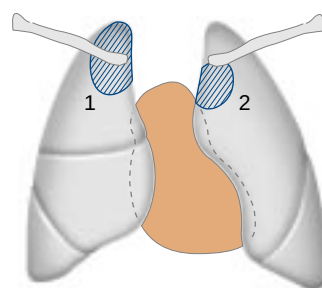
Ce signe « générique » explique la formation des lignes et bords du médiastin. Ainsi, la ligne ou bord aortique se fait de face sur son bord gauche (aorte-air) et non sur son bord droit (aorte-médiastin, soit pas de contraste). De profil, le « silhouettage » de l'aorte n'est constant que pour la crosse, et le diaphragme gauche est celui qui disparaît en avant du fait d'un contact avec le ventricule gauche qui efface sa silhouette.

Signe du recouvrement hilair

Aux hiles, les vaisseaux peuvent être dilatés (gros hile) ou être recouverts par une tumeur ou des adénopathies. D'où les signes de la convergence hilair ou du recouvrement hilair.

Signe cervicothoracique (fig 12)

Si on réalise une coupe anatomique sagittale du thorax, on constate que le sommet du poumon ou apex est postérieur.



C'est ainsi qu'une tumeur médiastinale opaque, visible au-dessus des clavicules, est forcément entourée d'air, donc postérieure.

Une opacité tumorale médiastinale supérieure, dont le bord externe disparaît au-dessus de la clavicule, est obligatoirement antérieure, comme un goitre plongeant antérieur, dit cervicothoracique.

Signe thoracoabdominal ou signe de « l'iceberg » (fig 13)

Si une opacité basale a des bords parfaitement dessinés, c'est qu'elle est entourée d'air, donc intrathoracique. Si le bord inférieur n'est pas silhouetté par l'air, la masse peut avoir un prolongement sous-diaphragmatique. Il s'agit du même signe que précédemment, mais à l'autre « orifice » du thorax.

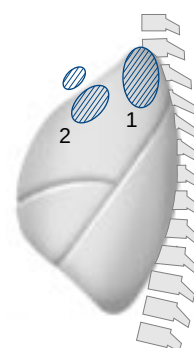
● Syndrome pleural et pariétal

Le syndrome pariétal témoigne d'une masse pariétale. La lyse costale signe le plus souvent la malignité du processus (tableau II).

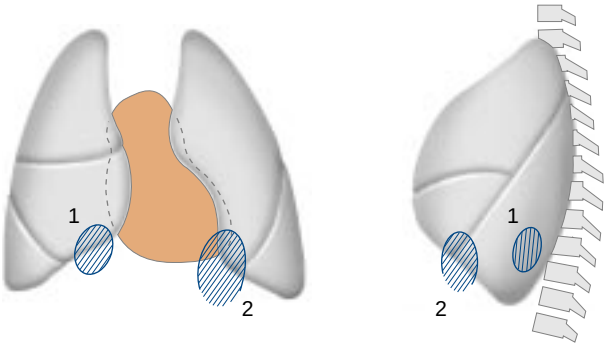
Le syndrome pleural regroupe l'ensemble des informations qui, sur un cliché thoracique, témoignent de la présence d'un épanchement gazeux ou liquidien, libre ou cloisonné, à l'intérieur de la grande cavité pleurale ou des scissures (fig 14).

● Syndrome bronchique

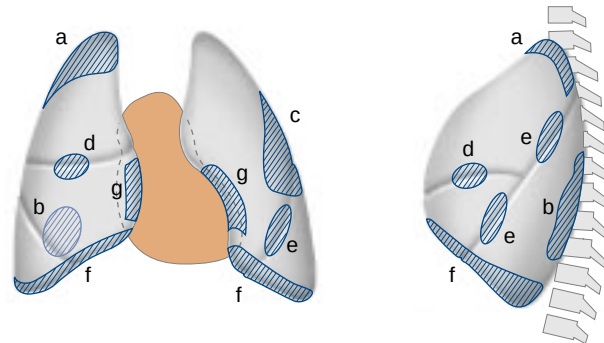
Ses signes peuvent être directs (bronches trop visibles), ou indirects (conséquences fonctionnelles ventilatoires et circulatoires de l'atteinte bronchique).



12 Signe cervicothoracique. 1. Opacité médiastinale postérieure ; 2. opacité médiastinale antérieure.



13 Signe thoracoabdominal ou signe de l'Iceberg. 1. Opacité intrathoracique ; 2. opacité thoracoabdominale.



14 Pleurésies partielles et enkystées. a. pleurésie apicale ; b. pleurésie enkystée postérieure (image en cocarde) ; c. pleurésie pariétale axillaire ; d. pleurésie scissurale (petite scissure) ; e. pleurésie scissurale (grande scissure) ; f. pleurésie diaphragmatique, g. pleurésie médiastine.

Signes directs bronchiques

Les bronches normales ne sont pas radiologiquement visibles, sauf en périhilaire, et ne contribuent pratiquement pas à la formation de l'image radiologique thoracique au-delà des segmentaires. Les bronches peuvent devenir visibles dans trois conditions :

- lorsque les parois sont épaissies : « en rails » ou en « jumelles » ;
- lorsqu'elles sont normalement remplies d'air et entourées de parenchyme pulmonaire anormalement densifié : c'est le signe du « bronchogramme aérique » (pneumopathies) ;

- lorsque leur lumière est occupée par des sécrétions muqueuses ou purulentes et qu'elles sont entourées de parenchyme pulmonaire normalement aéré : il s'agit de bronchomucocèles, souvent impossibles à distinguer des opacités vasculaires, sauf si elles sont dilatées : « en massue », « en doigt de gant », en « V » ou en « Y ».

Dans les bronchectasies, la bronche dilatée prend l'aspect d'une bague et l'artère devient son chaton. Dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), c'est l'artère qui est plus grosse (image « en sceau » ou « en pain à cacheter ») (fig 3).

En fait, ces signes sont plus faciles à observer en TDM-HR, et la TDM est devenue la référence pour le diagnostic des dilatation des bronches (DDB).

Signes indirects du syndrome bronchique

Ils sont les plus visibles. Il s'agit des conséquences sur la ventilation (atélectasie rétractile ou à l'inverse piégeage) et sur la perfusion (hyperclartés par hypoperfusion).

Syndrome alvéolaire

Il s'agit de l'ensemble des signes radiologiques consécutifs à la disparition de l'air habituellement contenu dans les alvéoles pulmonaires, qui est remplacé par un liquide exsudé ou transsudé, ou par des cellules bénignes ou malignes. Il y a « hépatisation pulmonaire », sans réduction de volume du parenchyme, contrairement à l'« apneumatose » de l'atélectasie par obstacle bronchique, qui condense en rétractant (condensation pulmonaire rétractile).

Les opacités « alvéolaires » sont caractérisées par : des bords flous et dégradés, sauf l'arrêt net sur scissure, une densité hydrique, une confluence par les pores de Kohn et les canaux de Lambert, une systématisation possible (triangulaire ou aile de papillon), un bronchogramme ou un lobulogramme aérique. Leur évolution est le plus souvent rapide (pneumopathies, oedème).

La taille des images est directement fonction de l'unité anatomique intéressée (acinus ou lobule) et de leur nombre.

Elles peuvent être indépendantes, très petites et multiples. Elles réalisent alors une véritable miliaire alvéolaire, dont le diagnostic radiologique est impossible à faire avec une miliaire interstitielle. C'est le cas de la miliaire posthémoptoïque, ou de l'exceptionnelle microlithiase alvéolaire, dont la TDM a d'ailleurs montré la composante interstitielle pariétoalvéolaire associée.

Tableau II. – Étiologies des anomalies extrapleurales ou pariétales.	
I - Variantes de la normale - mamelon et sein - prothèse mammaire - plis cutanés chez les sujets couchés (réanimation et pédiatrie) - graisse sous-pleurale (obèses, Cushing, corticothérapie) - muscle pectoral hypertrophié (travailleurs manuels)	- présence de tissu celluloadipeux, dans les agénésies lobaires ou pulmonaires - tumeurs neurogènes (neurinomes) - agénésies et atrophies musculaires (syndrome de Poland) - parasites nécrosés
II - Traumatismes Accidentels : - fractures de côtes - cals Iatrogènes : - fractures de côtes après massage cardiaque - hématome après ponction - sympathectomie avec collection séreuse - pneumothorax extrapleurale thérapeutique - séquelles de chirurgie thoracique	IV - Lésions osseuses Tumeurs : - malignes : • métastases (poumon, sein, rein, thyroïde, etc) • myélomes • Hodgkin • chondrosarcomes • sarcome ostéogénique - bénignes : • hémangiome costal • chondromes • granulome éosinophile • kyste anévrysmal, fibrochondromyome, tumeur à myélopaxe, ostéome, ostéoblastome, exostose Infections : - ostéite tuberculeuse - mycose - parasitoses Autres : - dysplasie fibreuse - hyperparathyroïdie
III - Lésions des parties molles Externes : - papillomes - molluscum pendulum, - lipomes, - neurinomes en bissac Internes : - fibromes - lipomes	

Tableau III. – Étiologies des syndromes alvéolaires.**Localisés**

- pneumonie bactérienne
- infarctus
- tuberculose
- mycose

Diffus

- Aigus :
 - OAP, lésionnels ou hémodynamiques
 - pneumopathies inhabituelles
 - maladie des membranes hyalines
 - syndrome d'inhalation
 - hémorragies intrapulmonaires
 - après traumatisme
 - sous anticoagulants
 - dans l'hémosidérose (en phase initiale)
- Chroniques :
 - tuberculose, mycose
 - cancer alvéolaire
 - BBS (forme alvéolaire)
 - Hodgkin (forme parenchymateuse)
 - protéinose alvéolaire
 - pneumopathies par inhalation d'huiles minérales
 - microlithiase alvéolaire

Elles peuvent se regrouper pour former des opacités « en rosette », comme dans une bronchopneumonie débutante.

Elles peuvent former des opacités lobulaires ou sous-segmentaires de densité variable avec des clartés aériques interposées (lobules aérés ou bronchogrammes aériques) comme dans les pneumonies.

Quatre étiologies dominent le syndrome de comblement alvéolaire (tableau III) :

- s'il est localisé :
 - pneumonie ;
 - infarctus pulmonaire ;
- s'il est diffus :
 - œdème pulmonaire alvéolaire hémodynamique ou lésionnel ;
 - bronchopneumopathies en foyers.

Mais on se rappellera que le comblement alvéolaire n'est pas toujours bénin, et qu'un cancer bronchioloalvéolaire peut se manifester ainsi.

On peut nommer opacités pseudoalvéolaires (en standard et surtout en TDM), les opacités qui miment le comblement alvéolaire mais qui sont dues, en fait, à une inflation interstitielle assez importante pour comprimer de l'extérieur les espaces aériens distaux. Cet aspect se voit dans les lymphomes, la sarcoïdose etc.

● Syndrome interstitiel

L'interstitium pulmonaire ou tissu de soutien bronchoalvéolopleurale, est invisible radiologiquement à l'état normal car il est trop fin. Il ne deviendra visible et ne donnera une « image radiologique » que dans des circonstances pathologiques :

- infiltration liquidienne (œdème pulmonaire interstitiel) ;
- stase veineuse et/ou engorgement lymphatique (cœur gauche, lymphangite) ;
- prolifération cellulaire ou tissulaire anormale (granulomatose, fibrose).

Le syndrome radiologique dit « interstitiel » regroupe l'ensemble des informations qui témoignent de l'atteinte pathologique avec épaississement de l'un ou de plusieurs des compartiments du tissu interstitiel pulmonaire :

- compartiment périlobulaire ou interlobulaire (cloisons septales) ;
- compartiment pariétoalvéolaire ou intralobulaire (membrane d'échanges gazeux) ;
- compartiment sous-pleural périphérique.

Ce syndrome radiologique n'apparaît bien que s'il est pur. Il peut être masqué par un syndrome alvéolaire surajouté. En effet, l'interstitium (densité eau) ne sera visible que si les alvéoles sont aérées (densité air). Mais le passage de l'un à l'autre est fréquent, ainsi que leur association. En pratique, il existe souvent une atteinte combinée que l'on nommera « infiltrative », où la dominante est plus ou moins interstitielle ou plus ou moins alvéolaire. L'évolution du syndrome interstitiel ou infiltratif est le plus souvent chronique.

Les opacités interstitielles dominantes sont des opacités à bords nets, non confluentes, non systématisées, sans bronchogramme aérien, de topographie ni vasculaire ni bronchique, mais aléatoire avec des intervalles libres à limites franches. Il peut s'agir de nodules ou de réticulations comme les fameuses lignes de Kerley de l'hypertension veineuse.

Il faut rappeler ici que l'épanchement pleural est de nature interstitielle (pleurésie cardiaque et œdème pulmonaire interstitiel associés, par exemple, dans l'insuffisance cardiaque gauche).

La TDM-HR a beaucoup apporté dans l'étude fine du syndrome interstitiel et de la pathologie infiltrative. La première chose que la TDM apporte, c'est l'affirmation de l'existence même du syndrome : présence en TDM alors que la RT paraissait normale (30 % des cas dans certaines pathologies) et au contraire, absence dans 30 % des cas du fait de mauvais clichés en basse tension (mal pénétrés et majorant la « trame ») ou de clichés mal interprétés (syndrome bronchique faisant croire à tort à un syndrome interstitiel).

En TDM, on sépare aujourd'hui les opacités infiltratives en trois groupes :

- les nodules (micro ou macro) ;
- les épaississements linéaires et réticulés (lignes et septa) ;
- les densifications, distorsions et rétractions fibreuses, avec kystes en rayon de miel comme stade terminal de destruction.

DÉMARCHE RADIOLOGIQUE DEVANT DES SITUATIONS CLINIQUES CONCRÈTES (PRESCRIPTION ET STRATÉGIE)

● Devant un tableau clinique fébrile évoquant une pneumopathie infectieuse

Un patient fébrile, avec toux et expectoration, doit avoir une RT. Celle-ci pourra asseoir le diagnostic, aider à guider le probabilisme thérapeutique puis à suivre l'évolution.

La pneumonie franche lobaire aiguë (PFLA) est facile à reconnaître avec son opacité alvéolaire

segmentaire ou lobaire à bords dégradés, mais avec arrêt net sur scissure et avec, (parfois), bronchogrammes aériques. On pensera au pneumocoque, mais toutes les PFLA ne sont pas à pneumocoque (légionelles, autres...) et, à l'inverse, tous les pneumocoques ne font pas des PFLA (fig 15).

Quand on constate **plusieurs foyers alvéolaires segmentaires distincts**, on évoque une bronchopneumonie dont l'acte de naissance est dans la bronchiole et non pas dans les alvéoles comme pour la pneumonie. Elle peut être à staphylocoque (ou autres) et peut ultérieurement confluer en un foyer dominant. Il faut se souvenir que la tuberculose est, au départ, une bronchiolite avec bronchopneumonie intralobulaire périphérique, et que ses « infiltrats » sont habituellement apicodorsaux. La TDM-HR pourra être utile dans les cas débutants ou douteux actuels de tuberculose (migrants, sida...), en montrant l'aspect « d'arbre en fleurs » et de « verre dépoli » qui précède la caverne. Une pneumopathie rapidement excavée peut être due à des bacilles à Gram négatif (klebsielles et autres) ou encore aux nocardias sur un terrain légèrement débilité. Là encore, la TDM peut être utile pour percevoir la nécrose avant la RT.

Les pneumonies atypiques, virales ou à germes apparentés, ont une présentation plus diffuse et interstitielle, sans véritable foyer au début. Le tableau IV différencie les diverses pneumopathies, au plan radioclinique, et le tableau V tente une approche radiobactériologique encore très aléatoire.

Dans les atteintes hématogènes, les foyers sont petits, ronds, périphériques sous-pleuraux et ont tendance à s'excaver vite. C'est le cas des staphylococcies (fig 15) (venant de foyers périnéphrétiques ou autres), ou des valvulopathies infectieuses emboliques (chez le valvulaire ou le drogué intraveineux par exemple).

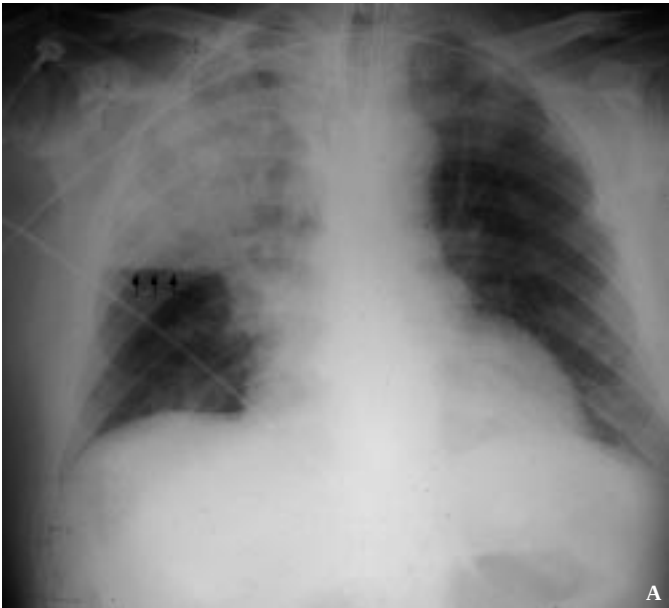
Chez le sujet HIV positif, une « bronchite » qui dure doit faire rechercher une pneumocystose pulmonaire avec ses opacités floconneuses diffuses, en « verre dépoli ». Il faut savoir qu'au début la pneumocystose peut avoir une RT d'apparence normale alors que la TDM peut déjà percevoir un état de « verre dépoli ». De nombreux germes opportunistes peuvent concerner le poumon du sida, en dehors de *Pneumocystis*, ainsi que des germes banals non-opportunistes, qui donnent des lésions plutôt en foyers. Il convient de corréler le cliché radiologique au statut immunitaire (charge virale, CD4).

Signalons, pour terminer, une affection rare mais à connaître, qui crée un état pseudogrippal avec des foyers de bronchopneumonie qui ont la particularité d'être migrants et non sensibles aux antibiotiques, alors qu'ils sont très corticosensibles. Il s'agit de la bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP) décrite par Epler en 1985, mieux nommée pneumonie organisée cryptogénique (POC).

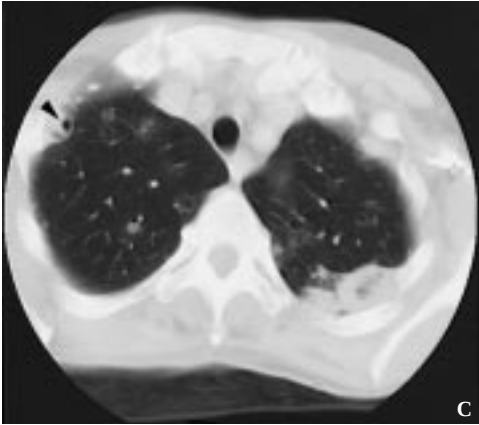
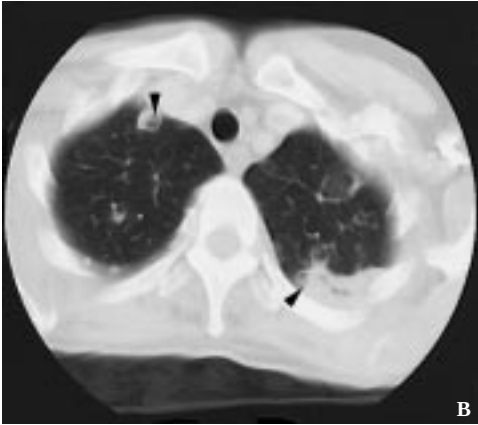
Quant au contrôle évolutif sous traitement d'une pneumonie, il faut répéter ici qu'il doit être clinique avant tout et qu'il n'est pas utile de réaliser un cliché de contrôle avant 15 jours.

● Devant une toux chronique de l'adulte

La toux est un motif fréquent de consultation de médecine générale. Elle est dite chronique lorsqu'elle persiste plus de 2 à 3 mois. Quatre causes sont responsables de la majorité des cas :



15 *Pneumonie franche lobaire.*
A. Radiographie thoracique (RT) : pneumonie franche lobaire aiguë, opacité lobaire dégradée sauf l'arrêt net sur scissure. Le germe n'est pas un pneumocoque mais une légionelle (têtes de flèches).
B. Nodules excavés hématogènes (staphylococcie).
C. Nodules excavés hématogènes (staphylococcie).



- jetage postérieur dû à une rhinite ou une rhinosinusite chronique ;
- bronchite chronique ;
- asthme ;
- reflux gastro-oesophagien.

L'interrogatoire, l'examen physique, le cliché thoracique et un bilan biologique simple permettent, dans la grande majorité des cas, d'identifier une cause, et de proposer un traitement étiologique efficace. Plus rarement, la toux est isolée et persiste

malgré des traitements d'épreuve. D'autres examens sont nécessaires, dont le choix est guidé par le terrain, les caractères sémiologiques de la toux et la fréquence des étiologies :

- radiographies des sinus ;
- TDM thoracique ;
- exploration fonctionnelle respiratoire ;
- pHmétrie œsophagienne ;
- échocardiographie ;
- fibroscopie bronchique.

Plusieurs causes de toux peuvent être associées chez le même sujet.

Quel est l'intérêt du cliché thoracique devant une toux chronique ?

La RT doit être systématique devant une toux persistante car elle peut découvrir des nodules et/ou des infiltrats (parfois excavés) des apex pulmonaires, évocateurs d'une tuberculose. Un cancer bronchique, des dilatations des bronches, une fibrose pulmonaire peuvent être également révélés.

Plus fréquemment, la radiographie objective une cardiomégalie (index supérieur à 50 %) et des images de poumon cardiaque :

- redistribution vasculaire vers les sommets avec gros hile ;
- comblement des culs-de-sac pleuraux ;
- épaississement des scissures ;
- opacités linéaires sous-pleurales aux bases, de type lignes de Kerley.

Quand la RT est normale, une cause non respiratoire ou non radiovisible doit être recherchée, en se basant sur la sémiologie clinique et la fréquence des étiologies.

Quelles sont les causes de toux chronique avec cliché thoracique normal ?

Le tableau VI tente de répondre à cette interrogation.

● **Chez l'enfant**

Un tableau fébrile saisonnier peut être dû aux bronchopneumonies banales, le plus souvent virales, puis surinfectées. Devant la répétition des épisodes, il peut être utile de vérifier les sinus, en se rappelant qu'avant 7 ans, il est habituel que les sinus frontaux ne soient pas « creusés ». Le cliché du

Tableau IV. – Diagnostic différentiel théorique entre pneumopathies bactériennes et virales.		
	Pneumopathies bactériennes	Pneumopathies virales
Début	Brutal (horaire)	Progressif - Atteinte des voies aériennes supérieures
Signes généraux	Fièvre à 40 °C en plateau, frissons intenses	Fièvre < 39 °C à petits frissons
Signes fonctionnels	Point de côté Toux productive (expectoration hémoptoïque mucopurulente)	Toux sèche - Pas de douleur thoracique
Signes physiques	Syndrome de condensation	Pauvres ou nuls (râles sous-crépitants, râles bronchiques)
Signes biologiques	Leucocytose à polynucléaires neutrophiles Hémocultures parfois positives	Leucopénie-neutropénie Sérologie
Signes radiologiques	Syndrome alvéolaire	Opacité hilifuge non systématisée Infiltrats hétérogènes Pneumopathie interstitielle diffuse
Réponse aux antibiotiques	Bonne	Nulle (sauf en cas de surinfection)

Tableau V. – De l'imagerie au germe... mais quelques corrélations. Foyers bronchopneumoniques périphériques et migrateurs : BOOP ou POC.

Caractère systématisé unilatéral et alvéolaire	Pneumocoque mais le pneumocoque peut avoir d'autres aspects
Opacité diffuse ou lobaire inférieure, plutôt interstitielle et non systématisée	Haemophilus, virus
Opacité alvéolaire non systématisée bilatérale asymétrique (parfois hémorragie intra-alvéolaire)	Legionella
Localisation aux bases, massive et (pré-) nécrotique	Bacilles à Gram négatif (Klebsiella)
Localisation aux bases en foyers	Staphylocoque
Nodules (excavés) multiples sous-pleuraux	Staphylococcie hémotogène
Signe du halo hémorragique	Aspergillose, Nocardiose

Tableau VI. – Causes des toux chroniques pouvant avoir une RT semblant normale.

Causes fréquentes :	Rhinite et rhinosinusite chroniques Asthme Bronchite chronique, tabagisme Reflux gastro-œsophagien Insuffisance cardiaque gauche Médicaments (IECA, bêtabloquants) Cancers bronchiques Dilatations des bronches
Causes rares :	Laryngite Cancer ORL Lymphangite carcinomateuse bronchique Fausses routes alimentaires Corps étranger intrabronchique Tumeur bronchique bénigne Sarcoidose et fibrose pulmonaire Tumeurs du médiastin, de l'œsophage Pathologie pleurale Parasitoses Sida Bouchon de cérumen

cavum, souvent demandé, ne s'avère pas d'une grande rentabilité. Une pneumopathie récidivante dans le même territoire doit faire suspecter une cause congénitale sous-jacente : atrésie bronchique, séquestration, kyste bronchogénique/broncho-constrictif...

Si le syndrome de pénétration n'est pas retrouvé à l'interrogatoire (enfant-parents), il peut être difficile d'affirmer l'inhalation d'un corps étranger (fragment de jouet, capuchon de stylo à bille, cacahouète...). Le cliché en expiration pourra montrer le siège de l'obstacle en désignant une zone de trappage aérique restant hyperclair car ne se « vidant » pas.

Enfin, chez le tout petit (en crèche ou non) on se méfiera des bronchiolites dont la RT est souvent trompeuse car d'apparence normale. Il faudra chercher la moindre distension avec hyperclarté. Les conséquences à court et à long termes, peuvent être catastrophiques : destructions parenchymateuses, petit poumon clair type MacLeod...

● **Devant un malade porteur d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

Les BPCO sont de grands consommateurs de RT et de TDM. Au stade de la bronchite chronique, il

existe peu de signes radiologiques sinon le poumon dit « sale » et la distension quand la bronchite devient obstructive.

La recherche de DDB doit s'effectuer par TDM orientée, ceci est acquis aujourd'hui. Il faut savoir que les asthmatiques anciens deviennent des bronchopathes et présentent des DDB cylindriques de petite importance, visibles en TDM pour 25 % d'entre eux. Les clichés des sinus (fig 16), avec surtout l'incidence de Blondeau, peuvent indiquer une zone à traiter pour couper court au cercle vicieux « sinus bronches ». Durant la crise d'asthme, il n'y a « rien à voir » ou presque. Devant des douleurs au décours d'une crise, une RT peut parfois percevoir un pneumomédiastin dû à l'hyperpression à glotte fermée déclenchée par la crise.

Chez l'emphysémateux, la RT devient typique seulement à un stade évolué. Pour mieux démasquer l'emphysème, il faut réaliser des clichés de face et de profil, en inspiration et en expiration. C'est en expiration en effet que la non-mobilité du diaphragme devenu horizontal du fait de la distension est le mieux démontrée (fig 16). En phase préthérapeutique chirurgicale, ou avant un pneumopéritoine thérapeutique, on apprécie au mieux le « jeu du diaphragme » grâce à l'IRM

dynamique. Un des buts de ces thérapeutiques est justement de redonner un jeu plus satisfaisant aux coupes diaphragmatiques, car il existe une part de la dyspnée liée au diaphragme déficient à côté de celle liée à la destruction de l'« échangeur ». Le sujet BPCO peut se surinfecter, compliquer une bulle, voire faire une embolie. Dans toutes ces hypothèses la TDM sera décisive.

● **Devant un « poumon cardiaque »**

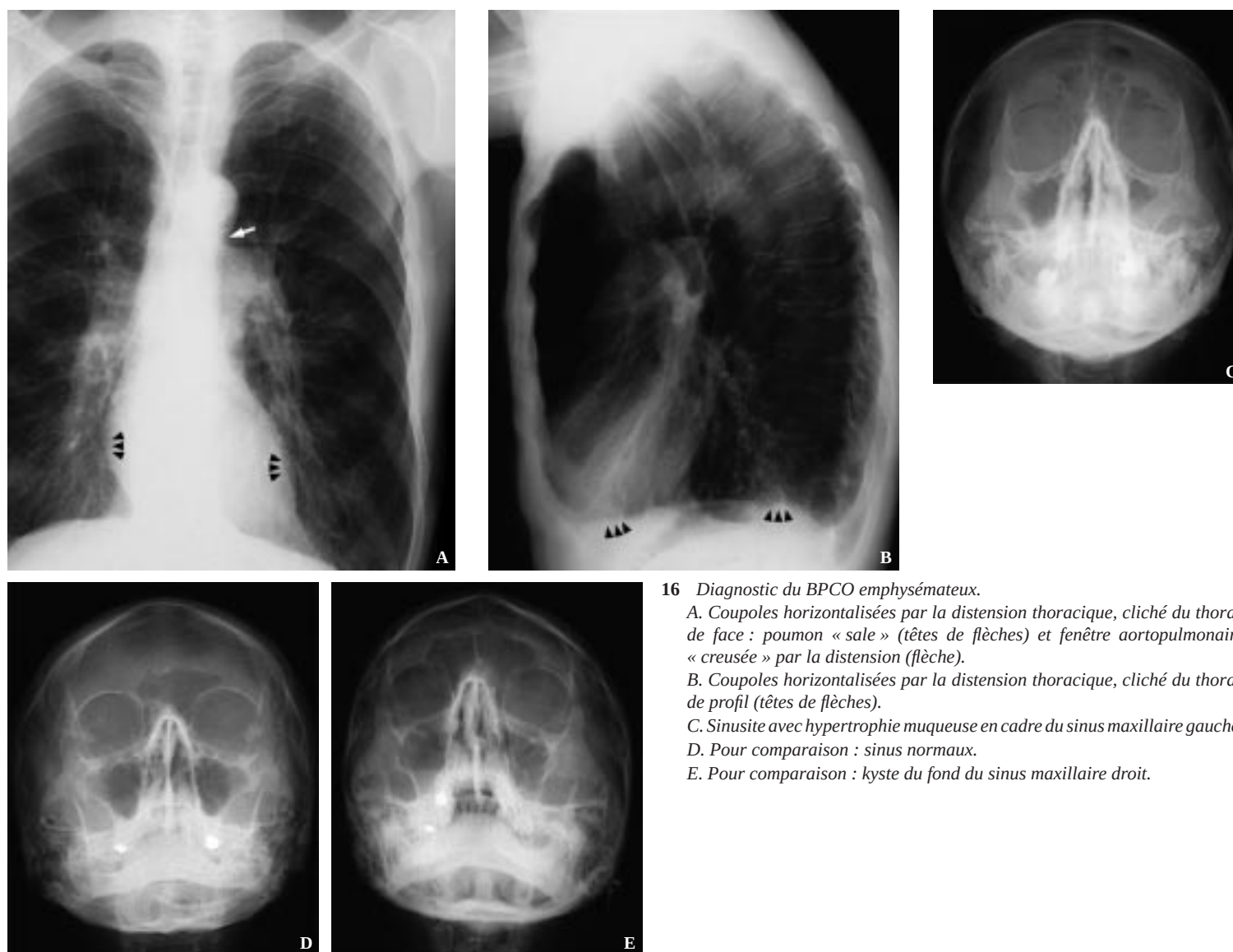
Le poumon du rétrécissement mitral ou de l'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) a une sémilogie précise, expliquée par l'hypertension veineuse. La majoration des veines et des septas lobulaires avec œdème interstitiel crée les lignes de Kerley et un petit épanchement basal droit ou scissuraire. On aura enregistré la cardiomégalie en mesurant visuellement l'index cardiothoracique de face mais aussi de profil.

On sait que chez le cardiaque âgé, c'est souvent une pneumopathie intercurrente qui déclenche la crise d'insuffisance cardiaque gauche. Les deux types d'opacités alvéolaires (infectieuse et œdémateuse) peuvent s'entremêler alors. Mais la pneumopathie est plutôt aux sommets et l'hypertension veineuse et l'œdème plutôt aux bases. Peuvent se surajouter les opacités en « verre dépoli » et les majorations septales des pneumonies médicamenteuses, à la Cordarone® notamment. La situation peut devenir complexe d'autant qu'il faudra choisir (ou ajouter ?) : diurétique, corticoïde, suppression de la Cordarone®... Chez les BPCO, c'est l'atteinte du cœur droit qui domine avec l'HTAP, mais il peut s'y ajouter une atteinte gauche par hypoxie myocardique à un stade avancé.

● **Devant une suspicion de cancer thoracique**

Devant une toux persistante, des hémoptysies ou une altération de l'état général, la RT vise à écarter un cancer bronchique ou une tumeur médiastinale. Le cliché découvre malheureusement très souvent (75 % des cas) un état pulmonaire et médiastinal très avancé (T et N), au-delà des possibilités chirurgicales. Parfois même on se trouve devant une métastase (M) osseuse ou cérébrale révélatrice, et c'est la RT qui la rapporte au primitif.

Devant un nodule ou une masse pulmonaire sur la RT, il convient de réaliser d'abord une TDM thoracique avant même la fibroscopie bronchique. En effet, la TDM (spiralee) permettra de répondre à la question : le nodule est-il pulmonaire et est-il solitaire ou non ? Elle donnera aussi une topographie précise ce qui améliorera le rendement de la fibroscopie ainsi dirigée. La découverte de métastases lors du bilan TDM pourra faire choisir une biopsie hépatique ou surrénalienne comme lieu du prélèvement diagnostique. Pour les nodules pulmonaires périphériques et isolés inférieurs à 4 centimètres, la fibroscopie bronchique a un rendement bien moindre (55 %) que la ponction percutanée sous TDM (85 %). Si le patient est opérable, pourquoi ne pas l'opérer d'emblée ? En définitive c'est sur l'état général cardiaque et respiratoire d'une part (opérabilité) et sur le bilan TDM (résécabilité) que le chirurgien ou la réunion multidisciplinaire décidera de la chirurgie, puisque reste vrai l'adage qui dit que « tout nodule pulmonaire tissulaire et unique chez un



16 Diagnostic du BPCO emphysémateux.

A. Coupes horizontalisées par la distension thoracique, cliché du thorax de face : poumon « sale » (têtes de flèches) et fenêtre aortopulmonaire « creusée » par la distension (flèche).

B. Coupes horizontalisées par la distension thoracique, cliché du thorax de profil (têtes de flèches).

C. Sinusite avec hypertrophie muqueuse en cadre du sinus maxillaire gauche.

D. Pour comparaison : sinus normaux.

E. Pour comparaison : kyste du fond du sinus maxillaire droit.

sujet opérable... doit être opéré ». Dans ces cas, il peut se concevoir que la fibroscopie soit réalisée seulement en préopératoire. Dans la situation où la masse est plus proximale, la fibroscopie première garde sa valeur.

Dans de nombreux cas, la découverte d'un nodule pulmonaire est une découverte fortuite, le sujet étant asymptomatique et la RT réalisée pour autre chose comme pour une intervention, une embauche... ou à titre systématique.

Que faut-il penser d'un dépistage du cancer bronchique, qui n'existe de façon organisée nulle part dans le monde, et quelle place y aurait la RT ? Nous ne le savons pas. Ce qui est sûr, c'est qu'il faudrait y inclure non seulement l'homme de 50 ans fumeur mais aussi la femme (elle fume) et abaisser l'âge à 40 ans, voire 35 ans. Cela fait beaucoup de monde et beaucoup de clichés ! Qui en seraient les lecteurs ? Est-il si simple de lire en routine des RT pour y déceler de petits nodules de 1 centimètre ? Et quelle périodicité ? Connaissons-nous le temps de doublement de ce(s) cancers(s) ?

● RT systématiques

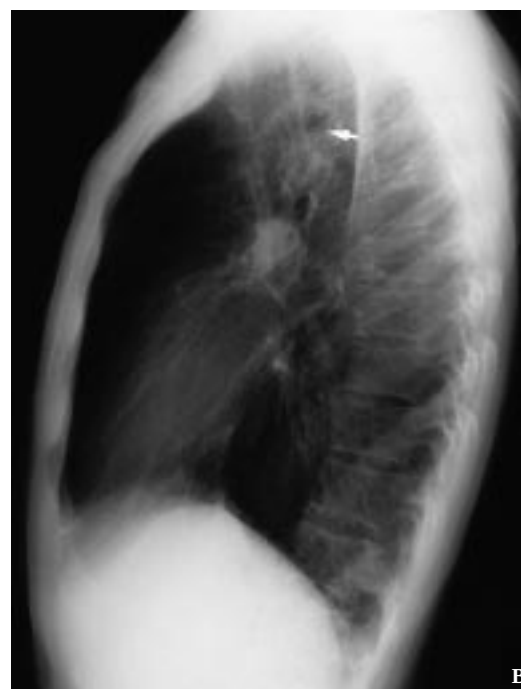
Les RT de médecine du Travail sont (parfois) ciblées sur une population à risque (pneumocniosés, amiante...). Elles peuvent aider à la « réparation » et/ou détecter des masses fortuites. Dans l'exposition à l'amiante, on recherchera des épaississements pleuraux plus ou moins mamelonnés et des nodules parenchymateux.

Le clinicien est souvent amené à prescrire des RT systématiques, « institutionnelles ». Pour les activités sociales, (gardes d'enfants, colonies de vacances...) on y recherchera un état infectieux contagieux. Cette pratique vient de l'époque de l'endémie tuberculeuse, où l'on voulait détecter le sujet bacillifère (fig 17). Comme la tuberculose « revient » de nos jours, nous rappellerons la topographie préférentielle apicodorsale en « postprimaire » et la préférence pour les adénomégalies médiastinales en « primo » (enfants, « migrants »).

Pour les activités sportives, on vérifiera sur la RT l'absence de cardiomégalie, d'anévrisme aortique (Marfan, etc), de plages d'hyperclartés emphysémateuses, ou d'éventuels pneumothorax idiopathiques.

Quant au cliché préopératoire...il n'est plus obligatoire ! On peut concevoir son utilité pour une chirurgie thoracique (mais on interroge la maladie en cause) ou pour une chirurgie à risque thoracique postopératoire (chirurgie digestive lourde et parésie du diaphragme, chirurgie osseuse et risque embolique pulmonaire...). On peut concevoir aussi son utilité pour un sujet « migrant » dont on ne sait rien des antécédents médicaux. On retombe là dans le cas de figure de recherche d'une pathologie contagieuse. Mais dans tous les autres cas et notamment chez l'enfant, la rentabilité est faible. Cependant qui fixe le taux de rentabilité ?

Par ailleurs, on n'oubliera pas qu'une pathologie thoracique peut être bien réelle, alors que la RT est normale (asthme, hémoptysie...).



17 Radiographie thoracique (RT) systématique (embauche) : découverte d'une tuberculose excavée bacillifère en sous-claviculaire droit (têtes de flèche).

● **Devant une suspicion d'embolie pulmonaire**

Il nous paraît utile de faire une mise au point à ce sujet, pour terminer ce tour d'horizon. L'arrivée du scanner spiralé a, en effet, changé la démarche d'imagerie. Ceci surtout chez les BPCO où la scintigraphie est très peu fiable, alors que le balayage spiralé et son angioscanner (équivalent ou presque d'une angiographie pulmonaire) est très performant. Les fenêtres parenchymateuses du scanner étudient aussi le parenchyme et peuvent démasquer des hypoperfusions (pseudoembolies) liées à une évolution de la BPCO. Il faut cependant ne pas se précipiter sur le scanner spiralé devant tout point de côté suspect. L'échodoppler des veines des membres inférieurs et les D-dimères (en-dehors du postopératoire) doivent être réalisés d'abord. Fait dans cet algorithme-là et non pas en premier, le scanner spiralé prendra et gardera toute sa place dans le diagnostic moderne de l'embolie pulmonaire (fig 18).



18 Embolie pulmonaire diagnostiquée par angioscanner spiralé (tête de flèche).

CONCLUSION

L'imagerie thoracique a fait de vastes progrès depuis 10 ans. Elle reste centrée sur la RT et sa lecture. Le couple dominant est celui que forment RT et TDM. La TDM permet en effet des coupes anatomiques fines de tous les compartiments du thorax et ceci avec une grande fiabilité grâce au balayage spiralé.

Les portes d'une bonne prescription sont ouvertes aux cliniciens qui se poseront et qui poseront aux imagiers les bonnes questions... et sauront tout ce qu'on peut attendre d'elle.

Jacques Giron : Professeur.
 Nicolas Sans : Praticien hospitalier.
 Jean-Jacques Railhac : Professeur.
 Service d'imagerie médicale, pavillon Baudot, CHU Purpan, 31059 Toulouse cedex, France.
 Michel Clérivet : Médecin généraliste,
 31000 Toulouse, France.
 Gérard Durand : Pneumologue,
 34500 Béziers, France.
 Pierre Fajadet : Radiologue,
 nouvelle clinique de l'Union, 31240 Saint-Jean, France.
 Jean-Paul Senac : Professeur, chef de service,
 CHU Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Giron, N Sans, JJ Railhac, M Clérivet, G Durand, P Fajadet et JP Senac. Imagerie thoracique moderne. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0960, 1998, 16 p

R É F É R E N C E S

[1] Cordier JF, Brune J. Pneumologie clinique. Paris : Medsi, 1990	[5] Giron J, Senac JP. Manuel d'imagerie thoracique. Montpellier : Sauramps Médical, 1994
[2] Frija J. Radiographie du thorax. Paris : Masson, 1994	[6] Grenier PH. Imagerie thoracique de l'adulte (2° ed). Paris : Flammarion, 1994
[3] Giron J, Aubas P, Senac JP. Gammes et aides en imagerie thoracique. Paris : Masson-Simep, 1991	[7] Remy Jardin M. Imagerie nouvelle en pathologie thoracique quotidienne. Paris : Springer Verlag, 1995
[4] Giron J, Joffre F. Bases physiques et évolution de l'imagerie radiologique. Paris : Masson, 1993	

Imagerie thoracique : technique, indications

M.-P. Debray

La radiographie standard est l'examen d'imagerie de première intention du thorax dont elle fournit une vue d'ensemble. La technique conventionnelle est progressivement remplacée par la technique numérisée, qui, à performances diagnostiques équivalentes, offre des possibilités de traitement, de transfert et de stockage d'images nouvelles. La tomодensitométrie constitue l'examen d'imagerie de référence de la plupart des pathologies thoraciques. Elle bénéficie actuellement d'évolutions technologiques importantes qui améliorent ses performances, permettant des acquisitions de plus en plus fines et rapides. Ses inconvénients sont son caractère irradiant et le recours fréquent à une injection de produit de contraste iodé, non dénuée de risques. L'imagerie par résonance magnétique, technique également très évolutive, ne présente cependant actuellement que des indications limitées pour l'essentiel à l'étude du médiastin et de la paroi thoracique. L'échographie transpariétale peut être utile au diagnostic d'épanchement pleural, au lit du patient. L'échographie endo-œsophagienne présente quelques indications ciblées, pour l'étude du médiastin moyen.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Thorax ; Radiographie ; Imagerie numérisée ; Tomодensitométrie ; Imagerie par résonance magnétique ; Échographie

Plan

■ Introduction	1
■ Radiographie standard	1
Technique	1
Résultats normaux	2
Indications et limites	2
■ Tomодensitométrie	4
Technique	4
Indications	6
■ Imagerie par résonance magnétique	9
Technique	9
Indications	9
■ Échographie	10
■ Conclusion	10

■ Introduction

L'imagerie est un outil diagnostique important en pathologie thoracique. Les techniques les plus employées sont la radiographie standard, examen de base, et la tomодensitométrie (TDM), qui en constitue le prolongement direct et pallie la plupart de ses insuffisances. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'échographie n'ont actuellement que des indications limitées. Des évolutions technologiques importantes et rapides concernant la TDM et surtout l'IRM pourraient néanmoins amener à une modification prochaine de leurs champs d'application

respectifs. Ces différentes techniques restent actuellement avant tout morphologiques et leur apport est ainsi complémentaire de celui des techniques de médecine nucléaire, qui ne sont pas exposées dans cet article. L'angiographie n'est pas non plus abordée, n'ayant qu'une place mineure, en dehors du champ de la radiologie interventionnelle.

■ Radiographie standard

Technique

Principe

C'est une méthode d'imagerie planaire utilisant les rayons X. Elle reste actuellement bien souvent analogique, résultant de l'impression directe d'un film argentique par le faisceau de rayons X. Elle réalise une projection de l'ensemble du thorax sur un seul plan et présente de ce fait l'inconvénient de superposer ses différents constituants. Ainsi, plus de la moitié de la surface pulmonaire se superpose à d'autres structures : côtes, médiastin, régions abdominales immédiatement sous-diaphragmatiques. Ces zones de poumon restent cependant visibles grâce à l'utilisation en routine de la technique « haute tension », responsable d'une relative diminution de densité des structures extrapulmonaires ; un inconvénient mineur en est la difficulté potentielle à reconnaître le caractère calcifié de nodules pulmonaires, dont la densité est également discrètement diminuée. Le principe même de la radiographie standard entraîne un agrandissement géométrique des structures imagées, d'autant plus important que celles-ci sont éloignées du film. Cet agrandissement reste faible lorsque les conditions techniques sont optimales.

Incidences

Face et profil

Ce sont les incidences de base. Elles sont réalisées en apnée et en inspiration profonde, chez un patient en position debout. Si l'état du malade ne permet pas une telle position, le cliché de face peut être effectué en position couchée ou demi-assise, mais au risque d'être moins informatif. L'incidence de face est toujours réalisée en premier. Elle peut être complétée par une incidence de profil pour préciser une image anormale (topographie, dimensions, nature). L'incidence de profil peut également être indiquée pour étudier certaines régions du thorax mal visibles sur la face, même si celle-ci est normale : régions rétrosternale, rétrocardiaque, sous-hilaires, languettes pulmonaires rétrodiaphragmatiques.

Autres incidences

- Elles répondent à des indications particulières.
- *Face en expiration* : recherche de piégeage, recherche de pneumothorax de faible abondance non détectable sur le cliché en inspiration, étude de la mobilité des coupoles diaphragmatiques.
 - *Face en décubitus latéral* : recherche d'un épanchement pleural de faible abondance, par mobilisation de celui-ci.
 - *Profil en décubitus dorsal* : de réalisation technique souvent difficile, il peut être indiqué pour la recherche de pneumothorax de faible abondance chez un patient non mobilisable ou pour l'étude du trajet de drains thoraciques en réanimation.
 - *Examen sous scopie télévisée* : étude de la mobilité des coupoles diaphragmatiques (*sniff test*).

Radiographie numérisée

Apparue dans les années 1980, elle est amenée à remplacer progressivement la radiographie conventionnelle analogique, du fait d'une part de ses possibilités de post-traitement et, d'autre part, de son intégration naturelle à l'évolution vers le « tout-numérique » de l'imagerie médicale. Si la résolution spatiale qu'elle offre reste inférieure à celle de la radiographie analogique, sa résolution en contraste est supérieure et la reproductibilité de la qualité des images bien meilleure. La plupart des études cliniques s'accordent actuellement pour juger leurs performances diagnostiques équivalentes.^[1] Plusieurs technologies sont actuellement disponibles, basées sur l'exposition d'un détecteur spécifique avec numérisation immédiate ou secondaire. L'image peut être visualisée sur station de travail ou reproduite sur film. Les plaques photostimulables (écrans radioluminescents à mémoire) sont actuellement les plus répandues. Transportables au lit du patient, comme en radiographie conventionnelle, elles trouvent là une bonne indication, permettant de réduire le nombre de clichés « ratés ». Les détecteurs plans matriciels grand champ représentent la technologie la plus récente, de diffusion encore très limitée. Ils permettent une visualisation de l'image quelques secondes après l'exposition et offrent la perspective d'une imagerie dynamique.

Résultats normaux^[9]

Critères de qualité de la radiographie thoracique de face

Leur recherche est un préalable à la lecture de la radiographie, car des insuffisances techniques peuvent amener à des erreurs d'interprétation. Ils sont résumés dans le [Tableau 1](#).

Radioanatomie (Fig. 1, 2)

Parenchyme pulmonaire et plèvres

Les opacités intraparenchymateuses normales (la « trame » pulmonaire) représentent principalement l'image des vaisseaux pulmonaires, les parois bronchiques normales n'étant visibles

Tableau 1. Critères de qualité d'une radiographie standard du thorax de face.	
Inspiration	Au moins cinq arcs costaux antérieurs visibles au-dessus des coupoles
Centrage	Extrémités internes des clavicules symétriques par rapport au rachis Culs-de-sac costodiaphragmatiques latéraux visibles
Pénétration	Vaisseaux pulmonaires rétrocardiaques et rétro-diaphragmatiques visibles Vaisseaux pulmonaires périphériques visibles (jusqu'à 15 mm de la paroi) Carène et bronche principale gauche visibles
Apnée	Netteté du cliché

que de façon très proximale. Le calibre vasculaire est normalement plus large aux bases qu'aux sommets en position debout ; il s'égalise en position couchée. Il existe un gradient de densité craniocaudal sur l'incidence de profil en projection du rachis, les régions basales apparaissant les plus transparentes. On individualise sur cette même incidence plusieurs « espaces clairs », correspondant aux régions présentant le moins de superpositions : rétrocardiaque, rétrosternal, sus-aortique et rétrotrachéal. La plèvre n'est visible qu'au niveau des scissures, sous la forme d'une image linéaire très fine et régulière. Cette visibilité est inconstante et partielle du fait du caractère complexe de l'orientation des plans scissuraux, qui n'offrent une tangence au rayonnement que sur une partie de leur étendue. Les grandes scissures ne sont habituellement pas visibles sur l'incidence de face, alors que la petite scissure peut l'être sur la face ou sur le profil. Les culs-de-sac costodiaphragmatiques, répondant à la partie la plus déclive des cavités pleurales, sont normalement aigus et profonds.

Médiastin et hiles pulmonaires

Les limites latérales du médiastin sont constituées sur l'incidence de face par son bord droit (veine brachiocéphalique droite, veine cave supérieure, oreillette droite) et son bord gauche (artère sous-clavière gauche, arc aortique, tronc pulmonaire, ventricule gauche). Les lignes médiastinales correspondent à la réflexion de la plèvre médiastinale et sont de visualisation inconstante. La ligne para-azygo-œsophagienne (bord droit de la crosse de la veine azygos et bord droit de l'œsophage) et la ligne para-aortique (bord gauche de l'aorte descendante) sont très fréquemment visibles. Leur déplacement ou leur effacement amènent à suspecter l'existence d'une pathologie médiastinale. La mesure de la plus grande largeur du cœur sur l'incidence de face, rapportée à celle du thorax, permet de calculer l'index cardiothoracique, normalement inférieur à 0,5 chez l'adulte en position debout. Le médiastin peut apparaître élargi, sans caractère pathologique, lorsque le cliché n'est pas strictement de face ou lorsque le patient est en position couchée ou demi-assise. Le hile gauche est le plus souvent un peu plus haut situé ; il n'est jamais plus bas situé que le hile droit.

Diaphragme et paroi thoracique

La coupole diaphragmatique droite est habituellement plus haut située, rarement plus bas située que la coupole gauche, la différence de hauteur des deux coupoles n'excédant pas 3 cm. Elles présentent le plus souvent une courbure harmonieuse mais un aspect fasciculé ou en marche d'escalier peut se rencontrer de façon normale. Les cartilages costaux se calcifient avec l'âge, celui de la première côte se calcifiant le plus tôt et pouvant simuler une opacité pulmonaire (Fig. 3).

Indications et limites

Ses indications sont très larges, la radiographie standard du thorax étant le premier examen d'imagerie effectué en présence d'un point d'appel clinique thoracique. Elle est suffisante dans un certain nombre de cas, notamment pour la plupart des pneumopathies infectieuses d'évolution simple (Fig. 4, 5). Sa

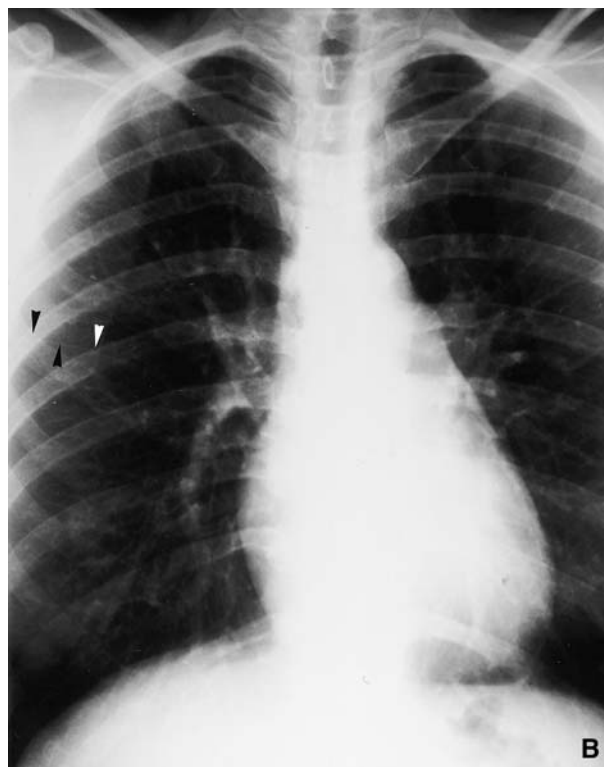
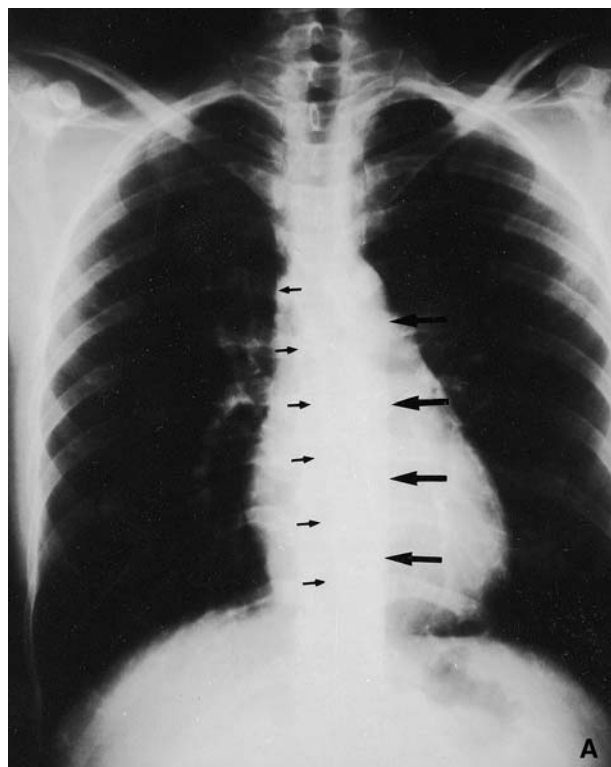


Figure 1. Radiographie thoracique normale.

A. Visualisation des lignes médiastinales para-azygo-oesophagienne (petites flèches) et para-aortique (grandes flèches).

B. Visualisation de la petite scissure (têtes de flèches).

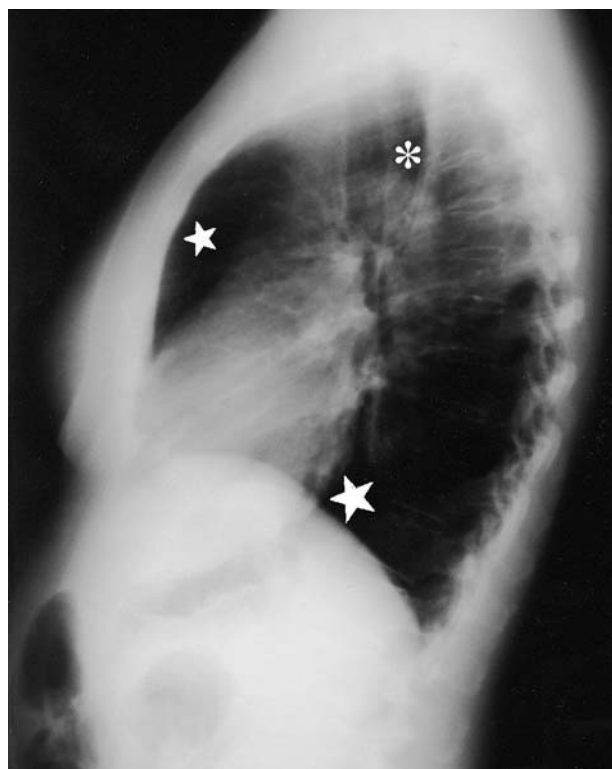


Figure 2. Radiographie thoracique normale de profil. Visualisation des espaces clairs rétrocardiaque (grande étoile), rétrosternal (petite étoile), sus-aortique et rétrotrachéal (astérisque).

facilité de réalisation et la vue d'ensemble qu'elle fournit sont très adaptées au suivi évolutif de lésions pleuropulmonaires.

Elle peut également être effectuée de façon systématique :

- pour le dépistage de maladies professionnelles ; c'est sur la radiographie standard que repose classiquement le dépistage



Figure 3. Radiographie thoracique normale de face. Opacité en projection apicale droite (petite étoile), correspondant au premier cartilage chondrocostal calcifié.

radiologique des pneumoconioses dans les populations à risque, même si sa sensibilité est inférieure à celle de la TDM, en particulier pour l'asbestose ;¹

- pour le dépistage de la tuberculose, chez des sujets en provenance récente de zone d'endémie tuberculeuse sans contrôle radiologique récent (Fig. 6).

En revanche, ses indications en préopératoire sont remises en question, en l'absence d'antécédent pathologique précis ou de facteur de risque et à l'exception de la chirurgie cardiaque ou pulmonaire. ^[2]



Figure 4. Radiographie thoracique de face. Opacité alvéolaire avec bronchogramme aérique basithoracique droite. La seule incidence de face permet ici d'affirmer son siège lobaire moyen grâce au signe de la silhouette : l'opacité efface le bord droit du cœur, elle est donc située dans le même plan que celui-ci (en situation antérieure).

Elle n'est pas actuellement recommandée dans le cadre d'un dépistage périodique du cancer bronchique, n'ayant pas fait la preuve de son efficacité en termes de réduction de mortalité. Dans l'étude du Mayo Lung Project [7] portant sur une population de gros fumeurs, seuls 50 % des cancers détectés sur la radiographie initiale étaient résécables. Certains nodules étaient rétrospectivement visibles mais manqués lors de la lecture initiale. Ceci souligne les difficultés de lecture de la radiographie standard du thorax, qui peut aussi être source de faux positifs : dans une autre étude, [12] alors que des nodules étaient suspectés sur la radiographie thoracique chez 68 patients, ceux-ci n'étaient confirmés par TDM spirale que chez 50 % d'entre eux. Les limites de la radiographie thoracique ont également été montrées dans le cadre de pathologies pulmonaires diffuses : dans une étude portant sur 458 patients avec pneumopathie infiltrative diffuse prouvée histologiquement, 10 % avaient une radiographie normale. [6] À l'inverse, elle est responsable d'environ 10 % de faux positifs pour le diagnostic de lésions interstitielles.

■ Tomodensitométrie

Technique

Principe

La TDM utilise les rayons X. Méthode d'imagerie en coupes, elle tend à devenir volumique. L'atténuation d'un faisceau de rayons X en rotation autour du patient est mesurée par un ensemble de petits détecteurs, permettant d'obtenir une image dans laquelle correspond à chaque pixel une valeur de densité, exprimée en unités Hounsfield (UH). La disproportion entre la grande étendue de l'échelle Hounsfield, pouvant séparer 2 000 niveaux de densité (de - 1 000 UH pour l'air à + 1 000 UH pour l'os cortical) et les 16 niveaux de gris différenciables par l'œil humain impose le recours à une fenêtre de visualisation, adaptée aux structures que l'on veut étudier. Deux fenêtres sont habituellement utilisées pour le thorax :

- une fenêtre dite médiastinale, pour l'étude du médiastin et des structures pleuropariétales (centre et largeur de la fenêtre habituellement de, respectivement, 50 et 300 UH) ;

- une fenêtre dite pulmonaire, pour l'étude du parenchyme pulmonaire (centre et largeur de la fenêtre habituellement de - 600 et 1 600 UH).

Acquisition des coupes

L'acquisition des coupes nécessite une bonne coopération du patient, la qualité de l'examen risquant d'être altérée en cas de dyspnée ou d'insuffisance respiratoire sévères.

Coupes épaisses et coupes fines

L'analyse du parenchyme pulmonaire est d'autant plus précise que la résolution spatiale de l'image est élevée, ce qui passe par une épaisseur de coupe très fine. Ainsi, les coupes haute résolution (TDM HR) dédiées à l'étude fine du parenchyme pulmonaire et des bronches sont-elles d'épaisseur millimétrique. Elles sont habituellement espacées tous les 10 à 20 mm et n'effectuent qu'un échantillonnage du thorax. Il faut en revanche acquérir des coupes jointives si l'on veut étudier l'ensemble du parenchyme. Ces coupes jointives sont nécessairement plus épaisses, de 5 à 7 mm sur la plupart des machines actuelles. À noter que l'acquisition TDM HR la plus courante, en inspiration profonde et en décubitus dorsal, peut être complétée par des coupes en expiration forcée, à la recherche d'un piégeage, ou en procubitus, pour une étude optimale des régions postérieures des poumons.

Mode incrémental et mode spirale

L'acquisition incrémentale (ou séquentielle), historiquement pionnière, a été progressivement supplantée par l'acquisition spiralee (ou hélicoïdale), apparue dans les années 1990.

En mode incrémental, l'acquisition de chaque coupe est séparée de celle de la suivante par le déplacement du lit d'examen et la reprise de la respiration du patient. Ce mode permet d'effectuer des coupes centimétriques jointives ou des coupes millimétriques disjointes.

En mode spirale, l'acquisition de l'ensemble des coupes est effectuée au cours d'une seule apnée, grâce au déplacement simultané du lit d'examen. Ce mode d'acquisition présente trois avantages principaux :

- la rapidité, avec comme corollaire l'optimisation de l'injection de produit de contraste (diminution de la dose et amélioration de la qualité d'opacification) ;
- une exploration volumique, sans risque de ne pas acquérir certains niveaux de coupe (comme c'est le cas avec l'acquisition incrémentale, du fait d'apnées pouvant se produire à des niveaux inspiratoires variables pour des coupes dites jointives) ;
- la possibilité d'effectuer des reconstructions de bonne qualité dans d'autres plans que le plan axial (reconstructions multiplanaires 2D) et l'accès à des reconstructions volumiques 3D, avec notamment l'accès à l'endoscopie virtuelle.

Son apport a été particulièrement notable dans le cadre de la pathologie vasculaire thoracique et dans celui du bilan de nodules pulmonaires.

Ce mode fournit des coupes nécessairement jointives, dont l'épaisseur tend à diminuer comparativement à celle des coupes jointives du mode incrémental (de 5 à 7 mm d'épaisseur en routine pour une exploration standard de l'ensemble du thorax, de 2 à 3 mm pour une recherche d'embolie pulmonaire). À noter qu'un échantillonnage du thorax, pour l'obtention de coupes millimétriques disjointes, reste possible sur les machines disposant du mode spirale, qui fonctionnent alors en mode incrémental.

Scanners multibarrette [14]

La TDM a bénéficié d'importantes évolutions technologiques très récentes, dominées par l'apparition des scanographes multibarrette (ou multicoupe, ou multidétecteur) : grâce à l'acquisition simultanée de plusieurs coupes combinée au mode spirale, on peut obtenir de plus en plus vite des coupes de plus en plus fines. L'ensemble du thorax peut être exploré en coupes millimétriques en une apnée d'une vingtaine de secondes. L'opposition classique entre coupes fines et coupes épaisses tend ainsi à s'estomper. Le grand nombre d'images générées par de

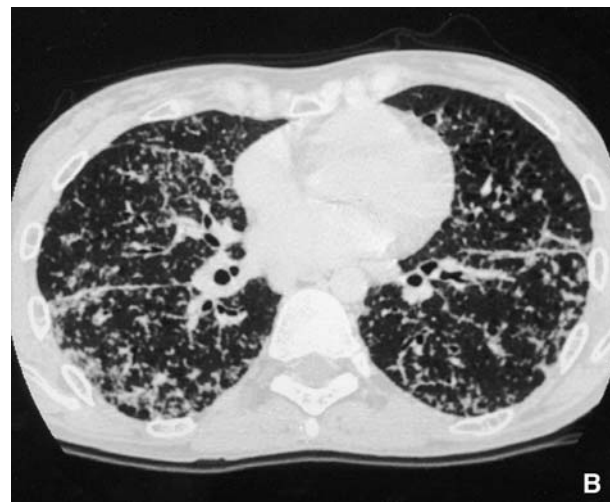
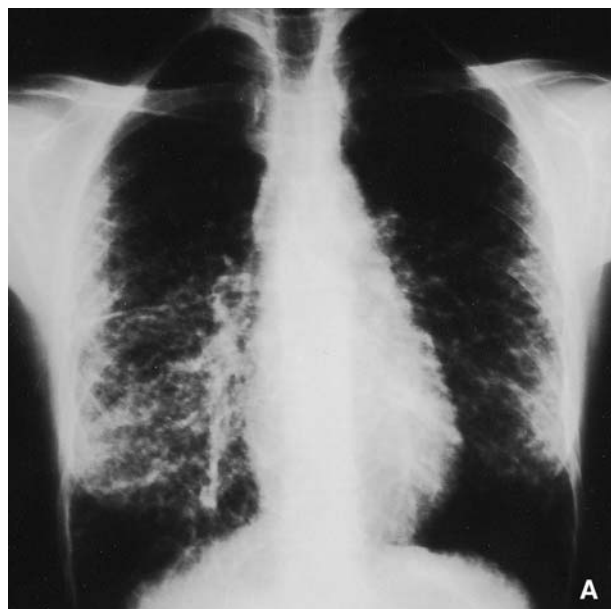


Figure 5.

A. Radiographie thoracique de face. Opacités interstitielles micronodulaires diffuses.

B. Coupe en tomodensitométrie haute résolution, fenêtrage pulmonaire précisant la topographie prédominante des micronodules, sous-pleurale et péribronchovasculaire, évocatrice de sarcoïdose.

C. Un contrôle radiographique effectué à 6 mois montre la régression partielle des lésions.

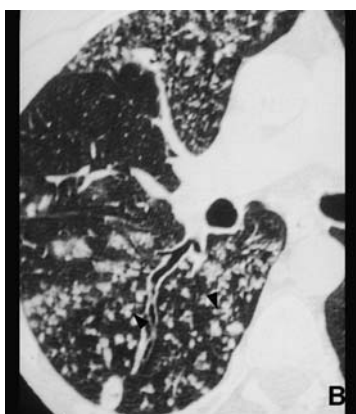
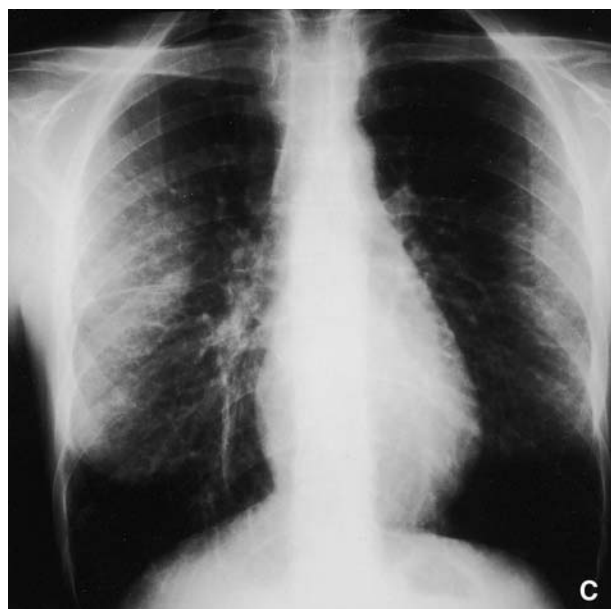


Figure 6. Radiographie thoracique de face (A) : opacités nodulaires multifocales, confluentes dans la région axillaire gauche, évocatrices de lésions de tuberculose. Cette hypothèse est confortée par la tomodensitométrie haute résolution (B) montrant des opacités micronodulaires branchées (têtes de flèche) typiques de lésions infectieuses à dissémination bronchogène.

telles explorations est amené à modifier leur mode d'interprétation ainsi que leur présentation, avec notamment la nécessité de sélectionner les images présentées et le recours très probablement plus fréquent à des reconstructions, d'ailleurs d'excellente qualité. La très grande rapidité de ces machines offre des perspectives intéressantes pour les patients dyspnéiques, agités ou peu coopérants, l'exploration de l'ensemble du thorax étant possible en moins de 10 secondes.

Injection de produit de contraste

Une injection intraveineuse de produit de contraste iodé est utile dans un grand nombre d'indications, permettant de rehausser les structures vasculaires circulantes, d'apporter des éléments de caractérisation des lésions tumorales ou de façon plus large d'aider à identifier l'origine d'un processus lésionnel. Elle est particulièrement utile à l'étude du médiastin, des

Tableau 2.
Facteurs de risque à l'injection intraveineuse de produits de contraste iodés.

Allergiques	Antécédent de réaction sérieuse après injection de produit de contraste iodé Asthme Terrain atopique avéré
Cardiovasculaires	Insuffisance cardiaque mal compensée Hypertension artérielle sévère Angor instable
Rénaux	Insuffisance rénale Toute cause d'hypoperfusion rénale Traitement à potentiel néphrotoxique
Autres	Diabète Phéochromocytome Myélome Anémie hémolytique

vaisseaux thoraciques, des lésions pleurales. Elle n'est en revanche jamais effectuée pour une étude TDM HR seule. Les explorations vasculaires nécessitent un débit suffisant et par conséquent une bonne voie d'abord veineuse.

L'injection n'est toutefois pas anodine et présente des risques, qui, même s'ils sont exceptionnellement graves (risque de décès estimé à moins de 1 sur 100 000 injections), doivent être pris en considération. Des facteurs de risque sont connus (Tableau 2) et imposent de prendre certaines précautions ; en particulier, le maintien d'une bonne hydratation est impératif. Un délai de 5 jours entre deux injections successives doit être, dans la mesure du possible, respecté. Certains facteurs de risque comme une insuffisance rénale avérée ou un antécédent de réaction grave à une précédente injection de produit de contraste iodé peuvent amener à récuser une nouvelle injection. Aucune prémédication n'a jusqu'à présent fait la preuve de son efficacité pour les réactions sévères, à type de choc ou d'œdème de Quincke. L'administration orale préventive d'acétylcystéine la veille et le jour de l'injection (600 mg per os matin et soir) associée à une hydratation par sérum salé peut être proposée aux patients présentant une insuffisance rénale modérée, une étude randomisée récente portant sur 83 patients ayant montré une réduction du nombre de cas de dégradation de la fonction rénale induite par l'injection de produit de contraste iodé parmi les patients ayant bénéficié d'une telle prémédication. [16] En cas de traitement antidiabétique par biguanides, ceux-ci doivent être arrêtés le jour de l'examen et n'être réintroduits que 48 heures plus tard, après vérification de l'absence d'insuffisance rénale secondaire.

Irradiation

La TDM représente une part importante de l'irradiation médicale de la population. Le risque dû à cette irradiation n'est pas précisément connu et son existence même n'a pas été démontrée chez des patients, [4] la dose délivrée restant très faible (Tableau 3). Il convient néanmoins de garder en mémoire cette limite intrinsèque de la technique et de réduire l'irradiation inutile. Dans certaines indications ciblées, la dose délivrée pourrait être notablement réduite, aussi bien en TDM HR qu'en TDM spiralée, et atteindre des niveaux proches de ceux d'une radiographie thoracique. [15] À noter que le cas de la femme enceinte impose des précautions particulières, et peut amener à différer l'examen ou à le substituer par une autre technique, non irradiante.

Indications

Elles sont très larges, la TDM permettant d'étudier de façon précise le parenchyme pulmonaire, mais également le médiastin, la plèvre, la paroi thoracique (Fig. 7, 8, 9). Sa supériorité par rapport aux autres techniques d'imagerie est incontestable pour l'exploration du parenchyme. La liste suivante ne représente qu'une sélection de ses indications les plus fréquentes.

Tableau 3.
Irradiations délivrées à l'organisme par la tomodensitométrie thoracique et la radiographie standard du thorax, comparées à l'irradiation naturelle moyenne en France.

	Dose efficace (mSv)	Durée d'irradiation naturelle
Irradiation naturelle annuelle moyenne (en France)	2	1 an
Radiographie thoracique, face et profil	0,06 – 0,25 [5]	11–45 jours
Tomodensitométrie thoracique conventionnelle	3-27 [5]	1,5–13,5 années
Tomodensitométrie thoracique haute résolution	1 [3]	6 mois
Tomodensitométrie thoracique faible dose	0,3 – 0,55 [5]	1,5–3,5 mois

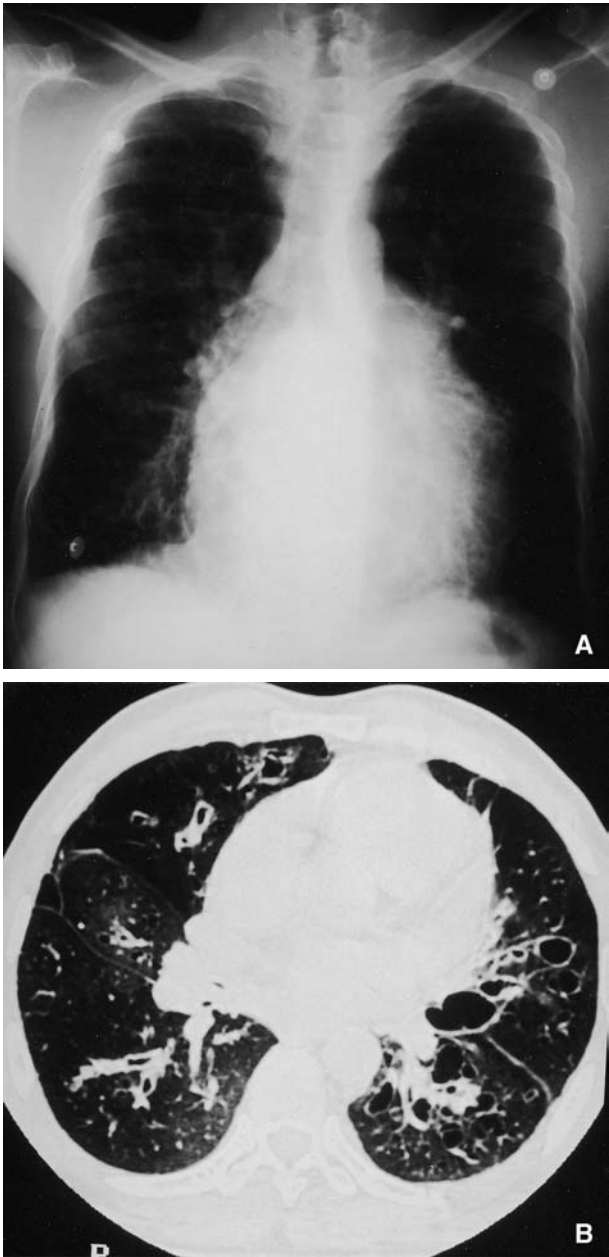


Figure 7. Radiographie thoracique de face (A) : images aréolaires rétrocardiaques respectant la périphérie des poumons, évocatrices de bronchectasies kystiques. Les bronchectasies sont affirmées et leur extension précisée sur la tomographie haute résolution (B), qui montre en outre des plages hypodenses dans les territoires bronchectasiques, en rapport avec des hétérogénéités de perfusion.



Figure 8. Tomodensitométrie spiralee sans injection, reconstruction 2D coronale, fenêtrage médiastinal. Sténose trachéale dont le degré et la longueur, ainsi que la distance aux cordes vocales et à la carène, sont facilement mesurables.

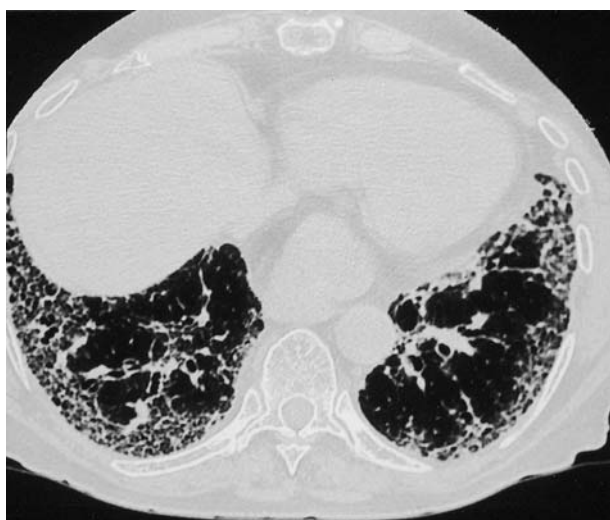


Figure 9. Tomodensitométrie haute résolution, fenêtrage pulmonaire. Images kystiques en rayon de miel de topographie sous-pleurale, témoignant de lésions de fibrose pulmonaire. Fibrose pulmonaire idiopathique.

Pathologie tumorale (Fig. 10, 11, 12)

La TDM constitue actuellement l'examen morphologique de base pour le bilan d'extension locorégionale des cancers bronchopulmonaires et des lymphomes. Ses indications pour la recherche de métastases pulmonaires dépendent de la nature de la tumeur primitive. Elle est réalisée en première intention pour le bilan d'extension et l'orientation étiologique des masses médiastinales. Elle est utile à l'identification du caractère malin d'un épanchement pleural ou d'un épaississement pleural diffus, et à la caractérisation d'un nodule pulmonaire solitaire.

Pathologie vasculaire

La TDM spiralee avec injection est utile aux diagnostics positif et différentiel de la maladie veineuse thromboembolique (Fig. 13), et en pratique largement utilisée, bien que sa place dans la prise en charge de cette pathologie reste insuffisamment évaluée. Elle a une place importante dans la stratégie diagnos-

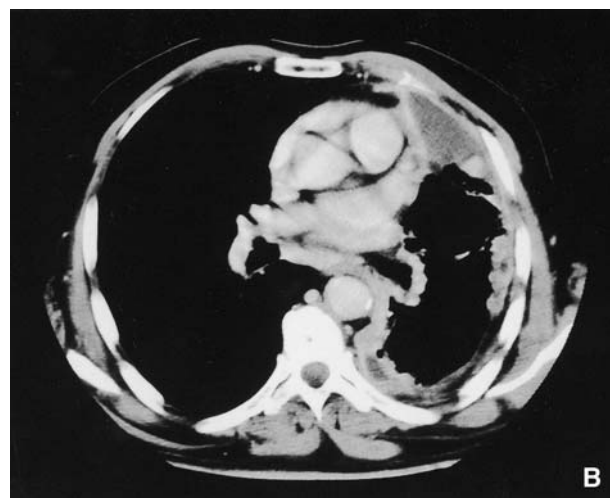


Figure 10. Radiographie thoracique de face (A) : opacité thoracique gauche de type pleural avec diminution de volume hémithoracique homolatéral. Cette lésion pleurale est caractérisée par la tomodensitométrie avec injection, fenêtrage médiastinal (B) : épanchement pleural liquide associé à un épaississement pleural nodulaire témoignant de son caractère malin. Mésothéliome pleural.

tique des urgences aortiques (dissection, traumatisme, anévrisme compliqué). Elle est utile aux diagnostics positif et étiologique des syndromes caves supérieurs.

Pathologie traumatique

La TDM spiralee est devenue l'examen de choix pour le bilan lésionnel des traumatismes thoraciques, notamment chez le polytraumatisé.

Pathologie infectieuse bronchopulmonaire

Les indications de la TDM dans le cadre des pneumopathies infectieuses sont limitées, chez les patients immunocompétents, principalement aux complications pleurales ou à la recherche d'abcédation des infections à pyogènes. Ses indications sont plus larges chez les patients immunodéprimés, chez lesquels elle permet fréquemment une orientation étiologique ainsi qu'un bilan morphologique de séquelles parenchymateuses éventuelles. La TDM peut apporter des éléments en faveur de l'activité de lésions de tuberculose, mais il faut rappeler que le diagnostic définitif nécessite une preuve bactériologique. Elle est utile au diagnostic de ses complications spécifiques, notamment à celui d'aspergillome. Elle est indiquée dans le cadre d'infections pulmonaires récidivantes, étant alors au mieux réalisée à distance des épisodes infectieux, à la recherche de bronchectasies, de corps étranger, de tumeur.

Pathologie des voies aériennes

La TDM HR est l'examen d'imagerie de référence pour le diagnostic positif et le bilan d'extension des bronchectasies et

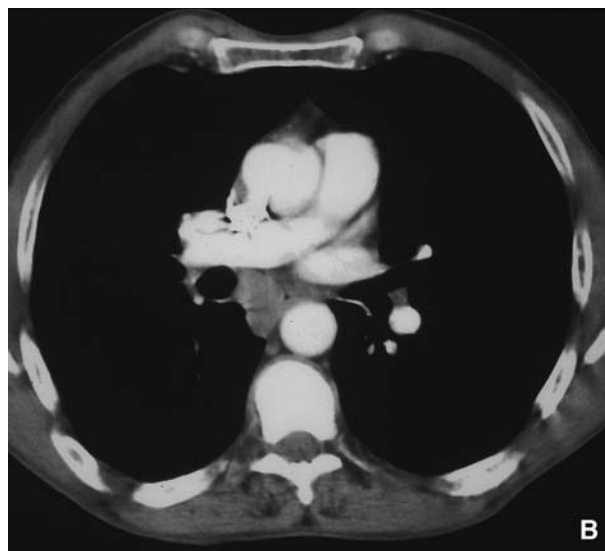


Figure 11. Tomodensitométrie spiralée avec injection, fenêtrage pulmonaire (A) : nodule pulmonaire lobaire inférieur droit, associé à une adénopathie sous-carénaire visible sur la coupe en fenêtrage médiastinal (B) et à des nodules pulmonaires controlatéraux : carcinome épidermoïde bronchique inopérable d'emblée, non détectable sur la radiographie thoracique, normale (C).

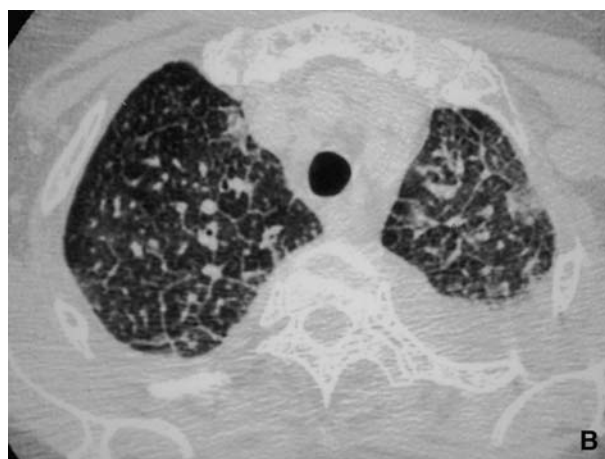
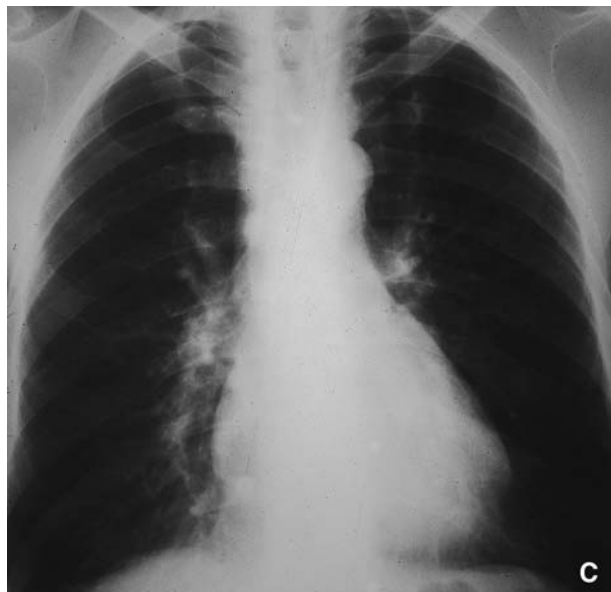


Figure 12. Radiographie thoracique de face (A) : opacités réticulonodulaires bilatérales prédominant aux bases pulmonaires, adénopathies hilaires droites. Ces images interstitielles sont précisées par la tomodensitométrie haute résolution (B) qui montre de nombreux épaississements des septas interlobulaires, pour certains nodulaires, aspect hautement évocateur, en contexte néoplasique (antécédent de cancer gastrique) de lymphangite carcinomateuse.

de l'emphysème. Elle constitue également le meilleur examen d'imagerie pour le diagnostic des bronchiolites, aidant à leur détection et à leur caractérisation. La TDM spiralée avec

reconstructions est utile au bilan morphologique préthérapeutique et au suivi post-thérapeutique des sténoses trachéo-bronchiques.

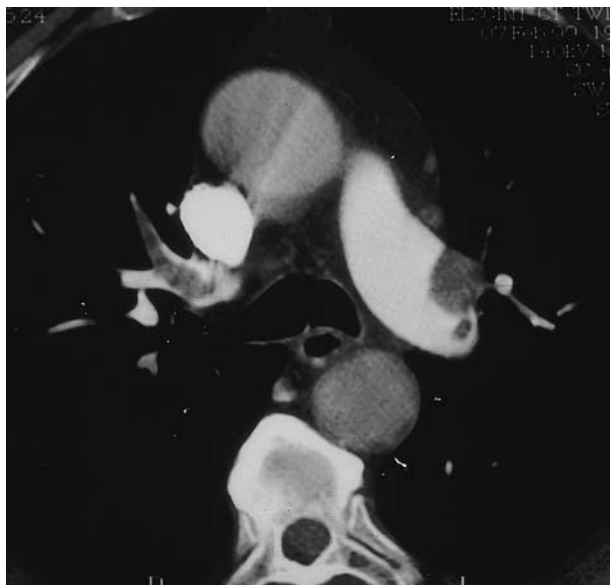


Figure 13. Tomodensitométrie spiralee avec injection, fenêtrage médiastinal. Lacunes endoluminales au sein des artères pulmonaires droite et gauche opacifiées, signes directs d'embolie pulmonaire aiguë.

Pneumopathies chroniques infiltratives diffuses

La TDM HR est utile au cours du bilan lésionnel initial des pneumopathies chroniques infiltratives diffuses, améliorant leur détection et aidant à leur caractérisation. Dans une étude portant sur 308 patients atteints de pneumopathie chronique infiltrative diffuse, le scanner apportait des informations supplémentaires en termes de caractérisation à celles des données cliniques, biologiques et radiographiques : le bon diagnostic spécifique était reconnu, avec un haut degré de confiance, dans 53 à 54 % des cas sur ces premières données, alors que l'ajout de la TDM HR à celles-ci permettait d'obtenir un taux de bon diagnostic chez 61 à 80 % des patients. [8] Au cours du suivi évolutif, la TDM HR peut dans certains cas apporter des arguments pour une activité de la maladie. En cas de prélèvement histologique, elle peut aider au choix du site à biopsier.

■ Imagerie par résonance magnétique

Technique

Principe

L'IRM utilise un champ magnétique statique intense et des ondes électromagnétiques de radiofréquence. Elle exploite les propriétés magnétiques des noyaux des atomes, en pratique clinique des noyaux d'hydrogène (protons). L'intensité du signal dépend de plusieurs paramètres : principalement densité protonique du milieu étudié, temps de relaxation tissulaire T1 et T2, flux. De nombreuses séquences sont disponibles, le contraste de l'image dépendant pour chacune d'elles préférentiellement de l'un ou l'autre de ces paramètres. Un examen par IRM comporte habituellement plusieurs séquences différentes, dont le choix dépend étroitement de la question clinique posée. On fait l'acquisition de coupes, que l'on peut obtenir dans les trois plans de l'espace, ou de volumes, avec possibilité de reconstructions, très utilisées pour les explorations vasculaires. Une injection intraveineuse de produit de contraste paramagnétique (chélate de gadolinium) est fréquemment réalisée. De biodistribution très proche de celle des produits de contraste iodés, ses risques de complication sont en revanche bien moindres. La nature même du parenchyme pulmonaire, richement aéré et par conséquent pauvre en protons, le rend difficile à imager par IRM.

Tableau 4.

Principales contre-indications à la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique.

Contre-indications formelles	Pacemakers
	Neurostimulateurs
	Corps étrangers métalliques intra-orbitaires
	Certains clips neurochirurgicaux
	Implants cochléaires
	Valves cardiaques
	Filtres caves
Contre-indications relatives	Shunts ventriculaires
	Agitation
	Claustrophobie

Contre-indications

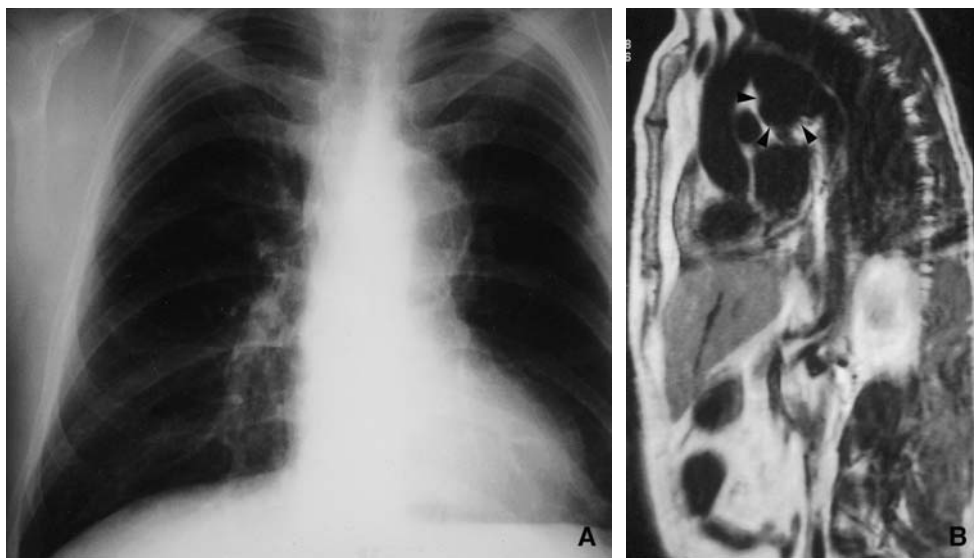
Les contre-indications formelles sont liées à l'existence d'un champ magnétique intense dans la salle d'examen. Il s'agit des matériels biomédicaux à commande mécanique, électrique ou magnétique, du fait d'un risque de dysfonctionnement, ainsi que des corps étrangers métalliques ferromagnétiques, du fait d'un risque de déplacement dans le corps du patient (Tableau 4). Les matériels d'ostéosynthèse et les prothèses métalliques utilisés en orthopédie ne constituent pas habituellement des contre-indications, mais peuvent générer des artefacts. L'agitation et la claustrophobie, risquant d'entraver la réalisation de l'examen, sont des contre-indications relatives. L'examen peut ne pas être réalisable chez un patient nécessitant une surveillance étroite, du fait du caractère limité de la surveillance permise dans la salle d'examen. L'IRM est un examen très sûr lorsque ces contre-indications sont respectées.

Indications

Ses indications électives sont actuellement limitées, l'IRM n'apportant en pathologie thoracique des informations supérieures à celles de la TDM, technique moins coûteuse et plus disponible, que dans des cas ciblés. Ses champs d'application potentiels sont toutefois plus larges, l'IRM permettant d'étudier un grand nombre de pathologies du médiastin, de la paroi thoracique et du diaphragme, pouvant ainsi être indiquée en tant que technique de substitution à la TDM : lorsqu'il est nécessaire d'éviter ou de limiter au maximum toute irradiation (chez la femme enceinte ou chez certains patients jeunes devant subir des examens répétés), lorsque l'on doit éviter toute injection de produit de contraste iodé. Enfin, des indications futures sont à attendre, principalement dans le domaine fonctionnel.

Indications électives

- Dans le cadre du bilan d'extension du cancer bronchopulmonaire, pour rechercher une extension tumorale au rachis et au canal rachidien, au cœur ou à la paroi, notamment dans le cas des tumeurs de l'apex. [11]
- Dans le cadre du bilan étiologique et d'extension de certaines masses médiastinales, pour identifier un contenu graisseux ou kystique, ou pour rechercher une extension au canal rachidien d'une masse médiastinale postérieure.
- Dans le cadre de la pathologie aortique, [13] congénitale ou acquise en dehors d'un contexte d'urgence (dissection chronique, anévrisme non compliqué, aorte opérée) (Fig. 14) : l'IRM est considérée actuellement comme l'examen d'imagerie de référence, apportant des informations non seulement morphologiques mais également fonctionnelles (recherche de valvulopathie associée à un anévrisme de l'aorte ascendante, quantification du degré de sténose d'une coarctation), et est souvent proposée en première intention.

**Figure 14.**

A. Radiographie thoracique de face. Syndrome de masse déformant le bouton aortique, avec calcifications arciformes périphériques.

B. Imagerie par résonance magnétique, séquence en écho de spin pondérée T1, coupe parasagittale oblique passant par le grand axe de l'arc aortique. Masse appendue au bord inférieur de l'isthme aortique (têtes de flèche), en hyposignal spontané comme les gros vaisseaux médiastinaux circulant, en rapport avec un faux anévrisme chronique post-traumatique de l'isthme aortique.

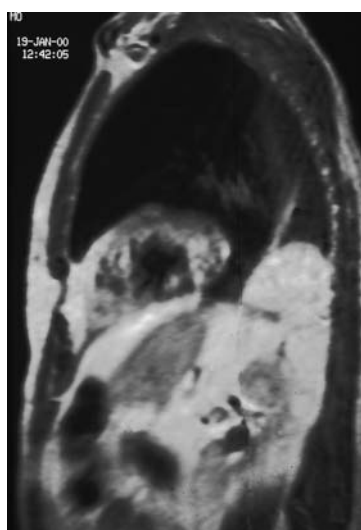


Figure 15. Imagerie par résonance magnétique, séquence en écho de spin pondérée T1, coupe sagittale. Masse basithoracique postérieure en hypersignal spontané de type grasseux, en continuité avec la graisse abdominale rétropéritonéale du fait d'une interruption de la coupole diaphragmatique. Hernie diaphragmatique par le foramen de Bochdalek.

Indications possibles

L'IRM est une bonne méthode d'étude du médiastin, notamment en cas d'obstruction veineuse cave supérieure ou de masse médiastinale. Elle peut être utilisée pour le bilan des sténoses trachéales. C'est une bonne méthode d'étude du diaphragme : elle peut être indiquée en cas de suspicion de hernie (Fig. 15), de paralysie ou d'envahissement tumoral diaphragmatique.

En matière de maladie thromboembolique, ses performances sont actuellement inférieures à celles de la TDM spiralée pour l'étude des vaisseaux artériels pulmonaires et elle reste très peu utilisée, même en tant que technique substitutive, à cet étage ; elle constitue en revanche un bon examen pour la recherche de thrombose veineuse cave ou iliaque.

Indications futures

Il s'agit principalement d'études de perfusion, de ventilation, avec des applications potentielles pour l'asthme et l'emphyseme. Certaines sont en cours de validation, d'autres encore du domaine de la recherche.

■ Échographie

L'échographie utilise les ultrasons. La cage thoracique et le parenchyme pulmonaire normalement aéré constituent des obstacles à leur propagation, ce qui limite les champs d'application potentiels de l'échographie thoracique aux lésions pleuropariétales, à certaines lésions parenchymateuses périphériques en contact direct avec la plèvre, à l'étude du diaphragme et à celle de certains compartiments du médiastin. Elle présente l'avantage d'une réalisation simple, si besoin au lit du patient, et l'inconvénient de son caractère opérateur-dépendant.

En pratique, l'échographie transpariétale est utilisée essentiellement pour le diagnostic positif des épanchements liquidiens de la plèvre, lorsque la radiographie thoracique n'est pas conclusive (recherche d'épanchement pleural au lit d'un patient non mobilisable, recherche de poche pleurale liquidienne résiduelle dans les suites d'un épanchement complexe).

L'échographie endo-œsophagienne permet d'étudier l'œsophage et le médiastin proche de l'œsophage. Elle peut être indiquée dans le cadre du bilan d'extension du cancer bronchopulmonaire, pour rechercher une extension tumorale à la paroi œsophagienne, à l'oreillette gauche, aux ganglions sous-carénaux ou médiastinaux postérieurs, qui peuvent être biopsiés par cette voie.^[10] Elle peut aider au diagnostic étiologique de certaines masses du médiastin moyen. C'est une bonne méthode d'exploration de l'aorte thoracique et elle est largement indiquée pour l'étude de l'aorte en urgence, notamment en cas de suspicion de dissection aortique.

■ Conclusion

La radiographie standard du thorax, de réalisation simple et rapide, fournit une vue d'ensemble du thorax. Elle est indiquée en première intention. Elle a des limites, dues en partie à la superposition de nombreuses structures. La TDM étudie précisément tous les compartiments du thorax, et de façon particulièrement fine le parenchyme pulmonaire. Elle présente l'inconvénient d'être une technique irradiante et de nécessiter le recours dans certains cas à l'injection de produit de contraste iodé. L'IRM permet d'étudier le médiastin, la paroi thoracique et le diaphragme, mais très peu le parenchyme. Son coût élevé et sa disponibilité réduite sont ses autres handicaps. Elle offre des perspectives évolutives intéressantes. L'échographie est facilement réalisable, au lit du patient si besoin, non ou peu invasive et peu coûteuse. Elle est limitée par l'air pulmonaire, lui imposant une étude très parcellaire du thorax. Son apport reste mineur en pathologie thoracique.

Références

- [1] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. *Radiologie conventionnelle numérique et développement des réseaux d'images. Étude d'évaluation technologique*. Paris: ANAES; Janvier 1997.
- [2] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. *Les examens préopératoires systématiques. Recommandations et références médicales*. Paris: ANAES; Décembre 1998 (disponible sur <http://www.anaes.fr>).
- [3] van der Bruggen-Bogaarts BA, Broerse JJ, Lammers JJ, van Waes PF, Geleijns J. Radiation exposure in standard and high-resolution chest CT scans. *Chest* 1995;**107**:113-5.
- [4] Cordoliani YS, Sarrazin JL, Le Friant G, Soulié D, Lévêque C. Risque des faibles doses en radiodiagnostic. Mythes, réglementation et rationalités. *Feuillets Radiol* 1997;**37**:216-28.
- [5] Diederich S, Lenzen H. Radiation exposure associated with imaging of the chest: comparison of different radiographic and computed tomography techniques. *Cancer* 2000;**89**(supplII):2457S-2460S.
- [6] Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978;**298**:801-9.
- [7] Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986;**28**:746-50.
- [8] Grenier P, Chevret S, Beigelman C, Brauner MW, Chastang C, Valeyre D. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT with Bayesian analysis. *Radiology* 1994;**191**:383-90.
- [9] Grenier P. *Imagerie thoracique de l'adulte*. In: Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1996. p. 9-25.
- [10] Gress FG, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med* 1997;**127**:604-12.
- [11] Heelan RT, Demas BE, Caravelli JF, Martini N, Bains MS, McCormack PM. Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. *Radiology* 1989;**170**:637-41.
- [12] Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;**354**:99-105.
- [13] Ho VB, Prince MR. Thoracic MR aortography: imaging techniques and strategies. *Radiographics* 1998;**18**:287-309.
- [14] Laissy JP, Coutin F, Pavier J, Ripart S, Samoilov S. Les multidétecteurs en scannographie : principes, applications. *J Radiol* 2001;**82**:541-5.
- [15] Nitta N, Takahashi M, Murata K, Morita R. Ultra low-dose helical CT of the chest: evaluation in clinical cases. *Radiat Med* 1999;**17**:1-7.
- [16] Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;**343**:180-4.

M.-P. Debray, Praticien hospitalier (mp.s-deces@magic.fr).

Service de radiologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

INFECTIONS RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES

P GEHANNO

Que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, les infections respiratoires supérieures représentent une part majeure de la pratique médicale, probablement le plus important motif de consultation chez l'enfant au-dessous de 3 ans. Dans toutes les tranches d'âge, plus particulièrement chez l'enfant, elles représentent la principale cause de prescription d'antibiotiques en pratique de ville. Nous envisagerons essentiellement les infections aiguës, les pathologies chroniques étant plus particulièrement prises en charge par les spécialistes oto-rhino-laryngologistes.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : otites, angines, sinusites, infections respiratoires supérieures communautaires, infections oto-rhino-laryngologiques.

AGENTS INFECTIEUX

Les infections respiratoires supérieures sont virales ou bactériennes. Dans la majorité des cas, au moins pour ce qui concerne les infections des cavités annexées au rhinopharynx et aux fosses nasales (oreilles et sinus), il y a une connivence étroite entre virus et bactérie, l'infestation virale étant un préalable habituel à l'infection bactérienne. L'agression virale, rhinopharyngite de l'enfant et rhume commun de l'adulte, est inductrice d'infections bactériennes (otite et sinusite) en réalisant un véritable mordancage de la muqueuse de type respiratoire qui est abrasée par les virus et perd ainsi son pouvoir de clairance mucociliaire. En effet, la détersion de l'épithélium fait disparaître, jusqu'au moment de leur régénérescence qui va se faire en une douzaine de jours, les glandes à mucus et les cellules ciliées. Les bactéries résidentes, commensales, modifient ainsi leur rapport avec la muqueuse et deviennent pathogènes.

● Au niveau du rhinopharynx et des fosses nasales

Le rhinopharynx de l'enfant est colonisé très vite après la naissance par *Haemophilus influenzae*, par *Streptococcus pneumoniae* (surtout de sérotype 23) et par *Branhamella catarrhalis*. Ces trois espèces vont persister avec des variations quantitatives entre elles et avec l'acquisition d'autres sérotypes selon un *turn over* qui dépend des antibiothérapies reçues et des « fréquentations » de l'enfant. Elles sont associées à d'autres espèces bactériennes qui sont rarement responsables d'otites, tandis qu'elles-mêmes, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, sont susceptibles de le devenir, déterminant des infections de voisinage à l'occasion des rhinopharyngites virales.

Trois bactéries sont ainsi quasi exclusivement responsables de l'infection des cavités annexées aux fosses nasales. Ce sont *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *B. catarrhalis*. *B. catarrhalis* est peu virulente. Les otites à *Branhamella* guérissent volontiers spontanément, ne sont pas dangereuses, ne se compliquent pas de méningite. Restent donc essentiellement *H. influenzae*

et *S. pneumoniae* qui, au cours de cette dernière décennie, ont été fortement marqués par une diminution in vitro de leur sensibilité aux antibiotiques habituellement utilisés dans les infections respiratoires : bêta-lactamines et macrolides. L'incidence clinique de cette diminution de sensibilité est variable en fonction de l'âge du patient et de l'espèce bactérienne considérée. Elle est donc envisagée successivement dans le cadre de chaque pathologie.

● Au niveau de l'oropharynx

Au niveau de l'oropharynx (partie médiane du pharynx qui est accessible à l'inspection avec un abaisse-langue), *Haemophilus* et *Pneumococcus* n'ont plus de rôle pathogène. Une espèce bactérienne est principalement impliquée : il s'agit de streptocoques bêta-hémolytiques, essentiellement du groupe A (*Streptococcus pyogenes*). La résurgence, pour des raisons de moindre protection vaccinale, d'angines diphtériques dans certaines régions d'Europe, doit nous rendre à nouveau vigilants vis-à-vis de cette pathologie. Mais au niveau de l'oropharynx, comme nous le verrons ultérieurement, ce sont les étiologies virales qui représentent la principale cause des angines, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

OTITES DE L'ENFANT

Principale maladie infectieuse de l'enfant, les otites moyennes aiguës comportaient jadis un taux de morbidité et de mortalité important en raison des complications locales (mastoidite) et locorégionales méningoencéphaliques. Leur pronostic a été transformé par l'antibiothérapie. Les otites s'observent surtout avant l'âge de 3 ans, avec un maximum de fréquence entre 12 et 24 mois. Leur pronostic en termes de durée d'évolution et de fréquence des récurrences est d'autant plus péjoratif qu'elles surviennent plus tôt dans l'âge de l'enfant. Si la première otite survient avant l'âge de 6 mois, des récurrences sont quasi inéluctables. Elles sont d'autant

moins fréquentes que l'enfant est plus grand, mais elles représentent de toutes les façons un des problèmes de cette pathologie.

● Épidémiologie bactérienne

Soixante-dix pour cent des otites moyennes aiguës de l'enfant sont indiscutablement bactériennes. La signification des 30 % restants n'est pas univoque : étiologie virale exclusive ? germe intracellulaire ? *H. influenzae* représente 40 % des étiologies bactériennes, *S. pneumoniae* 30 %, *B. catarrhalis* environ 10 %. Diverses espèces (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*...) se partagent les autres étiologies bactériennes. Le fait marquant de ces 10 dernières années, concernant les otites, a été la diminution de sensibilité aux antibiotiques des deux principales espèces responsables. Le mécanisme quasi exclusif de la résistance d'*Haemophilus* à l'amoxicilline, actuellement, est la production d'une bêta-lactamase, enzyme de dégradation qui scinde les pénicillines A. Ce phénomène, qui a d'abord été identifié aux États-Unis, a été remarqué en France au milieu de la décennie 1980. Il a concerné 30 % des espèces d'*Haemophilus* de façon stable de 1990 à 1996, pour croître brutalement à partir de 1996 jusqu'à atteindre 70 % des souches d'*Haemophilus* isolées d'otite de l'enfant dans la région parisienne. L'utilisation d'une association d'antibiotiques permettant de bloquer les bêta-lactamases (association amoxicilline-acide clavulanique) ou l'utilisation de céphalosporines d'abord faiblement résistantes aux bêta-lactamases (céphalosporines de première génération : céfador, céfatrizine, céfadraxil) puis de céphalosporines fortement résistantes aux bêta-lactamases (deuxième génération : céfuroxime axétil ou troisième génération : céfixime et cefpodoxime proxétil) a permis de contrôler l'incidence clinique de ce mécanisme de résistance, de telle sorte que la diminution de sensibilité d'*Haemophilus* aux antibiotiques est actuellement plus une donnée de bactériologie qu'un véritable problème en clinique. L'apparition de souches de pneumocoque de sensibilité anormale pose davantage de problèmes. Les pneumocoques ayant une sensibilité diminuée à la

pénicilline ont concerné prioritairement, dans tous les pays où ils ont été isolés, des souches de pneumocoque de portage rhinopharyngé, principalement à l'origine le sérotype 23. Cela explique que ces souches de pneumocoques « résistants » ont été identifiées essentiellement chez l'enfant et quasi exclusivement, soit au niveau de prélèvements rhinopharyngés, soit dans le pus de l'otorrhée purulente d'une otite moyenne aiguë. Ulérieurement, d'autres sérotypes ont été concernés par le phénomène de résistance (6, 14, 19...). Les infections respiratoires basses de l'adulte ont été plus tardivement et restent encore moins concernées que les infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) de l'enfant. La résistance du pneumocoque est liée à la modification sur sa capsule de la protéine de liaison à la pénicilline. Cette résistance concerne non seulement la pénicilline, mais à des degrés divers toutes les bêta-lactamines. Certaines sont très touchées par le phénomène, comme les céphalosporines de première génération, d'autres comme l'amoxicilline, le céfuroxime axétile ou le céfopodoxime proxétile conservent une efficacité sur les pneumocoques de bas niveau de résistance, alors que les céphalosporines de troisième génération injectables (ceftriaxone et céfotaxime) sont encore efficaces sur les pneumocoques de haut niveau de résistance. Le phénomène de résistance est croisé avec les macrolides, il ne l'est pas avec les synergistines (pristinamycine). Des échecs cliniques sont observés lors des otites à pneumocoques ; ils sont corrélés au niveau de résistance de la souche isolée. Ces échecs sont significativement plus élevés lorsque la souche a une concentration minimale inhibitrice (CMI) à la pénicilline supérieure ou égale à 2 mg/L. De ces considérations vont dépendre les choix antibiotiques que nous détaillerons ultérieurement.

● Diagnostic d'otite moyenne aiguë

L'otite se discute habituellement au cours ou au décours immédiat d'une rhinopharyngite virale, si banale chez l'enfant, et qui a été reconnue sur l'association d'une obstruction nasale, d'un jetage mucopurulent, d'une toux fréquente associée à une fièvre. S'il s'agit d'un grand enfant, il exprime spontanément l'existence d'une otalgie ; chez le nourrisson, elle est évoquée lorsqu'il porte fréquemment la main à son oreille et devant l'existence de cris répétitifs et de pleurs nocturnes. Même en l'absence de symptomatologie fonctionnelle, évoquée ou exprimée, il faut rappeler que l'examen des tympans doit être systématique chez tout enfant enrhumé, fébrile. Il est bien entendu la clef du diagnostic. Chez le grand enfant, l'examen est plus facile que chez le nourrisson. Il montre un tympan soit épaissi, infiltré, comme il est classique de le dire, qui a perdu sa coloration gris rosé et sa transparence pour prendre une couleur rouge lie-de-vin. Le relief du manche du marteau oblique en haut et en avant a disparu et la courte apophyse du marteau, qui termine ce relief dans le quadrant antérosupérieur du tympan, est elle-même noyée dans l'épaississement de la membrane. À un stade ultérieur, le tympan est bombé dans son quadrant postéro-inférieur, voire d'une façon semi-lunaire, réalisant un croissant concave vers le haut. Chez le nourrisson, l'approche du tympan est difficile car le conduit est étroit, encombré de débris cérumineux, d'un nettoyage fastidieux et mal commode. Les modifications du tympan sont plus nuancées et une collection rétrotympanique peut exister alors que le bombement de la membrane n'est pas évident. Cependant, elles doivent être suffisamment franches et distinctes d'un tympan

simplement rosé ou rouge mais sans diminution de transparence, tel que l'on peut l'observer au cours d'une banale rhinopharyngite chez un enfant qui pleure. Plus l'enfant est jeune, et c'est habituellement le cas en dessous de 18 mois, plus fréquemment l'otite est bilatérale. La conviction résultant de l'examen otoscopique que l'on a de l'existence d'une authentique otite moyenne aiguë doit entraîner la prescription d'une antibiothérapie.

● Traitement antibiotique

Il est certes probabiliste, mais il doit être actuellement largement guidé, d'une part par l'existence de corrélations bactériocliniques, d'autre part par la connaissance de facteurs de risque qui ont été dégagés, d'avoir affaire à un pneumocoque de sensibilité diminuée.

Les *corrélations bactériocliniques* sont au nombre de deux :

- la coexistence chez le même enfant d'une conjonctivite purulente et d'une otite doit faire suspecter, comme responsable des deux sites infectieux, un *H. influenzae* ;
- la possibilité que cet *Haemophilus* soit producteur de bêta-lactamases doit inciter à prescrire soit une association amoxicilline-acide clavulanique, soit une céphalosporine hautement résistante aux bêta-lactamases, du type céfixime.

Les *otites fébriles* avec une fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C, et d'autant plus si elles sont très aiguës, doivent faire suspecter l'implication d'un pneumocoque.

Il existe des *facteurs de risque* d'avoir affaire à un pneumocoque de sensibilité diminuée. Ce sont :

- l'âge de l'enfant, inférieur ou égal à 18 mois ;
- la fréquentation d'une crèche ;
- l'administration d'antibiotiques pour quelque raison que ce soit dans les 3 mois précédents ;
- l'existence d'une otite en situation d'échec déjà traitée.

Lorsque ces facteurs de risque sont réunis, il faut privilégier l'administration d'un antibiotique encore efficace sur les pneumocoques de bas niveau de résistance, comprenant les pneumocoques dits de sensibilité intermédiaire (CMI à la pénicilline comprise entre 0,125 et 1 mg/L). Trois produits peuvent être retenus : l'association amoxicilline-acide clavulanique comportant 80 mg/kg d'amoxicilline, le céfopodoxime proxétile ou le céfuroxime axétile.

Bien entendu, un traitement symptomatique antalgique et antipyrétique doit être administré. À défaut d'une nouvelle consultation, un contact téléphonique doit être ménagé avec la famille 4 jours après l'institution du traitement. Si l'enfant présente toujours des signes généraux (fièvre, troubles digestifs éventuels), il doit être revu afin que l'état du tympan soit vérifié.

● Échecs de ces traitements primaires

Lorsque l'otite persiste, à partir de 4 jours après l'institution du traitement, idéalement une paracentèse doit être réalisée pour identification bactériologique du germe responsable. De la mise en culture du pus de l'otorrhée ressortent trois possibilités :

- culture stérile : aucun relais antibiotique n'est justifié, il faut se contenter d'un traitement symptomatique ;
- mise en évidence d'un *H. influenzae* : prescription de céfixime ou d'une association amoxicilline-acide clavulanique (si l'enfant bien entendu ne recevait pas déjà ce traitement) ;
- culture montrant un pneumocoque : le traitement de substitution doit tenir compte des

données de l'antibiogramme. Si l'on a affaire à un pneumocoque ayant une CMI inférieure à 2 mg/L, il peut être prescrit, en l'absence de vomissements, de l'amoxicilline à la dose de 150 mg/kg/j. Si l'on a affaire à un pneumocoque de haut niveau de résistance avec une CMI supérieure ou égale à 2 mg/L, il faut privilégier la ceftriaxone en injection intramusculaire quotidienne unique à la dose de 50 mg/kg/j pendant au minimum 3 jours.

● Otites récidivantes

Les récidives sont favorisées par la persistance de cet épanchement réputé aseptique dans l'oreille moyenne, que l'on appelle otite séreuse, qui est d'une grande banalité dans les suites immédiates de l'otite, pour disparaître spontanément dans 95 % des cas dans le mois qui suit. Lorsque cette otite séreuse persiste au-delà de 1 mois, les enfants concernés voient leur risque de faire d'autres otites moyennes aiguës bactériennes multiplié par 5.

Quelle attitude doit-on avoir face à ces otites récidivantes ?

S'il existe une otite séreuse persistante, il faut la traiter en réalisant une adénoïdectomie, et si cela ne suffit pas, mettre en place un aérateur transtympanique. Chez les enfants qui fréquentent une crèche, le retrait de la crèche est une mesure recommandée, mais bien entendu, elle n'est pas toujours réalisable. L'antibiothérapie de longue durée, à dose infrathérapeutique, qui a longtemps été recommandée, ne se justifie plus actuellement, notamment dans le contexte de l'accroissement des résistances bactériennes. Bien souvent, on est amené à traiter plusieurs épisodes d'otite bactérienne successifs. Parents et médecins, dans ce cas, doivent s'armer de patience en attendant que la maturation du système immunitaire, allant de pair avec la croissance de l'enfant, diminue spontanément les récurrences otitiques.

En conclusion, les otites de l'enfant sont très fréquentes, et la reconnaissance de cette donnée épidémiologique ne doit pas entraîner des traitements par excès. Le diagnostic doit être fondé sur un bon examen otoscopique. Dès lors que le diagnostic a été bien posé, une antibiothérapie s'impose, dont l'objectif essentiel est de mettre l'enfant à l'abri des complications méningoencéphaliques. Actuellement, dans le contexte que nous connaissons des résistances bactériennes, le choix de l'antibiotique doit être affiné en fonction des corrélations bactériocliniques que nous avons évoquées et de l'existence de facteurs de risque d'avoir affaire à un pneumocoque résistant.

SINUSITES DE L'ENFANT

Les sinus de la face, cavités paranasales, présentent un continuum muqueux avec les fosses nasales. Ils sont revêtus par la même muqueuse respiratoire ciliée, caliciforme. Ils sont tous en libre communication avec les fosses nasales. La perméabilité de cette communication est le garant de l'absence de pathologie au niveau des sinus. À l'inverse des otites, les sinusites sont rares chez l'enfant, très fréquentes chez l'adulte. Cependant, deux catégories de sinusites peuvent s'observer chez l'enfant : les sinusites ethmoïdales, aux alentours de 2 à 3 ans et à partir de 3-4 ans, et les sinusites maxillaires qui sont beaucoup moins caractéristiques et moins dangereuses que les sinusites ethmoïdales.

● Sinusites ethmoïdales de l'enfant

Chez un enfant de 2 à 3 ans, succédant à un rhume banal, apparaît un mouchage purulent unilatéral, des céphalées et une tuméfaction œdémateuse à l'angle interne de l'œil. La fièvre est aux alentours de 38-38,5 °C. La suspicion d'ethmoïdite, pathologie dangereuse, impose sa confirmation par la pratique d'une tomodensitométrie qui va montrer une opacité ethmoïdale unilatérale et entraîner l'hospitalisation pour mise en route d'un traitement par voie parentérale. *H. influenzae* et *S. aureus* sont les deux germes principaux de l'ethmoïdite de l'enfant. Deux dangers sont possibles : l'un local, orbitaire, soit par irruption du pus dans l'orbite, créant ainsi un abcès extrapériosté qui va comprimer le contenu orbitaire et compromettre rapidement la fonction visuelle s'il n'est pas évacué d'urgence, soit par survenue d'une cellulite susceptible de s'accompagner d'abcédation dans le cône orbitaire limité par les muscles oculomoteurs ou en dehors du cône entre les muscles et le périoste. Dans les deux cas, le pronostic visuel est très gravement en jeu. Ces complications orbitaires vont cliniquement se manifester par l'apparition d'un important œdème palpébral avec parfois chémosis (bourrelet conjonctival sous la forme d'une ligne rosée qui apparaît sous le rebord ciliaire). Il faut soulever la paupière pour rechercher une exophtalmie et une limitation des mouvements orbitaires qui sont un indice pronostique péjoratif.

Dans tous les cas, la répétition des scanners permet :

- de dépister et de suivre ces complications orbitaires en association avec l'examen ophtalmologique ;
- de poser les indications thérapeutiques ;
- une évacuation chirurgicale d'urgence en cas d'abcès extraorbitaire ;
- la chirurgie endo-orbitaire ophtalmologique, éventuellement en cas d'abcédation intraorbitaire résistant à l'antibiothérapie et s'accompagnant d'une dégradation de la fonction visuelle.

Le deuxième danger de ces ethmoïdites est la possibilité de survenue d'une thrombophlébite du sinus caveux et/ou d'une méningite. Le pronostic de la thrombophlébite du sinus caveux est redoutable, aussi bien sur le plan vital que pour ce qui concerne les séquelles visuelles.

● Sinusites maxillaires de l'enfant

Leur réalité est par période discutée, tant il est difficile d'imputer à une opacité radiologique du sinus maxillaire, chez l'enfant, une signification pathologique. En effet, les sinus maxillaires, qui apparaissent chez l'enfant vers 2-3 ans, sont une évagination des fosses nasales avec lesquelles ils communiquent largement. Ils se remplissent donc très facilement de sécrétions nasales lors des pleurs. C'est en définitif la clinique qui permet surtout de les suspecter. Elle est relativement paucisymptomatique. Il s'agit d'une rhinopharyngite traînante qui reste longtemps fébrile, avec un mouchage purulent qui dure plus de 15 jours et s'accompagne d'une toux surtout nocturne. C'est dans cette éventualité que l'opacité radiologique d'un ou des deux sinus maxillaires prend toute sa signification et permet d'entreprendre une antibiothérapie, essentiellement dirigée contre *H. influenzae* et *S. pneumoniae*. Les sinusites frontales chez l'enfant n'apparaissent que vers la douzième année et sont alors semblables, dans leur sémiologie et leur évolution, à celles de l'adulte.

SINUSITES DE L'ADULTE

● Sinusites maxillaires

Elles sont fréquentes chez l'adulte. On estime que les prescriptions d'antibiotiques pour sinusites maxillaires en France sont de l'ordre de 3 millions par an. Un certain nombre a probablement été diagnostiqué en excès, et l'on peut approximativement estimer les sinusites maxillaires aiguës entre 2 et 2,5 millions par an. Ce chiffre élevé n'est pas étonnant si l'on considère que chaque adulte fait environ trois rhumes communs par an, et que 1 à 2 % d'entre eux vont se compliquer de sinusite.

Le diagnostic de sinusite maxillaire est facile lorsque dans le cadre d'un rhume avec rhinorrhée claire puis purulente bilatérale, accompagnée d'obstruction nasale et de céphalées, survient une unilatéralisation des signes. Le mouchage ne se fait plus que d'un seul côté ; il est franchement purulent et s'accompagne de douleurs sous-orbitaires du côté du mouchage qui s'intensifient la nuit. En revanche, si la symptomatologie demeure bilatérale, avec un mouchage purulent persistant des deux côtés accompagné de douleurs sous-orbitaires, il est difficile de faire le partage entre une rhinite traînante et une rhinosinusite maxillaire bilatérale. Dans ce cas, le diagnostic doit être étayé par un examen fibroscopique des fosses nasales qui va montrer l'origine du pus sous le cornet moyen (siège de drainage du sinus maxillaire dans les fosses nasales). Si un tel examen ORL ne peut être effectué, on peut se contenter d'une radiographie des sinus en incidence de Blondeau (nez-menton-plaque) qui va montrer trois types d'images : soit un niveau liquide qui est l'image la moins discutable de sinusite, soit une opacité totale, soit un épaississement en cadre de la muqueuse, dessinant un triangle supérieur à 5 millimètres d'épaisseur en dedans du triangle osseux du contour sinusien. Un traitement antibiotique de 5 à 8 jours, dirigé contre pneumocoque et *Haemophilus* est souhaitable pour hâter la guérison et éviter la survenue de complications méningoencéphaliques, peu fréquente certes dans cette variété de sinusites, mais qui reste une hypothèse toujours possible. Les « résistances » d'Hi et de Sp chez l'adulte sont moins fréquentes que chez l'enfant. Elles sont de l'ordre de 30 % pour Hi et de 50 % pour Sp. Au traitement antibiotique doivent être associés des vasoconstricteurs locaux et généraux et des antalgiques. La prescription de corticoïdes pendant 3 à 4 jours est un adjuvant qui paraît intéressant dans la mesure où il contribue à diminuer l'œdème qui obstrue les ostiums de drainage sinusiens. Cette repermeabilisation des ostiums va permettre plus facilement l'évacuation du pus endosinusien.

● Sinusites frontales et ethmoïdofrontales

Elles se manifestent, outre un mouchage purulent, par l'existence d'une douleur frontale sus-orbitaire maximale en fin de matinée et en fin d'après-midi. Elles présentent un potentiel de risques oculaires identiques dans leur sémiologie, leur modalité évolutive et leur traitement à ceux des ethmoïdites de l'enfant. Elles sont également susceptibles de se compliquer de méningite et de suppuration endocrânienne, qu'ils s'agissent d'abcès extradural, d'empyème sous-dural ou d'abcès intracérébral. Les méningites sont fréquemment, dans ce cadre, des méningites à pneumocoque. Les abcès sont soit des abcès à germes anaérobies, soit des abcès à *S. pyogenes*. *Haemophilus* et pneumocoque sont les pathogènes habituels des sinusites frontales.

● Sinusites sphénoïdales

Le sphénoïde est le plus postérieur des sinus de la face, profondément encastré à la jonction du tiers antérieur et du tiers moyen de la base du crâne. Les sinusites sphénoïdales se caractérisent par une sémiologie évocatrice, une bactériologie particulière, et un potentiel de complications endocrâniennes particulièrement redoutables.

Signes cliniques

Les sinusites sphénoïdales se manifestent par des céphalées profondes rétro-orbitaires irradiant au vertex, un certain degré d'obnubilation et une absence de mouchage antérieur. Celui-ci est remplacé par un écoulement postérieur, purulent, bien décrit par le malade et visible lors de l'examen à l'abaisse-langue de l'oropharynx, sous la forme d'un rideau de pus qui tapisse la paroi pharyngée postérieure entre les piliers postérieurs de l'amygdale. La bactériologie des sinusites sphénoïdales, à côté des germes habituels, comporte un important pourcentage de *S. aureus* et de bactéries anaérobies. Il faut en tenir compte dans la prise en charge antibiotique.

Complications méningoencéphaliques

Elles sont dominées par les thrombophlébites du sinus caveux qui vont se manifester fréquemment par des crises convulsives inaugurales, et surtout par un syndrome du sinus caveux associant un œdème palpébral, une exophtalmie et des paralysies oculomotrices, ainsi qu'une atteinte de la branche ophtalmique du trijumeau, entraînant une hypoesthésie cutanée au-dessus du sinus frontal. La thrombophlébite du sinus caveux est plus fréquemment unilatérale que bilatérale. Des signes neurologiques déficitaires en foyer, labiles dans le temps, vont survenir. Il existe habituellement un syndrome méningé. Le pronostic vital est extrêmement sévère, une issue fatale étant observée dans plus de 50 % des cas. Chez les patients survivants, des séquelles visuelles sont habituelles.

Le diagnostic de sinusite sphénoïdale n'est pas fait par les examens radiographiques conventionnels ; il faut d'emblée donner la préférence à l'examen tomodensitométrique dès lors qu'il y a une suspicion clinique de sinusite sphénoïdale. Dans le cadre des sinusites sphénoïdales, nous prescrivons volontiers une association amoxicilline-acide clavulanique combinée à l'administration de fluoroquinolones. Un scanner de contrôle doit être effectué aux alentours du dixième jour de traitement. En l'absence d'amélioration de l'image radiologique, ou si une complication survient, il faut effectuer un drainage du sinus sphénoïdal par voie endonasale sous guidage endoscopique.

ANGINES

Elles réalisent une situation inflammatoire, d'origine infectieuse, atteignant l'oropharynx. Elles se manifestent par des douleurs spontanées, constrictives, d'où le terme d'angine, et par des douleurs déclenchées lors de la déglutition (odynophagie), douleurs qui irradient souvent vers l'oreille. La fièvre est d'intensité variable. Les modifications du pharynx à l'inspection distinguent les angines érythémateuses où l'ensemble du pharynx est rouge vif, des angines érythématopultacées où les amygdales sont recouvertes par plages d'un enduit crémeux. Les angines pseudomembraneuses sont

caractérisées par le développement d'une sorte de couenne qui tapisse les régions latérales de l'oropharynx.

● Angines bactériennes

Les angines liées au streptocoque bêta-hémolytique, essentiellement du groupe A, sont celles qui ont monopolisé l'attention sur la pathologie pharyngée d'origine infectieuse. Elles représentent environ 30 % des angines chez l'enfant et 10 à 15 % chez l'adulte. Leur présentation peut être celle d'une angine érythémateuse ou érythématopultacée. En revanche, si elles s'accompagnent d'adénopathie, ce qui n'est pas très discriminant, elles ne comportent pas de signes rhinopharyngés ou de toux associée. Les risques de complications locorégionales persistent, phlegmon périamygdalien, abcès péripharyngé et cellulite cervicomédiastinale diffuse, à l'inverse du risque de maladies post-streptococciques, et notamment du rhumatisme articulaire aigu (RAA) qui s'est, dans nos régions, considérablement raréfié. Une enquête récente a montré que l'on observait en France, actuellement, dix cas de rhumatisme articulaire chaque année. L'amélioration du niveau socioéconomique de la population, autant que l'antibiothérapie systématique de toutes les angines, sont responsables de cette régression, ainsi que la quasi-disparition en France des souches rhumatogènes. En effet, toutes les souches de *Streptococcus pyogenes* ne sont pas susceptibles de déterminer l'apparition d'un RAA, et seules les souches mucoïdes de type M sont impliquées. Elles sont peu isolées en France, ce qui n'exclut pas leur réapparition bien entendu. Finalement, actuellement, c'est ce risque hypothétique de RAA qui justifie la persistance d'une position dogmatique qui consiste à traiter toutes les angines dans la crainte de leur étiologie streptococcique, alors même qu'elles ne représentent, adultes et enfants confondus, que 15 à 20 % de l'étiologie de l'ensemble des angines. Compte tenu de ce faible risque d'étiologie streptococcique, minoré par un risque devenu exceptionnel de RAA, nous sommes nombreux en France à militer pour une stratégie d'antibiothérapie minimaliste dans les angines, visant à ne traiter que les angines streptococciques. Cette attitude ferait chuter la prescription d'antibiotiques dans l'angine de 9 millions actuellement à environ 2,5 millions par an. Le bénéfice de cette désinflation serait considérable en termes de coût de la santé et en

termes d'écologie bactérienne, dans une période où l'émergence des résistances devient préoccupante. La reconnaissance des angines streptococciques est actuellement facilitée par l'existence de kits d'identification rapide qui permettent, au terme d'une manipulation inférieure à 10 minutes, de mettre en évidence, sur un prélèvement pharyngé, l'antigène streptococcique. Dès lors que de tels kits, dont le coût unitaire devrait se situer aux alentours de 15 francs, seraient pris en charge par des organismes de sécurité sociale, cette nouvelle stratégie thérapeutique dans l'angine pourrait devenir une réalité. En attendant ce moment, il faut certainement privilégier, si l'on continue à traiter toutes les angines comme si elles étaient streptococciques, la possibilité de traitements raccourcis. Trois antibiotiques sont actuellement reconnus par l'agence du médicament comme ayant fait la preuve de leur possibilité d'éradication de *S. pyogenes* lors de traitements courts. Ce sont l'amoxicilline en 6 jours, la josamycine en 5 jours et l'azithromycine en 3 jours. Ces possibilités viennent se substituer au traitement dogmatique de l'angine en 10 jours par la pénicilline V qui, il faut bien le reconnaître, n'est guère prescrite habituellement.

● Angines diphtériques

L'absence ou la diminution de protection vaccinale les ont fait resurgir dans les pays d'Europe de l'Est et très récemment, dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire, deux décès ont été rapportés au Danemark. De tels cas, s'ils demeurent rares, doivent nous inciter à une particulière vigilance pour redonner son actualité à la nécessité d'une protection vaccinale régulièrement reconduite. Une injection de rappel (diphtérie-tétanos) est nécessaire tous les 10 ans. Quant aux signes de l'angine diphtérique, ils doivent être connus de tous afin que cette maladie redoutable soit immédiatement identifiée et traitée.

L'angine diphtérique se manifeste par des signes fonctionnels modérés, des adénopathies sous-angulomaxillaires, un jetage nasal, fréquemment unilatéral, et à l'inspection du pharynx, signe cardinal, une angine pseudomembraneuse avec une fausse membrane blanc nacré adhérente qui enchatonne les piliers du voile du palais, recouvre l'amygdale et se prolonge sur le voile et dans le rhinopharynx. Devant un tel tableau, une diphtérie doit être immédiatement évoquée. Il faut éliminer, en demandant un MNI-test et une numération formule sanguine (NFS), une

mononucléose infectieuse. La mononucléose étant éliminée, il convient de faire un prélèvement de gorge à la recherche du bacille de Klebs-Loeffler et d'entreprendre immédiatement une sérothérapie antidiphtérique à la dose de 20 000 unités (0,1 mL par voie sous-cutanée suivie, 15 minutes plus tard, par 0,25 mL, et enfin, s'il n'y a pas de réaction, par la totalité de la dose administrée pour moitié par voie sous-cutanée, pour moitié par voie intramusculaire). L'hospitalisation est bien entendu nécessaire. Un traitement antibiotique par pénicilline est institué. L'entourage est également traité soit par pénicilline, soit par macrolide. La protection vaccinale est recherchée.

● Angines fusospirillaires

Elles sont classiquement illustrées par une angine unilatérale comportant une exulcération reposant sur une base souple sur une amygdale. En fait, cette étiologie fusospirillaire peut être retrouvée dans des angines érythémateuses banales. Elle est sensible à l'association de pénicilline et de Flagyl®.

● Angines virales

Parmi les angines virales qui représentent l'immense majorité des angines et qui sont liées à l'adénovirus, le virus coxsackie et l'herpès virus, nous retiendrons essentiellement la mononucléose infectieuse, détermination pharyngée de l'Epstein-Barr virus.

L'angine de la mononucléose infectieuse s'observe surtout chez les sujets jeunes. Elle est marquée par un syndrome général intense avec une fièvre élevée aux alentours de 39-40 °C, une asthénie profonde, parfois un *rash* cutané. Localement, il y a des adénopathies sous-angulomaxillaires bilatérales volumineuses et sensibles. À l'inspection de l'oropharynx, l'haleine est fétide et, là encore, il existe une fausse membrane qui n'est pas blanc nacré, mais grisâtre nécrotique. L'examen général montre en outre fréquemment une hépatosplénomégalie. Le diagnostic repose sur un MNI-test dont le résultat est obtenu en quelques heures et la NFS montre une lymphocytose faite de mononudéaires hyperbasophiles. Le bilan hépatique montre fréquemment un syndrome de cytolysé. Le traitement antibiotique n'est pas nécessaire, et si l'on souhaite malgré tout en prescrire, il faut éviter d'administrer de l'amoxicilline qui risque d'entraîner un *rash* cutané intense. Une corticothérapie en cure courte peut réduire la symptomatologie fonctionnelle.

Pierre Gehanno : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service, service d'oto-rhino-laryngologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Gehanno. Infections respiratoires supérieures.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0860, 2000, 4 p

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGÜE

JF MUIR, A CUVELIER

L'insuffisance respiratoire aiguë peut être définie comme l'impossibilité pour le système ventilatoire de maintenir des échanges gazeux à un niveau compatible avec la survie autonome de l'organisme. Son marqueur biologique princeps est l'hypoxémie, associée ou non à une hypercapnie.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Parmi les insuffisances respiratoires aiguës (IRA), on distingue classiquement les insuffisances ventilatoires aiguës, qui sont de loin les plus fréquentes, des insuffisances de l'oxygénation périphérique, qu'elles portent sur le transport périphérique (anémie aiguë, choc, intoxication au CO) ou sur l'extraction tissulaire en O₂ (intoxication au cyanure), bien que ces deux types étiologiques d'hypoxie tissulaire puissent être associés.

Le syndrome clinique d'IRA apparaît pour des niveaux d'hypoxémie variables en fonction du mécanisme physiopathologique en cause, des causes déclenchantes, et de l'état respiratoire antérieur :

- en l'absence d'antécédents respiratoires, l'IRA est généralement présente lorsque la PaO₂ chute en dessous de 60 mmHg, la PaCO₂ pouvant être normale, augmentée ou diminuée ; la présence d'une acidémie constitue un argument supplémentaire de gravité ;

- lorsqu'il existe une pathologie respiratoire chronique préexistante (insuffisance respiratoire chronique [IRC]), le syndrome d'IRA peut n'apparaître qu'à des niveaux extrêmes d'hypoxémie et/ou d'hypercapnie, rendant illusoire la fixation de « bornes » diagnostiques. Il n'est pas exceptionnel de noter des valeurs de PaO₂ inférieures à 40 mmHg et de PaCO₂ supérieures à 80-90 mmHg. L'élément essentiel est alors l'existence conjointe d'une acidose ventilatoire décompensée.

L'insuffisance respiratoire aiguë est une urgence médicale imposant immédiatement, dès le diagnostic posé, l'instauration sur place de manœuvres d'assistance cardiorespiratoire, qui seront poursuivies en milieu de réanimation.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Sur les lieux de survenue de la détresse respiratoire, elle repose sur l'analyse de la symptomatologie clinique définissant le syndrome d'IRA, et surtout l'appréciation de la tolérance de celle-ci, qui sert de guide à l'instauration parfois immédiate d'une thérapeutique, souvent symptomatique à ce stade.

En milieu hospitalier, le diagnostic positif est confirmé par les examens paracliniques et surtout les gaz du sang. Ceux-ci permettent d'affiner le diagnostic étiologique et de préciser les causes déclenchantes de l'IRA, autorisant l'adaptation éventuelle de la thérapeutique.

DIAGNOSTIC POSITIF

● Cas habituels

Le diagnostic est en règle générale aisé, quelle que soit la cause de l'IRA, devant la présence d'un trisyndrome évocateur.

Signes respiratoires

Ils sont au premier plan.

■ La dyspnée constante est constante

Elle est le plus souvent à type de polypnée superficielle. Parfois, on constate une bradypnée expiratoire évocatrice d'un bronchospasme. Certaines formes de dyspnée constituent des éléments de gravité toute particulière : la bradypnée inspiratoire doit faire rechercher un obstacle au niveau des voies aériennes supérieures imposant un examen immédiat, si possible au laryngoscope, puis

par endoscopie respiratoire. L'irrégularité ou le ralentissement progressif de la fréquence respiratoire constituent un élément péjoratif, pouvant précéder une apnée imposant l'instauration de manœuvres de réanimation cardiocirculatoire. La mesure de la fréquence respiratoire doit figurer, au même titre que les autres paramètres de surveillance classique, sur la feuille de suivi de ces patients.

■ L'inspection est capitale

La présence d'une cyanose des téguments (absente en cas d'anémie) signe dans un tel contexte l'existence d'une hypoxémie. Elle constitue en elle-même un élément de gravité en l'absence d'antécédents respiratoires. À l'inverse, l'interprétation de sa valeur pronostique est plus aléatoire chez l'insuffisant respiratoire chronique (IRC) en poussée de décompensation. L'existence d'une hypersudation chez l'IRC en IRA est en faveur de la présence d'une hypercapnie.

L'examen de la cage thoracique recherche une déformation constitutionnelle ou acquise, l'impact d'un traumatisme thoracique, un syndrome cave supérieur, un emphysème sous-cutané, une asymétrie ventilatoire entre les deux hémithorax. La présence d'un tirage des muscles respiratoires accessoires, d'une respiration paradoxale thoracique (signant la présence d'un volet thoracique dans un contexte traumatique) et/ou abdominale (témoin indirect de la fatigue ou de l'inefficacité du diaphragme) témoigne du dysfonctionnement de la « pompe ventilatoire » et permet de déceler les signes d'épuisement des muscles respiratoires.

Les autres éléments de l'examen physique pulmonaire orientent souvent dans un contexte médical l'enquête étiologique, en détectant un encombrement bronchique, un bronchospasme diffus (à quantifier si possible par une mesure au lit du débit de pointe), un foyer infectieux, une asymétrie auscultatoire.

Signes circulatoires

Ils peuvent traduire à la fois le retentissement de l'IRA, ou son origine. Ils associent des troubles du rythme divers, allant de la simple tachycardie réactionnelle aux accès de tachyarythmie ou, plus péjoratifs, de bradyarythmie. La présence d'une bradycardie constitue un signe d'alarme pouvant précéder de peu l'arrêt cardiocirculatoire. C'est dire qu'ils doivent être confrontés à la mesure de la pression artérielle et à l'appréciation de l'état de la circulation périphérique (recherche de marbrures des extrémités) à la recherche d'un état de choc en voie de constitution. La dépression hémodynamique peut être masquée par l'hypercapnie inductrice d'accès hypertensifs.

Signes neurologiques

L'examen retrouve des anomalies variables en fonction de l'étiologie de l'IRA :

- typiquement, en cas de décompensation d'une IRC, existent des signes d'encéphalopathie respiratoire, parfois au premier plan, pouvant évoluer de la simple modification de l'humeur au syndrome confusionnel avec astérixis, myoclonies, bouffées d'agitation, voire au coma ;
- dans les autres formes étiologiques, les perturbations neurologiques sont aléatoires, réalisant un état d'agitation ou une obnubilation.

● Difficultés diagnostiques

Le diagnostic est plus difficile à évoquer en dehors d'un contexte évocateur, chez un malade aux antécédents inconnus, présentant une symptomatologie incomplète, ou à prédominance neuropsychiatrique (syndrome confusionnel ou coma).

Dans une telle situation, parallèlement aux gestes d'urgence à visée symptomatique, l'examen clinique complet permet d'orienter le diagnostic qui sera étayé dès que possible par un bilan paraclinique associant, outre les gaz du sang, une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin plasmatique ainsi qu'une glycémie, une recherche de toxiques couplée aux Clinistix™ dans les urines, à un ECG et à une radiographie thoracique. Chez les malades traités par théophylline retard, il est utile d'obtenir une mesure de la théophyllinémie.

● Signes de gravité immédiate

La recherche de signes de gravité immédiate de l'IRA est au premier plan. L'examen clinique est primordial, puisqu'il permet de détecter un ensemble de signes d'alerte :

- signes respiratoires : bradypnée inspiratoire ou expiratoire extrême, polypnée rapide et superficielle, au maximum apnée imposant une assistance respiratoire immédiate, encombrement majeur (surtout s'il est purulent, hémorragique, saumoné [œdème pulmonaire hémodynamique], ou ambré [œdème lésionnel]), respiration paradoxale thoracique et/ou abdominale, plaie thoracique, cyanose franche (surtout en l'absence de pathologie respiratoire chronique préexistante) ;
- signes cardiovasculaires : tachyarythmie ou bradyarythmie, pouls paradoxal, tendance au collapsus, état de choc, au maximum état d'inefficacité cardiocirculatoire ;

– signes neurologiques : la présence d'un état d'agitation, au maximum d'un coma, constitue aussi un élément d'alerte ;

– l'appréciation de la gravité de l'IRA doit être dans tous les cas évaluée par rapport au contexte de survenue de cette dernière, et à d'éventuelles maladies ou lésions associées qui seront mises en évidence en parallèle par un examen clinique complet.

L'appréciation clinique de la gravité est confrontée en milieu hospitalier à l'indispensable gazométrie artérielle : l'existence d'une acidémie, qu'elle soit (acidose ventilatoire ou mixte décompensée) ou non (acidose métabolique) associée à une hypercapnie, constitue à elle seule un élément de gravité, de même qu'une hypoxémie sévère (surtout en cas d'absence de pathologie pulmonaire chronique préexistante).

● Lésions associées

L'examen clinique doit par ailleurs rechercher des lésions associées ou une pathologie évolutive extrathoracique parfois responsable de l'état d'IRA (hémorragie interne, péritonite, fracture d'un os long responsable d'une embolie graisseuse, CIVD...). C'est dire l'importance, dans ce contexte d'urgence, d'un examen rapide, mais complet et méthodique.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il se réduit à la discussion de certains signes cliniques en l'attente des résultats des gaz du sang :

- la polypnée peut faire discuter une dyspnée sine materia d'origine neurogène ou métabolique ;
- la cyanose peut prêter à discussion en cas de pigmentation cutanée, de doute quant au critère central de la coloration des téguments (cyanose périphérique par vasoconstriction), de méthémoglobinémie ou de sulfhémoglobinémie d'origine médicamenteuse ou toxique, de shunt droit-gauche. À la limite du diagnostic différentiel, se situent les hypoxies tissulaires secondaires à une atteinte du transport périphérique de l'O₂ (choc, anémie aiguë, intoxication au CO) ou à un défaut de l'extraction périphérique de l'O₂ (intoxication par le cyanure), de fréquence beaucoup plus rare ;
- devant un coma ou un syndrome confusionnel d'origine inexpliquée, il est prudent de s'entourer d'une mesure des gaz du sang ;
- en présence d'une hypercapnie, on doit de principe éliminer la compensation d'une alcalose métabolique.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

La connaissance du contexte de survenue, des antécédents principaux du patient (s'ils sont accessibles) et l'examen clinique en constituent la clef de voûte.

● Cas de diagnostic étiologique habituellement aisé

Le diagnostic étiologique est souvent facile à préciser dans certaines circonstances de survenue :

- contexte chirurgical : polytraumatisme, plaie thoracique, inhalation de corps étranger, IRA postopératoire, anémie aiguë isolée ou associée, noyade ;
- contexte médical : choc ou état de choc, pneumopathie grave (non immunodéprimé ; immunodéprimé/sida), décompensation d'une IRC connue ou d'étiologie évidente (déformé thoracique, maladie neuromusculaire, obésité morbide), état de mal asthmatique (EMA), embolie pulmonaire, œdème pulmonaire hémodynamique ou lésionnel, épanchement intrathoracique compressif, coma toxique ou d'autre origine.

Ailleurs, l'examen clinique permet souvent de suspecter l'origine de l'IRA : les découvertes de stigmates d'IRC (hippocratisme digital, distension thoracique, encombrement majeur, asymétrie respiratoire, sibilants bilatéraux), d'œdèmes des membres inférieurs, d'une phlébite, de signes d'insuffisance cardiaque, d'une poussée hypertensive et d'un syndrome infectieux constituent des éléments de grande valeur. La confrontation de l'examen gazométrique et des données radiologiques thoraciques possède une bonne valeur d'orientation (tableau I).

● Cas plus complexes

Parfois, le diagnostic est incertain. Il convient alors de rechercher la possibilité d'une embolie pulmonaire, d'une pneumopathie de déglutition, d'un œdème pulmonaire en voie de constitution, d'une cause toxique et/ou d'une origine purement cardiaque (trouble du rythme isolé ou sous la dépendance d'une insuffisance coronarienne latente, nécrose myocardique avec pseudoasthme cardiaque). Le bilan paraclinique simple vu précédemment, complété en fonction des cas par une exploration thoracique avec angioscanner, permet de démêler l'écheveau étiologique dans la majorité des situations.

Il peut être utile dans cette situation d'aborder le diagnostic étiologique sous l'angle physiopathologique.

En fonction du profil gazométrique, on observe en effet trois grands types d'IRA (fig 1).

IRA dites hypoxémiques

Elles relèvent préférentiellement d'une atteinte de l'échangeur pulmonaire, avec élévation du gradient alvéoloartériel en O₂ consécutif à l'effet shunt lié à l'atteinte parenchymateuse pulmonaire. Dans la genèse de cette hypoxémie, interviennent aussi, à des degrés divers, en fonction de l'étiologie, d'autres mécanismes (atteinte de la diffusion, inadéquation ventilation/perfusion). Il existe une hypoxémie sévère, associée à une acidose à prédominance métabolique liée à la chute du transport périphérique de l'oxygène. La PaCO₂ est basse, puis s'élève en phase terminale.

On observe ce tableau paraclinique dans les pneumopathies graves, les œdèmes pulmonaires

Tableau I. – Orientation étiologique radiogazométrique devant une IRA.

	PaO2 < 50 mmHg			
	PaCO2< 40 mmHg		PaCO2 > 40 mmHg	
Aspect des champs pulmonaires à la radiographie	Noir	Blanc	Noir	Blanc
Diagnostic étiologique évoqué	Embolie pulmonaire aiguë Détrese circulatoire Shunt droit-gauche anatomique	Diffus SDRA (quelle que soit la cause)/OPL OPH Fibrose pulmonaire aiguë Localisé pneumopathie atélectasie infarctus pulmonaire	BPCO en poussée aiguë État de mal asthmatique Hypoventilation alvéolaire : – intoxication aiguë – atteinte neuromusculaire	Diffus OPH OPL/SDRA + dépression respiratoire associée et/ou forme très évoluée Fibrose pulmonaire évoluée Localisé Pneumopathie aiguë BPCO Dépression respiratoire

SDRA : syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.
OPL : œdème pulmonaire lésionnel.
OPH : œdème pulmonaire hémodynamique.

- le contrôle de l'hypoxémie, qui conditionne le pronostic vital à la phase aiguë ;
- l'assistance puis la mise au repos des muscles respiratoires, dont la récupération est indispensable à la reprise d'une autonomie ventilatoire.

● **Synthèse**

Au terme de ce bilan étiologique, il est nécessaire :

- de rassembler les éléments du pronostic, fondés sur l'âge du patient, ses antécédents s'ils sont connus, la présence de signes de gravité et la réponse au traitement initial. Il est important en parallèle de mettre en place une surveillance horaire des principaux paramètres vitaux ;
- de rechercher la ou les causes déclenchantes pouvant imposer des gestes d'urgence, et dont le contrôle est susceptible dans certains cas d'obtenir la réversibilité de l'état aigu :
 - causes d'origine pulmonaire : corps étranger, surinfection, encombrement éventuellement associé à une atélectasie, épanchement pleural gazeux ou liquidien, embolie pulmonaire, erreur thérapeutique (asséchants bronchiques, mucomodificateurs prescrits en l'absence de toux efficace, arrêt intempestif d'une kinésithérapie de désencombrement, contact allergénique massif, injection de désensibilisation à dose excessive) ;
 - cause extrarespiratoire à l'origine : décompensation d'une tare viscérale, hémorragie digestive, nécrose myocardique, infection extrarespiratoire avec syndrome septicémique, syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV), polytraumatisme, état de choc.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

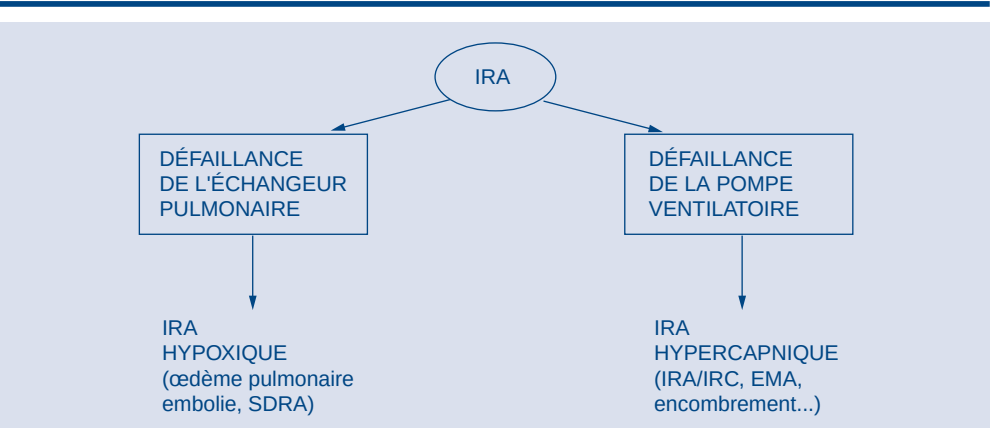
● **Sur les lieux de la détresse respiratoire**

Gestes immédiats de sauvetage

Ils peuvent s'imposer d'extrême urgence. Certains peuvent avoir été déjà mis en œuvre sur place dans le cadre de gestes de secourisme avant l'arrivée des équipes médicalisées (SAMU, pompiers) auxquelles on fera immédiatement appel :

- libération des voies aériennes avec luxation du maxillaire inférieur ; mise en position latérale de sécurité (en dehors d'un contexte traumatique), extraction d'une atmosphère toxique, manœuvre de Heimlich en cas d'inhalation d'un corps étranger (fig 2) ;
- compression d'une hémorragie extériorisée, immobilisation d'un polytraumatisé dans l'attente des secours.

En cas d'inefficacité cardiocirculatoire, on pratique un massage cardiaque externe avec assistance ventilatoire (des dispositifs permettant l'assistance par bouche-à-bouche sans risque infectieux pour le sauveteur sont actuellement disponibles avec séparation des circuits insufflatoire et expiratoire).
L'idéal, dans une telle situation critique, est de pouvoir bénéficier rapidement de l'appui d'un aide, ou mieux, d'une équipe entraînée pour mettre en place simultanément :



1 Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA).

hémodynamiques et lésionnels (réalisant le tableau de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ou SDRA), les pneumopathies interstitielles chroniques (fibroses) en poussée asphyxique et l'embolie pulmonaire.

IRA dites hypercapniques

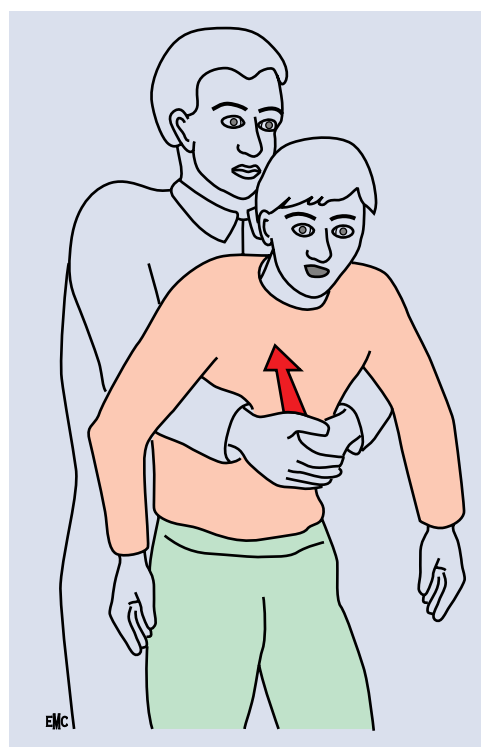
Elles comportent une hypoxémie associée à une hypercapnie avec acidose ventilatoire décompensée. Le mécanisme principalement en cause ici est l'hypoventilation alvéolaire secondaire à une atteinte du soufflet thoracique dont l'origine peut intéresser n'importe quel niveau de la chaîne respiratoire s'étendant entre les centres de commande et l'effecteur musculaire (IRC restrictive pure secondaire à une atteinte du soufflet thoracique avec ou sans obésité associée, atteintes neuromusculaires, SLA, coma toxique).

Cette atteinte est responsable d'un état de fatigue aiguë des muscles respiratoires et notamment du diaphragme, qui deviennent incapables de générer les niveaux de pression nécessaires au renouvellement de l'air intra-alvéolaire.

IRA de type mixte

Elles regroupent les atteintes simultanées de l'échangeur et du soufflet thoracique, comme les IRC obstructives, les séquelles mutilantes de tuberculose, les traumatismes thoraciques qui peuvent présenter aussi un profil gazométrique hypoxique et hypercapnique.

Outre son intérêt dans la démarche étiologique, l'approche physiopathologique de l'IRA permet de moduler la prise en charge thérapeutique, dont les deux objectifs principaux sont :



2 Manœuvre de Heimlich.

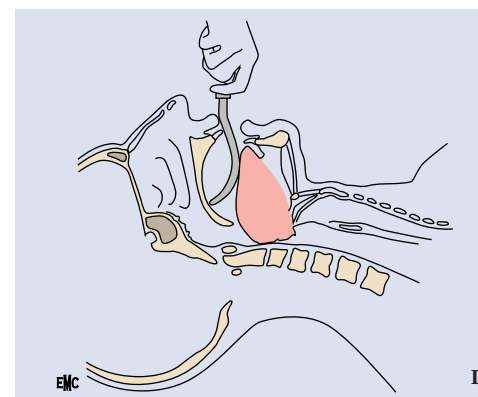
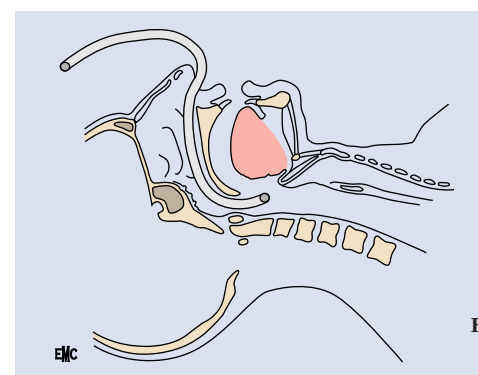
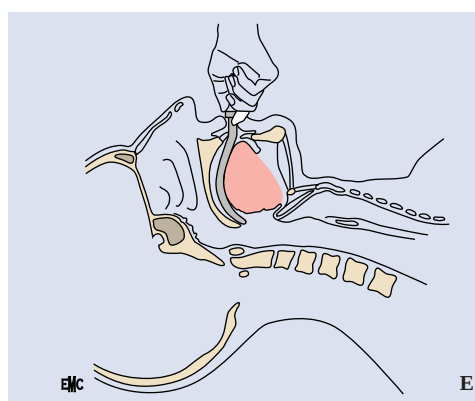
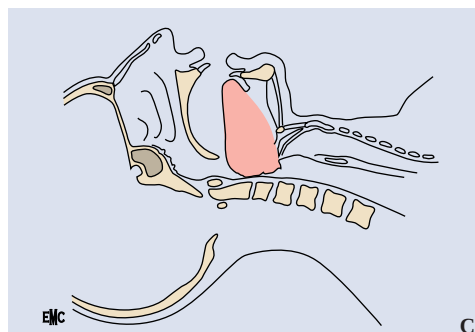
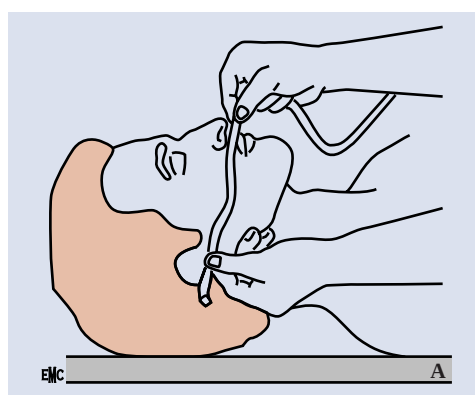
- une ventilation au masque, puis une ventilation endotrachéale en O₂ pur afin de réoxygéner à tout prix le patient ;
- un accès veineux de bonne qualité permettant la perfusion de solutés macromoléculaires et une alcalinisation, conjointement à l'administration de médicaments inotropes ;
- le transfert médicalisé vers une unité de réanimation : il pourra être nécessaire de pratiquer sur place, sous contrôle ECG ou cardioscopique, une réanimation cardiaque avec choc électrique externe, administration d'adrénaline ou au contraire de substances antiarythmiques, ou de drainer un pneumothorax compressif et/ou un hémithorax.

Détresse respiratoire pure

Dans d'autres situations où l'état hémodynamique est moins précaire, le médecin se trouve confronté à une détresse respiratoire pure en apparence.

■ Réoxygénation de l'élément princeps

En attendant l'équipe médicalisée, il est impératif d'assister le patient au masque Ambu®, idéalement avec une supplémentation en oxygène ; la mise en place d'une canule de Mayo (fig 3) facilite ce type de ventilation, si la simple luxation de la mâchoire n'est pas suffisante ; le problème, sur les lieux de la détresse, est l'indication d'une ventilation endotrachéale d'emblée qui suppose évidemment, outre le matériel nécessaire, la pratique de ce geste (fig 4), souvent difficile à réaliser chez un patient en pleine IRA. Ses indications sont les suivantes : pauses respiratoires et apnée, inefficacité cardiocirculatoire menaçante, cyanose profonde avec obnubilation croissante, état de choc, encombrement

3 Mise en place d'une sonde nasale et pose d'une canule de Mayo ^[3].

A et B. Mise en place de la sonde nasale.

C. Chute de la langue en arrière, obstruant le carrefour pharyngolaryngé.

D et E. Mise en place d'une canule de Mayo.

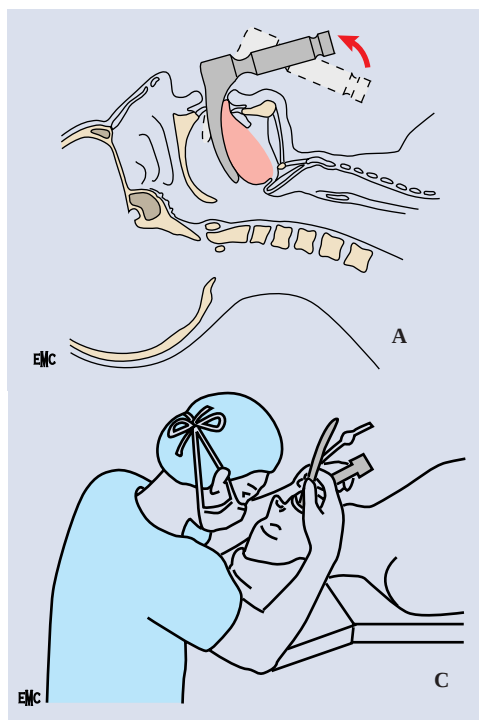
bronchopulmonaire majeur (en rapprocher la noyade) et/ou bronchospasme sévère associé à des signes d'épuisement respiratoire, coma (protection des voies aériennes contre une éventuelle inhalation de vomissements).

L'intubation est réalisée après réoxygénation au masque, et si possible injection intraveineuse de 0,5 mg d'atropine (fig 4). On utilise, chez l'adulte, des sondes 7 ou 8 ; il faut savoir que l'intubation à l'aveugle par voie nasale est souvent possible dans un contexte médical. Après intubation, il est nécessaire dans tous les cas, après réoxygénation, d'aspirer de façon soignée les voies aériennes du patient.

Les réglages du respirateur (de type volumétrique) peuvent utiliser les recommandations suivantes : FIO₂ (fraction inspirée en O₂) : 50 à 100 % ; volume courant insufflé entre 10 et 15 mL/kg ; fréquence respiratoire entre 12 et 18 cycles/min. Les pressions résultantes ne doivent pas excéder 40 cmH₂O.

■ Dans tous les cas, doivent être présents à l'esprit le risque de vomissement lors de l'intubation, la possibilité d'un arrêt cardiaque anoxique (asthme aigu grave [AAG]), l'éventualité d'un corps étranger pharyngolaryngé et/ou trachéal et, en cas de contexte traumatique, la possibilité d'une fracture-luxation du rachis cervical interdisant la déflexion de l'extrémité céphalique lors de l'intubation.

■ En dehors des indications formelles de l'intubation, l'attitude est guidée par l'évolution du patient sous oxygénation dispensée à la lunette à un débit en règle inférieur à 3 L/min ou par masque facial (avec réglage de la FIO₂), ou, dans les formes plus sévères, sous assistance ventilatoire au ballon Ambu® supplémente en O₂. Les autres IRA (œdèmes, pneumopathies graves, AAG, embolie) nécessitent des débits plus importants, souvent supérieurs à 4-5 L/min. L'utilisation des bêtamimétiques en spray (Ventoline™, Bricanyl®) ou par voie injectable doit être tentée en cas de bronchospasme.



- 4 Intubation endotrachéale [3].
- Dégagement de la base de la langue par bascule du laryngoscope.
 - Exposition de l'épiglotte.
 - Introduction de la sonde.
 - Présentation de la sonde face à la glotte.

■ Pose d'un accès veineux

Elle permet l'administration de médicaments à visée étiologique : corticoïdes solubles et bêtamimétiques en cas d'AAG, diurétiques et/ou dérivés nitrés en cas d'œdème cardiogénique, Xylocaïne® en cas d'extrasystolie ventriculaire ; elle permet aussi de faire face à l'éventualité d'un arrêt cardiocirculatoire. L'efficacité de l'adrénaline en rinçure de seringue en cas d'AAG ne doit pas être négligée, pas plus que les bêtamimétiques injectables par voie sous-cutanée comme le Bricanyl®.

■ Mise en condition avant le transfert

Celle-ci est effectuée en collaboration avec l'équipe du transport médicalisé, comportera dans la mesure du possible la collecte des antécédents du patient et la rédaction d'une lettre de liaison où seront consignés les relevés des paramètres vitaux initiaux.

Dans tous les cas, l'ambulance médicalisée ne quitte le site d'intervention qu'avec un patient stabilisé, immobilisé sur matelas-coquille en cas de polytraumatisme, voire drainé (en cas d'hémithorax) ou exsufflé à l'aiguille ou par Pleurocathéter® (en cas de pneumothorax compressif).

L'ensemble de ces diverses interventions thérapeutiques est poursuivi pendant le transfert en milieu spécialisé (fig 5).

● En milieu hospitalier

Le patient est dirigé vers une unité de réanimation. Dès lors, la thérapeutique initiale à dominante symptomatique est poursuivie et/ou adaptée à l'évolution du patient depuis sa prise en charge initiale. Un des éléments principaux demeure

la décision de poursuivre ou d'instaurer la ventilation endotrachéale, fondée sur les mesures de gaz du sang confrontées à l'état clinique du malade.

Ainsi, les deux situations suivantes peuvent se présenter.

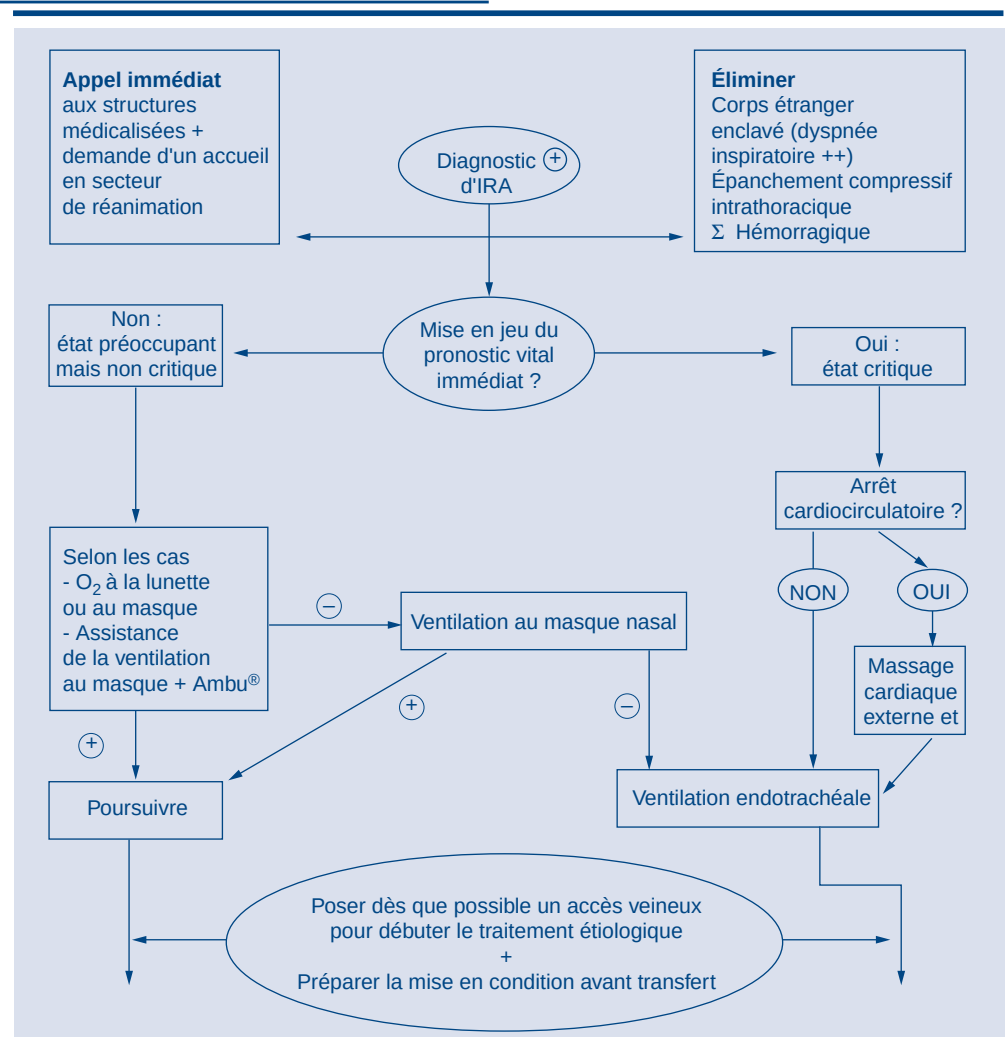
Patient aux poumons antérieurement sains (IRA « hypoxique »)

L'intubation est discutée en cas d'échec de la ventilation spontanée en pression positive continue ou VS-PPC (CPAP des Anglo-Saxons) administrée au masque facial, avec des niveaux de PPC (ou PEEP) de l'ordre de 10-15 cmH₂O, le malade présentant des signes d'épuisement respiratoire avec obnubilation ou agitation. À ce stade, il est souvent nécessaire de régler la FIO₂ du mélange alimentant la VS-PPC à plus de 50 %, en raison d'une dégradation de la PaO₂ < 50 mmHg, éventuellement associée à une acidose métabolique ou mixte. Les réglages de la ventilation endotrachéale utilisent alors un mode de ventilation en pression positive continue ou VPPC.

Le pronostic de ce type d'IRA nécessitant le recours à une ventilation endotrachéale est réservé (risque d'évolution vers le SDRA).

Patient porteur d'une IRC préexistante (IRC « hypercapnique »)

La tendance actuelle est de respecter la tendance hypercapnique et d'éviter autant que possible la



5 Conduite à tenir devant une IRA.

ventilation endotrachéale compte tenu du risque ultérieur de problèmes de sevrage du respirateur.

Les techniques de ventilation non invasive (VNI) par masque facial ou nasal se sont beaucoup développées ces dernières années, avec un taux de succès important chez les IRC en poussée aiguë.

Les meilleures indications demeurent les IRC restrictives. Chez les obèses avec syndrome des apnées du sommeil et IRA, il est possible, sous étroite surveillance, de recourir en première intention à une

VS-PPC par voie nasale, qui permet de lever l'obstacle pharyngolaryngé responsable des apnées obstructives.

En cas d'échec de ces techniques, le recours à la ventilation endotrachéale peut s'avérer nécessaire, le pronostic des premiers épisodes de décompensation paraissant relativement favorable. Ces critères, dans ce type d'IRA, associent une aggravation progressive de l'état de conscience, l'apparition de signes d'intolérance

cardiocirculatoire, et une dégradation de la PaO_2 et de la PaCO_2 couplée à une acidose ventilatoire croissante.

Dans les deux types d'IRA, il peut être nécessaire de réaliser une trachéotomie en cours de réanimation respiratoire, soit pour permettre le sevrage du respirateur, soit en prévision, chez des patients ayant présenté de multiples décompensations antérieures (IRC le plus souvent et/ou en cas d'échec de la VNI) d'une ventilation au long cours à domicile.

Jean-François Muir : Professeur.
Antoine Cuvelier : Praticien hospitalo-universitaire.
Service de pneumologie, hôpital de Boisguillaume, centre hospitalier universitaire de Rouen, 76031 Rouen cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JF Muir et A Cuvelier. Insuffisance respiratoire aiguë.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0850, 1998, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Aubier M, Robert D. Décompensations aiguës des bronchopathies chroniques. Paris : Masson, 1988 ; Vol 1 : 1-146	[4] Muir JF, Delorme N, Girault C, Guidet B, Jebrak G, Lemaire F et al. Insuffisance respiratoire aiguë. In : Aubier M, Fournier M, Pariente R eds. Pneumologie. Paris : Flammarion, 1996 ; Vol 1 : 663-705
[2] Goulon M. Les Urgences. Paris : Maloine, 1984 ; Vol 1 : 1-924	[5] Muir JF, Robert D. Ventilation non invasive. Paris : Masson, 1996 ; Vol 1 : 1-219
[3] Lissac J, Labrousse J, Tenaillon A, Bousser JP. Aspects techniques de la réanimation respiratoire. Baillière, 1977 ; Vol 1 : 1-126	

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGÜE. DÉMARCHES DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

G. JÉBRAK

Les insuffisances respiratoires aiguës, comme toutes les urgences vitales posent simultanément le problème de leur diagnostic étiologique et de leur prise en charge thérapeutique, un traitement symptomatique étant souvent indispensable avant même de déterminer la cause exacte de la défaillance respiratoire. La reconnaissance de l'insuffisance respiratoire aiguë ne pose pas de difficultés dans la très grande majorité des cas, mais le diagnostic étiologique est une étape plus délicate, capitale pour proposer le traitement qui limitera le risque de rechute. Certaines causes sont évidentes (noyade, traumatisme thoracique, hémoptysie massive...), d'autres habituellement faciles à diagnostiquer sur les simples données cliniques (asthme, défaillance cardiaque gauche, obstacle ORL, épanchements pleuraux, décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique connue). Dans les autres cas, la radiographie de thorax est l'examen clé de la conduite diagnostique : sa quasi-normalité oriente vers certaines étiologies (causes neuromusculaires, ORL, asthme, embolie pulmonaire). Dans les autres cas, elle permet de distinguer les causes pariétales (épanchements pleuraux, atteintes diaphragmatiques...), les troubles de ventilation responsables d'atélectasies, les lésions alvéolaires (œdèmes pulmonaires, pneumopathies infectieuses, alvéolite allergique, hémorragies), et les lésions interstitielles (lymphangites, fibroses pulmonaires, pathologies infectieuses, pneumopathie dans le cadre de maladies de système ou toxiques, bronchiolites...). Quand le diagnostic étiologique reste incertain, des causes plus difficiles à déceler doivent être recherchées rapidement : insuffisance cardiaque atypique, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire chronique méconnue... Le traitement symptomatique commence avec l'oxygénothérapie guidée par les résultats des gaz du sang. En cas d'échec, le recours à la ventilation mécanique non invasive si possible, ou par le biais d'un abord trachéal, est nécessaire.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Insuffisance respiratoire aiguë ; Dyspnée ; Urgence respiratoire

INTRODUCTION

La définition de l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) est intuitive : c'est la survenue brutale d'une défaillance du système assurant les échanges gazeux normaux, ce qui se traduit par une baisse soudaine du taux d'oxygène (O_2) dans le sang artériel. Cette définition exclut les hypoxies tissulaires liées à d'autres défaillances telles que celle du transport de l'oxygène (anémie) ou celle de son extraction par les tissus périphériques (choc septique par exemple).

L'IRA est une situation fréquente, urgente, pouvant nécessiter la mise en route de traitements symptomatiques immédiats, avant même qu'un diagnostic précis soit porté. Dès que la situation est stabilisée, une démarche rigoureuse doit permettre de définir l'origine de l'IRA, de découvrir le(s) facteur(s) déclenchant(s) en cas de pathologie chronique, et de débiter un traitement plus ciblé ramenant le patient à son état de base et prévenant les rechutes.

Certains signes orientent vers une possible hypercapnie associée, mais leur spécificité est faible dans ce contexte : hypersudation, céphalées, hypertension artérielle, astérisis...

Les signes extraréspiratoires (angoisse, tachycardie...) témoignent du retentissement général des anomalies de l'hématose.

● Diagnostic plus difficile

Dans de rares cas, quand l'insuffisance respiratoire aiguë est d'origine neurologique, ou qu'elle s'accompagne de troubles de la conscience, le diagnostic peut être plus difficile.

Il faut évoquer une insuffisance respiratoire hypercapnique devant des troubles neurologiques sans étiologie évidente. Ce tableau s'observe essentiellement au cours de poussées aiguës d'insuffisance respiratoire chronique (IRC). Les antécédents permettent d'évoquer le diagnostic, mais quand le patient n'est pas interrogeable, et en l'absence d'anamnèse de l'entourage, le problème peut se poser. Les gaz du sang artériels permettent alors le diagnostic.

ÉTAPE INITIALE DU DIAGNOSTIC POSITIF

Elle est essentiellement clinique.

● Diagnostic simple

Le diagnostic est simple dans l'immense majorité des cas.

Les signes cliniques de détresse respiratoire sont évidents. Ils permettent le diagnostic dès l'inspection : difficulté d'élocution, dyspnée (le plus souvent polypnée), tirage, battement des ailes du nez, cyanose, sueurs...

SECONDE ÉTAPE : DIAGNOSTIC DE GRAVITÉ

Elle est réalisée en même temps que le diagnostic positif.

L'examen clinique fournit les données les plus importantes, mais l'analyse des gaz du sang artériels est indispensable pour avoir un élément de base à la surveillance, orienter vers l'étiologie, et guider les traitements symptomatiques (adaptation du débit d'oxygène).

La mesure de la saturation en oxygène au pouls (SpO_2) donne une idée immédiate de l'importance de l'hypoxémie, mais nécessite un minimum de

matériel. Elle ne renseigne évidemment pas sur la capnie, et peut être faussée en cas de trouble circulatoire. Ainsi, sa mesure - intéressante en urgence - ne dispense pas de l'étude des gaz du sang.

● **Données apportées par l'examen clinique**

Certains symptômes sont particulièrement inquiétants : difficultés d'élocution liées à la dyspnée, troubles neurologiques, agitation, angoisse...

Certains signes justifient le recours immédiat à l'assistance ventilatoire, car ils précèdent de peu l'arrêt respiratoire : incapacité totale de parler, bradypnée et bradycardie menaçantes, voire arrêt cardiorespiratoire, obnubilation ou troubles sévères de la conscience qui aggravent les capacités d'échanges gazeux en y ajoutant une part d'hypoventilation.

La mesure de la SpO₂ permet d'objectiver la gravité de l'IRA, et de guider l'oxygénothérapie sans attendre.

● **Données apportées par l'étude des gaz du sang artériels**

Il est plus facile de les analyser quand le patient n'a pas d'oxygénothérapie, mais la gravité de l'état respiratoire peut imposer de débuter ce traitement avant de réaliser la ponction artérielle. La simple couleur, plus ou moins vive, du sang artériel donne une idée de l'hypoxémie.

Une SaO₂ inférieure à 90 % confirme la gravité de l'IRA et l'indication de l'oxygénothérapie. En dessous, la courbe de dissociation de l'hémoglobine est très pentue, et chaque diminution de la PaO₂ s'accompagne d'une chute de la SaO₂ et de la délivrance de l'oxygène aux tissus périphériques.

L'existence d'une hypercapnie aiguë témoigne de la gravité et de l'étendue des lésions, puisqu'elle correspond à l'impossibilité de l'organisme de se débarrasser d'un gaz dont la diffusion alvéolocapillaire est extrêmement facile habituellement.

L'acidose respiratoire (pH artériel < 7,38), qui est souvent associée, a la même valeur. L'augmentation de la réabsorption des bicarbonates qui va participer au tamponnement de cette acidose n'est efficace qu'après plusieurs jours : l'hyperbasémie dans ce contexte témoigne de l'ancienneté des anomalies des échanges gazeux en faveur d'une IRC, ou d'une alcalose métabolique associée.

TROISIÈME ÉTAPE : PREMIÈRES MESURES THÉRAPEUTIQUES

● **Oxygénothérapie**

Elle peut être débutée immédiatement.
Elle est sans danger sous réserve d'une surveillance constante.
Le débit est adapté à la saturation artérielle et aux gaz du sang. Le but est d'obtenir une SaO₂ ≥ 90 % sans acidose menaçante, c'est-à-dire avec un pH > 7,26 en évitant une augmentation de la PaCO₂ de plus de 10 mmHg vis-à-vis de la valeur de base. L'absence d'hypercapnie chronique autorise l'utilisation d'une fraction inspirée d'oxygène (FiO₂) élevée sans risque.
En cas d'hypercapnie suspecte d'être chronique - d'après le contexte (dyspnée ancienne, notion d'insuffisance respiratoire chronique) ou idéalement sur des données objectives (anciens dossiers) - il faut essayer de ne pas dépasser un débit

d'O₂ de 3 litres par minute. Le risque d'aggravation d'une acidose hypercapnique chez les insuffisants respiratoires chroniques est connu,^[15] et justifie une surveillance gazométrique afin de pouvoir proposer la ventilation assistée en cas d'échec ou de complication de l'oxygénothérapie. Cette précaution ne se justifie plus si une décision de ventilation assistée est déjà prise.

● **Traitements plus « ciblés »**

Dans certaines circonstances, les données de l'examen clinique permettent de débuter sans attendre des traitements plus « ciblés » car le diagnostic étiologique est évident (Fig. 1).

Au cours des traumatismes thoraciques ou neurologiques le bilan lésionnel s'impose, mais l'origine de l'IRA ne pose pas de problème. La radiographie de thorax peut retrouver outre les fractures de côtes ou un volet costal, des lésions parenchymateuses pulmonaires en rapport avec une contusion parfois source d'hémoptysies ou d'images alvéolaires. La recherche d'un épanchement pleural associé (pneumothorax ou hémithorax) est systématique. Le traitement est symptomatique en s'efforçant de contrôler les douleurs qui limitent les capacités de drainage bronchique et favorisent l'encombrement particulièrement préoccupant chez les patients insuffisants respiratoires chroniques. La kinésithérapie doit être prolongée.

Les noyades ne posent pas plus de difficultés diagnostiques. Il est classique de différencier les noyades en eau douce et en eau de mer dont le retentissement biologique est différent. Outre le traitement symptomatique, l'antibiothérapie est indiquée pour prévenir les complications infectieuses dues à l'inhalation.

Les hémoptysies importantes imposent la fibroscopie bronchique en urgence. Elle permet d'aspirer le sang et de désencombrer le patient, parfois de contrôler l'hémorragie par l'instillation locale d'adrénaline, et surtout de repérer l'origine du saignement. Ce repérage géographique est aussi important que les données étiologiques apportées par l'endoscopie. Il va guider l'embolisation lors de l'artériographie bronchique, voire la chirurgie en urgence dans les cas non contrôlés. En attendant un geste local si l'hémoptysie persiste, l'injection intraveineuse de terlipressine, précurseur de la lysine vasopressine utilisée dans les hémorragies digestives de l'hypertension portale (Glypressine® 1 à 2 mg, 4 à 6 fois par jour) a un effet vasoconstricteur artériel, qui peut permettre de contrôler les symptômes. Ce traitement est contre-indiqué en cas de coronaropathie. Il peut entraîner des céphalées, une acrocyanose, des poussées hypertensives. Les causes les plus fréquentes d'hémoptysie sont les cancers bronchiques, les dilatations de bronches, certaines infections (tuberculose, aspergilliose...), plus rarement des malformations vasculaires (maladie de Rendu-Osler...).

● **Traitements spécifiques**

D'autres diagnostics cliniquement simples débouchent sur des traitements spécifiques.
L'asthme est suspecté devant un freinage expiratoire, une dyspnée sifflante et des sibilants diffus à l'auscultation. Ces critères sont d'autant plus évocateurs qu'il existe un contexte d'atopie personnelle ou familiale. Dans ce cas, le recours aux bronchodilatateurs par voie inhalée est justifié d'emblée. Un tel tableau n'est pas totalement spécifique : certains œdèmes aigus du poumon (« asthme cardiaque »), des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) non asthmatiques, exceptionnellement des embolies pulmonaires peuvent « siffler »... Cependant,

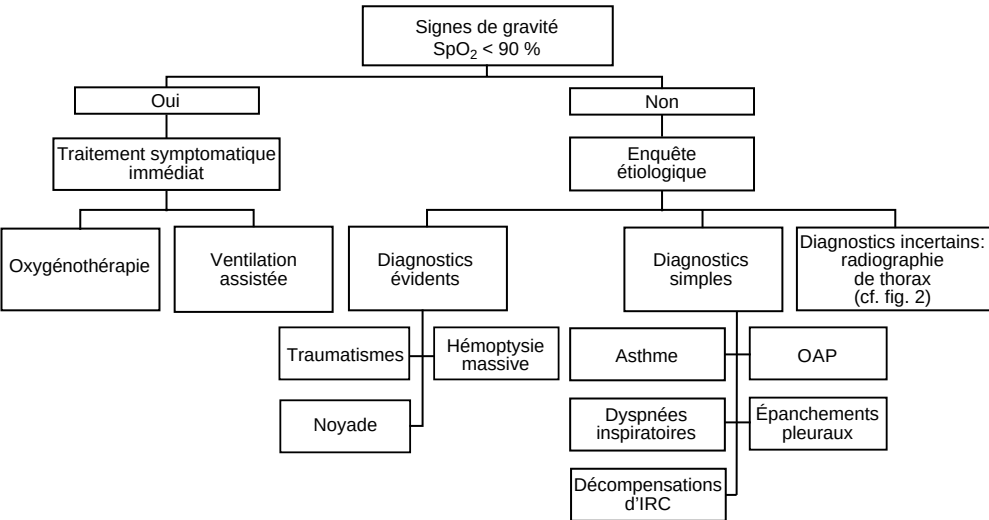


Figure 1 Conduite à tenir devant une insuffisance respiratoire aiguë.
OAP : œdème aigu pulmonaire. IRC : insuffisance respiratoire chronique.

l'innocuité des bronchodilatateurs et leur efficacité rapide justifient leur utilisation large et en font un véritable test thérapeutique. En pratique, le schéma thérapeutique suivant peut être indiqué à titre d'exemple :^[9] aérosols répétés de salbutamol (Ventoline®) ou de terbutaline (Bricanyl®) (5 mg dans 5 ml de sérum physiologique en 15 minutes nébulisés avec $O_2 \geq 6$ l/min), corticothérapie (méthylprednisolone [Solumédrol®] 1 mg/kg en i.v.), antibiothérapie si surinfection en se méfiant d'éventuelles allergies médicamenteuses. En cas d'échec, il faut discuter le recours aux β -sympathomimétiques en perfusion continue, voire à l'adrénaline.

L'insuffisance cardiaque gauche avec œdème pulmonaire aigu est également un diagnostic clinique : antécédent de pathologies cardiovasculaires, orthopnée, notion de dyspnée itérative sans IRC. L'existence d'un souffle cardiaque, de crépitations diffus, d'une hypertension artérielle en l'absence d'hypercapnie, d'un galop ou d'une arythmie, doit faire évoquer une possible participation cardiaque gauche à l'IRA. En l'absence de contre-indication (déshydratation, collapsus...), l'utilisation des diurétiques (par exemple furosémide [Lasilix®] 20 à 40 mg i.v.d.) doit être large. En cas de collapsus, on peut proposer le recours à la dobutamine (Dobutrex®) à la dose de 5 à 20 µg/min et kg à la seringue autopousseuse.

L'existence de signes d'insuffisance cardiaque droite (hépatalgies, œdèmes déclives, turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire) oriente vers plusieurs possibilités diagnostiques :

- si ces signes sont anciens, il faut évoquer le retentissement d'une IRC ;
- s'ils sont d'apparition récente, il faut évoquer une embolie pulmonaire, surtout en cas de facteurs favorisants (immobilisation prolongée, traumatisme des membres inférieurs, anomalies de la coagulation...), une insuffisance cardiaque globale, ou une tamponnade péricardique pouvant s'accompagner d'un pouls paradoxal. Ces diagnostics justifient la mise au repos strict en attendant la confirmation paraclinique comportant la réalisation rapide d'une échocardiographie.

Les obstacles des voies aériennes proximales (larynx, trachée, bronches souches) sont caractérisés par une dyspnée inspiratoire qu'il faut bien distinguer des dyspnées expiratoires bronchospastiques. Cette situation s'observe classiquement chez l'enfant (corps étranger, laryngite aiguë, épiglottite), mais est possible chez l'adulte (granulome ou tumeur trachéale, œdème de Quincke, en plus des étiologies observées chez l'enfant). L'examen de la gorge doit être prudent pour éviter d'aggraver un éventuel laryngospasme.^[3] Le traitement est étiologique, mais une corticothérapie à fortes doses - qui n'agit qu'avec un délai de plusieurs heures - et des nébulisations, voire l'utilisation d'adrénaline, peuvent permettre d'améliorer la dyspnée. Un tel tableau justifie une surveillance en soins intensifs ou en réanimation, sauf amélioration très rapide. L'intubation peut être difficile, voire impossible, y compris sous fibroscopie, imposant une trachéotomie en urgence dans des conditions périlleuses.

Un épanchement pleural, hydrique ou aérien, est évoqué en cas de silence auscultatoire (disparition du murmure vésiculaire). Les cas où le degré d'urgence impose le drainage avant la réalisation de la radiographie de thorax sont rares. Il faut être prudent chez les patients ayant un emphysème ou un asthme, chez qui le murmure vésiculaire est souvent assourdi, et qui peuvent se décompenser à l'occasion d'un pneumothorax. La pose d'un drain intraparenchymateux est particulièrement risquée chez ces patients en détresse respiratoire, car elle peut créer une brèche pleuroparenchymateuse et aggraver l'état respiratoire.

Les décompensations d'IRC sont l'une des causes les plus fréquentes d'IRA. Le diagnostic est simple à évoquer quand l'IRC est connue, mais l'IRA peut être révélatrice. Le risque de décompensation aiguë est d'autant plus important que la défaillance respiratoire chronique est évoluée. Les causes les plus classiques de décompensation sont :

- la surinfection bronchique suspectée devant l'aggravation de la dyspnée avec expectoration plus abondante et plus sale. La gravité de l'IRC (syndrome obstructif, hypoxémie...), l'existence d'une fièvre ou d'une infection ORL sont les autres éléments à prendre en compte pour décider d'une antibiothérapie, le plus souvent choisie empiriquement ;
- l'embolie pulmonaire difficile à diagnostiquer chez ces patients. Elle doit être suspectée devant l'aggravation de signe cardiaque droit, en cas de phlébite, ou d'aggravation de l'hématose sans cause évidente ;
- le pneumothorax, surtout fréquent chez les emphysémateux. Il justifie le drainage pleural en urgence en cas d'IRA, d'autant que les possibilités de réexpansion spontanée de ces poumons pathologiques sont limitées ;
- la prise de sédatifs, voire d'alcool, chez les insuffisants respiratoires chroniques les plus sévères est une cause classique de décompensation aiguë. En attendant l'évacuation du toxique, une ventilation peut être nécessaire ;
- enfin, ces patients ont fréquemment des facteurs de risque cardiovasculaire ou toxique (tabagisme notamment) qui les exposent au cancer

bronchopulmonaire et à une pathologie cardiaque gauche (hypertension artérielle, coronaropathie...), et qui peuvent participer à la dégradation respiratoire.

● Échec des traitements

En cas d'échec de ces traitements, et dans les cas les plus sévères, une assistance ventilatoire doit être débutée.

Ce traitement symptomatique a ses limites et ses complications : la ventilation assistée ne fait que pallier la défaillance de la « pompe » respiratoire, dont elle permet la mise au repos. Elle n'agit que de façon très limitée sur l'échangeur gazeux, et en cas d'hypoxie « réfractaire » les médecins restent très démunis. La ventilation apporte ses risques : traumatisme physique lié à la mise en place d'un corps étranger dans les voies aériennes (avec la ventilation invasive) qui peut se compliquer d'infections nosocomiales, traumatisme psychique lié à la dépendance vitale transitoire, mais parfois prolongée à l'appareil de ventilation mécanique.

Ventilation assistée non invasive (VANI)

Chez les patients conscients, non choqués, si le plateau technique le permet, la ventilation assistée non invasive (VANI) est de plus en plus utilisée.

L'engouement pour la VANI s'explique parce que ses risques sont moindres que ceux de la ventilation invasive. Certains critères sont prédictifs du succès de la méthode : patient jeune, faible score de gravité à l'admission, état neurologique laissant possible la coopération, bonne adaptation du malade à la machine de ventilation, fuites aériennes peu importantes, bon état dentaire, hypercapnie ($PaCO_2$ entre 45 et 92 mmHg) ou acidose modérées (pH entre 7,10 et 7,35) sur les gaz du sang avant ventilation, amélioration rapide (en moins de 2 heures) des échanges gazeux, diminution rapide de la tachycardie ou de la polypnée.^[13]

En pratique, le choix du type de masque (nasal ou facial), du mode de ventilation (pression ou volume contrôlé), et de la machine sont largement dépendants des possibilités et des préférences de chaque centre. Il n'y a pas de données fiables actuellement pour imposer un mode ventilatoire « universel », les principaux objectifs étant d'aboutir à une bonne tolérance clinique et à une amélioration de l'hématose. Ces objectifs peuvent passer par l'essai de masques et de paramètres ventilatoires différents.

Autres cas

Dans les autres cas ou si la VANI est insuffisante, la ventilation invasive est indiquée.

La mise en route d'une ventilation invasive nécessite un minimum de matériel : laryngoscope, pince de Magyl, sondes d'intubation de diamètres adaptés (chez l'adulte un diamètre interne $\geq 7,5$ mm est souhaitable, chez l'enfant on peut se référer au diamètre de son annulaire pour le choix), seringue pour gonfler le ballonnet de la sonde, cordonnet de fixation au visage, matériel d'aspiration des sécrétions endobuccale et endotrachéale, et bien sûr système de ventilation mécanique, à commencer par un ballon type Ambu®.

Sauf coma préalable, une anesthésie locale ou une sédation générale (Hypnovel® 5 mg IVDL) sont nécessaires. La curarisation facilite l'intubation, mais supprime toute ventilation spontanée.

La voie d'intubation n'est pas univoque : la voie nasotrachéale est plus traumatisante au plan ORL mais permet une meilleure contention de la sonde et facilite les soins de bouche. Beaucoup préfèrent la voie orale, obligatoire en cas d'agénésie des cornets, de polypes sinusiens, ou de brèche de la base du crâne. Elle expose à moins de complications ORL (sinusite, épistaxis qui gêne l'exposition des cordes vocales, fractures des cornets...). En pratique, la meilleure technique en urgence est celle qui est la mieux maîtrisée par le médecin qui réalise l'intubation...

Le contrôle de l'intubation commence par l'auscultation qui doit retrouver une ventilation des deux poumons, l'aspiration endobronchique qui ne doit pas ramener de liquide gastrique, la surveillance des pressions d'insufflation, et la radiographie de thorax qui vérifie la bonne position de la sonde. En urgence, en cas de doute sur la position de la sonde et si le patient s'aggrave après intubation, il est préférable de reprendre la ventilation au masque avec le ballon manuel et une oxygénothérapie pour rétablir la situation avant de refaire une tentative d'intubation.

La ventilation en mode contrôlée par le volume est la plus fréquemment employée. Les paramètres classiques associent un volume courant de l'ordre de 10 ml/kg de poids et une fréquence ventilatoire de 12 à 20 cycles par minute. Actuellement, ces chiffres sont revus à la baisse afin de diminuer le barotraumatisme et le volotraumatisme, sources de complications

Tableau 1. – Orientations étiologiques des insuffisances respiratoires aiguës en fonction des signes fonctionnels

Signe fonctionnel associé à la dyspnée aiguë	Diagnostic principal à évoquer	Éléments d’aide au diagnostic	Diagnostics alternatifs
Orthopnée	OAP	Antécédent cardiovasculaire, galop gauche, radiographie de thorax, ECG, évolution sous traitement déplétif	BPCO, compression des voies aériennes proximales
Sifflement expiratoire	Asthme	Antécédent atopique, évolution sous bronchodilatateurs	BPCO, compression des voies aériennes distales
Sifflement inspiratoire	Obstruction laryngée	Examen ORL prudent (+++), endoscopie	Compression des voies aériennes proximales
Douleur thoracique médiane	Cardiopathie ischémique	ECG	Péricardite
Douleur thoracique latérale	Embolie pulmonaire	Contexte clinique, signe d’insuffisance cardiaque droite ou de phlébite	Pneumothorax, pleurésie, pneumopathie infectieuse, paralysie phrénique
Œdèmes des membres inférieurs	BPCO décompensée	Antécédent respiratoire, radiographie de thorax	Tamponnade, insuffisance cardiaque globale, maladie thromboembolique
Troubles de conscience	Inhalation	Contexte clinique	Causes neurologiques, toxiques, métaboliques, conséquence de l’IRA
Fièvre	Pneumopathie infectieuse	Auscultation, radiographie de thorax	Choc septique, tumeur, maladie thromboembolique
Hémoptysie	Tumeur endobronchique	Contexte clinique, altération de l’état général, radiographie de thorax, endoscopie	Tuberculose, bronchiectasie...

OAP : œdème aigu pulmonaire ; ECG : électrocardiogramme ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

Tableau 2. – Orientations étiologiques des insuffisances respiratoires aiguës en fonction des signes physiques

Signe d’examen associé à la dyspnée aiguë	Diagnostic principal à évoquer	Éléments d’aide au diagnostic	Diagnostics alternatifs
Crépitations unilatérales	Pneumopathie infectieuse	Radiographie de thorax	Fibrose pulmonaire, alvéolite allergique extrinsèque
Crépitations bilatérales	OAP	Antécédent cardiovasculaire, galop gauche, radiographie de thorax, ECG, évolution sous traitement déplétif	
Silence auscultatoire unilatéral	Pneumothorax unilatéral	Antécédent respiratoire, radiographie de thorax	Pleurésie, atelectasie complète d’un poumon
Silence auscultatoire bilatéral	Pneumothorax bilatéral	Antécédent respiratoire, radiographie de thorax	Emphysème, asthme
Râles sibilants	Asthme	Antécédent atopique, évolution sous bronchodilatateurs	BPCO, cardiopathie gauche
Râles bronchiques	BPCO décompensée	Antécédent respiratoire, radiographie de thorax	Encombrement endobronchique
Œdèmes des membres inférieurs	BPCO décompensée	Antécédent respiratoire, radiographie de thorax	Insuffisance cardiaque globale, tamponnade, embolie pulmonaire
Œdème unilatéral d’un membre inférieur	Maladie thromboembolique	Contexte, signe d’insuffisance cardiaque droite et de phlébite	

OAP : œdème aigu pulmonaire ; ECG : électrocardiogramme ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

(pneumothorax, collapsus par diminution du retour veineux) et de lésions histologiques de la barrière alvéolocapillaire.^[4] Ainsi, on a démontré une diminution de la mortalité au cours de la ventilation des patients ayant un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) en limitant le volume courant à 6 ml/kg.^[1] Ces paramètres sont recommandés depuis longtemps pour la ventilation des patients ayant un asthme aigu grave. Ils s’accompagnent souvent d’une hypercapnie qui est moins délétère que le barotraumatisme.

Dans tous les cas

L’intubation n’est jamais une urgence si l’on maintient une bonne ventilation à l’aide d’un masque, en attendant l’intervention d’un médecin plus expérimenté. La surveillance respiratoire et hémodynamique continue est systématique. Ceci est particulièrement important lors de la VANI, car à tout moment l’état du patient peut s’aggraver, justifiant le recours à la ventilation invasive.

Le collapsus de reventilation est une complication fréquente, surtout chez les patients ayant une hypercapnie chronique, d’autant que la sédation peut aggraver l’hypotension. Ce collapsus répond le plus souvent à un remplissage par des macromolécules.

Les gaz du sang de contrôle doivent être prélevés chez un patient calme, adapté à la ventilation assistée. Cet examen va permettre d’adapter la FIO₂ (le but étant d’obtenir une PaO₂ ≥ 60 T et/ou une SaO₂ ≥ 90 %), et surtout les paramètres ventilatoires en acceptant éventuellement un certain degré d’hypercapnie si les pressions d’insufflation sont trop élevées (pression de plateau > 30 cm d’eau). Chez un patient non hypovolémique l’adjonction d’une pression expiratoire

positive (PEP) est parfois nécessaire pour réduire la FIO₂ rendue responsable d’une toxicité pulmonaire quand elle est laissée de façon prolongée au-delà de 60 %. En cas d’hypoxémie réfractaire, l’inhalation de monoxyde d’azote (NO) peut aider à passer un cap difficile.

QUATRIÈME ÉTAPE

C’est celle du diagnostic étiologique s’il reste incertain, et de la mise en route du traitement spécifique.

Données cliniques

Elles restent au premier plan (Tableaux 1, 2). L’interrogatoire recherche une pathologie sous-jacente qui a pu se décompenser. Si le patient ne peut pas s’exprimer, c’est l’interrogatoire de l’entourage qui peut apporter les renseignements nécessaires : famille, proches, transporteurs, voire médecin traitant à contacter pour disposer des données historiques.

- L’anamnèse recherche :
- les antécédents, en particulier une éventuelle insuffisance respiratoire ou cardiaque antérieure, la notion d’atopie, ou de détresse respiratoire antérieure ;
 - les traitements pris ;
 - le mode d’installation et les éléments accompagnant l’épisode actuel.

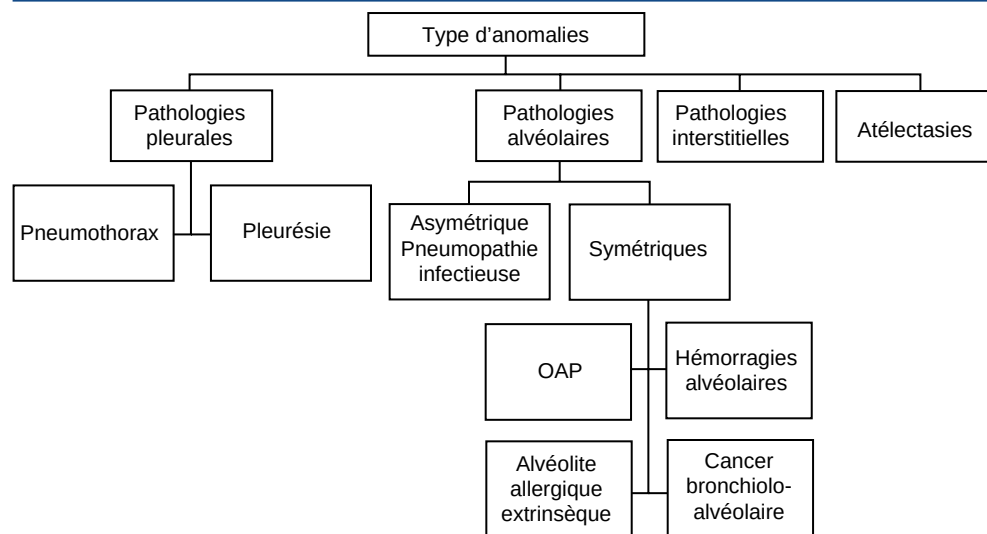


Figure 2 Conduite à tenir devant une radiographie de thorax anormale.

OAP : œdème aigu pulmonaire

L'examen physique a une grande valeur d'orientation.

Au plan pulmonaire, la mesure de la fréquence respiratoire est un élément de surveillance et de pronostic indispensable dans certaines pathologies.^[5] L'inspection recherche la cyanose, un hippocratisme digital, une asymétrie des mouvements respiratoires, une respiration paradoxale qui orientent vers une pathologie d'un seul poumon (pneumothorax, paralysie phrénique, obstruction bronchique proximale). L'auscultation reste l'élément clé de l'examen clinique. Elle recherche une asymétrie ou une diminution du murmure vésiculaire. La présence de râles crépitants est en faveur de lésions alvéolaires. Bilatéraux, ils se rencontrent dans les œdèmes pulmonaires, les pneumopathies bilatérales, et dans les dilatations des bronches. Unilatéraux, ils sont en faveur d'un foyer localisé. La percussion est souvent d'un apport faible. Elle permet, en attendant d'obtenir la radiographie de thorax de distinguer la nature d'un épanchement pleural : liquidien mat ou aérien tympanique.

Au plan cardiovasculaire, la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque sont systématiques. L'examen physique recherche des signes de choc (marbrures, vasoconstriction, refroidissement des extrémités) d'insuffisance cardiaque gauche (crépitants, galop gauche...) ou droite (œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire...), des signes de phlébite.

Au plan ORL, l'examen de la gorge recherche un obstacle sur les voies aériennes supérieures, une infection pouvant décompenser un état respiratoire précaire, et permet de retirer un éventuel dentier si l'on décide d'intuber le patient...

● Examens complémentaires

Certains sont systématiques.

Gaz du sang artériels

Ils ont un rôle dans le diagnostic étiologique.

Ils vont permettre de mieux cerner le mécanisme physiopathologique de l'IRA. Leur analyse doit tenir compte des conditions de prélèvements : avec ou sans O₂, âge et température du patient...

Des gaz du sang normaux, associés à une radiographie de thorax normale évoquent :

- soit une IRA dont l'origine est indépendante du système respiratoire : anémie sévère, acidose métabolique avec polypnée réflexe... ;
- soit une dyspnée psychogène, qui reste un diagnostic d'exclusion.

Le plus souvent les gaz du sang retrouvent un shunt ou un effet shunt peu spécifique associant hypoxémie et hypocapnie, cette dernière étant liée à l'hyperventilation secondaire à l'hypoxémie. Ces anomalies objectivent l'insuffisance respiratoire et sa gravité, et servent de base pour la surveillance.

Dans quelques cas, le tableau est celui d'une hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie et hypoxémie. Une telle association est classique dans les insuffisances respiratoires d'origine centrale (troubles de conscience quelle qu'en soit la cause) ou restrictive. L'existence d'une élévation importante du taux des bicarbonates est en faveur d'une pathologie respiratoire chronique, en l'absence d'alcalose métabolique.

Radiographie de thorax

Elle demeure l'examen complémentaire étiologique clé (Fig. 2).

Bien souvent sa technique de réalisation est imparfaite, puisque la coopération du patient et le degré d'urgence ne permettent pas d'obtenir des clichés de bonne qualité. Il faut savoir se contenter d'une radiographie de thorax de face couchée, dont l'inspiration est incomplète.

■ Insuffisances respiratoires aiguës à radiographie de thorax (quasi) normale

Les étiologies de ces IRA sont peu nombreuses. Il existe souvent des anomalies minimales peu visibles sur des clichés réalisés en urgence (distension thoracique, atélectasies minimales...).

Insuffisances respiratoires aiguës d'origine neuromusculaire. Le diagnostic est évoqué sur le contexte (traumatisme, polyradiculonévrite...) et un tableau clinique associant souvent un déficit moteur périphérique aux lésions respiratoires. Il est confirmé par la présence sur les gaz du sang d'un tableau d'hypoventilation alvéolaire, associant une hypercapnie proportionnelle à l'hypoxémie : ainsi, la somme de PaO₂ et de PaCO₂ reste constante, c'est-à-dire supérieure à 110 ou 120 mmHg quand les gaz du sang artériels sont prélevés chez un patient respirant de l'air sans adjonction d'oxygène.

Les étiologies de ces insuffisances respiratoires sont variées : atteinte du tronc cérébral traumatique, vasculaire, dégénérative (maladie de Charcot) ou infectieuse (poliomyélite), paralysie phrénique quelle qu'en soit la cause (poliomyélite, syndrome de Guillain et Barré, myopathies...), etc...

Le traitement de telles insuffisances respiratoires est symptomatique : il consiste à remplacer le « moteur » respiratoire défaillant par la ventilation assistée. Pour des raisons de confort et pour limiter le risque de fausses routes, le recours à l'intubation puis - en cas de défaillance respiratoire prolongée - à la trachéotomie est souvent nécessaire.

Le principal problème est d'ordre éthique dans les situations où l'état neurologique entraîne une perte d'autonomie, voire une dépendance respiratoire totale sans possibilité de traitement étiologique.

Insuffisances respiratoires aiguës d'origine ORL. Elles sont d'installation brutale et classiquement caractérisées par une dyspnée inspiratoire avec cornage. Elles apparaissent quand le diamètre de la filière ORL est diminué de plus de 75 % de sa valeur. Le contexte est l'un des éléments d'orientation les plus importants. Les causes de ces IRA sont :

- des atteintes inflammatoires (épiglottite, laryngite souvent virale), plus fréquentes chez l'enfant. Rarement une paralysie bilatérale des cordes vocales ;
- des accidents à type d'inhalation de corps étrangers. Le traitement immédiat se fait en deux temps : s'assurer de l'absence d'obstacle buccal, puis recourir à la manœuvre de Heimlich, qui consiste à comprimer par voie sous-xyphoïdienne, avec le poing, le diaphragme vers le haut pour chasser une partie des gaz alvéolaires et déboucher les voies aériennes proximales ;
- des tumeurs. Le contexte d'altération de l'état général chez un patient alcool-tabagique, ayant une dysphonie et/ou une dysphagie d'évolution progressive, l'empatement de la région cervicale et la présence d'adénopathies suspectes sont en faveur de ce diagnostic ;
- des granulomes, notamment après intubation, favorisés par l'ischémie liée au gonflement du ballonnet de la sonde ;
- des phénomènes allergiques (œdème de Quincke), avec gonflement cervical chez des patients atopiques.

Les corticoïdes sont nécessaires pour limiter l'œdème fréquemment associé à ces pathologies. Souvent l'intubation, voire la trachéotomie, s'impose en urgence malgré les difficultés à trouver une filière pharyngolaryngée de diamètre suffisant. En cas d'obstacle tumoral ou de corps étranger inhalé, une désobstruction instrumentale (bronchoscopie, éventuellement laser...) peut être nécessaire en urgence.

Insuffisances respiratoires aiguës d'origine pulmonaire. *Embolie pulmonaire* : contrairement à l'idée classique, la radiographie de thorax est anormale dans plus de trois quarts des cas au cours de l'embolie pulmonaire.^[10] Elle a une valeur diagnostique importante quand elle est associée à des données cliniques évocatrices (dyspnée brutale, douleur pleurale, malaise). Par ordre décroissant de fréquence, les signes radiographiques observés dans l'embolie pulmonaire sont une cardiomégalie, une pleurésie de faible abondance, l'ascension d'une coupole diaphragmatique, l'amputation d'une artère pulmonaire au hile, des atélectasies.^[7]

Le diagnostic d'embolie pulmonaire est considéré comme cliniquement difficile. En fait, s'il est clair qu'aucun symptôme isolé n'est pathognomonique, l'association des signes cliniques ci-dessus avec certains signes radiologiques (diminution de la trame vasculaire, amputation de l'artère pulmonaire au hile, infarctus du poumon) et électrocardiographiques (surcharge ventriculaire droite) est hautement évocatrice.^[10]

Les explorations paracliniques de confirmation et de surveillance sont indispensables : un dosage des D-dimères normal élimine pratiquement le diagnostic quand la probabilité clinique est faible.^[6] L'électrocardiogramme (ECG) est intéressant quand il peut être comparé à un tracé de référence (cœur pulmonaire aigu) et pour éliminer une autre pathologie. La scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion n'est diagnostique que dans un quart des cas, en regroupant les cas de haute probabilité et ceux où sa normalité permet de récuser le diagnostic. Cependant, la coexistence d'une probabilité clinique forte et d'un defect scintigraphique systématisé est suffisante au diagnostic.^[11] L'angiotomodensitométrie (TDM) est de plus en plus employée, peu traumatisante, de plus en plus disponible, et de bonne spécificité. Sa sensibilité devrait s'accroître avec les nouveaux appareils plus performants, mais actuellement la négativité de cet examen ne permet pas de récuser formellement le diagnostic.^[12] Son interprétation est parfois difficile. L'angiographie pulmonaire conventionnelle reste la méthode de référence, quoique moins souvent employée car nécessitant un matériel important et un radiologue entraîné à son interprétation. Cette référence n'a d'ailleurs pas une sensibilité absolue. Elle doit être réalisée précocement, dans les 24 à 48 heures qui suivent la symptomatologie. L'échocardiographie a une place croissante : certains aspects sont évocateurs d'embolie pulmonaire,^[8] et l'existence d'une hypokinésie du ventricule droit est un élément de mauvais pronostic.^[7] La mise en évidence d'une phlébite est un argument diagnostique de poids.

Le traitement de l'embolie pulmonaire repose sur la mise sous anticoagulant efficace, initialement par voie injectable, avec relais précoce par les antivitamines K. Bien qu'il existe une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'embolie pulmonaire par certaines héparines de bas poids moléculaires, les cas les plus sévères relèvent de l'héparine non fractionnée, voire d'un traitement fibrinolytique en cas de retentissement hémodynamique.

Asthme aigu grave. Le diagnostic ne pose habituellement pas de problème particulier (cf. supra).

Les traitements sont symptomatiques (cf. supra) et étiologiques en repérant l'origine de la décompensation. La ventilation assistée est rarement nécessaire, mais difficile compte tenu des résistances importantes qui règnent dans les voies aériennes. Elle nécessite une bonne sédation du patient et l'utilisation de petits volumes courants en acceptant une hypercapnie parfois importante afin de limiter les baro- et volotraumatismes. L'utilisation de l'héliox (mélange d'oxygène et d'hélium) semble intéressante, mais nécessite un équipement rarement disponible.

● Insuffisances respiratoires aiguës à radiographie de thorax anormale

Pathologies pleurales

■ Pneumothorax suffocant

Les pneumothorax responsables de détresses respiratoires sont ceux qui surviennent sur poumons pathologiques (décompensations d'IRC), qui sont bilatéraux, ou compressifs (à soupape, ou sous ventilation assistée favorisés par le barotraumatisme).

Ils signent une fragilité pleuroparenchymateuse qui peut s'observer dans de nombreuses pathologies respiratoires (emphysème, séquelles tuberculeuses...).

Le plus souvent, un pneumothorax chez un patient sans facteur de risque pulmonaire est en rapport avec de minimes lésions emphysemateuses périphériques.

■ Pleurésies

Leur apparition est souvent progressive et elles n'entraînent de détresse respiratoire qu'après une certaine durée évolutive. L'hémithorax est une exception, qu'il soit d'origine traumatique ou lié à une rupture d'un vaisseau pleural (sur bride par exemple). Le retentissement est d'autant plus important que l'anémie s'ajoute à l'épanchement, et qu'il existe une compression des structures médiastinales.

L'aspect macroscopique du liquide est le premier guide dans la recherche étiologique : les pleurésies à liquide clair sont transsudatives (origines cardiaque, hépatique, ou néphrotique le plus souvent) ou exsudatives (protides pleuraux > 30 g/l), une pleurésie blanchâtre évoque une origine chyleuse ou purulente, un liquide hémorragique une étiologie traumatique ou tumorale...

■ Traitement

Quel que soit le type d'épanchement pleural responsable de l'IRA, le traitement symptomatique urgent est son évacuation qui entraîne une amélioration immédiate et donne le temps de réaliser le bilan étiologique.

La simple ponction permet déjà d'égaliser les pressions pleurale et atmosphérique et de corriger partiellement un pneumothorax sous tension. Mais habituellement un drain est mis en place et laissé quelques jours.

Paralysies phréniques

Le diagnostic est simple en cas de respiration paradoxale chez des patients ayant eu un traumatisme cervical ou médiastinal, et quand une pathologie neurologique responsable est connue (maladie de Charcot, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de Guillain et Barré, poliomyélite...). Il est beaucoup plus difficile dans les formes unilatérales ou incomplètes, et quand le contexte est atypique. En cas de paralysie phrénique *a frigore*, le tableau est particulièrement trompeur avec celui d'une embolie pulmonaire : dyspnée parfois brutale, douleur basithoracique unilatérale, hypoxémie, ascension d'une hémicoupole diaphragmatique... La radiographie en inspiration et expiration, et d'éventuelles explorations diaphragmatiques rarement disponibles en urgences (électromyogramme diaphragmatique, test de stimulation...) confirment le diagnostic.

L'évolution spontanée est souvent favorable, mais pose d'importants problèmes éthiques en cas de pathologie neurologique dégénérative (mise en place d'une ventilation définitive chez des patients dont l'autonomie va devenir de plus en plus limitée).

Lésions alvéolaires

■ Bilatérales

Les étiologies des syndromes alvéolaires dépendent du type de matériel qui envahit les alvéoles : plasma, pus, sang, corps étrangers, tumeur, matériel inflammatoire...

Œdème aigu pulmonaire (OAP). Il peut être cardiogénique ou non cardiogénique.

Pour l'*œdème cardiogénique*, le tableau caractéristique est typique : chez un patient ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, c'est la survenue d'une dyspnée à type d'orthopnée, sans fièvre, avec présence de crépitations diffus prédominant aux bases à l'auscultation.

Outre l'aspect de surcharge alvéolaire, la radiographie de thorax retrouve le plus souvent une cardiomégalie avec hypertrophie hilairale en rapport avec une hypertension artérielle pulmonaire postcapillaire. En cas de doute, l'échographie cardiaque est le premier examen diagnostique, mais elle est parfois difficile à interpréter chez un patient très tachycarde.

En urgence, le traitement repose sur les diurétiques en évitant l'hypovolémie (cf. supra). Dans les cas les plus graves la coexistence d'un bas débit cardiaque nécessite le recours aux drogues inotropes positives en milieu de soins intensifs ou de réanimation.

La définition de l'*œdème non cardiogénique* (*syndrome de détresse respiratoire aigu*) a été revue en 1994 :^[2] c'est une IRA caractérisée par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur ou égal à 200, s'accompagnant d'infiltrat bilatéral sur la radiographie de thorax, avec une pression capillaire inférieure ou égale à 18 mmHg (afin d'éliminer un œdème cardiogénique).

Ce tableau correspond à de nombreuses étiologies : infections, inhalations, embolies graisseuses, pancréatite, traumatismes, toxiques...

Le traitement symptomatique repose sur la ventilation assistée en limitant le barotraumatisme (hypercapnie permissive) mais des traitements médicaux sont en cours d'évaluation (monoxyde d'azote, surfactant...). La mortalité est de l'ordre de 33 % toutes causes confondues.^[14]

Hémorragies alvéolaires. Il s'agit d'un diagnostic difficile quand l'hémoptysie n'est pas extériorisée, en l'absence de contexte évocateur (troubles sévères de la coagulation, hémopathies, traumatismes...). Il faut l'évoquer en cas de déglobulisation concomitante.

La certitude nécessite de compter les macrophages ayant phagocyté des hématies par le score de Golde sur le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA). Il est positif au-delà de 100.

Outre ces étiologies évidentes, les hémorragies alvéolaires s'observent au cours de certaines connectivites, de la maladie de Wegener, de l'hémosidérose, du syndrome de Goodpasture, et lors de la prise de certains médicaments.

Le traitement symptomatique comprend la correction des éventuelles anomalies de l'hémostase, en attendant - dans les cas de maladies générales - que le traitement soit efficace (corticostéroïdes, voire immunodépresseurs).

Alvéolite allergique extrinsèque. Le diagnostic est facile quand les circonstances sont typiques. Dans d'autres cas, il faut l'évoquer chez des patients ayant un tableau d'IRA brutale souvent proche de celui de l'OAP, mais sans cardiopathie. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une lymphocytose sur le LBA et de précipitines sériques.

Le traitement fait appel à la corticothérapie. Une enquête étiologique est nécessaire pour prévenir les récides.

Carcinome bronchioalvéolaire. Il entraîne une détresse respiratoire progressive dans un contexte d'altération de l'état général, mais la dyspnée peut précéder les autres signes. Le diagnostic repose sur l'asymétrie des lésions alvéolaires et la présence sur les prélèvements endobronchiques de cellules tumorales.

Le pronostic est sombre. Une corticothérapie à fortes doses permet parfois une amélioration transitoire.

■ Unilatérales - Foyers infectieux

Les pneumopathies infectieuses sont en général faciles à diagnostiquer : elles associent un tableau septique (fièvre, frisson, malaise général) à des symptômes respiratoires peu spécifiques (toux parfois productive classiquement d'une expectoration colorée, dyspnée, douleur thoracique unilatérale). Typiquement, la radio de thorax montre une alvéolite unilatérale, mais dans les cas plus sévères la pneumopathie peut être bilatérale. Elle est alors souvent asymétrique.

La confirmation microbiologique est nécessaire en cas de doute diagnostique ou quand la variété des germes en cause est telle qu'un choix probabiliste du traitement anti-infectieux est trop aléatoire. La rentabilité des hémocultures est d'autant plus importante que l'infection est sévère ou liée à un pathogène virulent. Les prélèvements locaux non protégés sont peu spécifiques et peu sensibles (examen cytotactériologique des crachats [ECBC]). Les prélèvements endobronchiques (fibroscopiques) distaux et protégés sont les plus performants. En pratique, une pneumopathie communautaire chez un patient immunocompétent peut être traitée sans documentation microbiologique, tandis que l'identification du germe responsable est souhaitable au cours des pneumopathies nosocomiales (par crainte d'infection par des bactéries multirésistantes) ou en cas d'immunodépression (possibilité d'infections parasitaire, mycologique, ou par certains virus). Certains critères ont été proposés pour juger de la nécessité d'une hospitalisation.^[5]

Le traitement est adapté aux germes isolés ou suspectés sur le contexte en l'absence d'identification.

Les autres étiologies des IRA avec atteintes alvéolaires bilatérales peuvent être responsables d'images très asymétriques, et doivent être évoquées en l'absence de pathologie infectieuse.

Pathologies interstitielles diffuses

Elles sont extrêmement nombreuses et caractérisées par l'infiltration du tissu interstitiel pulmonaire par des éléments cellulaires ou amorphes dont le type permet un classement histologique. Leur évolution est habituellement lente sur plusieurs mois et la dyspnée est d'installation progressive, mais dans certains cas (évolution rapide, patient ayant négligé ses symptômes) ces pathologies peuvent être révélées par une IRA.

Les étiologies sont multiples :

- les pneumopathies toxiques sont faciles à diagnostiquer sur le contexte ou quand l'interrogatoire - qui doit être particulièrement soigneux - permet de retrouver un produit connu comme potentiellement responsable. C'est le cas de

certaines traitements (chimiothérapie, radiothérapie, amiodarone, etc...). L'arrêt de l'intoxication ne permet pas toujours la guérison car des lésions fibreuses peuvent être définitives ;

- la lymphangite carcinomateuse s'accompagne souvent d'une altération franche de l'état général. Le diagnostic repose sur les biopsies perendoscopiques. Le pronostic dépend de la tumeur primitive mais est dans l'ensemble mauvais ;

- les bronchiolites sont caractérisées par une inflammation diffuse au niveau des petites voies aériennes. Le diagnostic repose sur un aspect miliaire rapidement réversible en quelques jours, et sur la tomodensitométrie thoracique qui retrouve un aspect en « mosaïque » qui s'explique par la répartition hétérogène des lésions. Elles répondent à de nombreuses étiologies : infections virales, inhalations chroniques de fumées ou de poussières, maladies de système, toxicité de certains traitements, granulomatoses... Le traitement symptomatique repose sur la corticothérapie ;

- certaines maladies de système ou auto-immunes peuvent entraîner une pneumopathie interstitielle : sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, lupus érythémateux disséminé, rectocolite hémorragique, etc... L'existence de signes extrarespiratoires permet d'orienter les recherches ;

- les fibroses pulmonaires idiopathiques sont également d'évolution progressive. L'examen physique retrouve des râles crépitants diffus très secs (« velcros »), parfois un hippocratisme digital. Les données des biopsies pulmonaires permettent de les différencier histologiquement, mais dans la majorité des cas, il s'agit de pathologie évoluant en quelques années vers une insuffisance respiratoire chronique restrictive terminale malgré les traitements médicaux (corticoïdes, voire immunodépresseurs). Dans ces cas, le seul traitement est la transplantation pulmonaire.

Atélectasies

Le diagnostic radiologique est simple devant la perte de volume du poumon et sa non-aération. Cependant, des atélectasies distales, difficilement visibles sur certains clichés standards, peuvent être responsables d'effet shunt important.

Les étiologies sont multiples : tassement parenchymateux par des lésions d'emphysème ou une pathologie sous-phrénique remontant le diaphragme, réaction au cours d'une embolie pulmonaire, obstruction bronchique par des sécrétions trop épaisses, un corps étranger ou une tumeur...

Le traitement symptomatique repose sur la kinésithérapie, et en cas d'échec ou dans les formes mal tolérées sur l'endoscopie avec aspiration.

● Nouvelles investigations

Elles sont nécessaires dans les cas où l'origine est difficile à préciser.

Cette situation est plus fréquente chez des patients mal suivis au plan médical, et en cas de pathologie chronique dont l'aggravation progressive a été négligée. L'interrogatoire permet parfois de retrouver rétrospectivement des éléments en faveur d'une IRC ou d'une pathologie cardiaque. Les gaz du sang peuvent montrer des stigmates d'IRC, la radiographie de thorax des séquelles de pathologies anciennes.

En l'absence d'élément d'orientation, la recherche d'une embolie pulmonaire, même sans facteur favorisant, ou d'une défaillance cardiaque (échocardiographie) doit être réalisée. Dans tous les cas, il faut rechercher la cause qui a précipité la survenue de l'IRA.

DERNIÈRE ÉTAPE : LE SUIVI

● Modalité de surveillance

Le suivi doit être adapté à l'étiologie de l'IRA.

Il reste clinique, gazométrique et radiologique, sachant que l'élément prioritaire à prendre en compte est celui de la tolérance clinique du patient. C'est sur ces données que l'on décide de débiter une ventilation si l'état du patient se dégrade, et de l'interrompre même si l'hématose reste perturbée.

● Mise en route du traitement de fond

La plupart des IRA sont à rapporter à une défaillance respiratoire ou cardiaque. La prévention de la récurrence justifie de faire le point « à froid » de la gravité de la pathologie sous-jacente afin de mettre en route un traitement adapté à la gravité. Les principales causes de décompensation de la pathologie de base sont la survenue d'un phénomène intercurrent dont il faut prévenir la récurrence (infection, écart de régime...) ou un traitement de fond inadapté.

CONCLUSION

L'IRA est une situation fréquente qui pose le problème d'une prise en charge symptomatique immédiate et de son diagnostic étiologique. Comme toujours dans les situations d'urgence, les données de l'examen clinique sont les plus

importantes, mais la radiographie de thorax et les gaz du sang sont systématiques dès que la situation permet leur réalisation. C'est à partir de ces données de base que le diagnostic complet sera fait le plus souvent. Parfois d'autres explorations sont nécessaires (ECG, échocardiographie, scintigraphie pulmonaire, fibroscopie bronchique...). Il ne faut en effet pas se contenter de traiter la défaillance respiratoire, mais il est également nécessaire de déterminer le facteur déclenchant dont le traitement est indispensable pour prévenir la récive.

G. Jébrak

Hôpital Beaujon, service de pneumologie et réanimation respiratoire, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92118 Clichy cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : G. Jébrak. Insuffisance respiratoire aiguë. Démarches diagnostique et thérapeutique. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 6-0710, 2004, 8 p

RÉFÉRENCES

[1] Anonymous. The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute injury in the acute respiratory distress syndrome *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308

[2] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824

[3] Burns JE, Hendley JO. Epiglottitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995; 590-592

[4] Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-1164

[5] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-250

[6] Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JZ. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-1011

[7] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M for ICOPER. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389

[8] McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RJ. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469-473

[9] McFadden ER, Elsanadi N, Dixon L, Takacs M, Deal EC, Boyd KK. Protocol therapy for acute asthma: therapeutic benefits and cost saving. *Am J Med* 1995; 99: 651-661

[10] Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-871

[11] PISA-PED. Invasive and non-invasive diagnosis of pulmonary embolism. Preliminary results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis. *Chest* 1995; 107: 33S-38S

[12] Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 129: 227-232

[13] Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-577

[14] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-1349

[15] Weinberger SE, Schwartzstein BM, Weiss JW. Hypercapnia. *N Engl J Med* 1989; 321: 1223-1231

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

E WEITZENBLUM, A CHAOUAT, M FALLER, P SCHINKEWITCH

INTRODUCTION

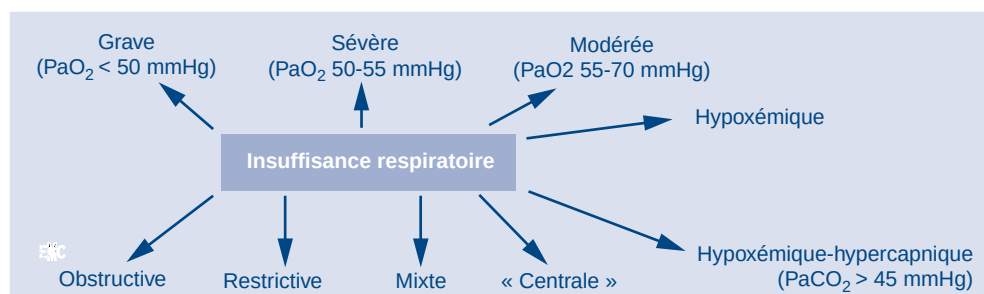
L'insuffisance respiratoire chronique (IRC) est une cause importante de morbidité et de mortalité. On estime qu'en France, 60 000 patients, au moins, souffrent d'IRC grave, et que 15 000 décèdent chaque année. Outre la gravité pronostique de l'IRC, il y a lieu de tenir compte de son coût élevé pour la société (absentéisme, mise précoce à l'invalidité, coût des thérapeutiques au long cours comme l'oxygénothérapie ou la ventilation à domicile). Comme les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) sont de très loin la cause la plus fréquente de l'IRC, et comme elles sont largement favorisées par le tabagisme, on peut dire que l'IRC représente un problème majeur de santé publique.

DÉFINITIONS

L'insuffisance respiratoire est généralement définie par l'existence d'une hypoxémie chronique d'origine respiratoire intrinsèque, c'est-à-dire associée le plus souvent à des perturbations de la fonction respiratoire. L'hypoxémie, quant à elle, est définie par une $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$. L'hypercapnie, ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$), n'est pas obligatoire, mais elle est souvent présente dans les IRC obstructives. Le caractère chronique c'est-à-dire persistant de l'hypoxémie, est un élément important ; il doit être vérifié par des mesures de gaz du sang artériel, pratiquées à un mois d'intervalle, à distance d'un épisode aigu. Les hypoxémies extrinsèques (par exemple les cardiopathies congénitales avec shunt droite-gauche, les hypoxémies liées à l'altitude avec baisse de la pression partielle d'oxygène de l'air inspiré), ne font pas partie du cadre de l'IRC, qui suppose une atteinte de la fonction respiratoire ou, beaucoup plus rarement, un dysfonctionnement des centres respiratoires.

L'IRC sévère est définie par une $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ (nous verrons que c'est le critère généralement retenu pour l'oxygénothérapie à domicile) souvent, mais non obligatoirement associée à une $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$.

Ainsi, la définition de l'insuffisance respiratoire est plutôt biologique (troubles chroniques de l'hématose), mais il importe de souligner qu'il existe presque toujours des signes cliniques, le plus important et le plus fréquent étant la dyspnée, et des stigmates d'atteinte fonctionnelle respiratoire.



1 Classification des insuffisances respiratoires selon la gravité de l'hypoxémie, de l'existence ou non d'une hypercapnie, du type de déficit ventilatoire.

La figure 1 indique que l'on peut classer les insuffisances respiratoires en fonction de leur gravité biologique (sévérité de l'hypoxémie), de l'existence ou non d'une hypercapnie, et, enfin, en fonction du type de déficit ventilatoire (cf infra).

ÉTIOLOGIES

Les causes potentielles d'IRC sont nombreuses, et le tableau I, qui est loin d'être exhaustif, indique les étiologies les plus habituelles. On distingue les IRC obstructives, les IRC restrictives, les IRC mixtes et les IRC avec « atteinte centrale ». Les IRC obstructives sont caractérisées par une chute du VEMS, des débits expiratoires maximaux et du rapport VEMS/capacité vitale (souvent $< 50 \%$, voire $< 35 \%$ dans l'IRC sévère). Elles sont dominées par les BPCO (bronchite chronique obstructive, emphysème et leur association), mais comportent également la mucoviscidose, les bronchiolites, certaines dilatations des bronches, etc. **Les BPCO représentent, à elles seules, 90 % des causes d'IRC.** L'hypoxémie-hypercapnie est généralement précédée par une hypoxémie isolée.

Parmi les affections restrictives, caractérisées par une chute de la capacité pulmonaire totale (et de la capacité vitale), avec conservation d'un rapport VEMS/capacité vitale normal, les causes relativement fréquentes d'IRC sont les fibroses interstitielles diffuses, le plus souvent primitives, et les affections apparentées ; les scolioses et cyphoscolioses. Dans les fibroses, l'hypoxémie est accompagnée d'hypocapnie ou de normocapnie ; dans les scolioses il existe, au contraire, une hypoxémie-hypercapnie.

Sous la rubrique insuffisance respiratoire d'origine « centrale », on regroupe l'hypoventilation alvéolaire « centrale » vraie, qui est très rare chez l'adulte, et qui est liée à une perturbation du fonctionnement des centres respiratoires, alors que l'effecteur thoracopulmonaire est intact ; le syndrome obésité-hypoventilation^[5], anciennement appelé syndrome de Pickwick, qui est relativement fréquent ; et enfin le syndrome d'apnées du

ÉPIDÉMIOLOGIE

On dispose de quelques données épidémiologiques pour les BPCO, qui représentent la cause majeure d'IRC dans les pays développés. On estime qu'il y a, en France, 2 à 3 millions de sujets atteints de bronchite chronique. **Le nombre de patients BPCO (bronchite chronique obstructive et/ou emphysème) est de l'ordre de 500 000.** La prévalence de la BPCO a tendance à augmenter (de 40 % en 12 ans aux États-Unis). Une étude conduite au Royaume-Uni, à Sheffield^[8], a recherché la fréquence, chez les sujets de plus de 45 ans, d'une $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ (IRC sévère), associée à un volume expiratoire maximum par seconde (VEMS), inférieur à 50 % de la valeur prédite. Appliqués à l'Angleterre et au Pays de Galles, les résultats indiquent qu'il y a 60 000 insuffisants respiratoires chroniques obstructifs sévères. Ce chiffre peut être transposé à la France, dont la population est proche de celle du Royaume-Uni. Il faut ajouter les insuffisances respiratoires restrictives, mais leur importance numérique est faible. **En France, environ 15 000 décès par an sont causés par l'IRC.** L'IRC est donc fréquente et les formes évoluées (IRC sévères) sont grevées d'une lourde mortalité.

Les facteurs de risque des BPCO, notamment le tabagisme, sont abordés dans le chapitre « Bronchite chronique et emphysème ».

Tableau I. – Classification étiologique des insuffisances respiratoires chroniques.

Insuffisances respiratoires chroniques obstructives
— bronchite chronique obstructive associée ou non à l'emphysème*
— emphysème*
— asthme chronique avec obstruction bronchique permanente
— bronchiolite oblitérante
— bronchectasies diffuses
— mucoviscidose
Insuffisances respiratoires chroniques restrictives
— d'origine neuromusculaire : séquelles de polio, myopathies, paralysie diaphragmatique bilatérale, etc
— d'origine ostéoarticulaire : scolioses et cyphoscolioses sévères*, cyphoses, séquelles d'interventions chirurgicales mutilantes
— d'origine pulmonaire :
• suite de pneumonectomie
• séquelles graves de tuberculose pulmonaire
• fibrose pulmonaire sarcoïdique
• pneumoconioses
• fibroses pulmonaires interstitielles diffuses primitives*
• autres pneumopathies interstitielles (collagénoses, alvéolites allergiques extrinsèques, etc)
Insuffisances respiratoires chroniques « mixtes » (obstructives et restrictives)
— bronchectasies diffuses
— pneumoconioses : silicose surtout
— séquelles importantes de tuberculose pulmonaire
— sarcoïdoses au stade III
Insuffisances respiratoires de type « central »
— hypoventilation alvéolaire centrale du nourrisson et de l'adulte
— syndrome obésité-hypoventilation (ancienne-ment syndrome de Pickwick)
— syndrome d'apnées du sommeil*

Cette liste n'est pas du tout exhaustive. Les affections marquées d'une astérisque sont des causes fréquentes d'insuffisance respiratoire chronique.

sommeil, envisagé en détail dans un autre chapitre, qui est lui fréquent, mais qui n'occasionne une insuffisance respiratoire hypercapnique que dans 10 % des cas environ.

TABLEAU CLINIQUE - INVESTIGATIONS COMPLÉMENTAIRES

Le tableau clinique dépend surtout de l'affection causale, et peut varier considérablement en fonction de l'étiologie de l'insuffisance respiratoire. Des malades au stade de l'IRC, atteints respectivement de fibrose diffuse, de cyphoscoliose et d'emphysème, ont peu de points en commun (morphologie, examen de la sphère pulmonaire, radiologie thoracique, résultats des explorations fonctionnelles respiratoires), si ce n'est la dyspnée d'effort et les perturbations gazométriques. La dyspnée d'effort peut être absente dans certaines formes rares d'IRC (hypoventilation alvéolaire « centrale »). Elle est généralement franche, de grade 3-5/5 (tableau II). La

Tableau II. – Échelle à cinq grades de la dyspnée d'effort (la plus souvent utilisée par les pneumologues).

Grade 1	Dyspnée survenant pour des efforts plus importants que la montée de un à deux étages
Grade 2	Montée de un à deux étages, marche sur terrain en pente
Grade 3	Marche à allure normale pour l'âge
Grade 4	Marche lente
Grade 5	Efforts minimes (toilette, habillage, etc)

dyspnée de repos permanente est rarement observée, sauf dans les stades terminaux des emphysèmes et des fibroses.

L'examen clinique recherche, par ailleurs, les signes éventuels de retentissement cardiaque droit (œdèmes des chevilles surtout). La cyanose est tardive et inconstante.

Le tableau III indique les principaux examens complémentaires à demander. **Certaines investigations sont indispensables, dans tous les cas (radio thoracique, gaz du sang artériel, spirométrie, test de marche, etc).** D'autres ne sont requises que dans les cas particuliers (tomodensitométrie (TDM) dans l'emphysème, dans les pneumopathies interstitielles). D'autres, enfin, ne doivent être pratiquées qu'à bon escient (polysomnographie par exemple, à ne demander qu'en cas de forte suspicion de syndrome d'apnées du sommeil).

Tableau III. – Quelles investigations demander chez un patient insuffisant respiratoire chronique ?

Dans tous les cas

- radio thoracique
- électrocardiogramme
- gaz du sang artériel
- EFR et courbe débit-volume (par spirométrie conventionnelle ou par pléthysmographie)
- test de marche (avec mesure oxymétrique de la saturation en oxygène)

Dans certains cas

- examens morphologiques :
 - tomodensitométrie thoracique : pneumopathies interstitielles, pneumoconioses, emphysèmes
 - bronchofibroscopie : suspicion d'un cancer bronchique associé
- fonction respiratoire et hémodynamique pulmonaire :
 - test de réversibilité de l'obstruction bronchique
 - transfert du CO
 - mesure de la compliance pulmonaire
 - gaz du sang au repos + effort
 - mesure de la VO₂ max
 - cathétérisme cardiaque droit

en fonction de la gravité et des caractéristiques de l'IRC
- cardiologie :
 - échocardiographie, échodoppler cardiaque
- isotopes :
 - scintigraphie pulmonaire ventilation-perfusion
- sommeil :
 - oxymétrie nocturne : adaptation de l'oxygénothérapie, examen de dépistage des apnées
 - polysomnographie : forte suspicion d'apnées du sommeil

En cas d'insuffisance respiratoire, il existe généralement un déficit ventilatoire important, que ce dernier soit obstructif, restrictif ou mixte. Ainsi, lorsqu'un malade BPCO atteint le stade de l'insuffisance respiratoire, le VEMS est franchement abaissé, inférieur à 1 500 mL, voire à 1 000 mL. Dans les IRC restrictives d'origine pariétale, comme les scolioses, l'insuffisance respiratoire hypercapnique ne survient que lorsque la capacité vitale et la capacité pulmonaire totale sont très abaissées (capacité vitale < 1–1,5 L). À titre d'illustration, le tableau IV représente les principaux résultats de l'exploration fonctionnelle dans une IRC obstructive sévère, liée à un emphysème, et dans une IRC restrictive, en rapport avec une cyphoscoliose évoluée.

ÉVOLUTION - PRONOSTIC

● Principales complications évolutives

Les deux complications majeures de l'IRC sont les exacerbations aiguës, conduisant au tableau d'insuffisance respiratoire aiguë sur fond d'insuffisance respiratoire chronique, et l'évolution vers l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et le retentissement cardiaque droit. Les poussées d'insuffisance respiratoire aiguë sont surtout caractéristiques des BPCO. Elles associent une hypoxémie sévère (PaO₂ < 50 mmHg) et une hypercapnie (PaCO₂ > 50 mmHg). Elles sont envisagées dans un chapitre séparé de ce volume, et nous nous contenterons de rappeler qu'elles sont

Tableau IV. – Résultats comparatifs de l’exploration fonctionnelle respiratoire chez deux malades IRC.

	Emphysème	Scoliose
Capacité vitale (mL)	3000	1000
Capacité vitale/théorique (%)	75	30
VEMS (mL)	750	750
VEMS/théorique (%)	27	32
VEMS/capacité vitale (%)	25	75
Volume résiduel (mL)	4500	1500
Capacité pulmonaire totale (mL)	7500	2500
Capacité pulmonaire totale/théorique (%)	125	50
PaO ₂ (mmHg)	58	60
PaCO ₂ (mmHg)	48	55
SaO ₂ (%)	89	90
Transfert de l’oxyde de carbone (mL/min/mmHg)	7	10
Transfert de l’oxyde de carbone/théorique (%)	30	50
Pression artérielle pulmonaire moyenne repos (mmHg)	20	25
Pression artérielle pulmonaire moyenne exercice (mmHg)	40	45

L’un présente un emphysème sévère et l’autre une scoliose très évoluée. On constate que le malade emphysémateux a un déficit ventilatoire obstructif sévère, avec élévation franche de la capacité pulmonaire totale. À l’opposé, le malade sciotique présente un déficit ventilatoire restrictif important, avec effondrement de la capacité vitale et de la capacité pulmonaire totale, mais le rapport VEMS/CV est normal (pas d’obstruction bronchique). Les résultats du gaz du sang artériel et de l’hémodynamique pulmonaire sont à peu près comparables chez ces deux malades (hypoxémie-hypercapnie modérée, discrète hypertension artérielle pulmonaire de repos).

volontiers itératives, et que leur répétition et leur rapprochement ont une signification pronostique péjorative.

● **Hypertension artérielle pulmonaire**

Toute insuffisance respiratoire est susceptible d’évoluer vers l’hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et le retentissement cardiaque droit. En effet, l’hypoxie alvéolaire cause la vasoconstriction pulmonaire et, lorsqu’elle est persistante, chronique (ce qui est le cas dans l’IRC), entraîne à la longue un « remodelage » du lit vasculaire pulmonaire : modifications structurelles des petites artères précapillaires qui se traduisent par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, laquelle conduit à l’hypertension pulmonaire^[7]. Le rôle de l’hypoxie alvéolaire, dans la genèse de l’HTAP, est prédominant dans les BPCO, dans les IRC de type « central », mais aussi dans certaines IRC restrictives (cyphoscolioses par exemple). Dans les fibroses pulmonaires, en revanche, c’est l’amputation anatomique du lit vasculaire pulmonaire qui est la cause majeure de l’HTAP.

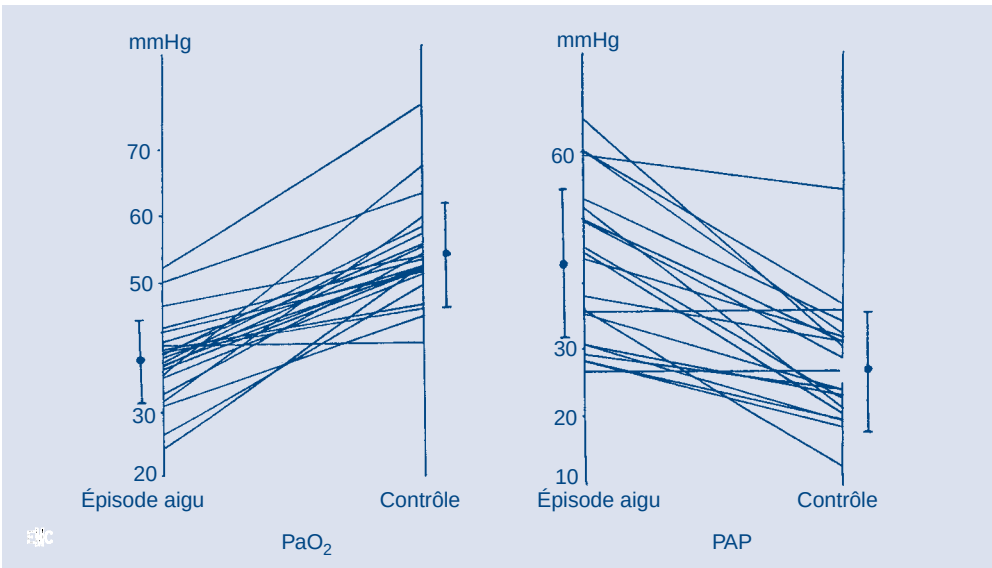
Dans l’IRC, et en particulier dans l’IRC obstructive, l’HTAP est le plus souvent modérée, avec une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP), généralement comprise entre 20 et 35 mmHg,^[7] alors que dans l’HTAP primitive, dans l’HTAP thromboembolique et dans certaines cardiopathies congénitales, la PAP dépasse volontiers 50 mmHg. L’HTAP des IRC est par ailleurs, une HTAP précapillaire, c’est-à-dire associée à une pression capillaire pulmonaire normale, à la différence de

- au cours des épisodes d’insuffisance respiratoire aiguë, comme l’illustre la figure 2 ;
- au cours de l’exercice musculaire où la PAP atteint volontiers le double de la valeur de repos, passant par exemple de 25 à 50 mmHg pour une charge peu importante, de l’ordre de 40 W au bicyclette ergométrique ;
- au cours du sommeil, et en particulier pendant le sommeil paradoxal : il y a accentuation de l’hypoxémie, et la vasoconstriction pulmonaire hypoxique entraîne des « pics » d’HTAP.

● **Retentissement cardiaque droit**

L’HTAP peut entraîner, à la longue, un retentissement cardiaque droit : hypertrophie ventriculaire droite, puis dysfonction ventriculaire droite (systolique et/ou diastolique), enfin, signes cliniques d’insuffisance cardiaque droite : bruit de galop droit, souffle systolique d’insuffisance tricuspéidienne, hépatomégalie douloureuse, œdèmes francs des chevilles. Il faut savoir que :

- l’HTAP ne conduit pas nécessairement au retentissement cardiaque droit. Certains auteurs ont, d’ailleurs, nié la possibilité pour les malades BPCO de développer une insuffisance cardiaque droite. Cette position est excessive : certes, dans les BPCO, l’HTAP est modérée, mais il faut tenir compte également de la durée de l’HTAP (quelques années par exemple), et des à-coups hypertensifs pulmonaires évoqués ci-dessus ;
- des œdèmes des chevilles ne sont pas automatiquement synonymes d’insuffisance cardiaque droite. Le diagnostic de celle-ci est parfois difficile, et repose de préférence, sur la conjonction d’arguments cliniques, radiologiques (augmentation nette du volume de la silhouette cardiaque) et échocardiographiques ;
- à la différence de la fonction ventriculaire gauche, la fonction ventriculaire droite est



2 Évolution simultanée de la PaO₂ et de la PAP dans une série de 24 malades BPCO étudiés pendant un épisode d’insuffisance respiratoire aiguë et à distance de celui-ci (résultats personnels). On constate que, simultanément à l’amélioration de la PaO₂ (en moyenne de 38 à 54 mmHg), on note une chute importante de la PAP (en moyenne de 44 à 27 mmHg). Les épisodes aigus représentent une bonne illustration de l’intervention de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, facteur d’apparition et, surtout, d’aggravation de l’hypertension pulmonaire.

Tableau V. – Principaux facteurs prédictifs de la survie des malades BPCO.

Facteurs corrélés positivement à la survie*	Facteurs corrélés négativement**
Capacité vitale VEMS PaO ₂ Capacité d'exercice Capacité de transfert du CO	Âge Chute annuelle du VEMS (mL/an) PaCO ₂ Présence d'une hypertension pulmonaire Niveau de la PAP Poursuite des habitudes tabagiques Dénutrition - perte de poids

*Plus le facteur est élevé (ou présent) meilleure est la survie.
** Plus le facteur est élevé (ou présent) moins bonne est la survie.

d'appréciation malaisée, en particulier paréchocardiographie^[7]. Pour mesurer la contractilité du ventricule droit, il faut étudier la relation télésystolique pression-volume, ce qui suppose des investigations très invasives, non réalisables en routine.

● **Pronostic de l'IRC**

L'évolution de l'IRC est, bien entendu, liée à l'affection causale, et le cours de la maladie varie en fonction de l'étiologie. Ainsi, l'évolution est plus rapidement défavorable dans les fibroses diffuses que dans les BPCO, où une survie prolongée est souvent observée. La thérapeutique, sur laquelle nous allons revenir, a parfois transformé l'évolution et le pronostic : c'est en particulier le cas des cyphoscolioses sévères, traitées par ventilation nocturne, mais aussi des BPCO sous oxygénothérapie et des syndromes d'apnées traités par ventilation nasale nocturne + oxygénothérapie^[2, 6].

On admettait, avant l'ère de l'oxygénothérapie, que dans les BPCO au stade de l'insuffisance respiratoire l'espérance de vie à 5 ans était d'environ 50 %. Ces résultats ont été notablement améliorés par l'oxygénothérapie. Les facteurs prédictifs de la survie chez les malades BPCO, qu'ils soient ou non sous oxygénothérapie, apparaissent dans le tableau V : les plus importants sont l'âge, la sévérité de l'atteinte spirographique (VEMS), le degré des perturbations gazométriques (PaO₂, PaCO₂) et le niveau de l'hypertension pulmonaire (PAP).

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

Pour le traitement spécifique des BPCO, du syndrome d'apnées du sommeil, et de l'insuffisance respiratoire aiguë, le lecteur peut se reporter aux chapitres correspondants. Nous n'envisagerons pas le traitement propre des fibroses, des scolioses, etc, et nous nous limiterons aux aspects communs à toutes les IRC : la réhabilitation, le traitement médicamenteux de l'hypoxémie, l'oxygénothérapie de longue durée, la ventilation à domicile.

● **Réhabilitation respiratoire**

Elle cherche à freiner l'évolution de la maladie et à restituer l'individu dans son potentiel physique, mental, émotionnel, social et professionnel optimal. On sait que les malades IRC ont une mauvaise

qualité de vie et que beaucoup sont confinés à leur domicile. L'objectif de la réhabilitation, qui comporte essentiellement les exercices respiratoires (« kinésithérapie » respiratoire), et le réentraînement à l'exercice, est de diminuer la dyspnée et la sensation d'angoisse qui lui est associée, d'augmenter les possibilités d'autonomie et d'améliorer la qualité de vie^[4]. Même si les résultats objectifs (données fonctionnelles respiratoires, VO₂ maximale) sont discutés, il est clair que **la réhabilitation améliore la qualité de vie, en particulier des malades BPCO, du fait de l'augmentation de la capacité d'effort et de la tolérance à l'effort**^[4]. Elle est donc une partie intégrante du traitement de l'IRC.

● **Traitement médicamenteux de l'hypoxémie chronique**

Le traitement médicamenteux prolongé de l'hypoxémie chronique, se limite à l'almitrine, car les analeptiques respiratoires (doxapram, progestérone) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité en traitement au long cours^[3]. Le bismésilate d'almitrine (Vectarion®) améliore significativement l'hypoxémie des malades BPCO : amélioration moyenne de la PaO₂ de 5–7 mmHg après un an de traitement, mais il y a 25–30 % de « non- répondeurs ». Un schéma séquentiel (2 mois/3) et une posologie limitée à 1 mg/kg/j, permettent de réduire très notablement les effets secondaires, tout en maintenant une bonne efficacité thérapeutique. À cette posologie, l'Almitrine n'est pas un analeptique respiratoire (elle a peu d'effets sur la PaCO₂), mais elle améliore la PaO₂ en agissant sur les inégalités ventilation-perfusion. L'indication de sa prescription est en principe limitée aux BPCO.

● **Oxygénothérapie de longue durée (OLD)**

C'est le traitement logique de l'hypoxémie chronique des malades IRC. Elle s'appuie sur des

études multicentriques, publiées au début des années 1980, qui ont clairement montré que l'OLD améliorait significativement l'espérance de vie de malades BPCO franchement hypoxémiques (PaO₂ < 55–60 mmHg). À titre d'illustration, dans l'étude américaine NOTT, le pourcentage de patients en vie après 2 ans, passe de 59 à 78 % chez les patients sous OLD continue, par rapport aux patients contrôle ne recevant qu'une OLD nocturne. En dehors de l'amélioration de l'espérance de vie, l'OLD a un certain nombre d'autres effets bénéfiques, dont la liste apparaît dans le tableau VI : parmi ceux-ci, la réduction de la polyglobulie et l'atténuation de l'HTAP^[6]. On prescrit également l'OLD dans d'autres formes d'IRC que les BPCO mais en respectant les mêmes critères gazométriques que dans les BPCO.

Le seuil d'hypoxémie généralement requis pour l'OLD est une PaO₂ ≤ 55 mmHg^[3, 6]. La PaCO₂ peut être indifféremment basse (fibroses), normale (certaines BPCO) ou élevée (BPCO, scolioses). Une hypercapnie importante (PaCO₂ > 60 mmHg) n'est pas une contre-indication de l'OLD. Un point important est la stabilité de l'hypoxémie à distance d'un épisode aigu : **il faut disposer d'au moins deux mesures de la PaO₂, au cours d'une période stable de la maladie, séparées par au moins 4 semaines**^[3, 6].

Lorsque la PaO₂ est comprise entre 55 et 60 mmHg, l'OLD peut être prescrite s'il existe en outre une polyglobulie ou une HTAP ou une accentuation importante de l'hypoxémie pendant le sommeil, documentée par oxymétrie^[6].

La durée de l'OLD dans le nyctémère doit être > 16/24 heures et, si possible, > 18/24 heures. Les meilleurs résultats objectifs ont en effet été obtenus avec une OLD > 18/24 heures. L'OLD doit obligatoirement « couvrir » la période de sommeil, qui s'accompagne souvent d'une accentuation de l'hypoxémie. On déconseille fortement des arrêts de traitement de plus de 3 heures.

La PaO₂ sous oxygène doit être d'au moins 60–65 mmHg et, si possible, de 70 mmHg. Un débit d'O₂ de 1,5–3 L/min, par sonde nasale, permet en général d'obtenir ces chiffres de PaO₂. Il peut en aller différemment chez des malades BPCO en fin d'évolution ou dans des fibroses diffuses ; des débits élevés d'O₂ sont alors nécessaires.

Les principales sources d'O₂ (concentrateurs, O₂ gazeux, O₂ liquide), leurs avantages et leurs inconvénients respectifs, sont indiqués dans le tableau VII. Le concentrateur d'O₂ est la source la moins coûteuse et la plus utilisée. On peut lui adjoindre des petites bouteilles d'O₂ gazeux pour la

Tableau VI. – Effets bénéfiques de l'oxygénothérapie de longue durée.

Espérance de vie	Amélioration de la survie (pour des traitements > 15–18 h/j)
Qualité de la vie	— Amélioration des possibilités d'exercice (marche) — Amélioration de l'état neuropsychologique — Réduction des hospitalisations
Effets dits physiologiques	— Augmentation du transport d'O ₂ et de la fourniture d'O ₂ aux tissus — Diminution de la polyglobulie — Amélioration des troubles du rythme cardiaque — Arrêt de la progression de l'hypertension pulmonaire. Souvent, amélioration de l'hypertension pulmonaire (pour des traitements ≥ 18 h/j)

Tableau VII. – Avantages et inconvénients respectifs des trois sources d'O₂.

	Avantages	Inconvénients
Concentrateurs (ou extracteurs)	— source d'O ₂ la moins chère — hauts débits possibles (par combinaison de deux concentrateurs)	— ne permettent pas la déambulation (source fixe) — la FIO ₂ est < 100 %, notamment pour les hauts débits
Oxygène gazeux	— hauts débits possibles — permet la déambulation (petits cylindres)	— renouvellement incessant des « bouteilles » — encombrement et poids des « bouteilles » — relativement cher
Oxygène liquide	— hauts débits possibles — système idéal pour la déambulation	— n'est pas disponible partout — coût élevé (système le plus cher)

déambulation. Dans le cas de sujets en bonne condition physique, déambulant souvent en dehors du domicile, l'O₂ liquide représente la meilleure solution. Certes, l'O₂ liquide est cher, mais le petit réservoir d'O₂ liquide portable peut être rempli par le patient lui-même, à partir de la source fixe, ce qui représente un avantage considérable. Les sondes nasales représentent le moyen habituel de raccordement du patient à la source d'O₂.

Le matériel d'OLD doit être régulièrement contrôlé à domicile. Ces contrôles, tout comme l'installation de l'OLD, sont assurés par les associations régionales, regroupées dans le cadre de l'ANTADIR (système associatif à but non lucratif), par des maisons spécialisées, ou directement par le pharmacien^[6]. La prise en charge par la sécurité sociale suppose une demande d'entente préalable, qui ne pose pas de problème si l'indication est justifiée.

Il faut souligner l'observance, très souvent insuffisante, du traitement. Il est important de prendre le temps d'expliquer au patient le pourquoi et le comment de l'OLD. Le fait de fournir aux

patients un enseignement programmé sur l'OLD améliore indiscutablement l'observance du traitement^[1].

● **Ventilation à domicile**

Certaines formes graves d'IRC ont fait l'objet, depuis plus de 30 ans, d'une ventilation au long cours à domicile, par l'intermédiaire d'une canule trachéale, mais il s'agissait de cas sporadiques de poliomyélite bulbaire et de maladies neuromusculaires touchant l'appareil respiratoire. Ultérieurement, on s'est rendu compte que la ventilation endotrachéale des cyphoscoliotiques transformait le pronostic de la maladie. Quelques malades BPCO en fin d'évolution ont également été soumis à ce type de ventilation, généralement assurée par des respirateurs volumétriques^[3].

Bien plus récemment, la ventilation non invasive (VNI) par voie nasale a été appliquée avec succès dans les cyphoscolioses, mais aussi dans les affections neuromusculaires et dans les poussées aiguës des BPCO. La VNI s'est considérablement développée au cours des cinq dernières années^[2]. Il

s'agit généralement d'une ventilation par pression positive intermittente. Les appareils utilisés sont des respirateurs volumétriques, de type Monnal D, ou des appareils à deux niveaux de pression (« Bipap »), ou des appareils fournissant une aide inspiratoire. Les cyphoscolioses et les affections neuromusculaires représentent les meilleures indications, l'objectif étant la mise au repos, pendant la nuit par exemple, des muscles respiratoires^[2]. Une oxygénothérapie est généralement associée. La VNI peut être proposée à des malades BPCO très sévères, avec hypercapnie majeure, en complément de l'OLD.

● **Suivi régulier du patient IRC**

Le malade IRC doit être suivi régulièrement pour contrôler son état clinique, vérifier les gaz du sang artériel, et apprécier l'observance du traitement. Un suivi rapproché permet de dépister à temps des épisodes d'aggravation. Ce suivi doit être assuré en étroite collaboration par le médecin généraliste (un passage tous les mois ou tous les 2 mois) et par le pneumologue (un contrôle tous les 3 mois dans les IRC sévères).

Emmanuel Weitzenblum : Professeur des Universités.
Ari Chaouat : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.
Michèle Faller : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.
Philippe Schinkewitch : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux.
Service de pneumologie, hôpital de Hautepierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : E Weitzenblum, A Chaouat, M Faller et P Schinkewitch. Insuffisance respiratoire chronique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0830, 1998, 5 p

R É F É R E N C E S

[1] Frey JG, Kaelin RM, de Werra M, Jordan B, Tschopp JM. Oxygénothérapie continue à domicile. Étude de l'observance des extracteurs d'oxygène après un programme d'enseignement. *Rev Mal Respir* 1992 ; 9 : 301-305

[2] Muir JF, Robert D. Ventilation non invasive. Collection d'anesthésiologie et réanimation. Paris : Masson, 1996 : 1-219

[3] Traitement des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Respir* 1993 (numéro spécial) ; 10 : 69-188

[4] Vandevenne A, Sergysels R. Rééducation respiratoire des malades atteints de trouble ventilatoire obstructif. *Rev Mal Respir* 1993 ; 10 : 125-137

[5] Weitzenblum E. Le syndrome de Pickwick reconsidéré. *Rev Prat* 1992 ; 42 : 1920-1924

[6] Weitzenblum E. L'oxygénothérapie dans l'insuffisance respiratoire chronique. Collection d'anesthésiologie et réanimation. Paris : Masson, 1997 : 1-208

[7] Weitzenblum E, Denolin H. Hypertension artérielle pulmonaire. Collection de monographies de cardiologie. Paris : Masson, 1993 : 1-153

[8] Williams BT, Nicholl JP. Prevalence of hypoxaemic chronic obstructive lung disease with reference to long-term oxygen therapy. *Lancet* 1985 ; 2 : 369-372

Lymphoproliférations pulmonaires

M. Wislez, M. Antoine, V. Gounant, M.-F. Carette, J. Cadranel

Trois entités anatomocliniques distinctes répondent aujourd'hui à la définition d'une prolifération lymphoïde clonale primitive pulmonaire. Il s'agit des lymphomes pulmonaires de phénotype B de bas grade de malignité, des lymphomes B de haut grade et enfin de la granulomatose lymphomatoïde. Les lymphomes pulmonaires de phénotype B de bas grade sont les plus fréquents. Leur développement se fait aux dépens du tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Ils sont le plus souvent indolents et se présentent sous la forme d'une opacité alvéolaire chronique. Leur pronostic est excellent et les modalités du traitement sont discutées (abstention, chirurgie, chimiothérapie). Les lymphomes pulmonaires de phénotype B de haut grade sont beaucoup plus rares et surviennent le plus souvent sur un terrain immunodéprimé. Leur pronostic est défavorable et les possibilités thérapeutiques dépendent du terrain sous-jacent. La granulomatose lymphomatoïde est une lésion immunoproliférative angiocentrique. Il existe souvent une atteinte extrapulmonaire (voies aériennes supérieures, peau, reins, système nerveux central). Le pronostic de cette maladie est extrêmement variable puisque certaines études ont montré une guérison sous corticoïdes et cyclophosphamide alors que d'autres en font une maladie toujours mortelle malgré l'utilisation d'une forte polychimiothérapie.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Lymphomes pulmonaires primitifs ; Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) ; Granulomatose lymphomatoïde ; Opacité alvéolaire chronique

Plan

■ Introduction	1
■ Lymphomes non hodgkiniens primitifs pulmonaires de phénotype B. Lymphomes non hodgkiniens de type MALT	1
Terminologies	1
Lymphomes de type MALT	2
Autres lymphoproliférations pulmonaires de phénotype B	4
Autres lymphoproliférations pulmonaires	5
■ Granulomatose lymphomatoïde. Lésions immunoprolifératives angiocentriques du poumon	5
Terminologies	5
Granulomatose lymphomatoïde	5
■ Conclusion	6

■ Introduction

Les lymphomes pulmonaires primitifs (LPP) sont définis comme des proliférations lymphoïdes clonales, atteignant un ou les deux poumons (parenchyme et/ou bronche) sans atteinte extrapulmonaire mise en évidence au moment du diagnostic et dans les trois mois qui suivent [1, 2]. Cette définition englobe aussi :

- les lymphomes non hodgkiniens (LNH) multifocaux lorsque la distribution est celle du tissu lymphoïde associé aux muqueuses ;

- les lésions pulmonaires avec ganglions satellites (hilaires ou médiastinaux) ;
 - les atteintes multiviscérales de la granulomatose lymphomatoïde.
- Les LPP sont des tumeurs très rares et regroupent [2, 3] :
- les LPP de phénotype B [LPP-B], de bas grade de malignité, les plus fréquents ;
 - les LPP-B, de haut grade de malignité ;
 - la granulomatose lymphomatoïde (GL), beaucoup plus rare.

■ Lymphomes non hodgkiniens primitifs pulmonaires de phénotype B. Lymphomes non hodgkiniens de type MALT

Terminologies

Les LPP-B de bas grade correspondent essentiellement aux lymphomes malins des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses ou *lymphomes de type mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)* de la classification REAL [4, 5]. Ils font partie des lymphomes de la zone marginale mais se différencient des lymphomes de la zone marginale de type ganglionnaire et splénique du fait de caractéristiques, cliniques évolutives et cytogénétiques différentes [5-9]. Ils représentent 8 % des LNH

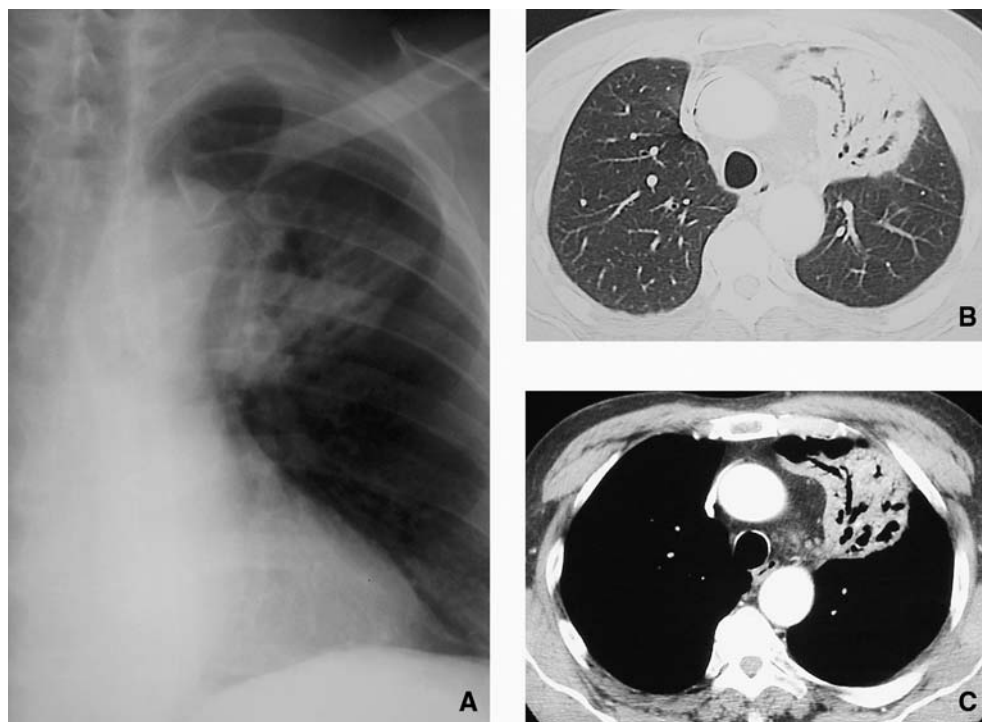


Figure 1. Lymphome pulmonaire de type *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT). Radiographie standard de face (A) et coupe tomodensitométrique, fenêtre parenchymateuse (B) et médiastinale (C) montrant une masse du lobe supérieur gauche au sein de laquelle on distingue un bronchogramme aérien.

diagnostiqués [10], correspondant au troisième sous-type le plus fréquent après les lymphomes B diffus à grandes cellules et les lymphomes folliculaires [6].

Lymphomes de type MALT

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses bronchiques

Le MALT est un tissu lymphoïde spécialisé dans la défense des muqueuses [2]. Il a été décrit au niveau du tube digestif (GALT) à partir de modèles animaux, puis chez l'homme, au niveau iléal. Il comporte les plaques de Peyer, la lamina propria, les lymphocytes intraépithéliaux et les ganglions mésentériques. Les plaques de Peyer sont des nodules lymphoïdes muqueux dont l'architecture est voisine de celle des follicules lymphoïdes ganglionnaires ; la zone B marginale y est cependant plus développée. Les lymphocytes intraépithéliaux sont de phénotype T, CD8⁺. L'estomac est le site le plus fréquent d'atteinte lymphomateuse de type MALT et constitue un modèle extrapolable au poumon. Dans ces deux organes, il n'existe pas de MALT en situation physiologique. En cas de stimulation antigénique chronique telle qu'une infection due à *Helicobacter pylori*, se développe un MALT pouvant subir secondairement une transformation lymphomateuse à partir des lymphocytes B de la zone marginale. Pour se multiplier, le clone malin B nécessite la présence de lymphocytes T spécifiques dirigés contre les antigènes d'*Helicobacter pylori*. Ainsi, l'éradication d'*Helicobacter pylori* permet des rémissions complètes et prolongées de lymphomes gastriques [11]. D'autres agents infectieux semblent impliqués dans le développement de lymphomes du MALT au niveau d'autres sites, comme *Borrelia burgdorferi*, l'agent de la maladie de Lyme pour les localisations cutanées, *Chlamydia psittaci* pour les localisations orbitaires et *Campylobacter jejuni* pour le grêle [12]. Au niveau du poumon, aucun antigène n'a été identifié mais les situations de stimulations antigéniques chroniques comme certaines maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, sclérose en plaques, thyroïdite d'Hashimoto et surtout syndrome de Gougerot-Sjögren) sont reconnues comme des facteurs favorisant la survenue d'un lymphome de type MALT.

Bases moléculaires

Des anomalies cytogénétiques caractéristiques des lymphomes du MALT ont été mises en évidence depuis plusieurs années. Leur fréquence et leur type varient selon la localisation du lymphome. Il s'agit des trisomies 3 et 18, ainsi que certaines translocations. La translocation (11;18) (q21;q21) est l'anomalie la plus fréquente et est retrouvée dans 42 % des atteintes pulmonaires, 22 % des atteintes gastriques et 15 % des atteintes intestinales [13]. Cette translocation serait présente dans les atteintes gastriques disséminées aux ganglions régionaux et ne répondant pas à l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Elle correspond à la fusion du gène API2 (*apoptosis inhibitor 2*) situé sur le chromosome 11 et du gène MALT1 (*MALT lymphoma-associated translocation*) situé sur le chromosome 18. Le transcrit de fusion qui en résulte permet une forte activation de voies antiapoptotiques et de la voie NF-κB et est associé à l'expression nucléaire anormale de BCL10 [13]. Les autres translocations décrites, (1;14) (p22;q32), (14;18) (q32;q21) et (3;14) (p14.1;q32) conduisent aussi à l'activation de la voie NF-κB, ce qui fait de l'activation de la voie NF-κB un mécanisme pathogénique commun des LPP. Ces translocations sont mutuellement exclusives, et peuvent être étudiées sur tissus inclus en paraffine par hybridation in situ (translocations) ou par *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) (transcrit de fusion).

Épidémiologie, signes cliniques et radiologiques

Les LNH-B de bas grade représentent 58 à 87 % des LPP selon les séries anatomopathologiques [14-17]. Dans près de 90 % des cas, il s'agit de LNH de type MALT [14, 16, 17]. L'âge de survenue est d'environ 50 à 60 ans [18, 19]. Les femmes sont autant touchées que les hommes. Les maladies dysimmunitaires prédisposent au développement des LPP.

Dans près de la moitié des cas, les patients sont asymptomatiques et les investigations sont alors débutées sur la présence d'une anomalie pulmonaire radiologique. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes sont non spécifiques. Des signes généraux (fièvre ou perte de poids) sont observés chez moins d'un patient sur quatre [18, 19]. L'aspect radiologique standard habituel est celui d'une opacité alvéolaire, localisée, de moins de 5 cm de diamètre, à contours flous, avec, dans près de 50 % des cas, un bronchogramme aérien (Fig. 1A) [15, 20, 21]. La tomodensitométrie (Fig. 1B), de meilleure sensibilité que la radiographie

Tableau 1.

Principales étiologies à évoquer devant une alvéolite lymphocytaire.

Infections pulmonaires
- tuberculose
- germes apparentés
- virus
- VIH/infections opportunistes
Sarcoïdose
Pneumopathie interstitielle lymphoïde
Lymphome
Pneumopathie d'hypersensibilité
Pneumopathie médicamenteuse
Pneumopathie radique
Maladie systémique/collagénose

standard, a permis de montrer que les lésions étaient le plus souvent bilatérales (60 à 70 %) et multiples (70 à 77 %) [22, 23] et a aussi révélé la présence quasi constante de clartés au sein des lésions, correspondant à des lumières bronchiques respectées. La présence de bronches distendues au sein des lésions est évocatrice du diagnostic [23]. Des adénopathies hilaires ou médiastinales peuvent être présentes en tomodensitométrie [20, 21]. Le délai entre les premières manifestations cliniques ou radiologiques et le diagnostic est extrêmement long, de quelques mois (5 mois) à plusieurs années (8 ans) [15, 20, 21, 24].

Apport de l'endoscopie bronchique

La fibroscopie bronchique est habituellement macroscopiquement normale [20]. Des anomalies allant d'une muqueuse inflammatoire à une sténose bronchique peuvent s'observer [20]. Le diagnostic peut être posé à partir de l'analyse des biopsies bronchiques et surtout transbronchiques. Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) contribue largement au diagnostic différentiel d'une opacité alvéolaire chronique (Tableau 1) [25] et, pour le LPP, à une valeur d'orientation diagnostique s'il existe une alvéolite lymphocytaire (lymphocytes > 20 % des cellules totales). Cette lymphocytose, le plus souvent de phénotype T, n'aurait de caractère spécifique qu'en présence de plus de 10 % de lymphocytes B [20, 26, 27]. La valeur diagnostique de cette alvéolite lymphocytaire B est d'autant plus importante que l'on peut en démontrer la nature clonale par la démonstration d'un réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines (Ig) par les techniques de biologie moléculaire [28].

Critères du diagnostic

Le diagnostic de LNH de type MALT est histologique et repose sur l'analyse de prélèvements chirurgicaux, de biopsies bronchiques, transbronchiques ou transthoraciques.

Résultats de l'analyse histologique conventionnelle

L'aspect macroscopique est celui d'une masse blanchâtre, molle et mal limitée. L'aspect microscopique des LPP de type MALT est défini par les critères suivants qui ne sont pas toujours associés [16, 17, 24, 29] :

- une prolifération faite de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne à type de cellules ressemblant à des centrocytes et/ou à des cellules monocytoides ;
- la présence d'une lésion lymphoépithéliale avec migration de cellules lymphoïdes de la zone marginale dans l'épithélium bronchiolaire ;
- une hyperplasie folliculaire réactionnelle ;
- de rares cellules blastiques.

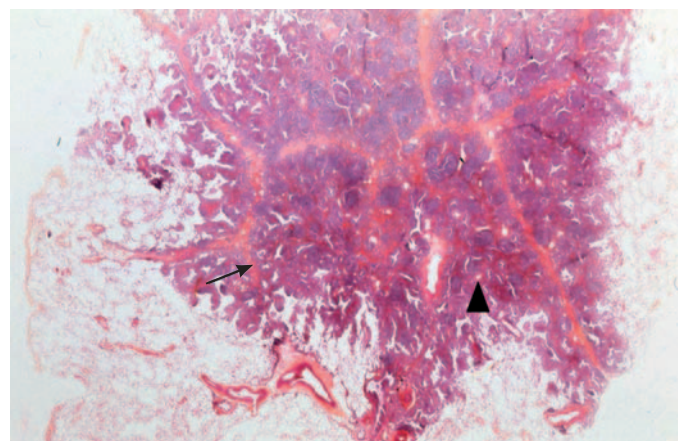


Figure 2. Lymphome pulmonaire de type *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT). Prolifération de siège péribronchovasculaire (tête de flèche : septa interalvéolaire ; flèche : lumière vasculaire).

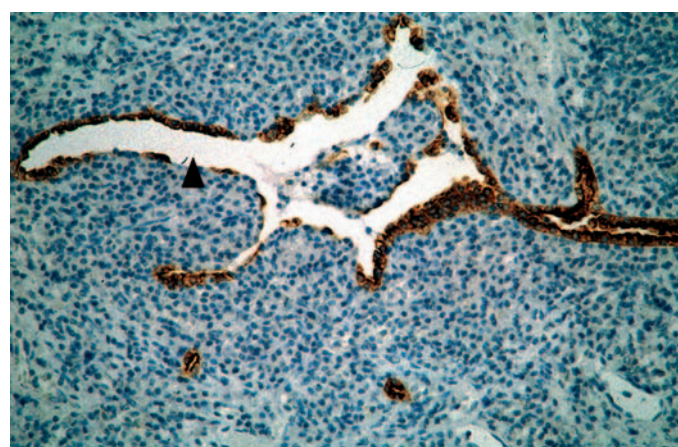


Figure 3. Lymphome pulmonaire de type *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT). Lésion lymphoépithéliale, avec épithélium bronchiolaire masqué ou partiellement détruit par l'infiltrat lymphoïde (tête de flèche : lumière bronchiolaire). Cellules épithéliales résiduelles mises en évidence par un anticorps anticytokeratine ; $\times 10$, immunohistochimie, avidine-biotine peroxydase.

Ces unités lésionnelles, de topographie interstitielle, sont péribronchiolovasculaires et satellites des voies de drainage lymphatique [14] (Fig. 2). Par leur densité, elles collabent les alvéoles résiduelles et effacent l'architecture pulmonaire.

Apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire

L'analyse immunohistochimique, avec étude en congélation, contribue au diagnostic positif et différentiel de LPP de type MALT. Elle précise le phénotype B CD20 positif avec coexpression du CD43, et la nature clonale de l'infiltrat lymphoïde envahissant les structures folliculaires et agressant l'épithélium bronchique/bronchiolaire [14-17, 24] (Fig. 3). Elle révèle également, par la persistance de cellules dendritiques (CD21, CD35), l'existence, au sein de la prolifération tumorale, de follicules détruits et la présence habituelle de petits lymphocytes T (CD3) réactionnels dans l'infiltrat pariétal alvéolaire et autour des nodules péribronchiolaires [14, 17]. Elle élimine surtout la localisation d'un lymphome ganglionnaire de bas grade de malignité (LNH-B centrofolliculaire, LNH-B du manteau et lymphome de type LLC) par la négativité de l'expression des antigènes de surface CD5, CD10 et CD23 [4, 14, 17, 30], de la cycline D1 et du BCL6. Elle n'est pas en faveur d'une transformation blastique devant la présence de grandes cellules si le Ki67 reste inférieur à 30-40 %.

Les techniques de Southern-Blot démontrent le caractère clonal de la prolifération lymphoïde. Elles sont réalisées sur échantillons congelés et utilisent comme cible une séquence des

Tableau 2.

Principales étiologies à évoquer devant une opacité alvéolaire chronique solitaire ou multiple.

Causes fréquentes
<i>Pneumonie bactérienne ou virale, lentement résolutive</i>
<i>Pneumonie en voie d'organisation (BOOP)</i>
Tuberculose
Infarctus pulmonaire
Contusion pulmonaire
Œdème pulmonaire localisé
Causes moins fréquentes
<i>Cancer bronchioloalvéolaire</i>
<i>Sarcoidose pseudoalvéolaire</i>
<i>Pneumopathie d'hypersensibilité</i>
<i>Lymphome</i>
<i>Protéïnose alvéolaire</i>
<i>Pneumopathie huileuse</i>
<i>Pneumopathie radique</i>
Pneumopathie à éosinophiles
Hémorragie alvéolaire
Pneumocystose atypique
Pneumonie bactérienne opportuniste (nocardiose, actinomycose)

En italique sont donnés les diagnostics les plus souvent discutés du fait de leur mode de survenue clinique subaiguë.

chaînes lourdes des Ig (séquence Fr3/JH) [17]. Ces techniques éliminent la présence d'un réarrangement de BCL2, c-Myc ou de la cycline D1.

Diagnostic différentiel

Sur le plan clinique, le problème est d'évoquer le diagnostic de LPP de type MALT devant la découverte radiologique d'une opacité chronique de type alvéolaire localisée ou diffuse pouvant répondre à un grand nombre d'étiologies (Tableau 2).

Sur le plan histologique, surtout lorsque le prélèvement est de petite taille, la difficulté est de différencier un LNH de type MALT d'une hyperplasie lymphoïde diffuse ou pneumonie interstitielle lymphoïde, d'une bronchite folliculaire. Cette discussion peut paraître toutefois artificielle au clinicien car l'expression radioclinique de ces affections diffère de celle des LPP de type MALT [31].

Bilan d'extension préthérapeutique

Un lymphome nodal sera éliminé par un scanner thoracique et abdominal avec injection de produit de contraste. La biopsie ostéomédullaire est indispensable et montre des signes d'envahissement qui sont présents chez jusqu'à 20 à 30 % des malades des séries récentes de lymphomes du MALT [8, 32-34]. De même, une atteinte concomitante des autres sites lymphoïdes muqueux est présente dans 25 à 35 % des cas [33-35]. Le bilan des autres sites muqueux doit donc comprendre un examen ophtalmologique et oto-rhino-laryngologique (ORL) (imagerie par résonance magnétique [IRM] ou échographie des glandes salivaires et lacrymales en cas de doute), une fibroscopie œsogastroduodénale, et une coloscopie (et transit du grêle pour certains). La tomographie par émission de positrons au 18-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) semble intéressante pour le bilan d'extension mais a été peu évaluée. Dans une série de 175 lymphomes de MALT, il existait une prise de FDG dans 81 % des cas, dont tous les cas d'atteinte pulmonaire [36].

Évolution. Pronostic. Traitement

Les LPP de type MALT ont une évolution favorable avec une survie supérieure à 5 ans dans plus de 80 % des cas et une médiane de survie supérieure à 10 ans. Une surveillance prolongée est nécessaire du fait de la fréquence des rechutes

tardives (près de 50 % des cas à plus de 2 ans) locales ou extrathoraciques, après résection chirurgicale [15, 20, 24, 37].

La transformation de LPP de bas grade en haut grade – dénommé alors lymphome B diffus à grandes cellules [38] – est fortement suggérée sur l'existence de formes histologiques de passage, de réarrangements identiques des gènes des Ig ainsi que sur la constatation de l'accumulation d'anomalies génétiques sur des biopsies séquentielles [13-17, 21, 39]. En revanche, la translocation (11;18) a été observée essentiellement dans des formes de bas grade [13, 40] et témoignerait de formes lymphomateuses cytogénétiquement plus stables [13].

Aucune conduite thérapeutique n'est actuellement codifiée. L'absence de mise en cause au niveau du poumon d'un antigène tel qu'*Helicobacter pylori* pour l'estomac nous prive de l'utilisation des antibiotiques. Les traitements utilisés sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie [18, 19]. L'efficacité respective de ces traitements ne peut être analysée du fait de l'absence de séries comparatives ; l'abstention thérapeutique peut même se discuter [24]. La résection chirurgicale est couramment pratiquée en cas de lésion localisée [15, 20, 21, 24]. L'emploi d'une chimiothérapie exclusive est admis en cas d'atteinte bilatérale ou extrapulmonaire, de rechute ou de progression ; les polychimiothérapies de type CHOP n'ont pas montré de supériorité thérapeutique vis-à-vis d'une monochimiothérapie à base de chloraminophène, de cyclophosphamide, d'azathioprine ou de corticoïde [20, 21, 24]. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) sont efficaces et permettent un taux de réponses de 70 % dans les MALT tous sites confondus [41], mais avec un taux élevé de rechutes (36 %). Des études de maintenance par anti-CD20 ou de combinaison de l'anti-CD20 à d'autres chimiothérapies comme le chloraminophène sont en cours. Les substances ciblant la voie NFκB comme le bortezomib sont aussi en cours d'évaluation. La radiothérapie est finalement peu utilisée pour les formes pulmonaires [15, 16, 21].

Autres lymphoproliférations pulmonaires de phénotype B

Dans moins de 10 % des cas, les LPP-B de bas grade ne répondent pas aux critères histologiques des LNH de type MALT. Il peut s'agir alors de LNH de type lymphocytaire ou LLC, folliculaire ou du manteau selon la dernière révision de la classification par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [5, 6]. Les aspects cliniques et radiologiques pulmonaires sont similaires à ceux décrits pour les LPP de type MALT [16, 20].

Les LNH-B de haut grade représentent 11 à 19 % des cas de LPP regroupés dans les séries de la littérature [14, 16, 17] ; une fois sur deux un LNH de type MALT coexiste également. Ils surviennent souvent sur un terrain particulier : transplanté d'organe solide (cœur/poumon) recevant des immunosuppresseurs [42-45] ou présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren [46]. Les LNH-B de haut grade du sujet infecté par le VIH au stade du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) sont rares depuis la trithérapie antirétrovirale. Le rôle de l'*Epstein-Barr virus* (EBV) a été mis en cause dans l'émergence de certains de ces LNH de haut grade pouvant atteindre le poumon [47-49]. L'âge de survenue est en moyenne de 60 ans [18, 19, 50, 51]. Les patients sont le plus souvent symptomatiques. Il s'agit de symptômes respiratoires mais aussi de signes généraux. L'aspect radiologique est habituellement celui d'une masse pulmonaire unique ou d'une atelectasie et un épanchement pleural est souvent associé [15, 16, 20, 21, 37]. L'endoscopie bronchique est souvent anormale, pouvant montrer un bourgeon ou une sténose infiltrative d'allure tumorale [16, 20, 21]. Le diagnostic histologique est en règle facile même sur des prélèvements exigus du fait de la présence de cellules lymphoïdes de grande taille à caractère blastique, avec une forte activité mitotique, rendant aisé le diagnostic de malignité. L'infiltrat lymphoïde est agressif vis-à-vis des structures bronchiques, vasculaires ou pleurales. Il s'agit le plus souvent de LNH de type immunoblastique et centroblastique [14-17, 20, 21]. Les LPP de haut grade ont une

moins bonne survie que celle des LPP de bas grade. La médiane de survie est de 8 à 10 ans [15, 16, 20, 21]. Les progressions ou les rechutes locales ou à distance sont plus précoces et plus fréquentes [15, 16, 20, 21]. Le traitement repose souvent, après résection chirurgicale, sur l'utilisation de polychimiothérapies identiques à celles utilisées pour les LNH ganglionnaires de haut grade [15, 16, 20, 21].

Autres lymphoproliférations pulmonaires

Les plasmocytomes pulmonaires primitifs sont le plus souvent de découverte fortuite et doivent faire exclure le diagnostic de myélome [18, 19, 50]. Les lymphomes intravasculaires sont une prolifération de cellules lymphoïdes atypiques à l'intérieur de la lumière des capillaires, des artéioles, des veinules et des lymphatiques avec peu ou pas d'envahissement du parenchyme adjacent, siégeant le plus souvent au niveau du système nerveux central (SNC) et de la peau. Le tableau clinique et radiologique est celui d'une pneumopathie interstitielle diffuse hypoxémiante et fébrile [18, 19, 50, 51].

■ Granulomatose lymphomatoïde. Lésions immunoprolifératives angiocentriques du poumon

Terminologies

La *granulomatose lymphomatoïde* (GL) a été initialement décrite dans le cadre des angéites et granulatoses pulmonaires. Sa reconnaissance comme une entité anatomoclinique distincte de la granulomatose de Wegener et probablement liée au virus d'Epstein-Barr (EBV) a été faite par Liebow et al. en 1972 [52]. Elle associe, dans un contexte d'altération de l'état général, des nodules pulmonaires à une atteinte extrathoracique plus fréquemment cutanée et neurologique [52]. La lésion histologique est un « infiltrat lymphoréticulaire atypique, angiocentrique, angiodestructeur et granulomateux » [52]. Il est maintenant établi que la GL est une affection lymphoïde maligne de phénotype B.

Granulomatose lymphomatoïde

Épidémiologie, signes cliniques et radiologiques pulmonaires

La GL est une maladie rare [18, 19]. L'âge de survenue est d'environ 30 à 50 ans. Les hommes semblent plus souvent atteints que les femmes. Aucun facteur ethnique ou géographique ne semble avoir été retrouvé.

Près de 90 % des patients sont symptomatiques au moment du diagnostic et présentent des signes respiratoires (le plus souvent d'une toux et d'une dyspnée) et généraux (fièvre, amaigrissement) qui évoluent depuis en moyenne 4 à 8 mois [52-57]. L'aspect radiologique dans plus de 80 % des cas est celui d'opacités nodulaires multiples, à bords flous, de 1 à 8 cm de diamètre, bilatérales, prédominant au niveau des lobes inférieurs [52-61]. Les nodules ont une distribution péribroncho-vasculaire et tendent à confluer pour former des masses pseudotumorales, à s'excaver et peuvent disparaître ou migrer (« *wax and wain* ») [54, 55, 58]. Les manifestations extrapulmonaires sont essentiellement cutanées, neurologiques et ORL. Elles peuvent précéder, être contemporaines ou succéder aux manifestations respiratoires. Les atteintes cutanées présentes dans 30 à 50 % des cas sont des érythèmes, des nodules et plus rarement des ulcérations muqueuses [61]. L'atteinte neurologique (10 à 30 % des cas) se présente sous forme de déficits centraux ou de neuropathies sensitivomotrices [52-57, 59, 61]. Des lésions ulcérées

des voies aériennes supérieures sont décrites dans 10 à 30 % des cas [52, 53, 59, 61]. L'atteinte rénale (jusqu'à 10 % des cas) se présente sous forme d'un syndrome de masse [52, 53, 57].

Critères du diagnostic

Le diagnostic de GL est histologique et repose sur l'analyse de prélèvements pulmonaires chirurgicaux. Les prélèvements perendoscopiques sont rarement positifs [61]. D'autres prélèvements histologiques de taille suffisante peuvent être obtenus par biopsies de lésions cutanées, ou de la sphère ORL [61]. Il est recommandé de réaliser des biopsies sur tous les sites accessibles du fait de la richesse variable en cellules atypiques au même moment dans les différentes lésions.

Résultats de l'analyse histologique conventionnelle

Macroscopiquement, ces lésions se présentent comme des nodules de taille variable, assez bien limités, gris, blanc ou jaunâtres, parfois nécrosés et cavitaires. Il s'agit d'un infiltrat polymorphe, composé de lymphocytes, associés à des cellules lymphoïdes activées, ou plasmocytoides, ou immunoblastiques et à des cellules blastiques de grande taille, plus ou moins irrégulières préférentiellement retrouvées en bordure des zones de nécrose ou autour des vaisseaux [55, 57, 62-64]. Il n'existe pas de cellule de Sternberg typique. Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont en général absents [52, 55, 64]. De même, il n'y a pas de granulome épithélioïde et géantocellulaire [52, 55].

Apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire

L'immunohistochimie contribue à confirmer la nature lymphoïde et sa grande richesse en lymphocytes T de phénotype CD4 prédominante [64-66]. Elle montre surtout, dans les préparations en paraffine permettant une bonne analyse morphologique, que les grandes cellules atypiques sont lymphoïdes (CD45⁺) de type B [60, 64-68] et proliférantes (Ki67⁺) ; elles expriment parfois l'antigène CD30 [69]. La recherche d'une clonalité doit se focaliser sur ces éléments afin de montrer un phénotype B aberrant (CD20⁺/CD43⁺) [67] ou une restriction d'expression d'une chaîne légère. Dans un certain nombre de cas, ces cellules expriment également la protéine LMP de l'EBV [69]. La biologie moléculaire retrouve un réarrangement clonal des gènes des Ig [63, 67]. Elle confirme, par les techniques d'hybridation in situ, l'infection de ces cellules par l'EBV.

Diagnostic différentiel

Sur le plan clinique, la difficulté est d'évoquer le diagnostic de GL devant la présence d'opacités nodulaires excavées multiples chez un patient présentant des signes respiratoires et généraux d'évolution subaiguë (Tableau 3). Une origine infectieuse doit toujours être éliminée dans les formes localisées, par la réalisation de colorations histochimiques (Ziehl, *periodic acid Schiff* [PAS], Grocott, Gram). Certaines étiologies sont de distinction plus ardue comme la granulomatose de Wegener, la sarcoïdose nécrosante et l'angéite granulomateuse et lymphocytaire bénigne [3, 52, 54, 59, 61]. Du fait des conséquences thérapeutiques, il faut impérativement, avant de conclure au diagnostic de GL, éliminer une maladie de Hodgkin ou un LNH angiotropique de haut grade.

Bilan d'extension préthérapeutique

Le bilan d'extension comporte la recherche d'une atteinte cutanée et surtout neurologique par la réalisation systématique d'une IRM cérébrale. Du fait de leur relative fréquence, il paraît souhaitable de rechercher une lésion rénale ou de la sphère ORL. Il faut enfin éliminer une atteinte ganglionnaire ou médullaire, leur présence rendant le diagnostic de GL/LNH diffus hautement probable [57].

Tableau 3.

Principales étiologies à évoquer devant des opacités nodulaires multiples, éventuellement excavées.

Causes fréquentes

Métastases (cancer ORL, du col utérin, du testicule, choriocarcinome)

Métastases septiques (endocardite)

Tuberculose

Infarctus pulmonaires postemboliques

Causes moins fréquentes

Granulomatose de Wegener

Sarcoidose, éventuellement nécrosante

Polyarthrite rhumatoïde

Angéite granulomateuse et lymphocytaire bénigne

Granulomatose lymphomatoïde, lymphome

Pneumonie bactérienne opportuniste (nocardiose, actinomycose)

Aspergillose invasive ou semi-invasive, autres mycoses

Hamartochondromes multiples

Kystes hydatiques multiples

Amyloïdose

Pneumoconiose

En italique sont donnés les diagnostics les plus souvent discutés du fait de la possibilité de signes extrapulmonaires et d'excavation radiologiques.

Évolution, traitement

La médiane de survie des patients présentant une GL est de l'ordre de 4 ans [61]. Le décès survient du fait de la progression asphyxique de la maladie, d'une hémoptysie, d'une complication neurologique, ou infectieuse liée ou non au traitement [52, 55-57, 59, 61]. Dans un certain nombre de cas, le décès est associé à la présence d'un lymphome ganglionnaire ou viscéral ou d'un carcinome [53, 55, 57, 59, 61].

Aucune conduite thérapeutique n'est actuellement codifiée [18, 19]. Les traitements les plus employés sont les corticoïdes seuls ou en association au cyclophosphamide et les polychimiothérapies intensives. Des formes pulmonaires localisées ont été traitées avec succès par chirurgie et/ou radiothérapie. La radiothérapie a également été proposée dans des formes plus diffuses et/ou extrathoraciques, en particulier cérébrales. Une abstention thérapeutique peut même se discuter, des régressions complètes spontanées ayant été observées [55, 57, 61]. Une équipe a obtenu des résultats intéressants avec l'interféron $\gamma 2b$ dans les formes liées à l'EBV [70]. Quelques cas rapportent une efficacité de l'anti-CD20 [71, 72]. Le pronostic des malades non mis en rémission est défavorable et nécessite de rechercher des critères – cliniques, cytologiques ou génétiques – permettant de détecter un LNH ou d'en prévoir l'émergence.

Conclusion

De grands progrès ont été faits concernant la physiopathologie des lymphomes pulmonaires primitifs. Le rôle de l'infection EBV est par exemple bien montré dans certains cas de lymphomes B de haut grade ou de granulomatose lymphomatoïde. De même, il est possible qu'un agent infectieux joue un rôle dans l'émergence des lymphomes pulmonaires de type MALT, comme cela a été montré avec l'*Helicobacter pylori* pour l'estomac. Le diagnostic de ces proliférations lymphoïdes clonales a également largement bénéficié de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire ; ces techniques devraient être plus largement évaluées, en particulier sur des prélèvements endoscopiques de petites tailles, afin d'éviter aux patients des thoracotomies à visée parfois purement diagnostique. Le traitement de ces tumeurs rares reste enfin mal codifié ; il serait important dans le futur de les regrouper au sein de registres afin de définir les meilleures stratégies thérapeutiques.

**Références**

- [1] Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;**29**:252-60.
- [2] Isaacson PG, Norton AJ. *Extranodal lymphomas*. New York: Churchill Livingstone; 1994.
- [3] Jaffe ES, Travis WD. *Lymphomatoid granulomatosis and lymphoproliferative disorders of the lung*. Philadelphia: JB Lippincott; 1991.
- [4] Harris NL, Isaacson PG. What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma at extranodal sites? *Am J Clin Pathol* 1999;**111**(suppl1):S126-S132.
- [5] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;**84**:1361-92.
- [6] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2001.
- [7] Campo E, Miquel R, Krenacs L, Sorbara L, Raffeld M, Jaffe ES. Primary nodal marginal zone lymphomas of splenic and MALT type. *Am J Surg Pathol* 1999;**23**:59-68.
- [8] Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, Cavalli F, Diebold J, Drachenberg MR, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1999;**17**:2486-92.
- [9] Remstein ED, James CD, Kurtin PJ. Incidence and subtype specificity of API2-MALT1 fusion translocations in extranodal, nodal, and splenic marginal zone lymphomas. *Am J Pathol* 2000;**156**:1183-8.
- [10] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;**89**:3909-18.
- [11] Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol* 1999;**36**:139-47.
- [12] Bertonni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;**23**:6415-20.
- [13] Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;**23**:6370-8.
- [14] Fliche M, Caprons F, Berger F, Galateau F, Cordier JF, Loire R, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology* 1995;**26**:529-37.
- [15] L'Hoste Jr. RJ, Filippa DA, Lieberman PH, Bretsky S. Primary pulmonary lymphomas. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984;**54**:1397-406.
- [16] Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990;**16**:519-31.
- [17] Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, Butcher DN, Sheppard MN, Isaacson PG, et al. Pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphomas. The value of immunohistochemistry and gene analysis in diagnosis. *Histopathology* 1995;**26**:395-403.
- [18] Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002;**20**:750-62.
- [19] Wislez M, Cadranet J. Lymphomes pulmonaires primitifs. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie*, 6-002-H-5, 2002 : 9p.
- [20] Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Dietemann-Molard A, Dalphin JC, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993;**103**:201-8.
- [21] Kennedy JL, Nathwani BN, Burke JS, Hill LR, Rappaport H. Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. A clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. *Cancer* 1985;**56**:539-52.
- [22] Lee DK, Im JG, Lee KS, Lee JS, Seo JB, Goo JM, et al. B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT): CT features in 10 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2000;**24**:30-4.
- [23] Wislez M, Cadranet J, Antoine M, Milleron B, Bazot M, Mayaud C, et al. Lymphoma of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue: CT scan findings and pathological correlations. *Eur Respir J* 1999;**14**:423-9.

- [24] Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988;**13**:1-7.
- [25] Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH, van Velzen-Blad H, Diamant M, van den Bosch JM. Bronchoalveolar lavage fluid profiles in sarcoidosis, tuberculosis, and non-Hodgkin's and Hodgkin's disease. An evaluation of differences. *Chest* 1994;**105**:514-9.
- [26] Costabel U, Bross KJ, Matthys H. Diagnosis by bronchoalveolar lavage of cause of pulmonary infiltrates in haematological malignancies. *BMJ* 1985;**290**:1041.
- [27] Kobayashi H, Ii K, Hizawa K, Maeda T. Two cases of pulmonary Waldenstrom's macroglobulinemia. *Chest* 1985;**88**:297-9.
- [28] Zompi S, Couderc LJ, Cadranet J, Antoine M, Epardeau B, Fleury-Feith J, et al. Clonality analysis of alveolar B lymphocytes contributes to the diagnostic strategy in clinical suspicion of pulmonary lymphoma. *Blood* 2004;**103**:3208-15.
- [29] Isaacson PG. B cell lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). *Bull Cancer* 1991;**78**:203-5.
- [30] Dorfman DM, Pinkus GS. Utility of immunophenotypic studies in the diagnosis of low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) and other low-grade non-Hodgkin's lymphomas of extra-nodal sites. *Appl Immunohistochem* 1995;**3**:160-7.
- [31] Yousem SA, Colby TV. Pulmonary lymphomas and lymphomatoid hyperplasias. In: Knowles DM, editor. *Neoplastic hematopathology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991. p. 979-1007.
- [32] Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, Salles G, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;**15**:1624-30.
- [33] Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, Martelli M, Poletti V, Zaja F, et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999;**17**:1254.
- [34] Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000;**95**:802-6.
- [35] Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Osterreicher C, Valencak J, Penz M, et al. Importance of extensive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. *Br J Cancer* 2000;**83**:454-7.
- [36] Beal KP, Yeung HW, Yahalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases. *Ann Oncol* 2005;**16**:473-80.
- [37] Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients. *Hum Pathol* 1983;**14**:1024-38.
- [38] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;**11**:3-10.
- [39] Chan JK, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToMa) of the stomach. *Am J Pathol* 1990;**136**:1153-64.
- [40] Morgner A, Miehke S, Fischbach W, Schmitt W, Muller-Hermelink H, Greiner A, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001;**19**:2041-8.
- [41] Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;**102**:2741-5.
- [42] Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Rosai J, McKenna RW, Sibley RK, et al. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981;**41**:4262-79.
- [43] Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter K, Burnham JA, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988;**133**:173-92.
- [44] Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984;**1**:583-7.
- [45] Yousem SA, Randhawa P, Locker J, Paradis IL, Dauber JA, Griffith BP, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in heart-lung transplant recipients: primary presentation in the allograft. *Hum Pathol* 1989;**20**:361-9.
- [46] Strimlan CV, Rosenow 3rd EC, Divertie MB, Harrison Jr. EG. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976;**70**:354-61.
- [47] Raphael M, Gentilhomme O, Tulliez M, Byron PA, Diebold J. Histopathologic features of high-grade non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome. The French Study Group of Pathology for Human Immunodeficiency Virus-Associated Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1991;**115**:15-20.
- [48] Ray P, Antoine M, Mary-Krause M, Lebrette MG, Wislez M, Duvivier C, et al. AIDS-related primary pulmonary lymphoma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:1221-9.
- [49] Chadburn A, Cesarman E, Jagirdar J, Subar M, Mir RN, Knowles DM. CD30 (Ki-1) positive anaplastic large cell lymphomas in individuals infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 1993;**72**:3078-90.
- [50] Cadranet J, Antoine M, Bellocq A, Bernaudin JF, Milleron B, Mayaud C. Primary pulmonary lymphoma. *Rev Mal Respir* 1997;**14**:73-92.
- [51] Cadranet J, Naccache J, Wislez M, Mayaud C. Pulmonary malignancies in the immunocompromised patient. *Respiration (Herrlisheim)* 1999;**66**:289-309.
- [52] Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972;**3**:457-558.
- [53] Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;**97**:78-92.
- [54] Israel HL, Patchefsky AS, Saldana MJ. Wegener's granulomatosis, lymphomatoid granulomatosis, and benign lymphocytic angiitis and granulomatosis of lung. Recognition and treatment. *Ann Intern Med* 1977;**87**:691-9.
- [55] Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA, Nichols PW. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 42 patients. *Pathology* 1986;**18**:283-8.
- [56] Colby TV, Carrington CB. Pulmonary lymphomas simulating lymphomatoid granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 1982;**6**:19-32.
- [57] Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979;**43**:360-73.
- [58] Rabinowitz JG, Cohen BA, Mendelson DS. Lymphomatoid granulomatosis. *JAMA* 1985;**254**:3458-60.
- [59] Saldana MJ, Patchefsky AS, Israel HI, Atkinson GW. Pulmonary angiitis and granulomatosis. The relationship between histological features, organ involvement, and response to treatment. *Hum Pathol* 1977;**8**:391-409.
- [60] Whittaker S, Foroni L, Luzzatto L, Lampert I, Amlott P, Munro A, et al. Lymphomatoid granulomatosis--evidence of a clonal T-cell origin and an association with lethal midline granuloma. *Q J Med* 1988;**68**:645-55.
- [61] Pisani RJ, DeRemee RA. Clinical implications of the histopathologic diagnosis of pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1990;**65**:151-63.
- [62] DeRemee RA, Weiland LH, McDonald TJ. Polymorphic reticulosis, lymphomatoid granulomatosis. Two diseases or one? *Mayo Clin Proc* 1978;**53**:634-40.
- [63] Guinee Jr. D, Jaffe E, Kingma D, Fishback N, Wallberg K, Krishnan J, et al. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994;**18**:753-64.
- [64] Lipford Jr. EH, Margolick JB, Longo DL, Fauci AS, Jaffe ES. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988;**72**:1674-81.
- [65] Donner LR, Dobin S, Harrington D, Bassion S, Rappaport ES, Peterson RF. Angiocentric immunoproliferative lesion (lymphomatoid granulomatosis). A cytogenetic, immunophenotypic, and genotypic study. *Cancer* 1990;**65**:249-54.
- [66] Gaulard P, Henni T, Marolleau JP, Haioun C, Henni Z, Voisin MC, et al. Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) and lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a monoclonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Cancer* 1988;**62**:705-10.

- [67] Myers JL, Kurtin PJ, Katzenstein AL, Tazelaar HD, Colby TV, Strickler JG, et al. Lymphomatoid granulomatosis. Evidence of immunophenotypic diversity and relationship to Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1995;**19**:1300-12.
- [68] Weis JW, Winter MW, Philylyk RL, Banks PM. Peripheral T-cell lymphomas: histologic, immunohistologic, and clinical characterization. *Mayo Clin Proc* 1986;**61**:411-26.
- [69] Sabourin JC, Kanavaros P, Briere J, Lescs MC, Petrella T, Zafrani ES, et al. Epstein-Barr virus (EBV) genomes and EBV-encoded latent membrane protein (LMP) in pulmonary lymphomas occurring in nonimmunocompromised patients. *Am J Surg Pathol* 1993;**17**:995-1002.
- [70] Wilson WH, Kingma DW, Raffeld M, Wittes RE, Jaffe ES. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood* 1996;**87**:4531-7.
- [71] Moudir-Thomas C, Foulet-Roge A, Plat M, Kaswin R, Lepic P, Solal-Celigny P, et al. Efficacy of rituximab in lymphomatoid granulomatosis. *Rev Mal Respir* 2004;**21**(6Pt1):1157-61.
- [72] Zaidi A, Kampalath B, Peltier WL, Vesole DH. Successful treatment of systemic and central nervous system lymphomatoid granulomatosis with rituximab. *Leuk Lymphoma* 2004;**45**:777-80.

M. Wislez (marie.wislez@tnn.aphp.fr).

Service de pneumologie et de réanimation respiratoire, AP-HP, hôpital Tenon, Paris, 75020 France.

Laboratoire de biologie cellulaire et d'immunopathologie pulmonaire, université Pierre et Marie Curie Paris VI, Paris, 75005 France.

M. Antoine.

Laboratoire de biologie cellulaire et d'immunopathologie pulmonaire, université Pierre et Marie Curie Paris VI, Paris, 75005 France.

Service d'anatomie pathologique, AP-HP, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

V. Gounant.

Service de pneumologie et de réanimation respiratoire, AP-HP, hôpital Tenon, Paris, 75020 France.

Laboratoire de biologie cellulaire et d'immunopathologie pulmonaire, université Pierre et Marie Curie Paris VI, Paris, 75005 France.

M.-F. Carette.

Service de radiologie, AP-HP, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

J. Cadranet.

Service de pneumologie et de réanimation respiratoire, AP-HP, hôpital Tenon, Paris, 75020 France.

Laboratoire de biologie cellulaire et d'immunopathologie pulmonaire, université Pierre et Marie Curie Paris VI, Paris, 75005 France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Wislez M., Antoine M., Gounant V., Carette M.-F., Cadranet J. Lymphoproliférations pulmonaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0805, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

Manifestations respiratoires chez l'immunodéprimé non VIH

S. Lasry, B. Maitre

Les manifestations respiratoires sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients immunodéprimés. Les causes infectieuses prédominent et les agents responsables varient en fonction du terrain et de la pathologie sous-jacente. Moins fréquentes, les causes iatrogènes doivent être évoquées en fonction des traitements administrés. Certaines manifestations comme les bronchiolites oblitérantes et les pneumonies organisées se rencontrent surtout chez les patients greffés. Enfin, comme chez tous les malades, une complication pulmonaire non spécifique (surcharge vasculaire, tumeur...) est également possible. La diversité des étiologies et leur association éventuelle imposent dans la grande majorité des cas, parfois en urgence, la réalisation d'une fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) qui permettra soit d'orienter le diagnostic, soit de mettre en évidence l'agent infectieux causal. En l'absence d'orientation diagnostique, des prélèvements histologiques (biopsies bronchiques, transbronchiques, transpariétales) peuvent parfois s'avérer nécessaires. Le pronostic dépend en partie de la rapidité du diagnostic et de la mise en route du traitement adéquat.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Poumon ; Immunodépression ; Lavage bronchoalvéolaire ; Infections opportunistes

Plan

■ Introduction	1
■ Pneumopathies infectieuses	1
Pneumopathies chez le malade aplasique	1
Pneumopathies chez le malade non aplasique	2
■ Pneumopathies iatrogènes	5
Pneumopathies toxiques médicamenteuses	5
Pneumopathie radique	5
Pneumopathies interstitielles chroniques médicamenteuses	5
Hémorragies intra-alvéolaires	5
■ Complications immunologiques de la greffe : bronchiolites oblitérantes et pneumonies organisées chroniques	5
Bronchiolites oblitérantes	5
Pneumonie organisée	6
■ Complications non spécifiques	6
Surcharge volémique	6
Maladie thromboembolique	6
Tumeurs	6
Protéinoase alvéolaire	6
■ Infections oto-rhino-laryngologiques (ORL)	6
■ Vaccins à tropisme respiratoire chez l'immunodéprimé	7
Grefe de moelle	7
Transplantation d'organe	7
■ Conclusion	7

■ Introduction

La survenue d'une pathologie pulmonaire chez les patients immunodéprimés est fréquente [1-4], qu'ils soient transplantés

d'organe ou de moelle osseuse, ou atteints d'immunodépression induite par les traitements immunosuppresseurs ou les déficits immunitaires congénitaux. Les étiologies sont diverses (Fig. 1) mais nettement dominées par les pneumopathies infectieuses, dont la prise en charge, urgente en cas d'hypoxémie, nécessite la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire (LBA). D'autres causes comme une pneumopathie toxique, une maladie thromboembolique, une surcharge vasculaire, une pathologie tumorale, ou encore la progression de la pathologie sous-jacente peuvent également se rencontrer chez le patient immunodéprimé.

■ Pneumopathies infectieuses

Dans une étude récente, les pneumopathies infectieuses représentent 74 % des infiltrats pulmonaires chez 157 patients immunodéprimés non porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [5]. Schématiquement, à chaque mécanisme d'immunodépression correspondent certaines infections, bien que l'association de plusieurs mécanismes puisse être en cause. La granulopénie est à l'origine d'infections d'abord bactériennes puis fongiques. Les déficits de l'immunité humorale favorisent les infections à germes extracellulaires (pneumocoque et *Haemophilus influenzae*). Les déficits de l'immunité cellulaire favorisent les infections bactériennes à germes intracellulaires, mycobactériennes, fongiques, virales et parasitaires (Fig. 2).

Les étiologies sont résumées dans le Tableau 1.

Pneumopathies chez le malade aplasique

En cas d'aplasie médullaire, le risque d'infection est proportionnel à la profondeur de la neutropénie. Elle représente la cause la plus fréquente et la plus grave des pneumopathies chez

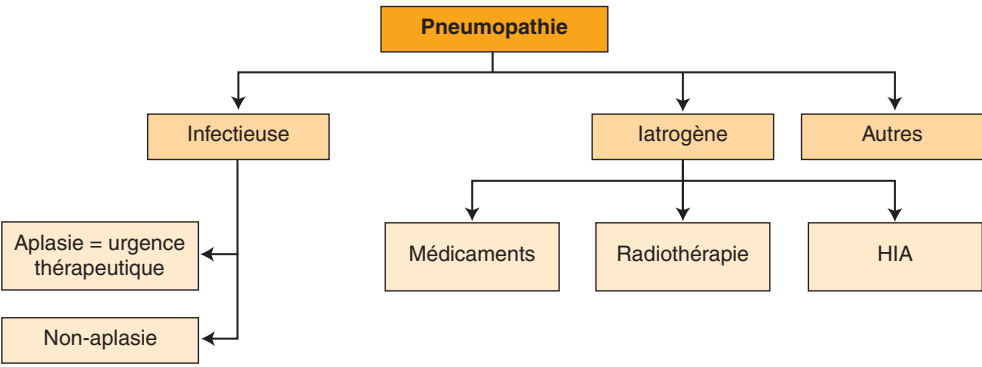


Figure 1. Étiologies des pneumopathies chez l'immunodéprimé non VIH. HIA : hémorragie intra-alvéolaire.

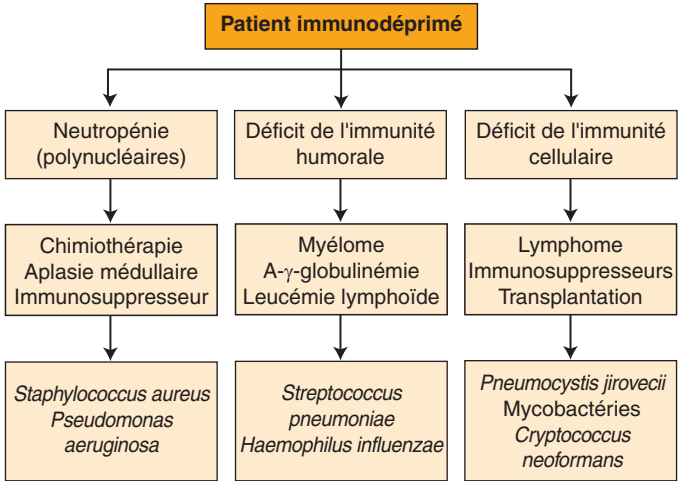


Figure 2. Exemples de déficits immunitaires responsables d'infections pulmonaires chez l'immunodéprimé non porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (d'après [2]).

l'aplasie. La démarche diagnostique peut être difficile car la symptomatologie risque d'être minorée par la neutropénie, la fièvre étant souvent le seul symptôme, et les foyers radiologiques sont d'autant moins visibles que la neutropénie est profonde. Il est donc urgent chez ces patients de débiter une antibiothérapie probabiliste même en l'absence de symptômes respiratoires ou d'anomalie radiologique et sans attendre la réalisation des prélèvements endobronchiques ou leurs résultats. Cette antibiothérapie peut associer, par exemple, une bêta-lactamine de 3^e génération avec un aminoside ou une fluoroquinolone. Les germes responsables sont en général nosocomiaux et varient en fonction de l'écologie locale. D'une façon générale, les bactériémies à Gram négatif sont favorisées par les ulcérations digestives provoquées par les chimiothérapies toxiques ; les cocci à Gram positif sont en augmentation croissante du fait de l'utilisation de cathéter intraveineux. Le traitement préventif est basé sur l'utilisation de facteurs de croissance de la granulopoïèse ; ils permettent de diminuer la fréquence des épisodes infectieux et la durée d'hospitalisation en aplasie fébrile, mais n'améliorent pas la survie [6]. En cas d'aplasie profonde et longue, comme chez les malades « hématologiques », l'antibiothérapie doit cibler les bacilles à Gram négatif et les cocci à

Tableau 1. Agents infectieux responsables de pneumopathies chez l'immunodéprimé non porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Communautaire	Mycobactéries	Champignons	Bactéries rares	Virus	Parasites
Pneumocoques	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Nocardia</i>	CMV	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Mycobactéries non tuberculeuses	<i>Cryptococcus</i>	<i>Actinomyces</i>	VZV	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Bacilles à Gram négatif		<i>Candida</i>		Herpes	
Staphylocoques		<i>Pneumocystis jirovecii</i>			
Germes intracellulaires					

CMV : cytomégalovirus ; VZV : virus varicelle-zona.

Gram positif ; *Aspergillus* doit être évoqué si la fièvre persiste malgré l'antibiothérapie et doit motiver un traitement adapté vu sa gravité. L'aspergillose survient préférentiellement soit lors de l'aplasie initiale, soit vers le 2^e ou le 3^e mois [6]. Récemment, des dérivés azolés de nouvelle génération tels le voriconazole (Vfend®) ou posaconazole (Candidas®) ont montré une certaine efficacité dans cette indication [7].

Lors des aplasies brèves ou peu profondes comme chez les malades sous chimiothérapie pour tumeur solide, les germes retrouvés sont ceux des pneumopathies communautaires.

Pneumopathies chez le malade non aplasique

Pneumopathies à germes banals et intracellulaires

Les germes responsables sont communs à ceux trouvés chez les patients immunocompétents ; il s'agit du pneumocoque, d'*Haemophilus influenzae*, des bactéries à Gram négatif, du staphylocoque et des germes atypiques. Certaines circonstances cliniques peuvent favoriser un germe particulier (Fig. 3).

Mycobactéries

Les déficits de l'immunité cellulaire favorisent les infections pulmonaires à mycobactéries.

Tuberculose pulmonaire

Les germes en cause sont *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*. La corticothérapie au long cours [8, 9], l'administration de cytotoxiques, l'utilisation d'anticorps anti-tumor necrosis factor (TNFα) [10] augmentent le risque de tuberculose pulmonaire. La présentation clinique est la même que chez le patient immunocompétent mais la fièvre et l'excavation classique peuvent faire défaut ; la « réponse granulomateuse » étant affaiblie, la nécrose caséeuse peut également manquer. Le traitement est identique à celui utilisé chez les patients immunocompétents. Il faut noter par ailleurs que la restauration de l'immunité peut s'accompagner d'une augmentation importante du volume des adénopathies.

Mycobactérioses non tuberculeuses

Les infections pulmonaires dues aux mycobactéries non tuberculeuses surviennent sur des terrains favorisant comme les

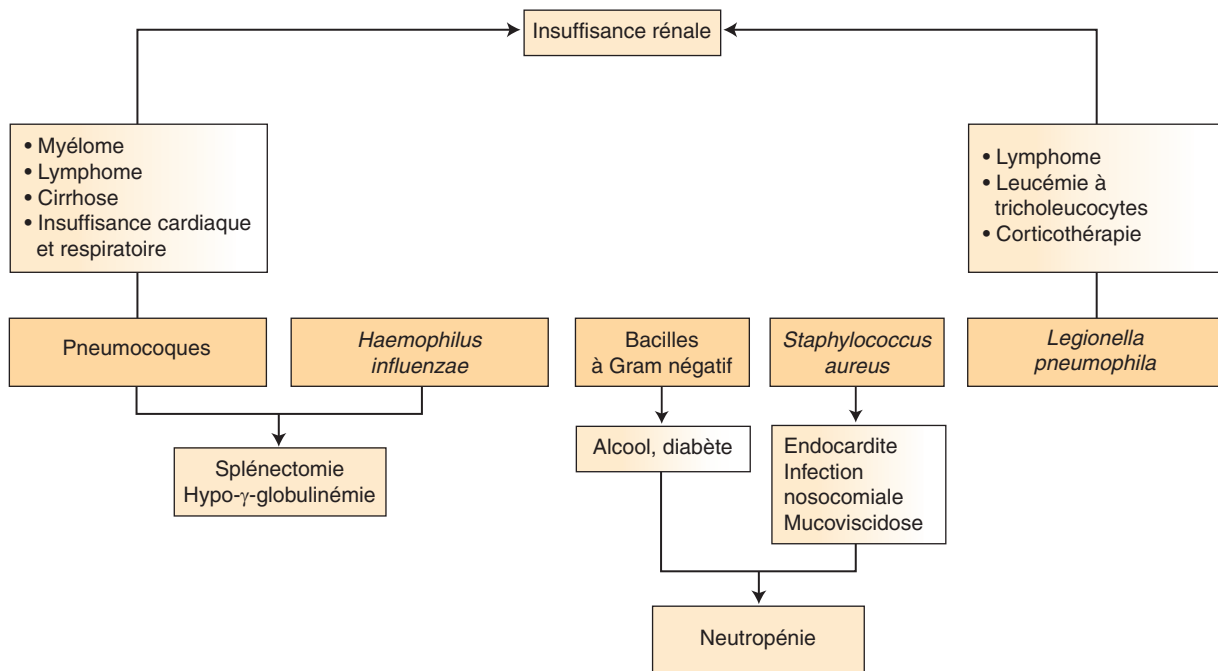


Figure 3. Pneumopathies bactériennes fréquentes (communautaires) et pathologies sous-jacentes.

pneumoconioses, les antécédents de tuberculose, les bronchopathies chroniques obstructives, les cancers pulmonaires et les bronchectasies. Les transplantations rénales ou pulmonaires et les greffes de moelle osseuse, par le biais des traitements immunosuppresseurs et de la corticothérapie, les favorisent également.

Mycobacterium kansasii a été isolé chez 25 malades atteints de cancer sur une période de 9 ans dans un hôpital de Houston ; deux avaient une maladie disséminée et 23 une atteinte uniquement pulmonaire [11]. Les infections à *Mycobacterium avium* intracellulaire sont peu fréquentes en cas de cancer, à l'exception des leucémies à tricholeucocytes ou des leucémies myéloïdes chroniques [12]. Elles sont exceptionnelles en cas de greffe de moelle osseuse puisque sur 6 259 patients dans les vingt dernières années à Seattle, trois ont été infectés par ce germe [13].

Concernant les mycobactéries à croissance rapide (*Mycobacterium fortuitum* et *chelonae*), elles sont rarement pathogènes mais plutôt responsables de colonisation : sur une période de 6 ans, ces bactéries ont été isolées chez 37 patients atteints de cancer : 24 pour *Mycobacterium chelonae* et 13 pour *Mycobacterium fortuitum* ; neuf patients seulement avaient des critères d'infection [14].

Cliniquement, il est difficile de différencier une infection à mycobactérie atypique et une tuberculose ; seul l'isolement du germe permet d'évoquer le diagnostic en sachant que ces organismes sont également saprophytes et peuvent contaminer les milieux de cultures. Les critères d'infections retenus sont les mêmes que chez les patients immunocompétents ; ils sont basés sur la répétition des prélèvements positifs à la culture [15] et sur la notion d'atteinte pulmonaire évolutive.

« Nocardia » et « Actinomyces »

Les infections à *Nocardia* sont dans 50 à 78 % des cas favorisées par l'utilisation d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes au long cours, et les cancers [16]. *Nocardia asteroides* est la principale espèce pathogène. Une pathologie pulmonaire chronique est présente dans 12 % des cas. La présentation clinique est variable, allant d'une infection asymptomatique à la détresse respiratoire. Les symptômes sont non spécifiques. L'imagerie thoracique montre des opacités nodulaires ou des masses. Un épanchement pleural peut être présent dans 25 à 50 % des cas. Le traitement de choix est l'association triméthoprime et sulfaméthoxazole.

L'actinomycose est plus fréquente chez l'immunocompétent ; la porte d'entrée est souvent dentaire. Le début est insidieux et

les symptômes sont non spécifiques avec fièvre, toux, perte de poids et parfois douleurs thoraciques et hémoptysies. Des atteintes extrathoraciques sont également possibles. Le traitement de référence est la pénicilline pendant 6 à 12 mois chez l'immunodéprimé.

Infections fongiques

Les infections fongiques sont de diagnostic difficile compte tenu du caractère saprophyte des champignons isolés. Chez les patients de réanimation, l'isolement d'un *Candida* dans les aspirations trachéales, le LBA ou un prélèvement bronchique protégé peut correspondre à une colonisation [17]. Dans une étude sur 140 patients atteints d'infection fongique diagnostiquée, pour la plupart, sur des prélèvements « invasifs » (biopsies transbronchiques, thoracotomie, thoracoscopie, ponction pleurale, hémoculture), 61 % ont une immunodépression ; parmi eux, 27 % ont une pathologie tumorale (29 leucémies ou lymphomes, trois cancers du poumon et six autres cancers), 19 % un diabète, 16 % sont traités par chimiothérapie, 15 % reçoivent une corticothérapie au long cours, 6 % sont transplantés, 3 % sont insuffisants rénaux, et 1 % est atteint de cirrhose. D'autres circonstances favorissantes sont évoquées, comme l'infection par le VIH, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un antécédent de tuberculose pulmonaire. Les germes les plus fréquents sont *Aspergillus* sp. (57 %), *Cryptococcus* sp. (21 %) et *Candida* (14 %). Soixante-douze patients ont une infection invasive aiguë, avec une mortalité de 67 % [18]. Enfin, *Pneumocystis jirovecii*, actuellement classé dans les mycoses, est traité dans ce paragraphe.

Aspergillose

L'aspergillose invasive doit être évoquée devant la présence de douleur thoracique, d'hémoptysie, d'un croissant clair gazeux assez tardif et d'un halo périlésionnel d'apparition plus précoce, sur une tomodensitométrie thoracique. La détection d'antigènes sériques ou urinaires est d'un assez faible apport diagnostique. La culture de l'aspiration bronchique et du LBA est une fois sur deux négative. Le diagnostic de certitude ne peut être qu'histologique mais en pratique peu effectué. Il est donc porté sur un ensemble d'arguments non spécifiques cliniques et radiologiques. Le traitement de référence est l'amphotéricine B mais de maniement difficile en raison de sa néphrotoxicité. Il existe cependant une forme liposomale de l'amphotéricine B (Ambisome®) qui a l'avantage d'être moins néphrotoxique. De

nouveaux dérivés azolés tels le voriconazole ou le posaconazole semblent très prometteurs dans les aspergilloses invasives. Les patients traités par le voriconazole (Vfend®), comparés aux patients traités par l'amphotérine B, ont une survie significativement meilleure et des effets indésirables moindres [19]. Dans les formes moins sévères, l'itraconazole (Sporanox®), disponible sous forme orale, peut être proposé.

Cryptococcose

L'isolement de *Cryptococcus* dans un prélèvement pulmonaire doit également s'intégrer dans un contexte clinique évocateur pour confirmer son rôle pathogène ; dans une étude sur 42 patients chez lesquels ce germe est isolé, 35 % sont considérés colonisés, 14 % ont une maladie disséminée, 17 % une infection pulmonaire isolée et 34 % une infection probable. Parmi les patients atteints de maladie disséminée, tous ont une immunodépression (corticothérapie au long cours, leucémie lymphoïde chronique, lymphome, cirrhose, ou transplantation rénale). La forme pulmonaire pure est trouvée chez trois patients n'ayant pas de circonstances favorisant particulières, chez trois transplantés pulmonaires et un patient sous corticoïdes au long cours [20]. D'autres études avaient rapporté une augmentation de la prévalence de cette infection chez les patients atteints de lymphome, de connectivite, de sarcoïdose, et chez ceux traités par immunosuppresseurs [21]. De rares cas ont été rapportés chez les patients traités par corticoïdes au long cours ou atteints de diabète. Les symptômes les plus fréquents sont la toux, la dyspnée, les crachats hémoptoïques et la fièvre. La radiographie du thorax montre un infiltrat et/ou des nodules pulmonaires et parfois un épanchement pleural. Les antigènes cryptococciques sériques et/ou urinaires ne sont pas spécifiques d'une dissémination mais pourraient permettre un diagnostic rapide [20]. Le champignon peut être mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) par coloration à l'encre de chine ou par culture. Le traitement de choix est l'amphotéricine B associée à la flucytosine (Ancotil®) ; le fluconazole (Triflucan®) peut être administré en relais. Des formes sévères avec détresse respiratoire ont été décrites même chez les patients non infectés par le VIH, avec une mortalité de 55 % [22].

Candidose

Les *Candida* pourraient être responsables de pneumopathies, en particulier chez les patients granulopéniques, et sous corticoïdes, en cas de localisation secondaire d'une candidose disséminée. L'existence de formes pulmonaires pures secondaires à la colonisation oropharyngée est encore débattue. Les symptômes et les anomalies radiologiques sont non spécifiques. Le diagnostic ne peut être affirmé que par des prélèvements invasifs (ponction transthoracique) peu réalisés en pratique ; le traitement est donc débuté, là encore, de façon empirique en cas d'aplasie fébrile persistante sous antibiothérapie.

Pneumocystose pulmonaire

Pneumocystis jirovecii est le protozoaire le plus fréquemment responsable d'infection chez les patients immunodéprimés non VIH [23]. En dehors du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida), la pneumocystose a été rapportée en cas d'immunodépression, qu'il s'agisse de transplantation d'organe, de maladies inflammatoires chroniques, de maladies hématologiques, de déficits immunitaires congénitaux ou de tumeurs solides. La prépondérance des maladies hématologiques semble être la règle dans la plupart des études récentes, de même que la fréquence de la corticothérapie qui, sans être systématique, concerne 55 à 90 % des patients [24, 25]. La lymphopénie est fréquente et probablement induite par les traitements surajoutés (corticoïdes, fludarabine). Néanmoins, elle n'est pas nécessaire puisque des cas de pneumocystoses ont été rapportés dans les vascularites, notamment la maladie de Wegener, chez des patients ne recevant pas de corticoïdes [26]. Les symptômes sont non spécifiques et les présentations radiologiques sont variées (infiltrat interstitiel localisé ou diffus, excavation, miliaire...) ce qui rend son diagnostic difficile. Le diagnostic repose sur la

réalisation d'un LBA et l'isolement de kystes de *Pneumocystis* ; l'expectoration induite est peu sensible, contrairement aux patients infectés par le VIH, car les kystes sont moins nombreux. Le traitement repose sur l'association triméthoprime et sulfaméthoxazole (Bactrim®). En cas d'hypoxémie, une corticothérapie peut y être associée. Si la prévention est la règle en cas d'infection par le VIH, elle n'est pas encore établie formellement dans toutes les autres situations d'immunodépression, probablement du fait du manque de données épidémiologiques. Elle est toutefois recommandée lors des greffes pulmonaires et cardiopulmonaires, et reprise pour les autres greffes lors des épisodes de rejet, traités par une majoration du traitement immunosuppresseur.

Viroses respiratoires

Les étiologies virales représentent 20 % des cas de pneumopathies infectieuses chez le malade immunodéprimé non VIH, avec une prédominance significative pour les greffés médullaires par rapport aux patients atteints d'hémopathies et aux transplantés d'organes [5]. Elles sont exceptionnelles en cas de cancer. Les virus les plus fréquents sont le cytomégalovirus (CMV), le virus influenza A, le virus respiratoire syncytial, le virus para influenza, le virus herpès, le virus varicelle-zona (VZV), et l'adénovirus.

Infections à CMV

Les infections à CMV sont responsables de pneumopathies interstitielles diffuses fébriles, d'hépatites ou de fièvre au long cours ; le diagnostic repose sur la mise en évidence des antigènes viraux dans le LBA par immunofluorescence directe, par la présence de cellules à inclusion ou enfin par détection de fragments génomiques par *polymerase chain reaction* (PCR) sur le LBA ; l'absence d'autres agents opportunistes est nécessaire. Le traitement repose sur le ganciclovir (Cymévan®) ou le foscarnet (Foscavir®) par voie veineuse dont la toxicité est respectivement hématologique et rénale.

Infections à VZV

Le VZV est responsable, par le biais d'une primo-infection mais surtout d'une réactivation, de pneumopathies interstitielles diffuses. Elles s'observent surtout au cours des rémissions des leucémies aiguës et des lymphomes graves. Elles sont parfois accompagnées d'une éruption cutanée, d'une hépatite, et d'une atteinte neurologique. En cas d'atteinte cutanée, le diagnostic clinique complété éventuellement du prélèvement vésiculaire et de la culture du virus permet le diagnostic ; sinon la mise en évidence du virus par PCR dans le LBA est possible. Le traitement repose sur l'aciclovir (Zovirax®), ou plus récemment sur le valaciclovir (Zelitrex®) ou le famciclovir (Oravir®).

Infections à virus herpès

Les pneumopathies à virus herpès simplex surviennent essentiellement chez le greffé médullaire ou au cours des leucémies aiguës ; elles sont secondaires à une contamination oropharyngée, ou à une diffusion hématogène. Le diagnostic est difficile compte tenu de la présence du virus dans l'oropharynx ; il peut être mis en évidence par des méthodes immunoenzymatiques (immunoperoxydase) dans le LBA. Leur caractère nécrosant peut les faire confondre avec une pneumopathie bactérienne. Une trachéobronchite ulcérée et vésiculeuse est parfois visible en fibroscopie.

Autres virus

Le myxovirus influenza A, et tous les virus de la grippe, peuvent être responsables de pneumopathies interstitielles diffuses ; le virus respiratoire syncytial est responsable de pneumopathie et de bronchiolite. Ces virus peuvent être mis en évidence dans le LBA par des techniques d'immunofluorescence directe ou plus simplement après recueil de sécrétions nasopharyngées.

Parasitoses

Toxoplasmose pulmonaire

La toxoplasmose pulmonaire peut être isolée ou associée à une atteinte cérébrale, hépatique ou être diffuse. L'affection touche surtout les patients atteints de lymphomes, de leucémies et les transplantés médullaires. Les symptômes sont non spécifiques et l'aspect radiologique est le plus souvent une pneumopathie interstitielle diffuse avec des images nodulaires ou micronodulaires. La lymphocytose pulmonaire est la règle. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Toxoplasma gondii* dans le LBA en sachant que le parasitisme est faible, d'où la nécessité d'utiliser parfois l'immunofluorescence ou la culture. La PCR est également utilisée à partir du sang et/ou du LCR. Les hémocultures peuvent être positives dans les formes disséminées. Le traitement repose sur l'association sulfadiazine et pyriméthamine. La prophylaxie primaire repose, comme chez les patients infectés par le VIH, sur l'utilisation du Bactrim®.

Anguillulose

L'infection pulmonaire à *Strongyloides stercoralis* est responsable d'un tableau d'œdème pulmonaire sévère suivi d'une détresse respiratoire, surtout si les patients sont sous corticoïdes. Son pronostic est sombre. Elle survient en cas d'altération de l'immunité cellulaire. Elle doit être suspectée en cas de séjour en zone d'endémie en raison du portage chronique. La présence de signes digestifs et de bactériémies à germes de la flore digestive est évocatrice. L'hyperéosinophilie est inconstante. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de larves dans les sécrétions bronchiques ou le LBA, ou dans les selles. Le traitement de référence, de même que le « déparasitage » en cas de traitement par corticoïdes chez un patient provenant d'une zone d'endémie, est l'ivermectine (Mectizan®).

■ Pneumopathies iatrogènes

Chez les patients immunodéprimés, les pneumopathies iatrogènes sont représentées par les pneumopathies d'hypersensibilité et les pneumopathies toxiques principalement liées aux cytostatiques et à la radiothérapie. Elles peuvent être responsables d'une insuffisance respiratoire aiguë. La connaissance des médicaments pneumotoxiques, le LBA et parfois le scanner thoracique sont les clés du diagnostic.

Pneumopathies toxiques médicamenteuses

La pneumopathie au méthotrexate peut être prise comme exemple illustrant ce chapitre. Elle doit être évoquée lorsque ce médicament est utilisé en mono- ou en polychimiothérapie avec ou sans corticoïdes. L'atteinte pulmonaire peut se développer des semaines, des mois ou des années après le début du traitement, quelles que soient la dose ou la voie d'administration [27]. Le début peut être insidieux, avec toux, dyspnée et fièvre suivies d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiante. L'hyperéosinophilie sanguine est fréquente. Le LBA est classiquement riche en éosinophiles et en lymphocytes CD8, mais des formes riches en lymphocytes CD4⁺ et même en neutrophiles ont été décrites. Les prélèvements histologiques montrent une granulomatose pulmonaire ou un aspect de bronchiolite oblitérante. Le traitement repose sur l'arrêt du traitement et/ou une corticothérapie à forte dose. L'évolution est rapidement favorable et la réintroduction du méthotrexate est déconseillée, bien qu'inconstamment responsable d'une récidive.

Les autres médicaments souvent incriminés chez les immunodéprimés sont les agents alkylants comme la bléomycine, le cyclophosphamide, le melphalan, le chlorambucil et plus récemment la gemcitabine (Gemzar®) ou le gefitinib (Iressa®). Les facteurs de croissance hématopoïétiques utilisés de façon concomitante pourraient jouer un rôle aggravant [28, 29] et la radiothérapie thoracique un rôle potentialisateur. Le début est rapidement progressif, avec dyspnée et insuffisance respiratoire

pouvant conduire à la ventilation artificielle. Le LBA révèle une hypercellularité, avec prédominance de lymphocytes CD4 ou CD8, une polynucléose non altérée et une éosinophilie. Les corticoïdes doivent être tentés mais leur efficacité n'est pas systématique.

Pneumopathie radique

Elle réalise soit une pneumopathie aiguë précoce, survenant dans les 6 mois après l'irradiation et s'accompagnant parfois d'une pleurésie, soit une forme tardive et plus insidieuse, réalisant un tableau de fibrose qui peut survenir plusieurs années après l'irradiation. Le LBA met en évidence une alvéolite macrophagique et lymphocytaire CD4. La présence de mastocytes est très évocatrice du diagnostic mais ils sont rarement retrouvés. La corticothérapie est généralement efficace dans la forme aiguë mais ne prévient pas l'évolution vers la fibrose.

Pneumopathies interstitielles chroniques médicamenteuses

C'est le mode de présentation le plus habituel des pneumopathies médicamenteuses sans spécificité pour les patients immunodéprimés. Le début est progressif, les signes fonctionnels sont modérés, et le pronostic est favorable en dehors des fibroses. L'aspect associe une pneumopathie interstitielle faite d'opacités micronodulaires, de « verre dépoli », et parfois de masses denses. Le LBA est hypercellulaire avec une prédominance de lymphocytes. Le traitement repose sur l'arrêt du médicament en cause et sur les corticoïdes dans les formes hypoxémiantes. Le pronostic est généralement favorable. Les médicaments responsables sont nombreux (aziathioprine, β -bloquant...) et une liste complète constamment actualisée peut être obtenue sur le site internet www.pneumotox.com.

Hémorragies intra-alvéolaires

Il s'agit d'un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë associée à des opacités alvéolaires diffuses rapidement résolutive, une chute de l'hémoglobine et parfois à des hémoptysies. Elles sont favorisées par une thrombopénie, surtout si elle est inférieure à 20 000/mm³. L'aspect macroscopique du LBA et la présence de sidérophages sont évocateurs du diagnostic. Lorsqu'elles sont secondaires à un médicament, les antivitamines K, la D-pénicillamine, la ciclosporine et le TNF α sont les plus souvent incriminés.

■ Complications immunologiques de la greffe : bronchiolites oblitérantes et pneumonies organisées chroniques

Bronchiolites oblitérantes

Les bronchiolites sont caractérisées par une inflammation des bronchioles, structure transitionnelle entre les voies de conduction aérienne et l'espace alvéolaire. Dans les bronchiolites oblitérantes, la lumière bronchiolaire est réduite soit par épaississement pariétal (fibrose concentrique sous-muqueuse, et/ou inflammation cellulaire active), soit par la présence de bourgeon endoluminal. Ces bronchiolites sont la conséquence d'un conflit immunologique entre les lymphocytes et les cellules de l'arbre aérien. Les transplantations pulmonaires et les allogreffes de moelle osseuse se compliquent parfois de l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif rapporté à une bronchiolite oblitérante. C'est un rejet en cas de transplantation pulmonaire ou une réaction de greffon contre l'hôte (GVH) en cas de greffe de moelle osseuse.

Après transplantation pulmonaire, la bronchiolite survient généralement dans les 6 à 18 mois qui suivent, mais des cas précoces et tardifs ont été rapportés [30]. Les facteurs de risque sont l'ischémie postopératoire des voies aériennes, les rejets aigus précoces, les infections, notamment à CMV, et le reflux gastro-œsophagien. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une baisse du volume expiratoire maximal-seconde (VEMS). Le diagnostic histologique est obtenu par la biopsie transbronchique. Le traitement consiste à augmenter l'immunosuppression, par modification ou association des différentes thérapeutiques immunosuppressives, comme les anticorps monoclonaux ou polyclonaux antilymphocytaires, le méthotrexate, le cyclophosphamide, et la photochimiothérapie extracorporelle [31]. Les rechutes, souvent induites par les infections, sont fréquentes, ce qui justifie les efforts pour les identifier et les traiter. Les corticoïdes inhalés pourraient avoir un bénéfice compte tenu de l'inflammation des voies aériennes dans la bronchiolite, mais les résultats des essais cliniques sont contradictoires [32, 33].

Après allogreffe de moelle osseuse, la bronchiolite peut survenir dans les 6 à 12 mois qui suivent. Elle est exceptionnelle après autogreffe. Elle est significativement plus fréquente en cas de GVH, qui se caractérise par une atteinte cutanée, un syndrome sec et des signes digestifs. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome obstructif. Le traitement consiste également à majorer l'immunosuppression.

Pneumonie organisée

Des lésions de pneumonies organisées avec bourgeons endoalvéolaires ont été décrites après allogreffes de moelle osseuse [34] ; la symptomatologie associe dyspnée, fièvre et douleurs thoraciques. L'imagerie thoracique montre des opacités alvéolaires systématisées typiquement migratrices. Le diagnostic de certitude nécessite une biopsie pulmonaire chirurgicale qui est rarement réalisée en pratique lorsque le tableau radioclinique est évocateur et que l'ensemble des prélèvements microbiologiques est négatif. L'évolution est favorable sous corticoïdes dans les cas rapportés dans la littérature.

■ Complications non spécifiques

Surcharge volémique

Certaines chimiothérapies comme le cisplatine nécessitent une hyperhydratation pouvant induire un œdème pulmonaire, d'autant plus facilité si les malades ont une cardiopathie aggravée par les chimiothérapies (anthracyclines) ou les radiothérapies thoraciques.

Maladie thromboembolique

L'alitement fréquent, les cathéters veineux centraux, les cancers sous-jacents, de même que les compressions mécaniques des axes veineux par des adénopathies ou des tumeurs sont des facteurs de risques de maladie thromboembolique. La transplantation rénale, par le biais du traumatisme des veines pelviennes, peut également la favoriser.

Tumeurs

Une tumeur pulmonaire chez l'immunodéprimé doit faire évoquer un lymphome ou un cancer bronchique. Leur fréquence dépend du type d'immunodépression.

La fréquence des lymphoproliférations après transplantations d'organes dépend de l'organe transplanté, du traitement immunosuppresseur et de sa durée. Elles sont rares dans les greffes de moelle, les transplantations rénales et hépatiques mais plus fréquentes dans les transplantations pulmonaires et/ou cardiaques. Des cas ont également été rapportés lors des déficits

immunitaires congénitaux, ou des traitements immunosuppresseurs au long cours pour des pathologies auto-immunes. Le lymphome non hodgkinien est la première cause de tumeur maligne après transplantation d'organe. La maladie de Hodgkin n'est pas plus fréquente lors des transplantations d'organe mais paraît augmentée en cas de déficits immunitaires congénitaux.

Le cancer bronchique est plus fréquent après un premier cancer bronchique traité et une transplantation d'organe (plus particulièrement cardiaque). Sa fréquence augmente également dans le suivi au long cours des patients traités pour une maladie de Hodgkin, un lymphome non hodgkinien et un cancer du sein. Les principaux facteurs de risque sont le tabagisme et l'irradiation thoracique.

Enfin, le sarcome de Kaposi est plus rare, mais représente toutefois la troisième ou quatrième cause de tumeur maligne après transplantation d'organe [35].

Protéinose alvéolaire

Affection pulmonaire chronique diffuse caractérisée par une infiltration alvéolaire d'un matériel acellulaire protéinacé et acide périodique de Schiff (PAS) +, la protéinose alvéolaire peut être primitive ou compliquer les leucémies myéloïdes chroniques, les lymphomes, les dysglobulinémies, mais également les infections et une exposition intensive à des particules minérales. Elle réalise une pneumopathie alvéolaire dont la présentation clinique est variable, soit aiguë avec toux, fièvre et surinfection pulmonaire, soit d'installation plus progressive avec dyspnée d'effort modérée et toux. Le LBA est d'aspect laiteux. La tomomodensitométrie thoracique montre typiquement un syndrome interstitiel avec des opacités en « verre dépoli », en « carte de géographie ». L'évolution est soit favorable spontanément, soit d'aggravation progressive et nécessite alors un traitement. Actuellement, le lavage pulmonaire thérapeutique séquentiel à l'aide d'une sonde d'intubation à doubles voies est proposé dans les formes sévères. La protéinose alvéolaire pourrait être liée à une hyperproduction de surfactant et/ou à une déficience des macrophages alvéolaires devenus incapables de le résorber ; d'autre part il a été récemment montré que le *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) était impliqué dans l'homéostasie du surfactant et que les formes primitives de protéinose sont associées à la formation d'anticorps anti-GM-CSF circulants. L'administration de GM-CSF est donc une alternative au lavage alvéolaire thérapeutique dans les protéinoses primitives [36, 37] et pourrait avoir un intérêt dans les protéinoses secondaires, ce d'autant qu'elles surviennent préférentiellement chez les patients porteurs de leucémie myéloïde en aplasie.

■ Infections oto-rhino-laryngologiques (ORL)

Peu de données dans la littérature concernant les manifestations ORL chez les malades immunodéprimés sont disponibles ; néanmoins, plusieurs points peuvent être retenus.

Les infections nasosinusiennes et otologiques peuvent être dues à des germes inhabituels comme *Pseudomonas aeruginosa*, une mycobactérie, un champignon (*Aspergillus*) ou un virus (CMV). Ces infections peuvent se compliquer d'abcès ou de dissémination vers le système nerveux central ou vers les différentes structures tissulaires du cou. La résistance à une antibiothérapie probabiliste doit donc motiver un prélèvement microbiologique [38, 39] ce qui est souvent difficile à obtenir au quotidien. Le scanner des sinus peut également apporter des arguments pour évoquer une pathologie mycotique. Le traitement est médical adapté au germe et parfois chirurgical.

■ Vaccins à tropisme respiratoire chez l'immunodéprimé

Greffe de moelle

Vaccin antipneumococcique et anti-« Haemophilus »

Le risque d'infection à germe encapsulé est important dans les 6 mois suivant la greffe de moelle ; les allogreffes sont plus à risque que les autogreffes. Les vaccins anti-pneumococciques (Pneumo 23® et Prevenar®) et anti-hémophilique b sont prometteurs dans cette indication [40, 41] et actuellement recommandés par le Center for Disease Control (CDC) aux États-Unis.

Vaccin antigrippal

L'infection par le virus de la grippe peut être létale chez l'immunodéprimé. Le délai entre la greffe de moelle et l'immunisation est un facteur prédictif de la réponse au vaccin ; schématiquement, elle est nulle dans les six premiers mois, atteint 25 % entre le 6^e mois et le 24^e mois, et plus de 60 % après le 24^e mois. Le CDC recommande une prévention annuelle saisonnière et continue débutée 6 mois après la greffe [42].

Transplantation d'organe

Les patients devant bénéficier d'une transplantation d'organe ont une période indéterminée à attendre avant qu'un donneur soit disponible. Cette période doit permettre de maintenir ou de majorer l'immunisation par le biais des vaccins actuellement recommandés. La vaccination antipneumococcique a fait l'objet de nombreuses études chez ces patients. Le CDC la recommande même après la greffe. En revanche, le vaccin antihémophilique b n'a fait l'objet que d'une seule étude à ce jour [43], certes favorable, mais probablement insuffisante pour permettre des recommandations précises.

Enfin l'administration saisonnière du vaccin antigrippal est recommandée même la première année après la transplantation, bien que son efficacité ne soit pas assurée.

■ Conclusion

L'immunodépression est responsable d'un ensemble de pathologies variées dont la fréquence et les risques varient en fonction du type de la maladie sous-jacente. La stratégie diagnostique et thérapeutique va donc dépendre beaucoup du type d'immunodépression et des antécédents du patient. Les prélèvements pulmonaires restent donc la règle en privilégiant les prélèvements infectieux (LBA). En cas d'évolution de l'atteinte respiratoire sans diagnostic précis, les investigations seront poussées avec réalisation de biopsies bronchiques, transbronchiques, ou transpariétales car la multiplicité des causes éventuelles et leur gravité justifient cette démarche invasive.



■ Références

- [1] Poe R, Wahl G, Qazi R, Kallay M, Utell M, Morrow G. Predictor of mortality in the immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Arch Intern Med* 1986;**146**:1304-8.
- [2] Baughman R. The lung in the immunocompromised patient: infectious complications. *Respiration (Herrlisheim)* 1999;**66**:65-109.
- [3] Tamm M. The lung in the immunocompromised patient: infectious complications. *Respiration (Herrlisheim)* 1999;**66**:199-207.
- [4] Crawford S. Non infectious lung diseases in the immunocompromised host. *Respiration (Herrlisheim)* 1999;**66**:385-95.
- [5] Raño A, Agustí C, Benito N, Rovira M, Angrill J, Pumarola T, et al. Prognostic factors of non HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2002;**122**:253-61.
- [6] Couderc L, Philippe B. Pneumopathies aiguës du malade immunodéprimé (en dehors du VIH). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2001: 6p.
- [7] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin b for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;**346**:225-34.
- [8] Sahn S, Lakshminarayan S. Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Chest* 1976;**70**:195-205.
- [9] Millar J, Horn N. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet* 1979;**1**:1176-8.
- [10] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;**345**:1098-104.
- [11] Jacobson KL, Teira R, Libshitz HI, Raad I, Rolston KV, Terrand J, et al. *Mycobacterium kansasii* infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:628-31.
- [12] Bennett C, Vardiman J, Golomb H. Disseminated atypical mycobacterial infection in patient with hairy cell leukemia. *Am J Med* 1986;**80**:891-6.
- [13] Gviria J, Garcia P, Garrido S, Corey L, Boeckh M. Non tuberculous mycobacteria infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: characteristics of respiratory and catheter related infections. *Bio Blood Marrow Transplant* 2000;**6**:361-9.
- [14] Rolston K, Jones P, Fainstein V, Bodey G. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in patients with cancer. *Chest* 1985;**87**:503-6.
- [15] Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**156**(2Pt2):S1-S25.
- [16] Palmer D, Harvey R, Wheeler J. Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. *Medicine* 1974;**53**:391-401.
- [17] el-Ebiary M, Torres A, Fàbregas N, de la Bellacasa JP, González J, Ramirez J, et al. Significance of the isolation of *Candida species* from respiratory samples in critical ill, non neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**156**(2Pt1):583-90.
- [18] Chen K, Ko S, Hsueh P, Luh K, Yang P. Pulmonary fungal infection. Emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest* 2001;**120**:177-84.
- [19] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;**347**:408-15.
- [20] Aberg J, Mundy L, Powderly W. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999;**115**:734-40.
- [21] Levitz S. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:1163-9.
- [22] Vilchez R, Linden P, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non AIDS patients. *Chest* 2001;**119**:1865-9.
- [23] Luna M. Spectrum of pathologic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with neoplastic diseases. *Semin Diagn Pathol* 1989;**6**:262-72.
- [24] Yale S, Limper A. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996;**71**:5-13.
- [25] Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;**21**:523-31.
- [26] Godeau B, Perronne VC, Huong DT. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol* 2002;**21**:246-51.
- [27] Massin F, Coudert B, Marot J, Foucher P, Camus P, Jeannin L. La pneumopathie du méthotrexate. *Rev Mal Respir* 1990;**7**:5-15.

- [28] Philippe B, Couderc L, Balloul-Delclaux E, Janvier M, Caubarrere I. Pulmonary toxicity of chemotherapy and GM-CSF. *Respir Med* 1994;**88**:715.
- [29] Woensel JV, Knoester H, Leeuw J, Aalderen WV. Acute respiratory insufficiency during doxorubicin, cyclophosphamide, and GM-CSF therapy. *Lancet* 1994;**2**:759-60.
- [30] Kramer M. Bronchiolitis obliterans following heart-lung and lung transplantation. *Respir Med* 1994;**88**:9-15.
- [31] Estenne M, Hertz M. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:440-4.
- [32] Soyza AD, Fischer A, Small T, Corris P. Inhaled corticosteroids and the treatment of lymphocytic bronchiolitis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1209-12.
- [33] Whitford H, Walters EH, Levvey B, Kotsimbos T, Orsida B, Ward C, et al. Addition of inhaled corticosteroids to systemic immunosuppression after lung transplantation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Transplantation* 2002;**73**:1793-9.
- [34] Kanamori H, Mishima A, Tanaka M, Yamaji S, Fujisawa S, Koharazawa H, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) with suspected liver graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Transpl Int* 2001;**14**:266-9.
- [35] Cadranel J, Naccache J, Wislez M, Mayaud C. Pulmonary malignancies in the immunocompromised patient. *Respiration (Herrlisheim)* 1999;**66**:289-309.
- [36] Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:524-31.
- [37] Bonfield T, Kavuru M, Thomassen M. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol* 2002;**105**:342-50.
- [38] Rombaux P, Bertrand B, Eloy P. Sinusitis in the immunocompromised host. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;**51**:305-13.
- [39] Morrison VA, Pomeroy C. Upper respiratory tract infections in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 1995;**10**:37-50.
- [40] Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, Weinstein HJ, Sallan SE, et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1994;**57**:677-84.
- [41] Storek J, Mendelman PM, Witherspoon RP, McGregor BA, Storb R. IgG response to pneumococcal polysaccharide-protein conjugate appears similar to IgG response to polysaccharide in bone marrow transplant recipients and healthy adults. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:1253-5.
- [42] Centers for Disease Control. CDC/IDSA/ASBMT Guidelines for the prevention of opportunistic infections in bone marrow transplant recipients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;**20**:1.
- [43] Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H, Badur S, Yüksel-Onel D, Görçin B, et al. Immune response to *Haemophilus influenzae* type B vaccination in renal transplant recipients with well-functioning allografts. *Nephron* 1999;**81**:55-9.

Pour en savoir plus

www.pneumotox.com/indexfr.html.

S. Lasry.

B. Maitre (bernard.maitre@hmn.ap-hop-paris.fr).

Service de pneumologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France.

Service de pneumologie, Hôpital intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94010 Créteil cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lasry S., Maitre B. Manifestations respiratoires chez l'immunodéprimé non VIH. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0750, 2008.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

Mucoviscidose

D. Hubert

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population blanche. Le gène impliqué code pour la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), canal chlore qui s'exprime au niveau de nombreux appareils. Les manifestations cliniques débutent tôt dans la vie et sont dominées par l'atteinte respiratoire qui conditionne la morbidité et la mortalité. Le tableau clinique est en rapport avec une dilatation des bronches et une infection bronchique chronique à staphylocoque doré et Haemophilus influenzae, puis à Pseudomonas aeruginosa, évoluant par poussées vers l'insuffisance respiratoire. L'atteinte digestive est la deuxième en fréquence, avec principalement une insuffisance pancréatique externe, mais aussi la possibilité d'atteinte intestinale et hépatique. Parmi les autres manifestations, citons l'atteinte rhinosinusienne, le diabète, l'ostéoporose, l'agénésie bilatérale des canaux déférents. Le diagnostic repose sur le test de la sueur et l'analyse génétique. Des diagnostics tardifs à l'âge adulte sont possibles. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose est généralisé en France depuis 2002. La prise en charge de la mucoviscidose se fait dans des centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose, pédiatriques et adultes, dotés d'une équipe multidisciplinaire et travaillant en réseau avec les différents acteurs de soins hospitaliers et du domicile. Le traitement repose sur la kinésithérapie respiratoire et l'antibiothérapie pour lutter contre l'infection bronchique, ainsi que sur la prise en charge digestive et nutritionnelle. La transplantation pulmonaire est indiquée en cas d'insuffisance respiratoire sévère. L'amélioration de la prise en charge aboutit à une prolongation de la survie (médiane dépassant 30 ans) et à l'augmentation du nombre de patients adultes (un tiers des patients) réclamant une prise en charge spécifique.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mucoviscidose ; CFTR ; Pseudomonas aeruginosa

Plan

■ Introduction	1
■ Génétique et physiopathologie	1
■ Manifestations cliniques	2
Manifestations respiratoires	2
Manifestations digestives	3
Autres manifestations cliniques	3
Manifestations génitales	3
■ Diagnostic	3
Test de la sueur	3
Analyse génétique	3
Mesure de la différence de potentiel nasal	4
Dépistage	4
Formes de diagnostic tardif	4
■ Prise en charge et traitement	4
Organisation de la prise en charge	4
Prise en charge respiratoire	4
Prise en charge digestive	5
Transplantation pulmonaire	5
Autres traitements	5
Recherches thérapeutiques	5
■ Conclusion	5

■ Introduction

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population blanche, à transmission autosomique récessive, avec une incidence de 1/2500 naissances. Une personne sur 25 est porteur sain ou hétérozygote. [1]

La médiane de survie, qui était de 5 ans en 1963, a considérablement augmenté et dépasse 30 ans. Désormais, la mucoviscidose n'est plus une maladie exclusivement pédiatrique, puisqu'un tiers des patients sont adultes, justifiant une prise en charge spécifique.

■ Génétique et physiopathologie [2, 8]

Le gène de la mucoviscidose (gène CF), situé sur le bras long du chromosome 7, a été découvert en 1989. La protéine codée par ce gène est nommée CFTR ou *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* ; elle comprend 1480 acides aminés et possède les caractéristiques d'un canal ionique transmembranaire.

La mutation la plus fréquente (70 %) est une délétion de trois nucléotides entraînant l'absence d'un acide aminé phénylalanine, normalement situé en position 508 sur la protéine CFTR (d'où la désignation symbolique $\Delta F508$). Plus de 1000 mutations du gène CF ont maintenant été caractérisées.

Les mutations du gène CFTR sont classées en fonction du mécanisme par lequel elles peuvent causer une perte de fonction de CFTR totale ou partielle : la classe I regroupe les mutations affectant la synthèse de la protéine CFTR, la classe II celles qui altèrent les processus de maturation et/ou de trafic intracellulaire comme la mutation ΔF508, la classe III celles qui altèrent la régulation du canal chlore, les mutations de classe IV altèrent la conductance du canal CFTR et celles de classe V réduisent la quantité de canaux CFTR fonctionnels à la membrane. Les mutations de classe I à III sont dites « sévères » alors que les mutations de classes IV et V sont « modérées », la présence d’au moins une mutation modérée déterminant un génotype « modéré ». Dans certains organes comme le pancréas, le génotype CFTR est bien corrélé avec le phénotype (un génotype « modéré » s’accompagnant rarement d’insuffisance pancréatique), mais dans les poumons la relation génotype CFTR-phénotype est moins nette. Le phénotype respiratoire est modulé par des facteurs d’environnement et des facteurs génétiques autres. La recherche de gènes modulateurs est actuellement en plein essor.

Les anomalies de transferts ioniques (inhibition de la sécrétion de chlore et augmentation de l’absorption de sodium au pôle apical cellules épithéliales) sont responsables de l’épaississement des sécrétions au niveau des bronches, des canaux pancréatiques, de l’intestin, des voies biliaires et des canaux déférents chez l’homme.

■ Manifestations cliniques [1, 3, 5]

Le tableau clinique associe dans la forme classique une dilatation des bronches et une insuffisance pancréatique exocrine.

Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires dominent le tableau clinique dans la plupart des cas et conditionnent le pronostic vital. Elles apparaissent souvent dans l’enfance, dans plus de 80 % des cas au cours de la première année de vie.

Signes cliniques

La symptomatologie est non spécifique, dominée par une toux chronique, accompagnée d’une expectoration purulente et visqueuse. Chez le nourrisson, il s’agit fréquemment de bronchites traînantes, à répétition. Des sibilances sont possibles. Les hémoptysies de faible abondance sont fréquentes chez l’adulte.

À l’examen clinique, l’hippocratisme digital est habituel et une dystrophie thoracique se développe parallèlement à l’installation de l’insuffisance respiratoire. La cyanose des extrémités, quand elle existe, témoigne de l’évolutivité de l’atteinte respiratoire. À l’auscultation, on peut entendre des râles crépitants et des râles bronchiques, mais les signes d’auscultation sont souvent discrets, en contradiction avec la richesse des signes radiologiques.

Évolution

L’évolution se fait par poussées (Tableau 1) caractérisées par une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire, mais aussi par une altération de l’état général avec asthénie majeure, anorexie et amaigrissement. La fièvre, parfois élevée, est inconstante.

Cette évolution est émaillée de complications qui peuvent engager le pronostic vital : pneumothorax volontiers récidivant et plus fréquent chez les adultes, hémoptysies parfois massives.

Le décès survient en règle au décours d’une exacerbation des signes respiratoires.

Tableau 1.
Signes des poussées de surinfection bronchique.

Signes fonctionnels respiratoires :
- majoration de la toux; - modification de l’aspect ou du volume des crachats; - diminution de la tolérance à l’exercice, augmentation de la dyspnée.
Altération de l’état général :
- anorexie, amaigrissement, fièvre.
Examen clinique :
- augmentation de la fréquence respiratoire; - modification de l’auscultation pulmonaire habituelle.
Signes biologiques :
- hyperleucocytose; - augmentation de la protéine C réactive.
Signes radiologiques :
- augmentation des opacités bronchiques; - foyer pulmonaire.
Signes fonctionnels respiratoires :
- diminution de la CVF et du VEMS; - aggravation de l’hypoxémie et de l’hypercapnie.

CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

Signes radiologiques

Ils ne sont pas spécifiques, mais l’association d’images diffuses, bronchiques et alvéolaires, prédominant aux sommets, est évocatrice. Il existe une distension thoracique et une hyperclarté des deux champs pulmonaires. On peut retrouver des zones d’atélectasies, des opacités linéaires ou nodulaires, des épaississements bronchiques.

Le scanner thoracique permet de préciser l’intensité et l’étendue des dilatations bronchiques, de repérer des bulles sous-pleurales accroissant le risque de pneumothorax.

Exploration fonctionnelle respiratoire

Il existe un trouble ventilatoire mixte, à prédominance obstructive. Alors que la fonction respiratoire peut être normale au début de la vie, des anomalies apparaissent en général rapidement, débutant au niveau des petites voies aériennes.

On retrouve fréquemment une hyperréactivité bronchique. Les tests de bronchodilatation sont positifs chez 40 à 70 % des patients adultes, aussi bien aux bêta-2-sympathomimétiques qu’au bromure d’ipratropium.

L’étude des gaz du sang artériel, au repos et à l’effort, permet de mieux juger du retentissement pulmonaire de la maladie. L’hypoxémie apparaît d’abord lors des poussées de la maladie, puis à l’état de base, initialement à l’effort et dans les périodes de sommeil. L’apparition d’hypercapnie revêt une signification pronostique péjorative.

Bactériologie

L’examen cyto bactériologique des crachats avec numération semi-quantitative des germes, fournit des renseignements fiables sur la colonisation bactérienne de l’arbre trachéobronchique. Les germes initialement retrouvés sont le staphylocoque doré et *Haemophilus influenzae*. En cours d’évolution, apparaît le *Pseudomonas aeruginosa*, présent chez plus de 80 % des adultes, fréquemment sous forme de souches mucoïdes quasi spécifiques de la mucoviscidose. Cette colonisation bronchique a une valeur pronostique péjorative, correspondant le plus souvent à une aggravation de l’atteinte respiratoire.

La forte osmolarité du mucus bronchique semble jouer un rôle au niveau de l’activation des gènes bactériens qui synthétisent des exopolysaccharides, et notamment des alginates qui

forment un gel, le « slime », entourant les microcolonies et les protégeant des antibiotiques, des anticorps et de la phagocytose par les macrophages. Le *Pseudomonas* sécrète des toxines (élastase, exotoxines A et S, ...) susceptibles de provoquer directement des lésions tissulaires et qui perturbent les défenses immunitaires locales, favorisant le maintien de l'infection bactérienne.

Les souches particulièrement résistantes aux antibiotiques deviennent fréquentes chez l'adulte, qu'il s'agisse de *Pseudomonas aeruginosa* ou d'autres germes à Gram négatif comme *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* et *Burkholderia cepacia*.

Enfin, parmi les autres infections, citons le rôle aggravant possible des mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis* mais surtout mycobactéries atypiques telles que *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus* et *Mycobacterium chelonae*) et des infections virales. Sur le plan mycotique, on retrouve fréquemment dans l'expectoration du *Candida* ou de l'*Aspergillus fumigatus*. Cette colonisation est parfois associée à une authentique aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) dont la fréquence augmente avec l'âge et peut atteindre 10 % des patients dans certaines séries. Les critères de diagnostic habituel de l'ABPA sont difficiles à appliquer dans la mucoviscidose et on retiendra l'association : dégradation de l'état respiratoire ne réagissant pas à un traitement antibiotique, sensibilisation immédiate à *Aspergillus* (tests cutanés ou RAST), mais surtout élévation franche des IgE totales, présence ou augmentation significative des précipitines IgG antiaspergillaires.

Manifestations digestives

Atteinte pancréatique

Une insuffisance pancréatique exocrine existe chez 85 % des patients. Non traitée, elle se manifeste par des douleurs abdominales et une stéatorrhée. Le dosage de l'élastase pancréatique fécale est bien corrélé à l'atteinte pancréatique, effondré en cas d'insuffisance pancréatique externe. L'étude du débit fécal des graisses et de leur coefficient d'absorption chiffre l'importance de la maldigestion lipidique.

Des poussées de pancréatite aiguë sont possibles, essentiellement chez les patients suffisants pancréatiques.

Un diabète peut apparaître lors de l'évolution de la maladie, lorsque la fibrose pancréatique s'étend aux îlots de Langerhans, et sa fréquence augmente avec l'âge. La pratique d'une hyperglycémie provoquée par voie orale est indiquée une fois par an après l'âge de 10 ans dans un but de dépistage du diabète.

Atteinte intestinale

Un iléus méconial révèle la maladie dans 15 % des cas de mucoviscidose. Ultérieurement, peuvent survenir des épisodes subocclusifs ou occlusifs, avec douleurs abdominales et parfois une masse mobile à la palpation de la fosse iliaque droite. Le traitement en reste médical.

Atteinte hépatobiliaire

Une hépatomégalie et une cholestase biologique sont fréquentes, mais une cirrhose biliaire ne se développe que chez 5 à 10 % des patients. Elle peut alors se compliquer d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire avec risque d'hémorragie digestive et de décompensation œdématoascitique.

La vésicule biliaire est fréquemment atrophique. Par ailleurs, des lithiases vésiculaires sont plus souvent observées avec la prolongation de la survie.

Reflux gastro-œsophagien

Il est fréquent, essentiellement secondaire à la bronchopneumopathie chronique.

Troubles nutritionnels

Les carences nutritionnelles sont la conséquence de la malabsorption des graisses et de l'insuffisance respiratoire chronique, mais aussi d'un métabolisme de repos supérieur à 25 % de la normale.

Une hypolipidémie avec diminution des triglycérides et du cholestérol est fréquente, de même qu'une malabsorption des vitamines liposolubles (E, A, D et K).

Autres manifestations cliniques

Atteinte ORL

Elle est quasi constante, se traduisant par une infection rhinosinusienne chronique. Chez l'adulte, il existe une pansinusite radiologique, pas toujours symptomatique. Une polyposé nasosinusienne existe chez un quart des patients.

Manifestations allergiques

Elles sont fréquentes, ce qui n'est pas sans poser de problème en cas d'allergie aux antibiotiques.

Manifestations ostéoarticulaires

Les arthralgies, s'intégrant parfois dans un tableau d'arthrites liées à des conflits immunologiques, sont plus fréquentes à l'âge adulte et peuvent se retrouver dans 5 à 10 % des séries d'adultes.

L'ostéoporose pose également des problèmes avec l'accroissement de la durée de vie.

Manifestations génitales ^[4]

La puberté est retardée dans les deux sexes.

Les hommes sont stériles dans plus de 95 % des cas, en raison d'une azoospermie obstructive par atrésie bilatérale des canaux déférents. Cependant, les testicules sont normaux et la spermatogenèse reste active. Un traitement de stérilité par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) peut désormais leur être proposé.

Chez la femme, il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'appareil génital, mais la fertilité est diminuée en raison d'épaississement de la glaire cervicale. La grossesse est possible, mais les indications dépendent de l'état respiratoire et nutritionnel. Une contraception par pilule minidosée est bien tolérée.

Un conseil génétique, avec analyse génétique du conjoint, est indiqué avant toute grossesse.

■ Diagnostic ^[9, 11]

Le diagnostic de mucoviscidose est évoqué devant des signes cliniques respiratoires et/ou digestifs. Il est confirmé par le test de la sueur et/ou l'identification de deux mutations du gène CF.

Test de la sueur

Il est positif lorsque la concentration de chlore est supérieure à 60 mmol/l par la méthode de iontophorèse à la pilocarpine et deux mesures sont nécessaires avant de confirmer le diagnostic. Il doit être effectué dans un laboratoire expérimenté.

Analyse génétique

Elle doit être réalisée devant toute suspicion de mucoviscidose. L'identification de deux mutations sur le gène CFTR permet d'affirmer le diagnostic dans les rares cas de test de la sueur négatif ou douteux.

Mesure de la différence de potentiel nasal

Cet examen peut être une aide au diagnostic dans les formes mineures de mucoviscidose, lorsqu’il montre des potentiels nettement négatifs par rapport aux sujets normaux. Les tests dynamiques permettent d’affiner la réponse : diminution de l’électronégativité après dépôt intranasal d’amiloride, absence de modification après instillation d’isoprotérénol ou de solution faiblement chlorée.

Dépistage

Le dépistage néonatal a été généralisé en France en 2002. Il repose sur le dosage sanguin de la trypsine immunoréactive. En cas de valeur anormalement élevée, cet examen est complété par une analyse génétique. La découverte d’au moins une mutation CF fera pratiquer un test de la sueur.

Formes de diagnostic tardif [5]

À côté de la forme classique diagnostiquée dans la majorité des cas dès la première enfance, il existe, chez 15 à 20 % des patients, des formes plus modérées ou monosymptomatiques, révélées à l’âge adulte. Il peut s’agir de dilatation des bronches sans atteinte digestive ou plus rarement de signes digestifs isolés (insuffisance pancréatique externe, pancréatite aiguë, cirrhose biliaire). Enfin, la mucoviscidose est parfois révélée par un diabète ou une stérilité masculine.

L’agénésie bilatérale des canaux déférents apparaît dans 80 % des cas comme une forme génitale de mucoviscidose avec mise en évidence de mutations sur le gène CF ; par conséquent, son bilan implique un conseil génétique et la recherche d’autres signes de mucoviscidose passés jusque-là inaperçus.

■ Prise en charge et traitement

Organisation de la prise en charge [10]

La prise en charge de patients atteints de mucoviscidose est coordonnée par les centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) situés en milieu hospitalier, officialisés par la circulaire du 22 octobre 2001. Les centres pédiatriques suivent au moins 50 patients et doivent assurer le suivi des dépistés. Les centres adultes qui prennent le relais des centres pédiatriques regroupent au moins 20 patients. Le CRCM s’appuie sur une équipe soignante multidisciplinaire (constituée du médecin coordinateur, des infirmiers, du kinésithérapeute, du psychologue, de la diététicienne, de l’assistante sociale) et fonctionne en réseaux, d’une part avec d’autres services hospitaliers qui interviennent pour certains problèmes particuliers (comme le diabète, l’ostéoporose, la reproduction, l’atteinte ORL, la transplantation pulmonaire, ...), d’autre part avec l’équipe médicale de ville (médecin traitant, kinésithérapeute et infirmiers) et des structures de soins hospitalières plus petites mais proches du domicile. La collaboration étroite entre les médecins du centre de soins et le médecin généraliste de proximité est une des conditions d’un suivi optimal des patients. Ce dernier peut effectuer les soins courants : visites de routine, vaccinations, prise en charge des problèmes médicaux non en rapport avec la mucoviscidose, évaluation médicale en cas de complication intercurrente, modifications thérapeutiques en concertation avec le CRCM, soutien psychologique et social du patient et de sa famille. Les patients sont suivis régulièrement en consultation, ils réalisent un bilan annuel (Tableau 2) et sont hospitalisés en cas d’aggravation respiratoire, de complications ou lorsque les cures d’antibiotiques ne sont pas réalisables au domicile.

Tableau 2.
Bilan annuel de mucoviscidose.

Bilan diagnostique initial
Test de la sueur
Analyse génétique
Mesure de la différence de potentiel nasal (si possible)
Bilan biologique
NFS, CRP, ionogramme sanguin, créatinine
Hyperglycémie provoquée par voie orale (glycémie à jeun et à 120 min)
Bilan lipidique, bilan hépatique, électrophorèse des protides
IgE totales et RAST aspergillaires
Vitaminémies A,D,E,K, fer sérique
Bilan radiologique
Radiographie de thorax
Scanner du thorax et des sinus (initial, puis non systématique)
Échocardiographie
Échographie abdominale
Ostéodensitométrie
Bilan bactériologique
Examen cyto bactériologique des crachats + antibiogramme
Recherche de BK dans les crachats
Recherche d’ <i>Aspergillus</i> dans les crachats + sérologie aspergillaire
Agglutinines antipyocyaniques
Bilan fonctionnel respiratoire
Spirométrie + courbe débit-volume avec tests de bronchodilatation
Gaz du sang artériel ± tests d’exercice
Bilan digestif
Élastase pancréatique fécale (bilan initial)
Débit lipidique des selles/ 24 heures
Audiogramme (en cas de traitements par aminosides)

Prise en charge respiratoire [7]

La kinésithérapie respiratoire et le drainage bronchique constituent la base du traitement et doivent être quotidiens. Les techniques actuellement recommandées sont basées sur l’accélération du flux expiratoire qui permet une meilleure autonomisation du patient. La pratique d’un sport est recommandée, car l’exercice physique favorise l’expectoration et renforce les muscles respiratoires. Dans certains cas, la prise de mucolytiques, soit en nébulisation avant la séance de kinésithérapie, soit per os, permet une meilleure fluidification des sécrétions bronchiques.

La déoxyribonucléase recombinante humaine (rh-DNase, Pulmozyme®), qui hydrolyse l’ADN extracellulaire en concentration élevée dans les sécrétions bronchiques, permet une amélioration respiratoire chez les patients répondeurs. Elle s’administre par aérosol à raison d’une dose de 2,5 mg par jour. Un essai de 3 mois paraît souhaitable pour juger de l’efficacité du traitement.

Une antibiothérapie systémique est indiquée lors des épisodes de surinfection bronchique, adaptée aux germes présents dans les crachats et à l’antibiogramme. On utilise de fortes posologies en raison d’une augmentation des volumes de distribution et d’une diminution de la demi-vie plasmatique des médicaments.

Le traitement de l’infection staphylococcique repose le plus souvent sur une monothérapie, ou parfois une bithérapie orale de 15 jours. Chez un patient infecté chronique à staphylocoque doré qui rechute dès l’arrêt de l’antibiothérapie, un traitement continu alterne peut se discuter. Des cures d’antibiotiques par voie intraveineuse sont indiquées lorsque l’état clinique et radiologique s’aggrave et en cas de staphylocoque multirésistant (on a alors recours à des glycopeptides intraveineux, vancomycine ou téicoplanine).

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* justifient habituellement le recours à la voie veineuse, associant le plus souvent une bêta lactamine et un aminoside pour une période de 15 jours.

L'éradication du germe est rare dans l'infection chronique à *Pseudomonas*, mais l'absence d'éradication n'est pas nécessairement corrélée à de mauvais résultats cliniques. Des souches multirésistantes apparaissent au cours de l'évolution, nécessitant des traitements antibiotiques plus prolongés, éventuellement en trithérapie ; il faut souligner l'absence de parallélisme strict entre les tests de sensibilité aux antibiotiques *in vitro* et la réponse clinique.

Les principes de traitement d'infection bronchique chronique par d'autres germes à Gram négatif souvent multirésistants (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*) reposent également sur des cures d'antibiotiques en perfusions intraveineuses.

Le débat porte essentiellement sur le rythme de réalisation des cures d'antibiotiques par voie intraveineuse, à savoir cures systématiques séquentielles de 15 jours 3 à 4 fois par an ou cures à la demande en fonction de la dégradation des critères cliniques et fonctionnels définissant les exacerbations aiguës. Si les cures sont faites à la demande, il paraît important de traiter sur des critères d'exacerbation minime, en particulier une diminution de la fonction respiratoire détectée sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) répétées à chaque consultation.

Les cures d'antibiotiques sont de plus en plus souvent réalisées à domicile, le plus souvent à l'aide de diffuseurs portables qui facilitent l'autonomie des patients. La mise en place de cathéters centraux à chambre implantable améliore le confort des patients.

L'antibiothérapie par aérosol (aminosides ou colistine) est utilisée dans les infections chroniques à *Pseudomonas* entre deux cures d'antibiotiques par voie veineuse ou en association aux quinolones lors de primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Une préparation spécifique de tobramycine pour aérosols, TOBI®, a donné de bons résultats en administration à fortes doses (300 mg 2 fois/j) 1 mois sur 2, chez des patients ayant un VEMS compris entre 25 et 80 %.

L'azithromycine semble intéressante en traitement au long cours et agirait en diminuant les facteurs de virulence du *Pseudomonas*. La dose la plus couramment utilisée est de 250 mg/j.

Le traitement de l'ABPA associe initialement une corticothérapie orale et l'itraconazole ; la corticothérapie inhalée prend en général rapidement le relais de la corticothérapie systémique, alors que l'itraconazole est poursuivi plusieurs mois.

Les bronchodilatateurs sont indiqués chez les patients ayant des tests de bronchodilatation positifs ou des signes d'asthme.

L'oxygénothérapie de longue durée est prescrite devant l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique grave ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$). L'apparition d'une hypoventilation alvéolaire sévère, surtout s'il existe une hypercapnie, doit faire discuter une ventilation mécanique par masque nasal en pression positive intermittente.

Prise en charge digestive [6]

En cas d'insuffisance pancréatique externe, la prescription d'extraits pancréatiques en microsphères gastroprotégées permet de corriger les troubles digestifs.

Des compléments en vitamines liposolubles A, D, K et surtout E, et en oligoéléments comme le fer, sont à adapter aux taux sériques.

Le régime des patients atteints de mucoviscidose doit être hypercalorique, hyperprotidique et normolipidique. Des suppléments diététiques par voie orale peuvent être utiles devant un amaigrissement mal contrôlé. L'installation d'une nutrition entérale à débit constant prolongée, généralement nocturne, par sonde nasogastrique ou gastrostomie, se discute secondairement en cas d'échec des supplémentations orales.

Le traitement de l'iléus stercoral consiste en lavements à la gastrographine ou à la N-acétylcystéine. Le recours à la chirurgie est exceptionnel.

En cas d'atteinte hépatique, l'acide ursodésoxycholique administré précocement semble ralentir l'évolution vers la cirrhose.

Transplantation pulmonaire

Elle peut être proposée en dernier recours quand l'atteinte respiratoire est grave et évolutive, ne permettant plus une activité correcte.

Les critères retenus par les différentes équipes pour l'inscription de patients atteints de mucoviscidose sur liste d'attente de transplantation pulmonaire sont les suivants :

- détérioration fonctionnelle respiratoire évoluée avec VEMS < 30 %, hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$) et hypercapnie ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$) sévères en air ambiant à l'état stable, imposant le plus souvent le recours à une assistance respiratoire ;
- augmentation de la fréquence et de la sévérité des exacerbations infectieuses, souvent associée à une antibiodépendance et à une antibiorésistance croissantes ;
- antécédents récents de complications pulmonaires mettant en jeu le pronostic vital, comme des hémoptysies massives récidivantes ;
- altération progressive de l'état général et perte de poids ne s'améliorant pas au décours des antibiothérapies parentérales et nécessitant un support nutritionnel ;
- altération de la qualité de vie liée à la sévérité de la maladie et aux contraintes thérapeutiques majeures.

Les résultats s'améliorent progressivement, avec des taux de survie à 1 an variant de 65 à 85 % suivant les séries. La principale complication à long terme en est la bronchiolite oblitérante. En cas de cirrhose hépatique, la transplantation hépatique doit être associée.

Autres traitements

La mucoviscidose nécessite une prise en charge multidisciplinaire, et le centre de soins assure la coordination avec des spécialistes lorsque se posent des problèmes spécifiques, comme une intervention ORL, la prise en charge d'une stérilité ou le traitement d'un diabète insulino-dépendant.

Recherches thérapeutiques

Plusieurs essais de thérapie génique chez l'homme ont été effectués depuis 1993, à l'aide de vecteurs adénoviraux ou de liposomes. L'expression de protéine CFTR est possible mais peu durable. Les recherches actuelles portent sur l'amélioration des vecteurs afin de diminuer les réactions immunologiques, sur une prolongation de l'expression du gène et sur un meilleur ciblage des cellules respiratoires.

D'autres voies de recherche sont celles des thérapies pharmacologiques pouvant moduler l'activité de la protéine CFTR, ou diminuer l'activité des colonisations bronchiques, en particulier à *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Conclusion

La mucoviscidose est le plus souvent diagnostiquée dans les premières années de vie devant une insuffisance pancréatique et une atteinte respiratoire avec suppuration bronchique chronique. Cependant, des formes modérées ou monosymptomatiques peuvent ne se révéler qu'à l'âge adulte. La mucoviscidose reste

une maladie grave pour laquelle il n'existe pas à ce jour de traitement curatif, mais l'espérance de vie s'améliore progressivement en raison d'une meilleure prise en charge par des équipes spécialisées multidisciplinaires, de l'optimisation de la kinésithérapie respiratoire, de l'antibiothérapie et de la prise en charge nutritionnelle. La généralisation du dépistage néonatal en France en 2002 et la création de centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose devraient encore améliorer le pronostic de ces patients et aboutir à une proportion de plus en plus importante de patients adultes.

■ Références

- [1] De Blic J, Le Bourgeois M, Hubert D. Mucoviscidose. *Encycl. Méd. Chir.* (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-040-L-25, 2001: 14p.
- [2] Girodon E, Costes B, Cazeneuve C, Fanen P, Goosens M. Génétique de la mucoviscidose. *Méd Thér* 1997;**3**:431-441.
- [3] Hubert D, Foucaud P, Sardet A. Évolution chez l'adulte des pathologies pulmonaires congénitales et infantiles : mucoviscidose. In: Aubier M, Fournier M, Pariente R, editors. *Pneumologie*. Paris: Médecine-Science Flammarion; 1996. p. 731-743.
- [4] Hubert D, Lepercq J, Arfi JS, Francoual C, Dusser D. Mucoviscidose : aspects gynécologiques et obstétricaux. *Rev Pneumol Clin* 1994;**50**: 299-306.
- [5] Hubert D, Rivoal V, Desmazes-Dufeu N, Lacronique J, Maurer C, Richaud-Thiriez B, et al. Caractéristiques et spécificités de la mucoviscidose chez l'adulte : évolution d'une maladie de l'enfance ou maladie de découverte récente? *Rev Mal Respir* 2000;**17**:749-757.
- [6] Marteau P, Munck A, Moreau J, Navarro J. Prise en charge digestive et nutritionnelle au cours de la mucoviscidose à l'âge adulte. *Rev Mal Respir* 2000;**17**:785-797.
- [7] Pin I, Grenet D, Scheid P, Domblides P, Stern M, Hubert D. Spécificités et prise en charge de l'atteinte pulmonaire au cours de la mucoviscidose de l'adulte. *Rev Mal Respir* 2000;**17**:758-778.
- [8] Rault G, Roussey M, Desrues B, Turck D, Perez T, Wallaert B, et al. Mucoviscidose : recommandations pour l'organisation des centres et réseaux de soins. *Arch Pédiatr* 2001;**8**(suppl5):802-817.
- [9] Riordan JR, Rommens JM, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene. Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;**245**:1066-1073.
- [10] Rosenstein BJ, Cutting GR. Diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998;**132**:589-604.
- [11] Tamalet A, Fauroux B, Clément A. Diagnostic et prise en charge de la mucoviscidose chez l'enfant. *Rev Mal Respir* 2000;**17**:725-732.

D. Hubert, Praticien hospitalier (dominique.hubert@cch.ap-hop-paris.fr).

Service de pneumologie, Hôpital Cochin, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

MUCOVISCIDOSE DE L'ADULTE

D HUBERT

INTRODUCTION

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population blanche, à transmission autosomique récessive, avec une incidence de 1/2 500 naissances. Une personne sur 25 est « porteur sain » ou hétérozygote.

La médiane de survie, qui était de 5 ans en 1963, a considérablement augmenté et avoisine 30 ans. Désormais, la mucoviscidose n'est plus une maladie exclusivement pédiatrique, puisque 30 % des patients sont adultes, justifiant une prise en charge spécifique.

GÉNÉTIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Le gène de la mucoviscidose (gène CF), situé sur le bras long du chromosome 7, a été découvert en 1989. La protéine codée par ce gène est nommée CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) ; elle comprend 1 480 acides aminés et possède les caractéristiques d'un canal ionique transmembranaire^[5].

La mutation la plus fréquente (70 %) est une délétion de trois nucléotides entraînant l'absence d'un acide aminé phénylalanine, normalement situé en position 508 sur la protéine CFTR (d'où la désignation symbolique $\Delta F508$). Plus de 700 autres mutations du gène CF ont maintenant été caractérisées.

Les anomalies de transfert ionique (inhibition de la sécrétion de chlore et augmentation de l'absorption de sodium au pôle apical des cellules épithéliales) sont responsables de l'épaississement des sécrétions au niveau des bronches, des canaux pancréatiques, de l'intestin, des voies biliaires et des canaux déférents chez l'homme.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le tableau clinique associe, dans la forme classique, une dilatation des bronches et une insuffisance pancréatique exocrine^[1, 2, 4].

● Manifestations respiratoires

Les **manifestations respiratoires dominent le tableau clinique** dans la plupart des cas, et conditionnent le pronostic vital. Elles sont souvent apparues dans l'enfance, dans plus de 80 % des cas au cours de la première année de vie.

Signes cliniques

La symptomatologie est non spécifique, dominée par une **toux chronique**, accompagnée d'une **expectoration purulente et visqueuse**. Une dyspnée d'effort est recherchée systématiquement. Des sibilances sont possibles. Les hémoptysies de faible abondance sont fréquentes chez l'adulte.

À l'examen clinique, on est frappé par la dystrophie thoracique et l'**hippocratisme digital**. La cyanose des extrémités, quand elle existe, témoigne de l'évolutivité de l'atteinte respiratoire. À l'auscultation, on peut entendre des râles crépitants et des râles bronchiques, mais les signes d'auscultation sont souvent discrets, en contradiction avec la richesse des signes radiologiques.

Évolution

L'évolution se fait par **poussées (tableau I)** caractérisées par une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire, mais aussi par une altération de l'état général avec asthénie majeure, anorexie et amaigrissement. La fièvre, parfois élevée, est inconstante.

Cette évolution est émaillée de complications qui peuvent engager le pronostic vital : **pneumothorax** volontiers récidivant et plus fréquent chez les adultes, **hémoptysies** parfois massives.

Le décès survient en règle au décours d'une exacerbation des signes respiratoires.

Signes radiologiques

Ils ne sont pas spécifiques, mais l'association d'images diffuses, bronchiques et alvéolaires prédominant aux sommets est évocatrice. Il existe une distension thoracique et une hyperclarté des deux champs pulmonaires. On peut retrouver des zones d'atélectasies, des opacités linéaires ou nodulaires, des épaississements bronchiques.

Le scanner thoracique permet de préciser l'intensité et l'étendue des **dilatations bronchiques**, et de repérer des bulles sous-pleurales accroissant le risque de pneumothorax.

Tableau I. – Signes des poussées de surinfection bronchique.

Signes fonctionnels respiratoires

Majoration de la toux
Modification de l'aspect ou du volume des crachats
Diminution de la tolérance à l'exercice
Augmentation de la dyspnée

Altération de l'état général

Asthénie
Anorexie, amaigrissement, fièvre

Examen clinique

Augmentation de la fréquence respiratoire
Modification de l'auscultation pulmonaire habituelle

Signes biologiques

Hyperleucocytose
Augmentation de la CRP

Signes radiologiques

Augmentation des opacités bronchiques
Foyer pulmonaire

Signes fonctionnels respiratoires

Diminution de la CVF et du VEMS
Aggravation de l'hypoxémie et de l'hypercapnie

CRP : protéine C réactive ; CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

Exploration fonctionnelle respiratoire

Il existe un **trouble ventilatoire mixte, à prédominance obstructive**. Alors que la fonction respiratoire peut être normale au début de la vie, des anomalies apparaissent en général rapidement, débutant au niveau des petites voies aériennes.

Les tests de bronchodilatation sont positifs chez 40 à 70 % des patients adultes, aussi bien aux bêta-2-sympathomimétiques qu'à l'ipratropium bromide.

L'étude des gaz du sang artériel, au repos et à l'effort, permet de mieux juger du retentissement pulmonaire de la maladie.

Bactériologie

L'examen cytbactériologique des crachats, avec numération semi-quantitative des germes, fournit des renseignements fiables sur la **colonisation bactérienne** de l'arbre trachéobronchique. Les germes initialement retrouvés sont le staphylocoque doré et *Haemophilus influenzae*. En cours

d'évolution, apparaît *Pseudomonas aeruginosa*, présent chez plus de 80 % des adultes, fréquemment sous forme de **souches mucoïdes**, quasi spécifiques de la mucoviscidose. Cette colonisation bronchique a une valeur pronostique péjorative, correspondant le plus souvent à une aggravation de l'atteinte respiratoire.

La forte osmolarité du mucus bronchique semble jouer un rôle au niveau de l'activation des gènes bactériens qui synthétisent des exopolysaccharides, et notamment des alginates qui forment un gel, le *slime*, entourant les microcolonies et les protégeant des antibiotiques, des anticorps et de la phagocytose par les macrophages. *Pseudomonas* sécrète des toxines (élastase, exotoxines A et S...) susceptibles de provoquer directement des lésions tissulaires, et qui perturbent les défenses immunitaires locales, favorisant le maintien de l'infection bactérienne.

Les souches particulièrement résistantes aux antibiotiques deviennent fréquentes chez l'adulte, qu'il s'agisse de *Pseudomonas aeruginosa* ou d'autres germes à Gram négatif comme *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans* et *Burkholderia cepacia*.

Enfin, parmi les autres infections, citons le rôle aggravant possible des **mycobactéries** et des infections virales. Sur le plan mycotique, on retrouve fréquemment dans l'expectoration *Candida* ou *Aspergillus fumigatus*. Cette colonisation est parfois associée à une authentique aspergillose bronchopulmonaire allergique.

● **Manifestations digestives**

Atteinte pancréatique

Une **insuffisance pancréatique exocrine** existe chez plus de 80 % des adultes, mais les symptômes sont bien contrôlés par les enzymes pancréatiques. Non traitée, elle se manifeste par des douleurs abdominales et une stéatorrhée. L'étude du débit fécal des graisses et de leur coefficient d'absorption chiffre l'importance de la maldigestion lipidique.

Des poussées de **pancréatite aiguë** sont possibles chez les patients suffisants pancréatiques.

Un **diabète** peut apparaître lors de l'évolution de la maladie, lorsque la fibrose pancréatique s'étend aux îlots de Langerhans, et sa fréquence augmente avec l'âge. La pratique d'une hyperglycémie provoquée par voie orale est indiquée une fois par an après l'âge de 10 ans dans un but de dépistage du diabète.

Atteinte intestinale

Elle se traduit, chez l'adulte, par des épisodes subocclusifs ou occlusifs avec douleurs abdominales et parfois une masse mobile à la palpation de la fosse iliaque droite. Ce sont des équivalents de l'iléus méconial révélant la maladie dans 18 % des cas de mucoviscidose.

Atteinte hépatobiliaire

Une hépatomégalie et une cholestase biologique sont fréquentes, mais une cirrhose biliaire ne se développe que chez 5 à 10 % des adultes. Elle peut alors se compliquer d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire avec risque d'hémorragie digestive, ainsi que de décompensation cédématoascitique.

La vésicule biliaire est fréquemment atrophique. Par ailleurs, des lithiases vésiculaires sont plus souvent observées avec la prolongation de la survie.

Reflux gastro-œsophagien

Il est fréquent, essentiellement secondaire à la bronchopneumopathie chronique.

Troubles nutritionnels

Les carences nutritionnelles sont la conséquence de la malabsorption des graisses et de l'insuffisance respiratoire chronique, mais aussi d'un métabolisme de repos supérieur de 25 % à la normale.

Une hypolipidémie avec diminution des triglycérides et du cholestérol est fréquente, de même qu'une malabsorption des vitamines liposolubles (E et A plus que D et K).

● **Autres manifestations cliniques**

Atteinte ORL

Elle est quasi constante, se traduisant par une pansinusite peu symptomatique, de découverte le plus souvent radiologique. Une polypose nasale existe chez un quart des patients.

Manifestations allergiques

Elles sont fréquentes, ce qui n'est pas sans poser de problèmes en cas d'allergie aux antibiotiques.

Manifestations ostéoarticulaires

Les arthralgies, s'intégrant parfois dans un tableau d'arthrites, sont plus fréquentes à l'âge adulte. L'ostéoporose pose également des problèmes avec l'accroissement de la durée de vie.

● **Manifestations génitales**

La puberté est retardée dans les deux sexes.

Les hommes sont stériles dans plus de 95 % des cas, en raison d'une azoospermie obstructive par atrésie bilatérale des canaux déférents. Cependant, les testicules sont normaux et la spermatogenèse reste active. Un traitement de stérilité par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes peut désormais leur être proposé.

Chez la femme, il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'appareil génital, mais la fertilité est diminuée en raison d'un épaississement de la glaire cervicale. La grossesse est possible, mais les indications dépendent de l'état respiratoire et nutritionnel. Une contraception par pilule minidosée est bien tolérée.

Un conseil génétique, avec analyse génétique du conjoint est indiqué avant toute grossesse.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de mucoviscidose^[2, 3, 6] est évoqué devant des signes cliniques respiratoires et/ou digestifs (*tableau II*). Il est confirmé par le test de la sueur et/ou l'identification de deux mutations du gène CFTR.

● **Test de la sueur**

Il est positif chez l'adulte lorsque la concentration de chlore est supérieure à 70 mmol/L, et deux mesures sont nécessaires avant de confirmer le diagnostic. Il doit être effectué dans un laboratoire expérimenté, la méthode de référence étant celle de l'iontophorèse à la pilocarpine.

● **Analyse génétique**

Elle doit être réalisée devant toute suspicion de mucoviscidose. L'identification de deux mutations sur le gène CFTR permet d'affirmer le diagnostic dans les rares cas de test de la sueur négatif ou douteux.

● **Mesure de la différence de potentiel nasal**

Cet examen peut être une aide au diagnostic dans les formes mineures de mucoviscidose, lorsqu'il montre des potentiels nettement négatifs par rapport aux sujets normaux.

FORMES DE DIAGNOSTIC TARDIF

À côté de la forme classique, diagnostiquée dans la majorité des cas dès la première enfance, il existe, chez 15 à 20 % des patients, des formes plus

Tableau II. – Signes cliniques et biologiques pour le diagnostic de mucoviscidose.	
Signes cliniques	Signes biologiques
Signes majeurs	
Dilatation des bronches Insuffisance pancréatique externe Agénésie bilatérale des canaux déférents	Chlore sudoral > 70 mmol/L Identification de deux mutations du gène CFTR
Signes d'orientation	
Bronchorrhée Infection bronchique chronique à <i>Pseudomonas</i> Pneumothorax Pancréatite aiguë Prolapsus rectal Cirrhose biliaire Lithiase vésiculaire Pansinusite ± polypose nasale Stérilité	Chlore sudoral : 60 à 70 mmol/L Identification d'une mutation du gène CFTR Différence de potentiel nasal très négative

CFTR : cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

modérées ou monosymptomatiques, révélées à l'âge adulte^[3]. Il peut s'agir de dilatation des bronches sans atteinte digestive, ou plus rarement de signes digestifs isolés (insuffisance pancréatique externe, pancréatite aiguë, cirrhose biliaire). Enfin, la mucoviscidose est parfois révélée par un diabète ou une stérilité masculine.

L'agénésie bilatérale des canaux déférents apparaît dans 80 % des cas comme une forme génitale de mucoviscidose, avec mise en évidence de mutations sur le gène CFTR ; par conséquent, son bilan implique un conseil génétique et la recherche d'autres signes de mucoviscidose passés jusque-là inaperçus.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

La prise en charge de patients atteints de mucoviscidose se fait au sein d'une équipe soignante hospitalière (constituée du médecin coordonnateur, des infirmières, du kinésithérapeute, du psychologue, de la diététicienne et de l'assistante sociale), en collaboration avec l'équipe médicale de ville (médecin traitant, kinésithérapeute et infirmières)^[2, 4]. Le suivi est principalement ambulatoire en l'absence de complications, et un bilan annuel peut être réalisé en hôpital de jour (tableau III).

Tableau III. – Bilan annuel de mucoviscidose.

Bilan diagnostique initial

Test de la sueur

Analyse génétique

Mesure de la différence de potentiel nasal (si possible)

Bilan biologique

NFS, CRP, ionogramme sanguin, créatinine

Hyperglycémie provoquée par voie orale

Bilan lipidique, bilan hépatique, électrophorèse des protéines

Vitaminémies A, D, E, K, fer sérique

Bilan radiologique

Radiographie de thorax

Scanner du thorax et des sinus (initial, puis non systématique)

Échocardiographie

Échographie-doppler abdominale

Bilan bactériologique

Examen cytotobactériologique des crachats + antibiogramme

Recherche de BK dans les crachats

Recherche d'*Aspergillus* dans les crachats + sérologie aspergillaire

Agglutinines antipyocyaniques

Bilan fonctionnel respiratoire

Spirométrie + courbe débit-volume avec tests de bronchodilatation

Gaz du sang artériel ± tests d'exercice

Bilan digestif

Débit lipidique des selles/24 heures

NFS : numération formule sanguine ; CRP : protéine C réactive ; BK : bacilles de Koch.

● **Prise en charge respiratoire**

Kinésithérapie respiratoire

Associée au drainage bronchique, elle constitue la base du traitement et doit être quotidienne. Les techniques actuellement recommandées sont basées sur l'accélération du flux expiratoire, qui permet une meilleure autonomisation du patient. La pratique d'un sport est recommandée, car l'exercice physique favorise l'expectoration et renforce les muscles respiratoires. Dans certains cas, la prise de **mucolytiques**, soit en nébulisation avant la séance de kinésithérapie, soit per os, permet une meilleure fluidification des sécrétions bronchiques.

Désoxyribonucléase recombinante humaine (rhDNase)

La rhDNase (Pulmozyme®), qui hydrolyse l'ADN extracellulaire en concentration élevée dans les sécrétions bronchiques, permet une amélioration respiratoire chez les patients répondeurs. Un essai de 3 mois paraît souhaitable pour juger de l'efficacité du traitement.

Antibiothérapie systémique

Elle est indiquée lors des épisodes de surinfection bronchique, et adaptée aux germes présents dans les crachats et à l'antibiogramme. Cependant, il n'existe pas de parallélisme strict entre les tests de sensibilité aux antibiotiques in vitro et la réponse clinique, si bien que le traitement antibiotique reste nécessaire en cas de germes polymésistants. On utilise de fortes posologies en raison d'une augmentation des volumes de distribution et d'une diminution de la demi-vie plasmatique des médicaments, pendant 15 à 21 jours. Les infections à *Pseudomonas* justifient habituellement le recours à la voie veineuse, associant le plus souvent une bêta-lactamine et un aminoside. L'éradication du germe est rare dans l'infection chronique à *Pseudomonas*, mais l'absence d'éradication n'est pas nécessairement corrélée à de mauvais résultats cliniques.

Les cures d'antibiotiques sont de plus en plus souvent réalisées à domicile, parfois à l'aide de diffuseurs portables qui facilitent l'autonomie des patients. La mise en place de cathéters centraux à chambre implantable améliore le confort des patients.

Antibiothérapie par aérosol

Elle est utilisée dans les infections chroniques à *Pseudomonas* (aminosides ou colistine), entre deux cures d'antibiotiques, par voie veineuse, ou en association aux quinolones.

Bronchodilatateurs

Ils sont intéressants chez les patients ayant des tests de bronchodilatation positifs ou des signes d'asthme.

Oxygénothérapie

Elle est prescrite devant l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique grave (PaO₂ [pression artérielle en oxygène] < 60 mmHg). L'apparition d'une hypoventilation alvéolaire sévère,

surtout s'il existe une hypercapnie, doit faire discuter une ventilation mécanique par masque nasal en pression positive intermittente.

● **Prise en charge digestive**

En cas d'insuffisance pancréatique externe, la prescription d'**extraits pancréatiques** en microsphères gastroprotégées permet de corriger les troubles digestifs.

Des compléments en **vitamines liposolubles** A, D, K et surtout E, et en oligoéléments comme le fer, sont à adapter aux taux sériques.

Le régime des patients atteints de mucoviscidose doit être hypercalorique, hyperprotidique et normolipidique. Des suppléments diététiques par voie orale peuvent être utiles devant un amaigrissement mal contrôlé. L'installation d'une nutrition entérale à débit constant par sonde nasogastrique ou gastrostomie, généralement nocturne, se discute secondairement en cas d'échec des supplémentations orales.

Le traitement de l'iléus stercoral consiste en lavements à la gastrographine ou à la N-acétylcystéine. Le recours à la chirurgie est exceptionnel.

En cas d'atteinte hépatique, l'acide ursodésychole administré précocement semble ralentir l'évolution vers la cirrhose.

● **Transplantation pulmonaire**

Elle peut être proposée en dernier recours quand l'atteinte respiratoire est grave et évolutive, ne permettant plus une activité correcte. Les résultats restent médiocres, avec des taux de survie à 1 an variant de 80 à 50 % suivant les séries. En cas de cirrhose hépatique, la transplantation hépatique doit être associée.

● **Autres traitements**

La mucoviscidose nécessite une **prise en charge multidisciplinaire**, et le centre de soins assure la coordination avec des spécialistes lorsque se posent des problèmes spécifiques, comme une intervention ORL, la prise en charge d'une stérilité ou le traitement d'un diabète insulino-dépendant.

● **Recherches thérapeutiques**

Plusieurs essais de thérapie génique chez l'homme ont été effectués depuis 1993, à l'aide de vecteurs adénoviraux ou de liposomes. L'expression de la protéine CFTR est possible mais peu durable. Les recherches actuelles portent sur l'amélioration des vecteurs, afin de diminuer les réactions immunologiques, sur une prolongation de l'expression du gène et sur un meilleur ciblage des cellules respiratoires.

Une autre voie de recherche est celle des thérapies pharmacologiques pouvant moduler l'activité de la protéine CFTR.

CONCLUSION

La mucoviscidose est de plus en plus souvent observée chez l'adulte en raison de l'amélioration de

la survie des patients diagnostiqués dès l'enfance. De plus, à côté de la forme classique associant insuffisance pancréatique et atteinte respiratoire avec suppuration bronchique chronique, des formes modérées ou monosymptomatiques peuvent ne se

révéler qu'à l'âge adulte. La prise en charge par des équipes spécialisées pluridisciplinaires est indispensable afin d'optimiser le traitement où kinésithérapie respiratoire, antibiothérapie et prise en charge nutritionnelle jouent un rôle primordial.

Dominique Hubert : praticien hospitalier,
service de pneumologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : D Hubert. Mucoviscidose de l'adulte.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0690, 1998, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Durieu I, Bellon G, Vital-Durand D, Calemard L, Morel Y, Gilly R. La mucoviscidose à l'âge adulte. *Presse Med* 1995 ; 24 : 1882-1887

[2] Hubert D. Mucoviscidose. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-040-L-25, 1993 : 1-9

[3] Hubert D, Dusser D. Le diagnostic tardif de la mucoviscidose de l'adulte. *Concours Med* 1996 ; 40 : 2899-2908

[4] Hubert D, Foucaud P, Sardet A. Évolution chez l'adulte des pathologies pulmonaires congénitales et infantiles : mucoviscidose. In : Aubier M, Fournier M, Pariente R eds. *Pneumologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996 : 731-743

[5] Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz DF, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989 ; 245 : 1073-1080

[6] Stern M, Grenet D, Simon-Bouy B, Caubarrère I. Mucoviscidose de l'adulte : aspects diagnostiques actuels. *Med Therapeut* 1995 ; 1 : 397-404

OEDÈMES PULMONAIRES

F SCHORTGEN, C DELCLAUX, L BROCHARD

INTRODUCTION

La détresse respiratoire est une urgence médicale fréquente. Le diagnostic d'œdème pulmonaire est aisé, en règle générale. En revanche, déterminer la nature hémodynamique ou lésionnelle d'un œdème pulmonaire reste un exercice délicat, dont la démarche est schématisée dans la figure 1 (tableau I).

PHYSIOPATHOLOGIE

Cette classification dichotomique, en deux types d'œdèmes pulmonaires, correspond à une réalité physiopathologique, dont l'illustration est fournie par la loi de Starling, gouvernant la sortie du liquide d'œdème des capillaires pulmonaires vers l'alvéole.

Importance pratique de cette loi

Cette équation exprime le fait que le flux net de filtration est le produit de la conductance hydraulique de la surface d'échange de la barrière, par la pression efficace de filtration (différence de pression hydrostatique et oncotique).

La loi de Starling permet de définir les deux types d'œdèmes pulmonaires précédemment cités :

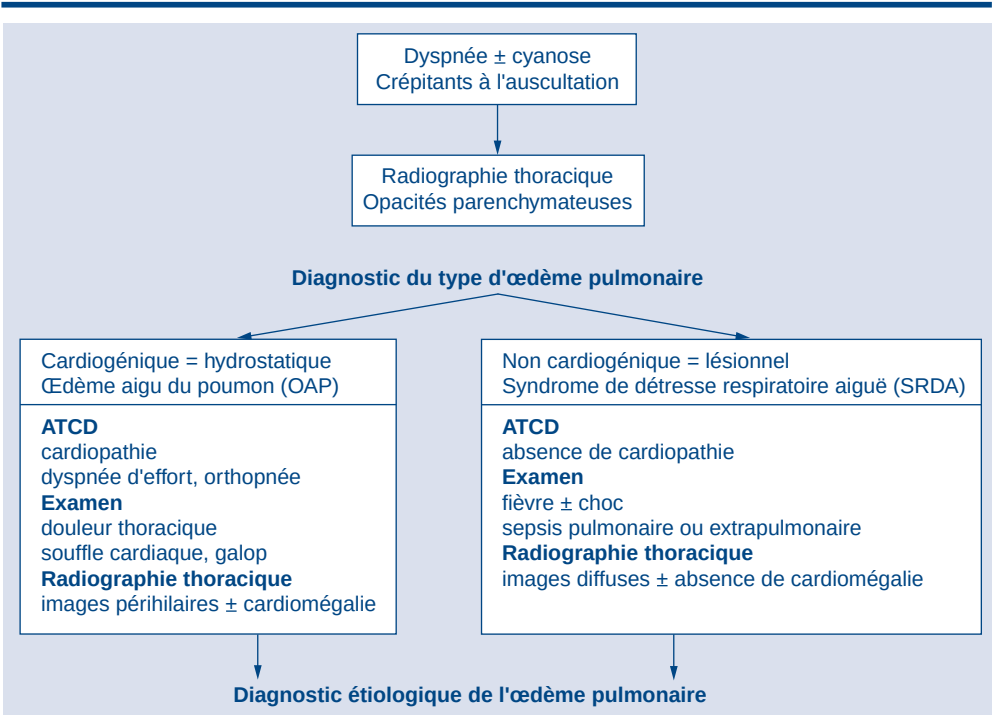
- œdèmes pulmonaires **hydrostatiques**, liés à une augmentation de la pression hydrostatique microvasculaire (œdèmes hémodynamiques, cardiogéniques, de surcharge) ;
- œdèmes pulmonaires **de perméabilité** ou lésionnels, liés à une lésion de l'interface alvéolocapillaire, entraînant une fuite plasmatique dans l'interstitium, puis dans l'alvéole (augmentation de la conductance hydraulique et/ou diminution du coefficient de réflexion).

Elle explique par ailleurs que, dans les cas difficiles, le diagnostic différentiel entre les deux types d'œdèmes puisse être établi par la mesure directe de la pression hydrostatique.

Loi de Starling

$$Q = K ([P_{mv} - P_{pmv}] - s [p_{mv} - p_{pmv}])$$

Q : débit net de filtration à travers la barrière alvéolocapillaire ; **K** : conductance hydraulique (intègre la surface d'échange) ; **[P_{mv} - P_{pmv}]** : différence de pression hydrostatique entre l'espace microvasculaire (mv) et l'espace périmicrovasculaire (pmv) ; **s** : coefficient de réflexion aux molécules ; **[p_{mv} - p_{pmv}]** : différence de pression oncotique entre mv et pmv.



1 Diagnostic d'œdème pulmonaire. ATCD : antécédents.

Tableau I. – Principales caractéristiques radiologiques permettant de différencier les œdèmes lésionnels et cardiogéniques.

	Œdème lésionnel	Œdème cardiogénique
Vascularisation	Distribution normale	Redistribution apicale
Répartition de l'œdème	Périphérie atteinte	Bases, périhilaire
Rapport cardiothoracique	Normal	Augmenté ou normal
Bronchogramme aérien	Habituel	Rare
Manchons péribronchiques	Rares	Habituels
Lignes de Kerley	Absentes	Fréquentes
Épanchements pleuraux	Rares	Fréquents

L'étude hémodynamique est réalisée par cathétérisme cardiaque droit (cathéter de Swan-Ganz), permettant le recueil de la pression capillaire pulmonaire (= P_{mv}), et la mesure du débit cardiaque.

SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

Historique

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), a été décrit à la fin des années 1960. Ce syndrome implique l'existence d'une lésion diffuse de la membrane alvéolocapillaire (syndrome lésionnel), responsable d'une augmentation, parfois considérable, de l'eau pulmonaire extravasculaire (œdème).

La lésion de la barrière alvéolocapillaire crée donc une augmentation de la perméabilité, avec accumulation de fluide plasmatique dans les espaces interstitiels, puis dans les espaces alvéolaires. Les conséquences sont les suivantes :

- radiologiquement, l'œdème accumulé est responsable d'**opacités bilatérales et diffuses** ;
- du fait de la présence de liquide dans les espaces aériens, l'hématose est perturbée. Il en résulte une **hypoxémie sévère** (shunt) ;
- accumulation d'œdème dans les espaces aériens, associée à une réaction inflammatoire du poumon (afflux alvéolaire de polynucléaires neutrophiles, normalement quasi absents), aboutissant rapidement à l'accumulation interstitielle, et même alvéolaire, de matériel fibrotique (collagène notamment), conduisant à une réduction importante des alvéoles disponibles pour l'hématose. Il ne reste donc qu'une petite fraction de poumon fonctionnel : notion de *baby lung*.

Tableau II. – Étiologies des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

SDRA directs	SDRA indirects
Pneumopathies infectieuses Virale (grippe, varicelle...) Bactérienne (pneumocoque, légionnelle...) Opportuniste (pneumocystose...) Atteintes non infectieuses Inhalation (liquide gastrique, noyade...) Embolies graisseuse, amniotique Infiltration (lymphangite...) Contusion pulmonaire	États de choc Septique, hémorragie sévère... Sepsis sévères et apparentés Septicémie, pancréatite... Pathologies post-transfusionnelles et apparentées Transfusions massives, circulation extracorporelle... Toxiques-médicaments Héroïne, paraquat, salicylés Divers Acidocétose, éclampsie...

● Définition

L’abord de la physiopathologie du SDRA va donc permettre de donner sa définition [2] :

- infiltrats radiologiques bilatéraux et diffus : notion d’œdème ;
- absence d’insuffisance cardiaque gauche : permet d’éliminer les œdèmes d’origine hydrostatique, liés à une augmentation de pression en amont d’un cœur qui ne peut plus assurer sa fonction de pompe. Il s’agit donc, par élimination, d’un œdème lésionnel ;
- rapport PaO₂/F_{IO}₂ (pression partielle d’oxygène dans le sang artériel/concentration de l’oxygène dans l’air inspiré) inférieur à 200 mmHg : notion d’hypoxémie sévère. En effet, ce syndrome est caractérisé par sa gravité, en termes de défaut d’oxygénation du sang. Ce rapport signifie que, même quand on donne de l’oxygène pur au patient (100 % d’oxygène, soit une fraction inspirée d’O₂-F_{IO}₂ égale à 1), il persiste une hypoxémie importante, inférieure à 200 mmHg.

● Étiologies

Sur le plan physiopathologique, l’agression de la barrière alvéolocapillaire peut se faire par deux voies, définissant deux grands cadres étiologiques de SDRA [4] :

- agression par voie alvéolaire ou épithéliale : SDRA directs, liés à une pathologie pulmonaire ;
- agression par voie vasculaire ou endothéliale : SDRA indirects, liés à une pathologie extrapulmonaire (tableau II).

Une défaillance respiratoire n’implique donc pas l’existence d’une affection primitivement pulmonaire, et doit donc faire rechercher une affection extrathoracique de principe.

● Traitement

Le traitement de la détresse respiratoire est purement symptomatique, et comporte trois volets [2, 5].

Étiologique

C’est le traitement spécifique de l’affection causale. Il est indispensable, mais le SDRA va souvent évoluer pour son propre compte. Le traitement précoce du sepsis, de la pneumopathie causale, est essentiel. La persistance ou l’aggravation du syndrome, sous traitement, peut faire discuter l’absence de maîtrise de l’infection et/ou une surinfection.

Oxygénation

Oxygénation à haute concentration

Parfois, l’administration d’oxygène à haute concentration peut être réalisée, en l’absence de

ventilation mécanique, et est alors associée à l’utilisation d’un masque facial étanche, permettant le maintien d’une pression expiratoire positive (PEP). Mais, généralement, il sera nécessaire d’endormir le patient (éventuellement en association avec l’utilisation de curares) pour réaliser une ventilation artificielle, après intubation trachéale. L’application d’une PEP, que ce soit en ventilation spontanée au masque ou en ventilation mécanique artificielle, va permettre de réouvrir des alvéoles collabées par l’œdème, et ainsi d’induire un recrutement alvéolaire améliorant l’oxygénation du patient.

Manipulations pharmacologiques

Une des conséquences du SDRA est l’existence d’une hypertension artérielle pulmonaire (HTA), liée à la fois aux anomalies des échanges gazeux, à des phénomènes vasculaires réversibles dus à la sécrétion locale de dérivés vasoconstricteurs, et à la formation de microthromboses artériolaires pulmonaires périphériques. Récemment, est apparue la possibilité de délivrer, par voie inhalée, des vasodilatateurs : le **monoxyde d’azote (NO)**, puissant vasodilatateur, peut agir sur la circulation pulmonaire anormalement vasoconstricte de régions encore ventilées. Le NO augmente ainsi l’oxygénation d’environ 50 % des patients, en améliorant les rapports entre la ventilation et la perfusion. D’autres vasodilatateurs, dérivés des prostaglandines, ont des effets similaires. Par ailleurs, l’administration simultanée d’almitrine, renforçant la vasoconstriction hypoxique, permet un gain supplémentaire sur l’oxygénation.

Autres mesures

D’autres mesures symptomatiques sont à la disposition du clinicien, permettant d’améliorer l’oxygénation (**ventilation en décubitus ventral**), ou de réduire l’hypercapnie (**insufflation intratrachéale d’oxygène**). L’utilisation du décubitus ventral améliore, quelquefois considérablement, l’oxygénation par un effet prédominant d’homogénéisation de la ventilation. Cette technique est maintenant testée à grande échelle.

L’utilisation, dans certains centres spécialisés, de l’**épuration extracorporelle de gaz carbonique**, est parfois réalisée. L’administration de surfactant artificiel, par analogie avec la maladie des membranes hyalines du nouveau-né, n’a pas fait réellement la preuve de son efficacité, et reste l’objet de recherches. Enfin, l’utilisation d’une ventilation liquide partielle (dérivés synthétiques échangeurs de gaz) a été réalisée chez de rares patients, et devrait faire l’objet d’essais thérapeutiques à large échelle.

En dépit de toutes ces manœuvres à la disposition du clinicien, il faut savoir que le décès des patients atteints de SDRA n’est que rarement lié à une hypoxémie réfractaire. La survenue d’autres complications, en particulier infectieuses, est souvent la cause du décès.

Maintien de la pression hydrostatique la plus basse possible

Lorsque le facteur oncotique de l’équation de Starling est nul (s = 0), du fait du syndrome lésionnel, le facteur hydrostatique devient très important. Un des objectifs thérapeutiques sera donc de maintenir la pression hydrostatique la plus basse possible (contrôle de la volémie), compatible avec la perfusion des organes vitaux (absence d’insuffisance rénale notamment). L’utilisation des solutés de remplissage vasculaire sera donc réduite, et on aura parfois recours à une déplétion hydrosodée par diurétiques.

● Thérapeutiques d’avenir

Le traitement symptomatique du SDRA vise essentiellement à corriger l’hypoxémie, en attendant que les processus de réparation pulmonaire permettent la restitution ad integrum des fonctions de l’appareil respiratoire. Les espoirs thérapeutiques actuels résident en la découverte d’agents pharmacologiques permettant de bloquer la réponse inflammatoire excessive, ou d’augmenter la réponse anti-inflammatoire. Si de nombreuses approches sont testées chez l’animal, malheureusement, aucune n’a encore fait la preuve de son efficacité chez l’homme.

● Pronostic

La mortalité du SDRA est encore élevée : 40 à 60 % des patients décèdent de l’affection, selon les études. Il semble cependant, qu’à sévérité comparable, le pronostic de ce syndrome se soit amélioré au cours du temps. Certaines catégories de patients ou de causes (causes pulmonaires, traumatismes), semblent, en particulier, de meilleur pronostic. La mortalité directement liée à l’hypoxémie réfractaire est rare. En effet, le décès survient généralement après apparition d’autres défaillances d’organes (état de choc, insuffisance rénale aiguë...), constituant donc les éléments majeurs du pronostic. Cette défaillance multisystémique est souvent due (ou concomitante), à des infections nosocomiales, notamment de l’appareil respiratoire (pneumopathies liées à la ventilation mécanique), dont la fréquence semble particulièrement importante au cours de cette affection.

En revanche, **lorsque le patient survit à un SDRA, la guérison pulmonaire se fait avec, généralement, restitution quasi totale de la fonction respiratoire.**

ŒDÈME PULMONAIRE HÉMODYNAMIQUE

Avec le vieillissement constant de la population, l’œdème pulmonaire hémodynamique est une pathologie de plus en plus fréquemment rencontrée. Dans une étude londonienne de 1990, l’admission aux urgences, pour insuffisance cardiaque congestive avec œdème aigu du poumon (OAP), était de 3 %. **Le premier épisode d’insuffisance ventriculaire gauche aiguë (IVG) marque un tournant dans l’évolution d’une cardiopathie chronique, avec une mortalité d’environ 50 % à 1 an.** La réalisation d’une nouvelle évaluation de la fonction cardiaque et un ajustement du traitement de fond sont alors nécessaires, afin de prévenir la récurrence d’un nouvel épisode d’insuffisance cardiaque aiguë.

L’œdème pulmonaire d’origine cardiaque s’oppose à l’œdème lésionnel par sa physiopathologie. Différentes terminologies peuvent être utilisées : œdème cardiogénique, hémodynamique, hydrostatique ou de stase. Tout comme l’œdème lésionnel, l’œdème pulmonaire hémodynamique est la

Tableau III. – Étiologies des œdèmes hémodynamiques.

Cardiopathies chroniques décompensées

- Cardiomyopathies dilatées : ischémiques, carencielles et métaboliques, inflammatoires, infectieuses, maladies neuromusculaires, idiopathiques, familiales
- Cardiomyopathies hypertrophiques d'origine hypertensive
- Cardiomyopathies infiltratives : amylose, hémochromatose, rejet de greffe, dépôt de chaînes légères d'immunoglobuline
- Valvulopathies évoluées, thrombose ou dysfonction de valve mécanique

Cardiopathies aiguës

- Ischémique
- Valvulaires : endocardite infectieuse, ischémie de pilier, rupture de cordage, insuffisance aortique par dissection de l'anneau
- Myocardites aiguës : infectieuses, inflammatoires, toxiques
- Troubles du rythme
- Troubles de la conduction
- Augmentation aiguë de la postcharge : poussée d'hypertension artérielle

conséquence d'une augmentation de l'eau pulmonaire extravasculaire, mais avec un mécanisme différent, l'augmentation des pressions capillaires pulmonaires par défaillance du ventricule gauche (VG) ou obstacle mitral [3].

La principale traduction clinique de l'œdème pulmonaire est une dyspnée, résultant de l'hypoxémie (comblement alvéolaire par l'œdème), mais également de l'augmentation du travail respiratoire, par élévation des résistances et diminution de la compliance pulmonaire, secondaires à l'œdème bronchique et alvéolaire.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est, d'une part, l'amélioration du travail du ventricule gauche, et, d'autre part, l'oxygénation du patient et l'amélioration du travail respiratoire dans les cas les plus sévères. En l'absence de prise en charge thérapeutique rapide, le risque est une évolution vers un état de choc cardiogénique, avec effondrement du débit cardiaque, responsable d'une hypoxie tissulaire.

Étiologies

Schématiquement, on peut opposer deux types de situations : l'œdème pulmonaire, compliquant l'évolution d'une cardiopathie chronique antérieurement connue, et l'apparition d'une cardiopathie aiguë (tableau III) [3].

Toute cardiopathie chronique peut se compliquer d'insuffisance cardiaque gauche : les plus fréquemment rencontrées sont les cardiomyopathies dilatées, ischémiques ou non.

Les cardiopathies aiguës se distinguent par l'émergence brutale d'une insuffisance cardiaque aiguë, pouvant évoluer rapidement vers un état de choc cardiogénique. Cette situation nécessite une prise en charge thérapeutique rapide et, surtout, l'établissement d'un diagnostic étiologique en urgence. La principale étiologie rencontrée dans ce cadre est l'infarctus du myocarde. Les autres causes habituelles sont les valvulopathies aiguës, notamment les endocardites infectieuses, les myocardites aiguës, les troubles du rythme ou de la conduction paroxystiques.

Le tableau d'une myocardite aiguë est souvent proche de celui d'une ischémie myocardique, avec la présence de douleurs thoraciques, d'anomalies électrocardiographiques, d'élévations enzymatiques et de troubles de la cinétique segmentaire du VG. De plus, le syndrome infectieux peut être au second plan. Cependant, l'absence de terrain athéromateux est discordant avec l'hypothèse d'une ischémie myocardique, et doit faire évoquer le diagnostic de myocardite.

Diagnostic

Tableau clinique

Interrogatoire

L'interrogatoire et le recueil des antécédents du patient sont une étape primordiale au diagnostic d'OAP hémodynamique. En effet, la connaissance d'une cardiopathie sous-jacente et la mise en évidence d'un facteur de décompensation cardiaque gauche, orientent d'emblée le diagnostic étiologique d'une détresse respiratoire aiguë avec râles crépitants, vers un œdème pulmonaire d'origine cardiogénique. **L'âge du patient est également une donnée importante** dans la démarche diagnostique, même en l'absence de cardiopathie antérieurement connue. **L'œdème pulmonaire du sujet âgé est avant tout hémodynamique.**

En situation d'urgence, et en présence d'une dyspnée, l'interrogatoire du patient est souvent délicat. La notion d'une cardiopathie sous-jacente est parfois difficile à retrouver. Il faut alors essayer de réunir des informations indirectes : suivi en milieu cardiologique, médicaments cardiotropes ou antihypertenseurs, régime sans sel, etc. Hormis la présence d'une pathologie cardiovasculaire, il convient également d'identifier le facteur déclenchant, renforçant le caractère cardiogénique de l'œdème, et surtout, permettant de débiter un traitement étiologique. À l'interrogatoire, on peut rechercher une douleur thoracique évocatrice d'angor, des palpitations, une syncope révélant un trouble conducteur, un écart au régime sans sel, une maladie infectieuse en cours ou récente, un arrêt du traitement ou l'introduction d'un médicament inotrope négatif. La présence d'une dyspnée d'effort, s'aggravant depuis quelques jours, est particulièrement évocatrice d'une dysfonction ventriculaire gauche (tableau IV).

Examen clinique

La détresse respiratoire est le plus souvent progressive, mais peut être brutale, révélant le patient la nuit. L'aspect du malade est en général évocateur. La dyspnée est bruyante, sous forme d'une polypnée, avec grésillement laryngé. Le patient adopte spontanément une position assise, améliorant sa dyspnée grâce à la baisse des pressions vasculaires pulmonaires. L'expectoration saumonée traduit l'exsudation plasmatique alvéolaire.

L'auscultation pulmonaire retrouve des râles crépitants débutant aux bases, signant la présence d'un œdème. Parfois, le tableau clinique prend la forme d'une crise d'asthme, avec râles sibilants et

Tableau IV. – Éléments évocateurs d'un patient à risque d'œdème aigu du poumon (OAP) cardiogénique.

Anamnèse

- Sujet âgé
- Dyspnée d'effort
- Cardiopathie chronique, quel que soit son type
- Artériopathie
- Facteurs de risques cardiovasculaires
- Hypertension artérielle
- Traitements à visée cardiaque
- Insuffisance rénale chronique

Facteurs de décompensation d'une cardiopathie chronique

- Entorse au régime sans sel
- Arrêt ou modifications thérapeutiques, introduction de drogues inotropes négatives (bêtabloquants, antiarythmiques), intoxication digitalique
- Troubles du rythme ou de la conduction
- Ischémie myocardique
- Poussée d'hypertension artérielle
- Dysthyroïdie
- Anémie
- Pathologies infectieuses, essentiellement respiratoires y compris virales
- Insuffisance rénale aiguë

freinage expiratoire, créés par l'œdème péribronchique. Dans ces formes atypiques, les examens complémentaires occupent une place importante dans le diagnostic étiologique de la détresse respiratoire. Chez un sujet âgé, donc à risque de cardiopathie, en l'absence d'antécédent asthmatique, la première hypothèse diagnostique à évoquer est l'œdème pulmonaire, beaucoup plus probable qu'un asthme à révélation tardive.

À l'auscultation cardiaque, on retrouve habituellement une tachycardie régulière. La présence d'un bruit de galop confirme la dysfonction ventriculaire. La découverte d'un souffle d'insuffisance mitrale peut être la traduction d'une dilatation de l'anneau, par surcharge ventriculaire gauche. Chez un patient connu comme porteur d'une cardiopathie valvulaire, la modification du souffle, dans un contexte de détresse respiratoire, doit faire évoquer une complication mécanique valvulaire aiguë, infectieuse ou non. Un contexte infectieux, l'association à des signes emboliques vasculaires, tels que neurologiques ou cutanés, doit faire suspecter une endocardite.

Examens complémentaires

Hormis la recherche de signe de gravité, les examens paracliniques ont pour objectif, d'une part la **confirmation de la présence d'une dysfonction VG**, et d'autre part, la **mise en évidence du facteur de décompensation** (tableau V).

Diagnostic d'œdème pulmonaire

La confirmation de l'œdème est effectuée grâce à la réalisation d'une radiographie du thorax, montrant des opacités alvéolaires d'aspect floconneux, dont la répartition périhilaire est évocatrice de son origine hémodynamique. Il s'y associe fréquemment un comblement des culs-de-sac pleuraux. La présence d'une cardiomégalie ou d'une dilatation auriculaire gauche traduit la présence d'une cardiopathie sous-jacente. Avant l'apparition de ces images alvéolaires, la radiographie peut être d'interprétation plus délicate, n'objectivant qu'un syndrome interstitiel diffus, une redistribution vasculaire aux sommets des lignes B de Kerley aux bases.

Tableau V. – Bilan d’admission d’un patient hospitalisé pour œdème pulmonaire cardiogénique.

Examens de première intention à réaliser en urgence

Examen clinique :
- signes d'OAP
- signes de gravité
- étiologie
Examens biologiques :
- ionogramme sanguin
- urée, créatininémie
- numération formule sanguine
- transaminases et taux de prothrombine
- CPK et/ou myoglobine et/ou troponine
- gaz du sang et lactates artériels
Radiographie du thorax de face
Électrocardiogramme
Échocardiographie-doppler : uniquement en cas de doute diagnostique concernant l'origine de la détresse respiratoire aiguë et/ou de l'état de choc, et devant la présence d'une cardiopathie valvulaire aiguë

Examens de deuxième intention

Échocardiographie-doppler par voie transthoracique ou transœsophagienne : diagnostic de la dysfonction du ventricule gauche, de son origine et de sa gravité
Cathétérisme des cavités droites, par sonde de Swan-Ganz
Holter rythmique ou tensionnel

Examens de troisième intention

Coronarographie

OAP : œdème aigu du poumon ; CPK : créatine-phosphokinase.

■ Confirmation de la dysfonction ventriculaire gauche

Échodoppler cardiaque

L'échocardiographie, couplée au doppler, est l'examen de choix dans la recherche diagnostique d'une insuffisance cardiaque gauche. Sa réalisation, à la phase aiguë de l'OAP, est souvent rendue difficile par la dyspnée du patient. Son indication en urgence ne se justifie qu'en cas de difficultés diagnostiques, ou devant la suspicion d'une cardiopathie imposant un traitement chirurgical rapide (endocardite, rupture de cordage mitral...). L'échodoppler cardiaque permet d'objectiver les troubles de la fonction ventriculaire systolique, mais également diastolique. Les troubles systoliques se traduisent par une diminution du débit aortique, de la fraction d'éjection et de raccourcissement du VG. Une dysfonction diastolique isolée, sans atteinte systolique, peut être à l'origine d'une IVG aiguë. Deux types d'anomalies existent : les troubles du remplissage ventriculaire (troubles du rythme auriculaire, hypertrophie du VG), et les troubles de la compliance au cours des cardiopathies restrictives (amylose, hémochromatose...). L'échocardiographie permet également le diagnostic de la cardiopathie causale.

Cathétérisme cardiaque droit par sonde de Swan-Ganz

Il s'agit d'un examen invasif, dont les indications ont été considérablement réduites par les progrès de l'échocardiographie et surtout du doppler cardiaque. Il n'est proposé que si l'échographie n'est pas contributive, s'il existe un doute sur une intrication avec un œdème lésionnel, ou si l'évolution sous traitement n'est pas satisfaisante. Le profil hémodynamique typique d'un œdème cardiogénique associe une baisse de l'index cardiaque et une élévation des pressions de remplissage et des résistances vasculaires systémiques. La réalisation d'un prélèvement de sang artériel pulmonaire permet une mesure de la saturation veineuse en oxygène, qui est abaissée. En effet, il existe une augmentation de

l'extraction de l'oxygène par la cellule, compensant le manque d'apport secondaire à la baisse du débit cardiaque.

■ Recherche du diagnostic étiologique

La réalisation d'un **électrocardiogramme** (ECG) est la première étape de la démarche diagnostique. Il est exceptionnellement normal en cas de cardiopathie chronique, et permet de préciser son type : surcharge du VG, trouble du rythme qui est ralenti, ischémie ou nécrose myocardique, hypertrophie auriculaire gauche. D'autre part, il est utile à la mise en évidence du facteur de décompensation : ischémie, trouble du rythme ou de la conduction. Un dosage des **enzymes cardiaques** doit être systématiquement effectué en cas de douleur thoracique ou de signes ECG évocateurs d'ischémie ou de nécrose. L'**échodoppler cardiaque** est, là encore, l'examen de choix, en permettant l'identification de la cardiopathie et de son facteur aggravant. Si le patient décrit des épisodes de palpitations, des crises dyspnéiques spontanément résolutoires, ou des syncopes, il conviendra d'effectuer un **Holter**, à la recherche de troubles du rythme ou de la conduction auriculoventriculaire. Chez tous les patients traités par digitaliques, un dosage sérique s'impose, car un surdosage peut être à l'origine de la décompensation cardiaque ; par ailleurs, l'apparition d'une insuffisance rénale fonctionnelle est susceptible d'avoir provoqué une accumulation du produit par le ralentissement de l'élimination urinaire.

L'aggravation d'une insuffisance rénale chronique, ou l'existence d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), même chez un patient ayant une fonction cardiaque normale, peut également aboutir à un œdème pulmonaire hémodynamique, par surcharge hydrosodée. La réalisation d'un **ionogramme sanguin** permet de détecter la présence d'une insuffisance rénale, mais est également indispensable à la recherche de désordres métaboliques fréquents chez ces patients, souvent polymédicamenteux : traitement diurétique, sels de régime, digitaliques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)... Une situation particulière et de plus en plus rencontrée mérite d'être

soulignée : il s'agit du traitement par IEC chez les patients âgés. Les IEC sont des molécules dont l'efficacité est largement démontrée dans l'IVG chronique. Cependant, leur utilisation doit être prudente, en cas d'altération préalable de la fonction rénale, ou chez un patient vasculaire, donc à risque d'athéromatose des artères rénales. Une surveillance étroite de la créatininémie doit être effectuée, particulièrement lors de la mise en route du traitement, et à l'occasion de toute pathologie pouvant favoriser l'apparition d'une IRA (déshydratation, introduction d'un diurétique, syndrome septique...). En effet, l'aggravation, même discrète, d'une insuffisance rénale chronique, ou l'apparition d'une IRA, sont à l'origine d'une majoration de la rétention hydrosodée qui aboutit fréquemment à une décompensation cardiaque gauche, faisant perdre tout son bénéfice à ce traitement.

● **Signes de gravité : OAP asphyxique et choc cardiogénique**

La baisse du débit cardiaque et les troubles des échanges gazeux sont susceptibles d'aboutir à une hypoxie cellulaire, pouvant toucher tous les tissus. En réponse à cette baisse du débit cardiaque, et afin de maintenir une pression de perfusion, divers mécanismes compensateurs sont mis en route, aboutissant à une vasoconstriction artérielle et veineuse (augmentation du tonus sympathique, activation du système rénine-angiotensine et de la vasopressine). À l'examen du patient, cela se traduit par des extrémités froides, voire la présence de marbrures. Ces éléments signent le début d'un état de choc avec anoxie cellulaire. Le rein est un organe particulièrement sensible à l'hypoperfusion. La présence d'une insuffisance rénale fonctionnelle traduit la baisse du débit sanguin rénal. Le mécanisme d'adaptation à cette hypoperfusion est un maintien de la volémie par stimulation de la sécrétion d'aldostérone, aboutissant à un syndrome de rétention hydrosodée. Les autres principales atteintes viscérales sont un bas débit cérébral, se traduisant par un état d'agitation et/ou des troubles de la conscience, et un foie cardiaque avec cytolyse et insuffisance hépatocellulaire.

La détermination de la PaO₂ par mesure des gaz du sang, de préférence en air ambiant, permet d'apprécier la profondeur de l'hypoxémie et sa correction sous oxygénothérapie nasale. De plus, la PaCO₂ est un élément pronostique important, puisqu'elle est le reflet de la fonction ventilatoire du patient. La présence d'une normocapnie témoigne donc d'un début d'épuisement respiratoire.

Dès la prise en charge d'un patient souffrant d'œdème pulmonaire cardiogénique, il est important d'évaluer la gravité de la défaillance cardiaque gauche, afin de définir le type de prise en charge et le traitement préhospitalier. En effet, la présence de signes d'hypoperfusion périphérique, définissant l'état de choc cardiogénique, ou d'épuisement respiratoire, impose l'intervention rapide du SAMU et l'administration de drogues inotropes positives, puis, une hospitalisation en unité de soins intensifs. Ces signes de gravité, essentiellement hémodynamiques, respiratoires, ou neurologiques, sont d'ordre clinique et biologique. Ils sont répertoriés dans le *tableau VI*.

● **Prise en charge thérapeutique**

L'œdème pulmonaire hémodynamique est une **urgence thérapeutique**, étant donné le risque d'évolution vers une détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, et/ou un état de choc cardiogénique. **En l'absence de cardiopathie sévère**

Tableau VI. – Critères de gravité de l’œdème pulmonaire hémodynamique.

Signes d’épuisement respiratoire
Sueurs Tirage Hypoxémie avec normo- ou hypercapnie
Signes de choc cardiogénique
Cliniques : - agitation, troubles de conscience - cyanose intense - marbrures - extrémités froides - hypotension artérielle : $PA \leq 90$ mmHg ou baisse de 40 mmHg par rapport à la PA de base - oligurie Biologiques : - acidose lactique - cytolysé et insuffisance hépatique - insuffisance rénale aiguë
Résistance au traitement

PA : pression artérielle systolique.

sous-jacente, la réponse au traitement est souvent rapide s’il est institué précocement, au domicile du patient. **L’orientation du patient sera fonction du type de cardiopathie et de la réponse au traitement à la quatrième heure.** Si l’évolution initiale est favorable, la cardiopathie déterminée et inaccessible à un traitement étiologique, le facteur déclenchant identifié et traité, l’hospitalisation pourra avoir lieu dans un service de médecine. Dans le cas contraire, une prise en charge en unité de soins intensifs de cardiologie ou en réanimation est nécessaire.

L’objectif du traitement est l’amélioration des échanges gazeux et de la dyspnée, grâce à la réduction de la stase pulmonaire, à l’augmentation du débit cardiaque, ainsi qu’à l’apport d’oxygène (tableau VII). Le type de médicaments utilisés afin d’améliorer la fonction ventriculaire gauche dépend essentiellement de la pression artérielle (PA) du patient et de la présence de signes de choc. La prise en charge initiale fait le plus souvent appel aux dérivés nitrés et aux diurétiques d’action rapide. Ils sont contre-indiqués en cas d’hypotension, auquel cas il est nécessaire de recourir à des drogues cardiotoniques. L’attitude thérapeutique doit être également guidée par le type de cardiopathie sous-jacente et la correction du facteur déclenchant.

L’amélioration de la fonction cardiaque gauche passe par différents mécanismes d’action, spécifiques à chaque médicament utilisé : diminution de la précharge par vasodilatation veineuse (dérivés nitrés et diurétiques de l’anse en intraveineux) et par déplétion hydrosodée (diurétiques), diminution de la postcharge par vasodilatation artérielle (inhibiteurs calciques, dihydralazine : Népressol®), amélioration de la contractilité myocardique (dopamine, adrénaline, Dobutrex®, Perfane®).

Traitement de la forme typique

- **Traitement préhospitalier**
En attendant les secours médicalisés d’urgence, la mise en route précoce d’une thérapeutique simple permet une amélioration de la détresse respiratoire :
 - si possible, le patient doit être laissé assis, jambes pendantes, afin de diminuer le retour veineux ;
 - après s’être assuré que la PA est normale ou élevée, le traitement vasodilatateur et diurétique peut être débuté grâce à l’emploi d’un dérivé nitré par voie sublinguale (une à deux bouffées de Natspray®) et

Tableau VII. – Prise en charge thérapeutique d’un œdème pulmonaire hémodynamique.

Traitement préhospitalier
Électrocardiogramme Position assise TNT sublinguale : Natspray®, une à deux bouffées si $TA \geq 110$ mmHg Diurétiques : furosémide, Lasilix®, 20 à 40 mg IVD ou bumétanide, Burinex®, 0,5 à 2 mg IVD, si $TA \geq 110$ mmHg Prise en charge par les secours médicalisés Mise en place d’une perfusion Oxygénothérapie nasale à fort débit TNT IV en continu : Lénital® 0,5 à 2 mg/h Traitement du facteur déclenchant : - infarctus à la phase aiguë : thrombolyse/Aspégic® - trouble du rythme : CEE si signes de choc/anti-arythmiques
Traitement en unité de soins intensifs
Poursuite de la TNT IV sous surveillance rapprochée de la TA Répétition des injections de diurétiques en fonction de la diurèse : Lasilix® 40 mg à 1,5 g/j ou Burinex® 1 à 30 mg/j Prévention de l’hypokaliémie Prévention de la maladie thromboembolique Restriction hydrosodée Traitement de la cause et du facteur déclenchant : - cardiopathie ischémique aiguë : thrombolyse/angioplastie - troubles du rythme : antiarythmiques adaptés au type du trouble - valvulopathie : correction chirurgicale + antibiothérapie en cas d’endocardite - correction d’une anémie par transfusion avec un débit de perfusion très lent - pathologie infectieuse : antibiothérapie après prélèvements bactériologiques
En cas de résistance au traitement
Réalisation d’une échocardiographie ou mise en place d’un cathéter de Swan-Ganz pour mesure des pressions de remplissage et du débit cardiaque. Drogues inotropes positives : - Dobutrex® : 5 à 15 µg/kg/min - dopamine : 5 à 20 µg/kg/min - adrénaline : 0,5 à 3 mg/h - inhibiteurs des phosphodiesterases : énoximone, Perfane® Ventilation non invasive (CPAP) ou invasive

TNT : trinitrine ; TA : tension artérielle ; IV : intraveineuse ; IVD : intraveineuse directe ; CEE : choc électrique externe ; CPAP : continuous positive airway pressure.

l’injection, en intraveineux direct, d’un diurétique d’action rapide (furosémide : Lasilix® 40 mg ; bumétanide : Burinex® 1 mg).

- À l’arrivée de l’équipe médicale d’urgence, le traitement sera complété par :
 - une oxygénothérapie nasale à fort débit ;
 - la mise en place d’une perfusion ;
 - la perfusion continue d’un dérivé nitré, à la dose de 1 à 2 mg/h, sous surveillance étroite de la tension artérielle.

- **Traitement en unité de soins intensifs**
Dès l’admission du patient, l’évaluation de l’efficacité du traitement mis en route en préhospitalier permet d’orienter la poursuite de la prise en charge. La poursuite de l’oxygénothérapie et du traitement vasodilatateur et diurétique est le plus souvent suffisante. En revanche, la persistance de la détresse respiratoire et l’absence de reprise de la diurèse sont

des signes de gravité, nécessitant l’introduction de drogues cardiotoniques, voire le recours à une ventilation assistée.

- Schéma thérapeutique
- **Traitement vasodilatateur** par dérivés nitrés en perfusion continue : Lénital®, 1 à 2 mg/h.
 - **Injections répétées de diurétiques** adaptés à l’efficacité sur la diurèse. La dose efficace de diurétique peut être difficile à estimer, car elle dépend de la fonction rénale initiale, et du degré d’insuffisance cardiaque. Il est donc parfois nécessaire, en cas d’altération de la fonction rénale, d’utiliser de fortes doses de Lasilix®, 1 à 1,5 g/24 h, ou de Burinex®, 20 à 30 mg/24 h, tout en tenant compte du risque d’hypokaliémie et d’hypovolémie. La réalisation de saignées est actuellement exceptionnelle. Elles peuvent être utiles chez les patients insuffisants respiratoires chroniques polyglobuliques.
 - **Oxygénothérapie** nasale, dont le débit sera adapté de façon à maintenir la SAO_2 (saturation de l’hémoglobine en oxygène) supérieure à 90 %.
 - En raison du risque de thrombose veineuse, une **héparinothérapie** prophylactique est systématique.

Correction du facteur déclenchant
Il convient de rechercher activement une étiologie traitable de l’IVG susceptible d’améliorer rapidement le patient. La non-amélioration de l’état du malade doit faire évoquer la persistance du facteur de décompensation. Le traitement spécifique peut comporter la réduction d’un trouble du rythme, un traitement anti-ischémique, la correction d’une anémie, le traitement d’une infection systémique... L’arrêt de tout médicament à activité inotrope négative doit être, bien sûr, systématique.

- Critères de réponse au traitement**
Ces critères sont d’ordre clinique et biologique :
 - régression de la dyspnée, avec baisse de la fréquence respiratoire, et disparition de l’orthopnée ;
 - ralentissement de la fréquence cardiaque et disparition du galop ;
 - correction de l’hypoxémie ;
 - diminution des râles crépitants ;
 - diurèse abondante ;
 - disparition d’éventuels signes de choc (marbrures, hypotension, insuffisance rénale, acidose métabolique...).

L’amélioration radiologique est le plus souvent retardée, l’absence de régression des opacités alvéolaires dans les premières 48 heures du traitement est habituelle.

Si l’évolution initiale est favorable, un sevrage progressif du traitement intraveineux est possible, entre la 24^e et la 48^e heure, avec un relais per os. Le traitement de l’insuffisance cardiaque gauche chronique fait appel principalement aux IEC, aux diurétiques, aux vasodilatateurs et aux digitaliques.

Traitement des formes graves

Les formes graves d’œdèmes pulmonaires hémodynamiques comportent les tableaux avec signes de choc, ou asphyxie, ou l’absence de réponse au traitement. Il faut alors avoir recours aux drogues inotropes positives et/ou à la ventilation assistée. Le traitement inotrope positif fait appel aux drogues ayant une activité β1-positivité : Dobutrex®, dopamine, adrénaline. Elles sont administrées en perfusion continue, sur les 24 heures. Dans les formes où la gravité est surtout respiratoire, le développement de l’assistance ventilatoire non invasive au masque a permis d’éviter, le plus souvent, le recours à l’intubation trachéale^[1]. Cette ventilation non invasive,

avec application d'une PEP continue appelée CPAP ou VS-PEP, permet une amélioration de l'oxygénation par une réouverture des alvéoles collabées, une baisse de l'effort inspiratoire et une amélioration de la dysfonction du VG, par baisse de la précharge et de la postcharge du VG par la diminution des efforts inspiratoires créant des pressions très négatives. Si la réponse au traitement diurétique reste insuffisante et qu'il persiste une surcharge hydrosodée importante, il est possible de recourir à une déplétion, par l'intermédiaire d'une ultrafiltration continue sur membrane de dialyse. La surveillance et l'adaptation du traitement de ces formes graves peuvent être aidées par la mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz, pour mesurer les pressions capillaires pulmonaires et le débit cardiaque. Les patients ayant un état de choc sévère ou des troubles de la conscience requerront, le plus souvent, une ventilation invasive après intubation endotrachéale. Le traitement du choc va le plus souvent nécessiter l'administration d'adrénaline à la seringue électrique (de 0,5 à 2 mg/h, voire plus). La ventilation artificielle est indispensable en l'absence de régression rapide. C'est dans ces formes que l'on peut être amené à discuter de la coronarographie et dilatation en urgence dans l'insuffisance coronaire aiguë, et d'un soutien hémodynamique par ballonnet de contre-pulsion intra-aortique.

Traitements spécifiques selon l'étiologie

■ Cardiopathies ischémiques aiguës

L'infarctus du myocarde représente la première cause d'œdème pulmonaire secondaire à une cardiopathie aiguë. Outre le traitement de l'IVG, l'objectif de la prise en charge est d'aboutir à une reperfusion coronaire, dans les plus brefs délais. Devant l'existence de signes de choc cardiogénique, une coronarographie doit être effectuée en urgence, avec réalisation d'une angioplastie. En cas

d'œdème pulmonaire isolé, on peut avoir recours, soit à une thrombolyse, soit à une angioplastie d'emblée, mais la persistance de l'OAP, après thrombolyse et traitement symptomatique de l'IVG, impose la réalisation d'une opacification coronaire pour une éventuelle dilatation. Au cours de l'ischémie myocardique, un traitement précoce par bêtabloquants est recommandé, afin de réduire la consommation en oxygène du myocarde. Cependant, la présence d'une insuffisance cardiaque gauche est une contre-indication à leur utilisation. Étant donné le bénéfice important de ce traitement, cette contre-indication concerne uniquement les formes graves d'IVG aiguës, ou lorsqu'il existe des sibilants.

■ Cardiopathies valvulaires aiguës

La prise en charge des cardiopathies valvulaires aiguës compliquées d'IVG, doit être médicochirurgicale. En effet, la réalisation en urgence d'une échocardiographie, de préférence par voie transœsophagienne, permet le diagnostic exact du type de dysfonction valvulaire et de son mécanisme, principalement dans les endocardites. Elle guide ainsi le traitement chirurgical, dont l'urgence dépend de la sévérité de l'insuffisance cardiaque.

■ Cardiomyopathies obstructives

La particularité de l'OAP compliquant une cardiopathie hypertrophique, avec ou sans obstacle intraventriculaire, est son mécanisme physiopathologique, avec des troubles prédominants de la fonction diastolique. Dans cette circonstance, afin de maintenir un volume d'éjection du VG suffisant, il est important de préserver un bon remplissage ventriculaire. Il convient donc d'éviter une hypovolémie ou une vasodilatation veineuse diminuant le retour veineux de façon trop importante, et de corriger les troubles du rythme supraventriculaires afin de restaurer la systole auriculaire.

● Pronostic

À court terme, le pronostic de l'OAP cardiogénique dépend essentiellement de la réponse au traitement bien conduit durant les 4 premières heures. La mortalité hospitalière globale est de 9 à 17 % selon les études, pour augmenter à 30 % en cas de non-amélioration initiale, et 67 % pour les patients qui « s'aggravent ». Ce pronostic précoce est également lié à la réversibilité du facteur déclenchant et au type de cardiopathie. La mortalité à 1 an des séries d'œdèmes hémodynamiques est de 41 à 52 %.

CONCLUSION

Ces deux types d'œdèmes pulmonaires sont donc la conséquence d'une extravasation de plasma dans l'espace interstitiel puis alvéolaire, mais avec un mécanisme physiopathologique différent. Le diagnostic différentiel entre ces deux entités est essentiel, étant donné leur opposition dans la prise en charge thérapeutique. Si le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche est souvent facilité par l'existence d'une cardiopathie sous-jacente, lorsqu'il s'agit d'une cardiopathie aiguë ou d'un SDRA chez un patient insuffisant cardiaque, il est indispensable d'avoir recours à une mesure des pressions pulmonaires et du débit cardiaque. Contrairement à l'œdème hémodynamique où il est possible d'agir sur le mécanisme de la fuite plasmatisque alvéolaire en abaissant les pressions pulmonaires, le traitement du SDRA n'est encore à l'heure actuelle que symptomatique, avec une lourde mortalité. Cependant, l'amélioration des techniques ventilatoires et la recherche concernant le contrôle de la réaction inflammatoire pulmonaire devraient permettre d'améliorer le pronostic de ces patients.

Frédérique Schortgen : Chef de clinique-assistant.

Christophe Delclaux : Chef de clinique-assistant.

Laurent Brochard : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Schortgen, C Delclaux et L Brochard. Œdèmes pulmonaires.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0860, 1998, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1825-1830

[2] Delclaux C, Roupie E, Harf A, Lemaire F, Brochard L. Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë : aspects récents physiopathologiques et thérapeutiques. *Med Therapeut* 1996 ; 2 : 319-327

[3] Dubois-Randé JL, Loisan D. Insuffisance cardiaque aiguë. Paris : Masson, 1996

[4] Junod AF. Biologie et physiopathologie du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte. Paris : Flammarion Médecine-Sciences 1991 ; 7 : 1016-1023

[5] Lemaire F, Zelter M. Œdèmes pulmonaires. Paris : Masson, 1992

Pathologie tumorale médiastinale : démarche diagnostique et thérapeutique

C. Raynaud, B. Crestani, M.-P. Debray

La pathologie tumorale médiastinale consiste en un groupe hétérogène de maladies essentiellement néoplasiques et dysembryoplasiques. La fréquence des patients asymptomatiques, le peu de spécificité des manifestations cliniques, et l'inaccessibilité du médiastin compliquent la démarche diagnostique. Celle-ci implique dans un premier temps des techniques d'imagerie non invasive permettant de préciser au mieux la nature et la topographie de la lésion. Le diagnostic final nécessite le plus souvent un examen anatomopathologique. Le traitement est chirurgical dans la majorité des cas.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Néoplasies ; Dysembryoplasies ; Tomodensitométrie ; Examen anatomopathologique

Plan

■ Introduction - Rappel anatomique	1
■ Principales pathologies en fonction de la localisation	2
Médiastin antérieur	2
Médiastin moyen	3
Médiastin postérieur	5
■ Démarche diagnostique	5
■ Conclusion	5

■ Introduction - Rappel anatomique

Le médiastin est l'espace médiosthoracique interpulmonaire. Il est situé entre le plastron sternocostal en avant, le corps des vertèbres dorsales en arrière, le diaphragme en bas, le défilé cervicothoracique en haut, et les plèvres médiastines en dehors.

Il contient des structures cardiovasculaires, digestives, bronchiques, glandulaires, graisseuses, ganglionnaires et nerveuses, ce qui explique la diversité et la complexité des pathologies rencontrées.

Il peut être divisé en trois parties dans le sens antéropostérieur (Fig. 1) :

- médiastin antérieur limité en arrière par le plan de la face antérieure de la trachée ;
- médiastin moyen, correspondant à la région péritrachéo-bronchique ;
- médiastin postérieur situé en arrière du plan trachéo-bronchique.

Chacune de ces trois parties est divisée en trois étages, supérieur, moyen et inférieur, délimités par deux plans, l'un passant par le bord supérieur de la crosse de l'aorte, l'autre par la carène trachéale.

Dans près de la moitié des cas, la lésion médiastinale est une découverte radiologique fortuite [1]. Quand elle est symptomatique, les signes les plus fréquents sont en rapport avec la

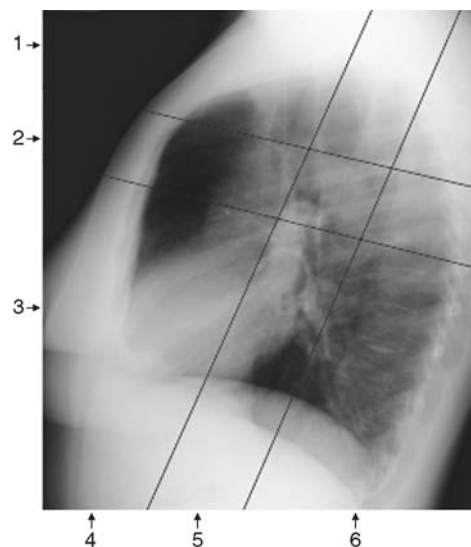


Figure 1. Compartiments du médiastin. 1. Étage supérieur ; 2. étage moyen ; 3. étage inférieur ; 4. compartiment antérieur ; 5. compartiment moyen ; 6. compartiment postérieur.

compression des organes de voisinage (toux, dyspnée, dysphagie, douleur thoracique ou syndrome cave supérieur). Elle peut également être mise en évidence au cours du bilan d'extension d'une maladie générale. Quand les lésions sont asymptomatiques, elles sont bénignes dans 80 % des cas alors que plus de la moitié des pathologies malignes sont symptomatiques [2].

La topographie et la nature de l'image (graisseuse, hydrique, tissulaire, vasculaire, calcifiée) ont une grande valeur d'orientation (Tableaux 1, 2). Celles-ci sont au mieux précisées par la tomodensitométrie (TDM) qui constitue l'examen clé du diagnostic.

Dans la plupart des cas, un diagnostic histologique doit être obtenu avant d'entreprendre un traitement spécifique.

Tableau 1.
Principales étiologies des tumeurs médiastinales.

Topographie	Étiologie	Fréquence
Médiastin antérieur	Goitre endothoracique	5-6 %
	Thymome	20 %
	Tumeurs germinales	1-10 %
	Kyste pleuropéricardique	6-7 %
	Lipome	7 %
Médiastin moyen	Adénopathies bénignes (sarcoïdose, tuberculose)	6 %
	Tumeurs solides	3 %
	Lymphome	10-20 %
	Kyste bronchogénique	5-7 %
	Hernie hiatale ou diaphragmatique	
Médiastin postérieur	Tumeurs nerveuses (schwannome, neurofibrome)	13-19 %
	Méningocèle	
	Kyste paracœsophagien	

Tableau 2.
Orientation diagnostique en fonction de la densité scanographique.

Densité grasseuse	Lipome
	Tératome
	Liposarcome
	Thymolipome (participation grasseuse)
Densité liquidienne	Kyste pleuropéricardique
	Méningocèle
	Kyste du thymus
Masse prenant le contraste intensément	Goitre endothoracique
	Adénome parathyroïdien
	Maladie de Castleman

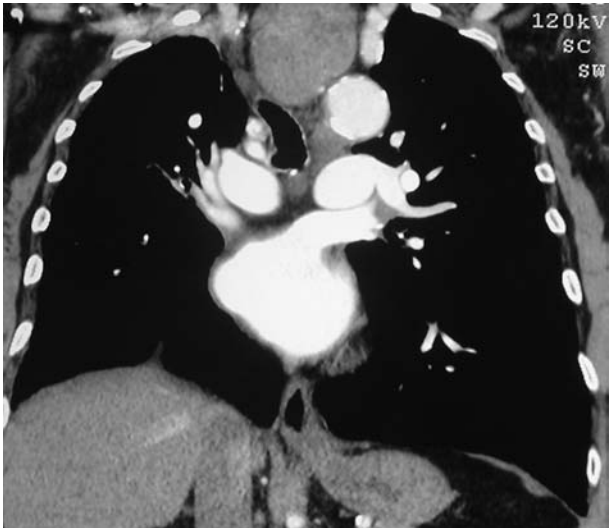


Figure 2. Coupe sagittale de tomodensitométrie thoracique : opacité du médiastin antérosupérieur correspondant à un goitre plongeant.

Tableau 3.
Syndromes associés au thymome.

Neurologique	Myasthénie
Hématologique	Érythroblastopénie
	Hypogammaglobulinémie
Endocrinien	Syndrome de Cushing
	Hyperthyroïdie
Autres	Lupus érythémateux disséminé
	Syndrome de Gougerot-Sjögren
	Syndrome néphrotique
	Myocardite
	Pemphigus

■ Principales pathologies en fonction de la localisation

Médiastin antérieur

Étages supérieur et moyen

Goitre endothoracique (Fig. 2)

Il s'agit le plus souvent d'un goitre plongeant, c'est-à-dire développé à partir d'une thyroïde initialement normale (20 % des goitres cervicaux descendent dans le thorax) [3]. Celui-ci s'oppose au goitre endothoracique ectopique qui n'a pas de connexion anatomique avec la glande cervicale et qui représente 1 % des goitres endothoraciques [4]. Il touche le plus souvent la femme de plus de 50 ans. Il doit être évoqué devant une tumeur du médiastin supérieur et antérieur qui dévie la trachée. Il est découvert lors d'une radiographie thoracique systématique ou devant des signes de compression, le plus souvent d'ordre respiratoire, présents dans 70 % des cas [5]. L'examen clinique recherche une cicatrice ancienne de cervicotomie. Dans 10 à 20 % des cas, il n'y a pas de goitre cervical palpable [4]. La scintigraphie thyroïdienne (à réaliser avant tout examen avec produit de contraste iodé) confirme la continuité avec le parenchyme thyroïdien cervical. Le bilan thyroïdien est le plus souvent normal. Le scanner cervicothoracique permet d'analyser les rapports avec les organes de voisinage. L'endoscopie bronchique apprécie le rétrécissement de la filière trachéale avant un geste chirurgical. Le goitre est bénin dans plus de 90 % des cas [5]. En raison du risque de compression, qui peut survenir de façon aiguë, notamment lors d'un

saignement au sein du goitre, un traitement chirurgical par cervicotomie s'impose lorsque le terrain l'autorise. Occasionnellement, l'exérèse peut nécessiter une sternotomie.

Tumeurs thymiques

Elles intéressent surtout les étages supérieur et moyen du médiastin antérieur. Elles représentent environ 20 % des tumeurs du médiastin [6]. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale. Un diagnostic histologique est indispensable. Lorsque la tumeur semble inextirpable, celui-ci est obtenu par ponction transpariétale, biopsie par médiastinoscopie ou médiastinotomie.

Thymome lymphoépithélial. C'est la plus fréquente des tumeurs primitives du médiastin antérieur [3]. Elle touche aussi souvent l'homme que la femme. Les patients sont le plus souvent asymptomatiques [3, 6]. Les signes médiastinaux sont le plus souvent discrets. Le thymome est fréquemment associé à la myasthénie (30 à 50 % des patients atteints de thymome) qui peut être une de ses circonstances de découverte et dont les signes cliniques (ptôsis, diplopie, fatigabilité musculaire, dysarthrie, dysphagie) doivent être soigneusement recherchés. La recherche d'anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine et du bloc neuromusculaire à l'électromyogramme est systématique. D'autres syndromes peuvent être associés au thymome, en particulier des maladies auto-immunes, endocriniennes, hématologiques (Tableau 3). Radiologiquement, le thymome est une masse arrondie bien limitée du médiastin antérosupérieur.

Sa malignité est déterminée par le degré d'encapsulation et d'invasion des tissus adjacents plus que par l'aspect histologique [7]. Le pronostic à long terme dépend de la possibilité d'une résection chirurgicale complète et du degré d'invasion [7]. Un traitement complémentaire (chimiothérapie, radiothérapie) est indiqué en cas de lésion tumorale résiduelle. La survie à 5 ans

est de 75 % chez les patients ayant une tumeur non invasive et de 50 % chez les patients ayant une tumeur invasive [3].

Autres tumeurs thymiques (plus rares).

Carcinome thymique. Il s'agit de tumeurs malignes, localement invasives et avec fréquentes métastases à distance. Radiologiquement, il se présente comme une masse médiastinale antérieure, mal limitée et infiltrante fréquemment associée à un épanchement pleural et péricardique. La survie à 5 ans est de 33 % [3]. Le traitement consiste en l'association d'une radiochimiothérapie.

Lymphome thymique. Le thymus est une localisation courante du lymphome médiastinal de Hodgkin.

Tumeur thymique neuroendocrine. Il s'agit d'une tumeur maligne, très rare, ayant les mêmes caractéristiques histologiques que les tumeurs carcinoïdes. Un syndrome carcinoïde clinique est rarement retrouvé. Il existe une endocrinopathie associée chez 50 % des patients (syndrome de Cushing, acromégalie, néoplasie endocrinienne multiple) [3]. Les adénopathies et les métastases à distance sont fréquentes. La résection chirurgicale complète est le traitement de choix.

Hyperplasie thymique. Affection bénigne, elle peut être isolée ou associée à une myasthénie.

Kyste du thymus. Rares, bénins, les kystes thymiques donnent une image claire médiastinale antérieure à contenu liquidien.

Thymolipome. Il s'agit d'une tumeur bénigne très rare du thymus qui touche le plus souvent l'adulte jeune [3]. Radiologiquement, il se présente comme une volumineuse masse antérieure de tonalité graisseuse et tissulaire qui s'étend souvent au médiastin inférieur. Le traitement est chirurgical.

Tumeurs germinales

Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs bénignes et malignes dont l'histologie est identique à celle de certaines tumeurs testiculaires ou ovariennes. Elles touchent l'adolescent et l'adulte jeune.

Tumeur germinale bénigne : tératome mature. Il représente 60 à 70 % des tumeurs germinales du médiastin [3]. Il est le plus souvent asymptomatique. Il touche avec une fréquence égale la femme et l'homme. Radiologiquement, il se présente comme une masse arrondie, bien limitée, du médiastin antérieur. Des calcifications sont présentes dans 25 % des cas [5]. Les dosages d' α -foetoprotéine et de β -human chorionic gonadotrophin (β -hCG) sont normaux. Le traitement consiste en une résection chirurgicale complète en raison du risque de complications (surinfection, développement d'un contingent malin).

Tumeurs germinales malignes. Elles touchent l'homme jeune entre 20 et 30 ans. Elles sont presque toujours symptomatiques (douleur thoracique, toux, dyspnée, syndrome cave supérieur). Une tumeur primitive testiculaire doit être systématiquement recherchée.

Séminomes. Dans les formes pures, les taux d' α -foetoprotéine et de β -hCG sont normaux. Les calcifications sont rares [3]. Les séminomes sont extrêmement chimio- et radiosensibles et leur traitement initial est en général non chirurgical [8]. La survie à long terme est de 60 à 80 % [3].

Tumeurs germinales non séminomateuses : choriocarcinome, mésoblastome, tératomes malin. La majorité de ces tumeurs sont sécrétantes. En cas de taux d' α -foetoprotéine et de β -hCG très élevés, on peut éviter la biopsie chirurgicale. Radiologiquement, elles se présentent sous la forme de masse médiastinale irrégulière avec, en leur sein, des zones hypodenses correspondant à une nécrose ou une hémorragie [3]. L'invasion des structures adjacentes ainsi que les métastases à distances sont fréquentes. Le traitement repose sur une chimiothérapie d'induction, suivie d'un traitement chirurgical en cas de masse résiduelle [8].

Adénome parathyroïdien

L'adénome parathyroïdien ectopique est rare (10 % des adénomes parathyroïdiens). Il est localisé dans le médiastin antérieur dans 50 % des cas [3]. Il doit être évoqué, chez la femme âgée, devant une hyperparathyroïdie persistante malgré

une parathyroïdectomie. C'est le plus souvent l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet le diagnostic. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale complète.

Étage inférieur (angle cardiophrénique)

Kyste pleuropéricardique

Il s'agit d'une formation médiastinale bénigne relativement fréquente (6 % à 7 % des tumeurs du médiastin) qui résulte d'anomalies de la formation des cavités coelomiques au cours de l'embryogenèse [2, 5]. Il siège dans l'angle cardiophrénique antérieur, le plus souvent à droite. La nature kystique est confirmée par le scanner qui permet le diagnostic avec une quasi-certitude, mettant en évidence une masse arrondie de densité proche de l'eau, ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste iodé et dont la forme varie avec la position. Les symptômes sont le plus souvent absents. L'abstention thérapeutique est la règle.

Hernie de la fente de Larrey (hernie rétro-costoxiphoidienne)

Elle est liée à une déhiscence entre les fibres musculaires d'insertion antérieure du diaphragme. La hernie contient le plus souvent de l'épiploon et parfois du contenu intestinal. Le scanner est généralement suffisant pour affirmer le diagnostic.

Lipomes ou hypertrophie des franges graisseuses épocardiques

Ils sont très fréquents. Ils ont souvent un aspect radiologique triangulaire et sont le plus souvent bilatéraux. Le scanner permet le diagnostic.

Médiastin moyen

Adénopathies

Les adénopathies constituent les opacités médiastinales les plus fréquentes. Elles naissent du médiastin moyen mais peuvent diffuser à l'ensemble. L'examen clinique recherche des adénopathies périphériques, ce qui permet le diagnostic.

Adénopathies bénignes

Sarcoïdose. Les adénopathies médiastinales de la sarcoïdose sont classiquement bilatérales, symétriques, interbronchiques, non compressives, réalisant l'aspect du lymphome hilair bilatéral bénin. En dehors du syndrome de Löfgren (association d'adénopathies hilaires bilatérales à un érythème noueux et à une anergie tuberculinique), il est nécessaire d'obtenir un diagnostic histologique. En cas de négativité des biopsies d'éperon, et en l'absence de lésion extrathoracique biopsiable, la médiastinoscopie permet le diagnostic.

Adénopathies de cause infectieuse. Le contexte clinique est en général évocateur.

Primo-infection tuberculeuse. L'adénopathie est unilatérale, de siège interbronchique ou latérotrachéal. Un chancre d'inoculation parenchymateux peut être visible. Dans les tuberculoses actives, notamment chez les sujets de peau noire, les adénopathies peuvent être volumineuses, d'aspect nécrotique au scanner, multiples, compressives. Elles peuvent se fistuliser dans la plèvre, la bronche, le parenchyme pulmonaire.

Infections virales. Des adénopathies médiastinales peuvent en particulier être présentes au cours de la mononucléose infectieuse et de la rubéole.

Infections parasitaires : toxoplasmose. Les adénopathies sont de siège hilair et peuvent être associées à un infiltrat interstitiel diffus, des opacités nodulaires, un épanchement pleural. Le diagnostic définitif de toxoplasmose pulmonaire nécessite la mise en évidence de *Toxoplasma gondii* dans les produits de lavage bronchoalvéolaire.

Infections fongiques. La localisation pulmonaire de l'histoplasmosse est exceptionnelle en France et ne s'observe que chez des sujets originaires ou ayant séjourné en zone d'endémie.



Silicose. Le diagnostic est évoqué devant des adénopathies bilatérales, calcifiées en périphérie (en « coquille d'œuf ») chez un patient ayant été exposé à la silice.

Maladie de Castleman. Il s'agit d'une hyperplasie ganglionnaire bénigne rare. La masse est souvent polylobée hypervascularisée. Le diagnostic est affirmé par biopsie. Une exérèse chirurgicale est indiquée en raison du risque de compression.

Autres. Des adénopathies médiastinales peuvent s'observer au cours d'un œdème pulmonaire cardiogénique, traduisant l'augmentation du drainage liquidien lymphatique dans cette situation pathologique.

Adénopathies malignes

Adénopathies métastatiques et cancer bronchopulmonaire primitif. Le cancer bronchopulmonaire primitif ayant le plus souvent une présentation médiastinale est le carcinome à petites cellules (environ 20 % des cancers bronchopulmonaires) pour lequel le syndrome cave supérieur est une circonstance de découverte fréquente. Les syndromes paranéoplasiques sont souvent associés. La fibroscopie bronchique montre dans la plupart des cas une infiltration tumorale étendue dont les biopsies permettent le diagnostic. Si le diagnostic n'est pas obtenu par fibroscopie, il est fait par médiastinoscopie, ponction-biopsie sous scanner, biopsie ganglionnaire sus-claviculaire ou d'une métastase accessible.

Au cours du bilan d'extension d'un cancer bronchopulmonaire primitif, la découverte d'adénopathies médiastinales pose le problème de leur nature tumorale ou réactionnelle afin d'évaluer au mieux le stade de la maladie, ce qui conditionne la prise en charge thérapeutique. La TDM permet de distinguer les adénopathies de moins de 1 cm, le plus souvent bénignes, et les adénopathies de plus de 2 cm, malignes dans la plupart des cas. La tomographie par émission de positons (TEP ou PET scan) permet d'améliorer le *staging* ganglionnaire préopératoire des cancers bronchopulmonaires, bien que sa place ne soit pas encore clairement définie. Les études combinant PET scan et scanner permettraient de détecter les métastases médiastinales avec une sensibilité de 93 à 100 % et une spécificité de 98 à 100 % [9]. En cas de tumeur opérable et de doute sur un envahissement médiastinal, c'est finalement la médiastinoscopie qui permet de trancher.

Les adénopathies des cancers non bronchiques sont le plus souvent associées à une atteinte pleurale ou lymphangitique bronchique.

Dans le cas d'adénopathies médiastinales tumorales isolées sans cancer primitif retrouvé, le diagnostic est fait chirurgicalement, le plus souvent par médiastinoscopie [10]. Le pronostic est sombre puisque plus de 80 % des patients décèdent dans les 2 ans qui suivent le diagnostic [10].

Lymphomes. Les adénopathies lymphomateuses représentent 10 à 20 % des tumeurs du médiastin [2]. Elles sont souvent bilatérales et asymétriques. L'envahissement et la compression des structures voisines sont fréquents [11]. En l'absence de localisation périphérique accessible, le diagnostic histologique est obtenu par ponction sous scanner, médiastinoscopie ou médiastinotomie.

Lymphome hodgkinien. C'est le plus fréquent des lymphomes médiastinaux. Il touche l'adolescent et l'adulte jeune. Des adénopathies cervicales et sus-claviculaires sont souvent associées. Des signes généraux sont présents dans 20 à 30 % des cas. Les adénopathies sont le plus souvent bilatérales, asymétriques, latérotrachéales hautes. Elles peuvent être associées à un œdème interstitiel homolatéral dû à une obstruction lymphatique ou veineuse. Le traitement consiste en une association de radio- et chimiothérapie.

Lymphomes non hodgkiniens : lymphomes à grandes cellules B et lymphomes lymphoblastiques. Les patients sont en général plus âgés. Dans 85 % des cas, les patients sont symptomatiques au diagnostic (signes de compression médiastinale, adénopathies généralisées, signes généraux) [11]. Le traitement est fonction de la classification histologique et de l'extension de la maladie.

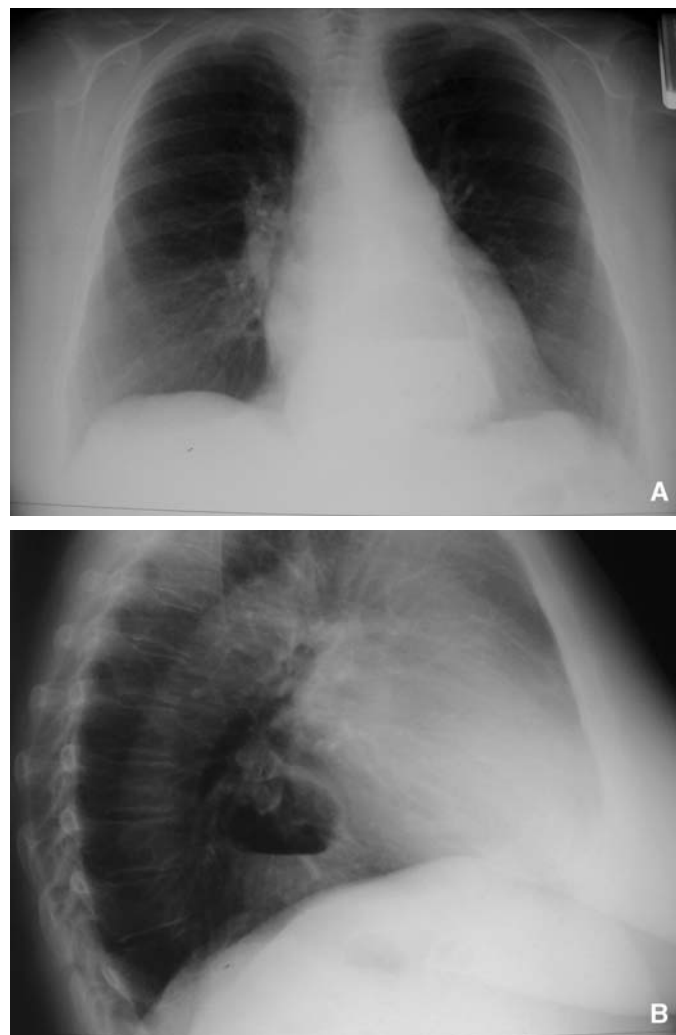


Figure 3. A, B. Opacité de tonalité hydroaérique située en arrière du cœur : hernie hiatale.

Kyste bronchogénique

Il s'agit d'une formation kystique bénigne qui est la conséquence d'une anomalie de l'embryogenèse pulmonaire [5]. Il représente 5 à 7 % des tumeurs du médiastin [1, 2], ce qui correspond à 50 à 60 % des tumeurs kystiques du médiastin [11]. Sa paroi interne est tapissée par un épithélium de type bronchique. Sur la radiographie pulmonaire, le kyste bronchogénique est une opacité ovale dense, bien limitée, le long de l'axe aérien. Un niveau hydroaérique est présent en cas de communication avec l'arbre bronchique. La densité scanographique est généralement très homogène, pouvant varier d'une densité proche d'une structure liquidienne à une densité tissulaire lorsque le matériel endokystique est très épais ou à une densité grasseuse en cas d'accumulation de cholestérol. Il n'y a pas de modification de densité après injection de produit de contraste iodé, confirmant le caractère kystique non vasculaire de la lésion. Il est en général situé à proximité d'une bronche proximale ou de la trachée mais le plus souvent, il n'y a pas de connexion anatomique avec l'arbre trachéobronchique. Dans la moitié des cas, les symptômes sont absents [12]. En raison du risque de complications (compression, surinfection, hémorragie), une exérèse chirurgicale par thoracotomie est indiquée.

Hernie hiatale ou diaphragmatique (Fig. 3)

Elle se traduit par une image hydroaérique rétrocardiaque, bien visible sur la radiographie de profil, souvent variable d'un cliché à l'autre.

Médiastin postérieur

Tumeurs nerveuses

Les tumeurs nerveuses représentent entre 13 et 19 % des tumeurs médiastinales [13]. Elles sont essentiellement localisées dans la gouttière costovertebrale. Elles sont asymptomatiques dans 50 % des cas. L'examen clinique recherche des signes de neurofibromatose de type I (antécédents familiaux, taches café au lait, neurofibromes cutanés), des signes de compression médullaire et des manifestations d'une hypersécrétion endocrine. L'IRM recherche un prolongement médullaire.

Chez l'adulte, ces tumeurs sont presque toujours bénignes (80 %) [11]. Leur traitement est chirurgical.

Tumeurs des gaines des nerfs périphériques

Elles sont représentées par les schwannomes (ou neurinomes : 40 à 50 % des tumeurs nerveuses du médiastin) [13] et les neurofibromes qui peuvent être isolés ou s'intégrer dans le cadre d'une neurofibromatose. Il s'agit de tumeurs bénignes qui touchent l'adulte jeune (30-40 ans). La dégénérescence maligne concerne 5 % des neurofibromes [11]. L'IRM est systématique en préopératoire afin d'exclure une extension médullaire. Les récurrences sont rares après résection chirurgicale complète.

Tumeurs des ganglions sympathiques

Chez l'adulte, il s'agit essentiellement du ganglioneurome, bénin, dont le traitement est la résection chirurgicale complète. Le neuroblastome est une tumeur maligne qui touche l'enfant de moins de 5 ans. Le ganglioneuroblastome est une tumeur intermédiaire entre le ganglioneurome et le neuroblastome qui touche également l'enfant. On peut retrouver des zones de maturation différente au sein de la même tumeur.

Méningocèle

Il s'agit d'une hernie du sac méningé constituant une lésion kystique médiastinale postérieure. Sa fréquence est extrêmement rare. Le scanner et l'IRM mettent en évidence la continuité avec les méninges. La tumeur est toujours asymptomatique, n'entraînant aucun signe neurologique.

Kyste paraœsophagien

C'est une variété très rare de dysembryoplasie qui peut donner des signes de compression bronchique ou œsophagienne. Le kyste paraœsophagien siège dans la paroi musculaire de l'œsophage. Le traitement est chirurgical en raison du risque de complication (ulcération, perforation, hématomé, suppuration).

■ Démarche diagnostique

La démarche diagnostique n'est pas la même selon qu'il s'agit d'une découverte radiologique fortuite, ou à l'occasion d'un syndrome de compression médiastinale, ou dans le cadre du bilan d'une maladie générale. Dans certains cas, le contexte clinique permet d'emblée d'avoir une forte suspicion diagnostique.

L'interrogatoire recherche une intoxication tabagique, une exposition professionnelle, un contact tuberculeux, des signes généraux, des signes évocateurs de myasthénie.

L'examen clinique recherche, outre les signes de compression médiastinale, des adénopathies périphériques, une hépatosplénomégalie, une tumeur testiculaire, un hippocratisme digital.

Les radiographies de thorax de face et de profil permettent de situer l'opacité. La TDM est l'examen clé. Toute tumeur médiastinale suspectée sur les radiographies standards doit conduire à un examen TDM avec injection de produit de contraste en dehors des tumeurs du médiastin antérieur et supérieur déviant la trachée, évocatrices de goitre plongeant, où la scintigraphie

thyroïdienne est l'examen de première intention. Le scanner thoracique détermine la topographie exacte de la lésion ainsi que sa densité, ce qui va orienter la suite des explorations. Dans certains cas, elle permet de poser le diagnostic avec une quasi-certitude (goitre, kyste pleuropéricardique, lipome, méningocèle).

L'IRM n'est pas systématiquement réalisée. Elle est indiquée lorsqu'on suspecte un envahissement cardiovasculaire, une atteinte costovertebrale ou un envahissement médullaire (tumeurs du médiastin postérieur).

La fibroscopie bronchique est systématique. Elle apprécie une éventuelle compression des voies aériennes, la mobilité des cordes vocales, recherche une lésion bronchique à biopsier. Elle permet des prélèvements à visée bactériologique (recherche de bacille acido-alcool-résistant [BAAR]).

L'échographie cardiaque a peu d'indication dans l'exploration d'une masse médiastinale. Elle peut être utile pour confirmer la nature liquidienne d'une opacité.

Les examens biologiques sont guidés par le contexte clinique et radiologique : bilan thyroïdien, β -hCG, α -fœtoprotéine, lactico-déshydrogénase (LDH), anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine, sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Au terme de ce bilan, si le diagnostic n'est pas établi, il faut aborder directement la tumeur pour obtenir une histologie. Cela peut être réalisé par ponction transcutanée sous scanner, par biopsie par médiastinoscopie, ou médiastinotomie. Le choix de la technique d'abord dépend du siège de la lésion à biopsier et doit être discuté en réunion multidisciplinaire.

La ponction-biopsie transthoracique sous contrôle scanographique permet le diagnostic dans 84 à 100 % des cas avec 4 % de faux négatifs [1]. La biopsie se fait sous anesthésie locale par l'abord qui permet le plus court trajet et l'accès le moins périlleux. Une surveillance médicale de quelques heures est nécessaire après le geste en raison du risque de pneumothorax.

La médiastinoscopie est une intervention chirurgicale qui nécessite une anesthésie générale avec intubation trachéale. Elle permet, après une incision transversale de 2 à 3 cm au-dessus de la fourchette sternale, d'explorer et de biopsier des adénopathies latérotrachéales droites et gauches, trachéobronchiques, hilaires et intertrachéobronchiques. Elle ne permet pas d'explorer les chaînes ganglionnaires du médiastin antérieur et du médiastin postéro-inférieur. La médiastinotomie antérieure nécessite également une anesthésie générale avec intubation trachéale. Il s'agit d'une minithoracotomie antérieure qui a pour but d'explorer les tumeurs du médiastin antérieur. L'incision parasternale transversale ou verticale d'environ 5 cm est menée en regard du 2^e ou du 3^e espace intercostal.

La médiastinotomie antérieure tend actuellement à être remplacée par la vidéothoracoscopie qui permet, grâce à l'introduction de trois trocars avec une caméra à fibres optiques, l'exploration des sites d'accès difficile du médiastin. La vidéothoracoscopie nécessite une anesthésie générale avec intubation trachéobronchique sélective pour obtenir l'exclusion d'un poumon.

■ Conclusion

Le diagnostic d'une opacité médiastinale repose sur la TDM thoracique. L'abord direct de la lésion, par voie transpariétale, ou par voie chirurgicale, est cependant le plus souvent nécessaire à un diagnostic précis et à la décision thérapeutique.



■ Références

- [1] De Geer G, Ody B, Fournier D. Procédés d'investigation radiologique du médiastin. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-000 M-55, 1990 : 9p.
- [2] Park DR, Pierson DJ. Tumors and cyst of the mediastinum. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 2123-37.

- [3] Strollo DC, Rosado de Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors. Part 1: tumors of the anterior mediastinum. *Chest* 1997;**112**: 511-22.
- [4] Daniel C, André N, Leroyer C. Goitre endothoracique Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-047-D-30, 2000.
- [5] Levasseur P. Pathologie du médiastin. In: Aubier M, Fournier M, Pariente R, editors. *Pneumologie*. Paris: Flammarion; 1996. p. 562-77.
- [6] Dautzenberg B. Tumeurs du thymus. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-047-D-10, 1995 : 8p.
- [7] Johnson SB, Eng TY, Giaccone G, Thomas CR. Thymoma: update for the new millenium. *Oncologist* 2001;**6**:239-46.
- [8] Wood DE. Mediastinal germ cell tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;**12**:278-89.
- [9] Park DR, Pierson DJ. Disorders of the mediastinum: general principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 2079-94.
- [10] Faure E, Riquet M, Lombe-weta PM, Hübsch JP, Carnot F. Adénopathies tumorales du médiastin sans cancer primitif. *Rev Mal Respir* 2000;**17**:1095-9.
- [11] Strollo DC, Rosado de Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors. Part 2: tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest* 1997;**112**:1344-57.
- [12] Brune J, Revel D, Loire R. Diagnostic topographique des tumeurs médiastinales et conduite à tenir. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-090-C-30, 1994 : 18p.
- [13] Witz JP. Tumeurs nerveuses du médiastin. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-047-D-20, 1979.

C. Raynaud, Chef de clinique-assistant (christine.raynaud@psl.ap-hop-paris.fr).

Service de pneumologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

B. Crestani, Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de pneumologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

M.-P. Debray, Praticien hospitalier à temps partiel.

Service de radiologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Raynaud C., Crestani B., Debray M.-P. Pathologie tumorale médiastinale : démarche diagnostique et thérapeutique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0720, 2006.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

Pathologies des muscles respiratoires

N. Bautin, T. Perez

La survenue d'une insuffisance respiratoire au cours des maladies neuromusculaires est insidieuse et conditionne très fréquemment le pronostic des patients. Les signes cliniques en sont assez peu spécifiques mais doivent être recherchés de manière systématique : les signes d'hypoventilation et notamment les signes nocturnes qui sont plus précoces, l'inefficacité de la toux et les troubles de la déglutition. Un trouble ventilatoire restrictif apparaît à un stade évolué et le bilan doit associer une évaluation simple de la force des muscles inspiratoires (pression inspiratoire maximale [PImax] et pression inspiratoire nasale en sniff [SNIP]), un gaz du sang et, au mieux, une exploration nocturne. Le suivi est adapté à chaque pathologie et à sa vitesse d'évolution. Ceci permet une prise en charge précoce et ainsi une amélioration de la qualité de vie et de la survie. La ventilation non invasive et la kinésithérapie de désencombrement bronchique sont les principaux traitements. Dans la pratique, les autres causes de dysfonctions musculaires respiratoires sont moins fréquentes et l'exploration des muscles respiratoires est surtout indiquée chez les patients à risque (corticothérapie prolongée), chez les patients présentant une dyspnée, une restriction ou une hypoventilation inexpliquées ainsi qu'en cas de pathologie phrénique unilatérale.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Muscles respiratoires ; Diaphragme ; Maladies neuromusculaires ; Explorations fonctionnelles respiratoires ; Gaz du sang ; Ventilation non invasive

Plan

■ Introduction	1
■ Fonction des muscles respiratoires	1
Ventilation	1
Toux	2
Phonation et déglutition	2
■ Dysfonctions des muscles respiratoires	2
■ Maladies neuromusculaires	2
Clinique	3
Exploration des muscles respiratoires	3
Prise en charge	5
■ Autres causes de dysfonction musculaire respiratoire	6
Bronchopneumopathie chronique obstructive	6
Pathologies générales	6
■ Pathologies phréniques unilatérales	6
■ Conclusion	7

■ Introduction

La survenue d'une insuffisance respiratoire au cours des maladies neuromusculaires est insidieuse et conditionne très fréquemment le pronostic des patients. Il est donc essentiel de savoir l'identifier pour envisager une prise en charge adaptée. Les autres causes de dysfonctions musculaires respiratoires, comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la corticothérapie ainsi que le cas plus particulier de

l'ascension d'une coupole diaphragmatique sont moins fréquentes dans la pratique clinique et seront envisagées dans un second temps.

■ Fonction des muscles respiratoires

Ventilation

Le diaphragme est le muscle essentiel de la ventilation puisqu'il assure 60 à 70 % de l'effort inspiratoire. Sa forme est celle d'un dôme à sommet aplati et la contraction de ses fibres verticales (apposées au gril costal) entraîne la descente du dôme en piston et l'aplatissement du diaphragme avec un déplacement de l'abdomen vers l'avant. Les muscles intercostaux parasternaux, intercostaux externes et scalènes permettent également l'augmentation de volume de la cage thoracique pendant la ventilation courante. Certains muscles inspiratoires n'interviennent que dans certaines situations (muscles accessoires) [1].

L'augmentation de volume de la cage thoracique crée une pression thoracique négative par rapport à l'atmosphère ce qui induit un débit inspiratoire. Le volume inspiré est fonction du niveau de dépression (qui est lui-même dépendant de la force de contraction et de la géométrie de la cage thoracique et du diaphragme), des résistances des voies aériennes et de la compliance du poumon et des parois thoracique et abdominale.

La création d'une pression négative dans les voies aériennes induirait un collapsus du pharynx s'il n'existait pas de contraction simultanée des muscles dilateurs des voies aériennes

supérieures. L'inspiration nécessite donc une coordination fine des différents muscles inspiratoires et des muscles des voies aériennes supérieures.

L'expiration est passive en conditions normales au repos mais peut nécessiter l'action des muscles expiratoires dans toutes les autres situations. Les muscles abdominaux sont pratiquement les seuls muscles expiratoires.

Les mécanismes de la commande ventilatoire au niveau du système nerveux central sont complexes. La commande automatique et homéostatique localisée dans le tronc cérébral assure l'activité phasique de l'inspiration qui est ininterrompue. Elle reçoit des afférences multiples des chémorécepteurs et des mécanorécepteurs. Une deuxième commande ventilatoire d'origine suprapontique permet des activités volontaires telles que la parole.

Toux

La toux volontaire comprend trois étapes successives : l'inspiration d'un grand volume, une expiration à glotte fermée puis l'ouverture brutale de la glotte. Elle nécessite donc la fonction et la coordination des muscles inspiratoires, expiratoires et des voies aériennes supérieures.

Phonation et déglutition

La phonation est surtout dépendante des muscles des voies aériennes supérieures et ne nécessite qu'une faible contribution des muscles expiratoires.

Les muscles des voies aériennes supérieures jouent également un rôle majeur dans la protection du poumon lors de la déglutition.

■ Dysfonctions des muscles respiratoires

La faiblesse musculaire se définit par une diminution de la force maximale développée. Elle peut être aiguë (myasthénie) ou chronique (dystrophies musculaires, myopathies, sclérose latérale amyotrophique [SLA]).

Le concept de dysfonction musculaire inspiratoire semble plus pertinent et correspond au déséquilibre entre la charge imposée et la capacité des muscles inspiratoires à la surmonter à un instant donné (force) et dans le temps (endurance). Comme tout muscle squelettique, les muscles respiratoires peuvent endurer de manière prolongée une charge d'environ 30 % de leur force maximale. La charge imposée aux muscles respiratoires est dépendante d'une part de la demande ventilatoire métabolique (exercice, anomalies des échanges gazeux, ...) et des caractéristiques mécaniques du système ventilatoire, c'est-à-dire les résistances que doit surmonter la contraction musculaire : résistances élastiques du poumon, résistances des voies aériennes, élastance pariétale.

Un défaut de transformation de la force musculaire en pression peut conduire à une dysfonction musculaire malgré une force contractile normale s'il existe des altérations des caractéristiques mécaniques de la paroi (cyphoscoliose) ou de la morphologie du diaphragme (distension).

La cause d'une dysfonction musculaire peut se situer à tous les niveaux de la chaîne de transmission entre les centres de la commande ventilatoire et les muscles effecteurs. De très nombreuses pathologies peuvent donc être incriminées et on peut classer ces pathologies selon le niveau des lésions [2] (Tableau 1). Ces pathologies sont très hétérogènes selon leur gravité, leur vitesse d'évolution et l'âge d'apparition.

■ Maladies neuromusculaires

L'atteinte des muscles respiratoires au cours des maladies neuromusculaires est souvent mésestimée alors que sa prise en charge est essentielle et conditionne le pronostic de ces pathologies. En France, on estime à 40 000 le nombre de patients

Tableau 1.

Pathologies neuromusculaires à retentissement respiratoire (liste non exhaustive).

Atteintes neurologiques centrales	- coma - accident vasculaire cérébral - maladie de Parkinson - sclérose en plaques - opiacés, hypnotiques
Atteintes spinales	- traumatisme médullaire (C2-C4 pour l'inspiration, T6-T12 pour l'expiration) - syringomyélie - sclérose en plaques - infarctus médullaire - tumeur compressive
Atteintes de la corne antérieure	- sclérose latérale amyotrophique - poliomyélite - amyotrophie spinale
Neuropathies périphériques	- polyradiculonévrite aiguë (syndrome de Guillain-Barré) ou chronique - polyneuropathie de réanimation - maladie de Lyme - neuropathie toxique - porphyrie intermittente aiguë - lupus, polyarthrite rhumatoïde - lésions traumatiques ou chirurgicales - envahissement tumoral - diphtérie
Atteinte de la jonction neuromusculaire	- myasthénie et syndrome de Lambert-Eaton - botulisme - anticholinestérasiques et autres toxiques - morsure de serpent
Atteinte musculaire	- dystrophies (Duchenne, Steinert, Becker, myopathie facio-scapulo-humérale, dystrophie des ceintures) - myopathies métaboliques (glycogénose type II, déficit en carnitine, myopathies mitochondriales) - myopathies inflammatoires (polymyosite, dermatomyosite, lupus) - myopathies iatrogènes (corticoïdes) - myopathies congénitales - dysthyroïdies - dénutrition
Désavantage mécanique	- distension thoracique (BPCO, asthme) - anomalies pariétales thoraciques (déformations, volet) - anomalies pariétales abdominales (éventration, chirurgie)

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

présentant une maladie neuromusculaire et justiciables à terme d'une assistance ventilatoire. L'atteinte respiratoire peut être révélatrice ou au premier plan du tableau clinique (SLA, myasthénie, myotonie de Steinert, polymyosite, myopathies métaboliques). Dans ce cas, le piège est d'attribuer les symptômes à des pathologies cardiaques ou pulmonaires courantes.

L'atteinte neuromusculaire peut être aiguë (polyradiculonévrite), fluctuante (myasthénie) ou chronique (SLA, dystrophies

musculaires, myopathies métaboliques). La date d'apparition et la vitesse évolutive de cette atteinte sont très variables selon les pathologies. Parmi les pathologies les plus fréquentes, la dystrophie de Duchenne conduit à une atteinte respiratoire souvent sévère après 15 ans. La SLA est responsable d'une insuffisance respiratoire constante et rapidement évolutive, avec une survie moyenne de 3 à 4 ans. À l'inverse, l'atteinte respiratoire est plus variable au cours des dystrophies myotoniques (Steinert et *proximal myotonic myopathy* [PROMM]), et assez rare dans les dystrophies facio-scapulo-humérales.

Clinique

“ À retenir

Le tableau clinique lié à une faiblesse musculaire respiratoire est peu démonstratif.

Le diagnostic et la prise en charge sont ainsi souvent retardés [3]. Il faut être attentif à l'évolution des signes neurologiques associés (faiblesse musculaire, atrophie ou à l'inverse pseudohypertrophie musculaire, myotonie, fasciculations, ptosis, diplopie, dysphonie, ...). Si la pathologie sous-jacente n'est pas connue, ils doivent être systématiquement recherchés devant toute dyspnée inexpliquée. La principale conséquence de la dysfonction des muscles inspiratoires est l'hypoventilation. Elle correspond à une ventilation insuffisante par rapport à la demande ventilatoire et se traduit par une insuffisance respiratoire hypercapnique aiguë ou chronique.

Hypoventilation chronique [4]

La demande ventilatoire basale est souvent réduite par le déficit moteur périphérique. La dyspnée n'est alors évaluable qu'au repos ou pour des efforts réduits. L'orthopnée est un signe de dysfonction diaphragmatique sévère qui, bien que non spécifique, a pour caractéristique d'apparaître au primodécubitus. Les autres signes sont peu spécifiques : limitation de la parole (phrases courtes), anxiété, oppression thoracique. Les signes d'hypercapnie sont tardifs.

L'examen objective une polypnée superficielle avec diminution de l'augmentation thoracique forcée. Deux signes cardinaux traduisent la défaillance diaphragmatique sévère : le recrutement des muscles inspiratoires cervicaux (parfois seulement perçus à la palpation cervicale) et la respiration paradoxale abdominale qui est sensibilisée par le décubitus.

Signes nocturnes

“ À retenir

Au cours des maladies neuromusculaires progressives, l'hypoventilation nocturne précède les anomalies diurnes.

Ceci s'explique par le décubitus, la diminution de la commande ventilatoire et la suppression de l'activité des muscles respiratoires accessoires lors du sommeil paradoxal. L'hypoventilation survient initialement pendant le sommeil paradoxal et est alors responsable d'apnées et d'hypopnées « centrales ». Elle peut s'associer à des apnées et hypopnées de type obstructif liées à la dysfonction des muscles des voies aériennes supérieures.

L'interrogatoire systématique recherche :

- dyssomnie ;
- réveils multiples avec sensation d'étouffement ;
- cauchemars ;

- céphalées matinales au réveil ;
- somnolence diurne (score > 10 sur l'échelle d'Epworth) ;
- détérioration cognitive et troubles de l'humeur.

Hypoventilation aiguë

L'hypoventilation peut être aiguë et responsable de détresse respiratoire si la pathologie neuromusculaire est d'évolution rapide comme la polyradiculonévrite ou, par exemple, à l'occasion de modifications thérapeutiques ou d'une poussée dans la myasthénie.

De même, un événement aigu créant une demande ventilatoire accrue peut être responsable d'une insuffisance respiratoire aiguë. Les facteurs précipitants sont variés : inhalations favorisées par la faiblesse des voies aériennes supérieures, infections bronchopulmonaires, encombrement lié à la faiblesse musculaire expiratoire, atélectasies, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche (notamment dans les dystrophinopathies), obstruction des voies aériennes supérieures, iatrogènes (sédatifs, oxygénothérapie inappropriée, intervention chirurgicale).

Inefficacité de la toux

“ Point fort

La perte d'efficacité de la toux induit un encombrement bronchique qui peut être distal et/ou proximal. Son évaluation est essentielle car l'encombrement nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique.

La capacité du patient à tousser doit être systématiquement évaluée en lui demandant de tousser volontairement. La faiblesse des muscles abdominaux à la toux peut être évaluée par la palpation abdominale, et l'encombrement bronchique par la palpation thoracique et l'auscultation.

Troubles de la déglutition et de la phonation

La dysfonction des muscles des voies aériennes supérieures entraîne des troubles de la déglutition. Ils doivent être recherchés systématiquement en raison de leurs conséquences respiratoires. Enfin, des anomalies de la phonation peuvent être dues à une dysfonction des muscles des voies aériennes supérieures et/ou des muscles expiratoires.

Exploration des muscles respiratoires

“ Point fort

La spirométrie permet un suivi simple mais la diminution de la capacité vitale (CV) est tardive. Il est donc souhaitable de réaliser une exploration de la force des muscles respiratoires.

La force de contraction des muscles respiratoires ne peut être mesurée directement en pratique. Ce sont donc les volumes et les pressions développés qui sont étudiés. Les techniques d'explorations fonctionnelles des muscles respiratoires ont fait l'objet de recommandations récentes [5].

Volumes pulmonaires

La faiblesse musculaire respiratoire conduit à un trouble ventilatoire restrictif avec diminution de la CV, de la capacité

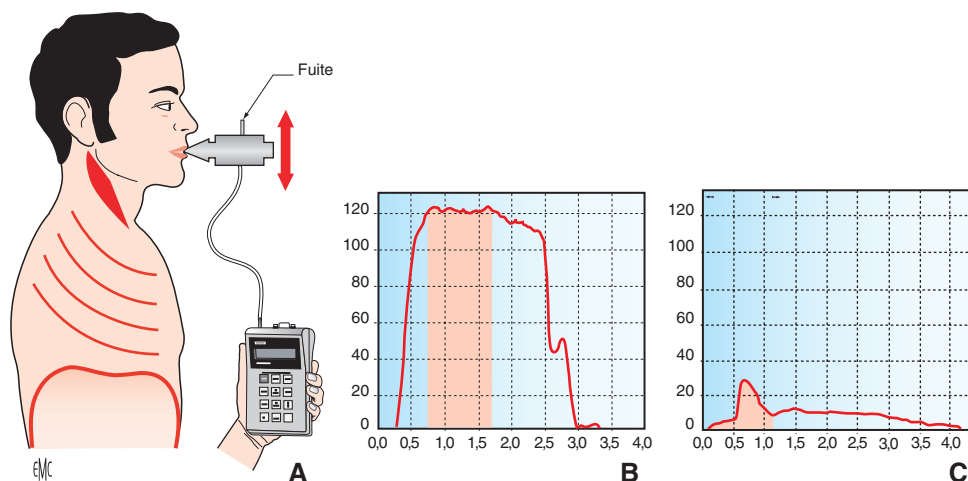


Figure 1. Pression inspiratoire maximale (PImax).

A. Principe de mesure.

B. PImax normale avec plateau de 1 s (grisé).

C. PImax sévèrement diminuée et non soutenue.

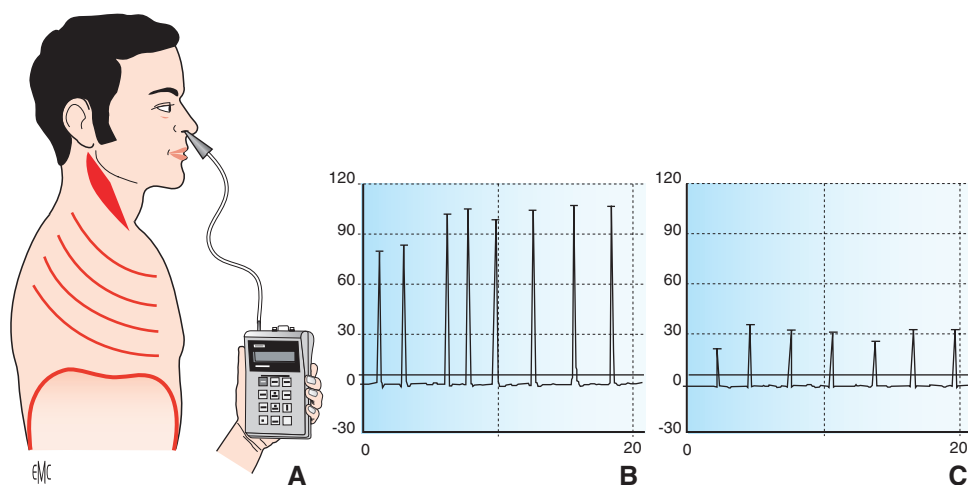


Figure 2. Pression inspiratoire *sniff* ou pression inspiratoire nasale en *sniff* (SNIP).

A. Principe de mesure.

B. SNIP chez un sujet normal.

C. SNIP très diminuée chez un patient neuromusculaire.

pulmonaire totale (CPT) et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Le volume résiduel (VR) est conservé voire augmenté en cas de faiblesse musculaire expiratoire. Cependant, la diminution de la CV est tardive puisqu'elle ne survient que lorsque la force musculaire inspiratoire est réduite d'au moins 50 %. La réduction de la CV est alors aussi liée à la diminution de compliance de la cage thoracique (due à la rigidité ligamentaire et à l'ankylose des articulations) et du poumon (due aux microatélectasies). En pratique, la spirométrie permet un suivi simple, mais une CV normale ne permet pas d'éliminer une dysfonction inspiratoire. Une chute de 20 % de la CV en décubitus par rapport à la CV en position assise peut être évocatrice d'une dysfonction diaphragmatique évoluée.

Pressions

Force musculaire inspiratoire

La pression inspiratoire maximale (PImax) est une mesure de la pression à la bouche lors d'un effort inspiratoire maximal contre une occlusion (Fig. 1). La pression inspiratoire nasale en *sniff* (SNIP) est une mesure dans une narine au cours d'un effort de reniflement bref et intense (Fig. 2). Ces deux mesures permettent d'évaluer l'action synergique des muscles inspiratoires. Ces manœuvres sont très dépendantes de la coopération du patient, la SNIP étant souvent plus facile à réaliser que la PImax, et l'utilisation conjointe des deux techniques permet une meilleure évaluation.

Exploration du diaphragme et stimulation phrénique

L'étude spécifique de la force diaphragmatique nécessite la mise en place de sondes à ballonnets gastrique et œsophagien permettant de mesurer la pression transdiaphragmatique lors de manœuvres de reniflement maximal. Afin de s'affranchir du caractère volontaire de ces tests, il est possible de mesurer les



Figure 3. Stimulation phrénique magnétique cervicale avec recueil de la pression buccale.

pressions en réponse à une stimulation électrique ou magnétique du nerf phrénique au niveau du cou (Fig. 3).

Force musculaire expiratoire

La pression expiratoire maximale (PEmax) correspond à la pression maximale à la bouche soutenue au cours d'un effort expiratoire contre une occlusion. Cette manœuvre est difficile à réaliser en raison des fuites au niveau de l'embout buccal. La réalisation d'une courbe débit-volume à la toux permet une évaluation de l'efficacité de la toux. Normalement, les débits expiratoires à la toux doivent dépasser les débits forcés et un

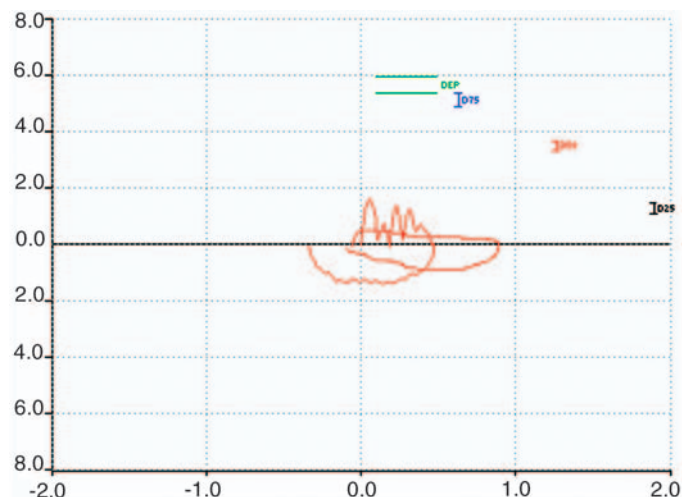


Figure 4. Débit de pointe à la toux effondré chez un patient suivi pour une sclérose latérale amyotrophique évoluée. DEP : débit expiratoire de pointe.

débit expiratoire de pointe (DEP) à la toux inférieur à 180 l/min correspond à une toux inefficace pour le drainage bronchique (Fig. 4).

Gaz du sang

“ Point fort

L'hypercapnie signe une atteinte sévère, nécessitant une assistance ventilatoire pour le patient.

L'hypercapnie survient en cas de dysfonction inspiratoire évoluée, alors que la CV est environ de 25 à 50 % de la valeur théorique. Elle constitue un critère formel d'assistance ventilatoire. L'hypoxémie est liée à l'hypoventilation mais aussi à un effet shunt par des microatélectasies basales. Une hypoxémie sévère évoque une cause surajoutée (notamment embolie pulmonaire, pneumopathie, atelectasie).

Explorations nocturnes

“ Point fort

Il semble important de détecter l'hypoventilation nocturne qui précède les anomalies diurnes.

La réalisation d'une oxymétrie nocturne permet de détecter des désaturations en rapport avec des épisodes d'hypoventilation, ou d'apnées/hypopnées (Fig. 5). Elle peut être complétée

par une polysomnographie en cas de suspicion de syndrome d'apnées du sommeil, de dyssomnie, de somnolence diurne ou de détérioration cognitive inexplicée.

Radiographie de thorax

Dans le cas d'une faiblesse diaphragmatique, la radiographie de thorax met en évidence une surélévation bilatérale des coupes diaphragmatiques, qu'il ne faut pas prendre pour une inspiration incomplète. Il s'y associe fréquemment des atelectasies linéaires aux bases.

Prise en charge

“ Point fort

Le suivi pneumologique est essentiel car il permet d'anticiper la prise en charge et de prévenir les complications.

La prise en charge des patients neuromusculaires doit donc comporter un suivi pneumologique régulier avec des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), un gaz du sang, voire une exploration nocturne. La fréquence du suivi est adaptée à la vitesse d'évolution de la pathologie sous-jacente. Le traitement étiologique est rarement possible et il est important de ne pas retarder la prise en charge spécifique par la ventilation et le désencombrement bronchique. Il est également indispensable d'informer le patient et ses proches sur l'évolution prévisible et les modalités de traitement. Les associations d'aide aux malades peuvent apporter un soutien et des informations utiles.

Ventilation (Fig. 6, 7)

“ Point fort

La ventilation non invasive (VNI) au masque est le principal traitement de la défaillance ventilatoire dans le cadre des maladies neuromusculaires.

La VNI permet une amélioration de la symptomatologie nocturne, de la qualité de vie et de la survie [4, 6]. Ses indications concernent les patients symptomatiques et reposent sur des critères précis (Tableau 2) [7]. La ventilation est toujours débutée à l'hôpital mais le patient et son entourage doivent être bien formés à l'utilisation du ventilateur et aux procédures en cas de difficulté. L'équipe paramédicale du prestataire et le médecin traitant assurent le suivi au domicile [8]. L'oxygénothérapie ne peut être envisagée que s'il existe une autre cause d'hypoxémie puisqu'elle peut aggraver l'hypoventilation.

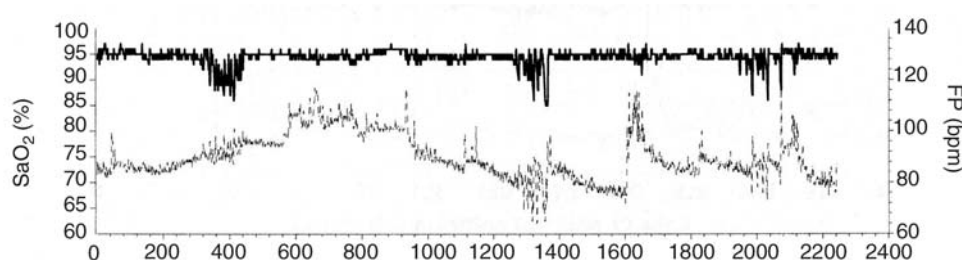


Figure 5. Oxymétrie nocturne révélant des désaturations en sommeil paradoxal.



Figure 6. Patient en ventilation assistée par l’intermédiaire d’une trachéotomie. Sous le ventilateur utilisé, on note un ventilateur de secours.



Figure 7. Différents modèles de ventilateurs.

Tableau 2.
Indications de ventilation non invasive dans les maladies neuromusculaires progressives [7].

Patient symptomatique et un des critères suivants :
• CV < 50 %
• PImax ou SNIP < 60 cmH ₂ O
• PaCO ₂ ≥ 45 mmHg
• désaturations nocturnes < 88 % pendant au moins 5 minutes consécutives

CV : capacité vitale ; PImax : pression inspiratoire maximale ; SNIP : pression inspiratoire nasale en *sniff*.

La trachéotomie peut être nécessaire à un stade plus avancé. Elle est de décision plus difficile dans le cas des maladies neuromusculaires dégénératives rapidement progressives, comme la SLA. Dans ce cas, le recours à la ventilation invasive en cas de situation d’urgence doit être anticipé car le sevrage en est difficile et peut conduire à une trachéotomie définitive.

Kinésithérapie

“ *Point fort*

La kinésithérapie de désencombrement bronchique est également un traitement essentiel, notamment en cas de surinfection bronchopulmonaire.

Le désencombrement d’un patient comporte deux étapes : le drainage distal et l’expulsion trachéale. Les techniques d’aide à

la toux (expulsion trachéale) doivent être maîtrisées par le patient et son entourage alors que le drainage bronchique est réalisé par le kinésithérapeute. Le désencombrement peut être optimisé par des techniques instrumentales. Le désencombrement assisté permet, avec la VNI, de diminuer le nombre d’hospitalisations, d’améliorer la survie et de retarder la nécessité d’une trachéotomie.

Chez l’enfant, il est particulièrement fondamental d’assurer une croissance pulmonaire et d’éviter les déformations thoraciques par des techniques d’hyperinsufflation pulmonaire, par la kinésithérapie, un corset, voire une arthrodèse vertébrale.

Autres traitements

La gastrostomie doit être envisagée lorsqu’il existe des troubles de déglutition avec des conséquences respiratoires.

Il faut dans la mesure du possible éviter le tabac et les médicaments déprimeurs de la commande ventilatoire chez ces patients.

La vaccination antigrippale et la vaccination antipneumococcique sont fortement conseillées.

■ Autres causes de dysfonction musculaire respiratoire

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Chez les patients atteints de BPCO, la charge imposée aux muscles respiratoires est élevée alors que la distension pulmonaire qui « aplatit » le diaphragme réduit l’efficacité de sa contraction.

Il existe cependant une adaptation des fibres musculaires et la dysfonction est essentiellement due au désavantage mécanique induit par la distension [9]. Ainsi, à volume pulmonaire donné, les patients atteints de BPCO ont une force inspiratoire préservée, voire une fatigabilité moindre. En pratique, la recherche d’une faiblesse musculaire inspiratoire chez les patients BPCO est donc limitée à des situations à risque (malnutrition, corticothérapie prolongée) ou lorsque la dyspnée ou l’hypercapnie sont disproportionnées par rapport au volume expiratoire maximal-seconde (VEMS) [10].

Pathologies générales [11]

De nombreuses pathologies générales sont susceptibles d’engendrer une dysfonction musculaire avec un retentissement clinique très variable. Parmi les pathologies responsables de neuropathie périphérique, on retient la polyneuropathie de réanimation, les dysthyroïdies, la sarcoïdose, le diabète, le virus de l’immunodéficience humaine (VIH). La dénutrition entraîne une diminution de la masse du diaphragme et une faiblesse inspiratoire. Les maladies de système comme la dermatopolymyosite, la polymyosite, le lupus érythémateux, sont très fréquemment associées à une faiblesse musculaire respiratoire. Enfin, parmi les pathologies iatrogènes, la myopathie cortisonique est la cause la plus fréquente de dysfonction diaphragmatique.

■ Pathologies phréniques unilatérales

Une ascension de coupole diaphragmatique à la radiographie de thorax, après exclusion d’une cause pulmonaire ou sous-diaphragmatique, peut être liée à une paralysie phrénique, à une atrophie séquellaire d’une atteinte nerveuse ayant récupéré, à une éviscération ou à une rupture traumatique. Les paralysies phréniques ont des causes multiples (Tableau 3) [12] et un pronostic variable. Sur le plan clinique, on observe le plus souvent une dyspnée, une orthopnée et plus particulièrement une dyspnée lors de l’antéflexion (antépnée). La prise en charge thérapeutique consiste en une correction des facteurs aggravants

Tableau 3.

Principales étiologies des pathologies phréniques unilatérales [12].

Compressions et infiltrations nerveuses

- tumeurs médiastinales (dont thymomes...)
- adénopathies médiastinales
- goitre plongeant
- lésions cervicarthrosiques sévères

Lésions traumatiques

- section ou étirement chirurgical (défilé des scalènes)
- bloc interscalénique pour anesthésie locorégionale membre supérieur
- refroidissement (chirurgie cardiaque)
- ponction lors d'un cathétérisme jugulaire ou sous-clavier
- manipulation chiropractique du rachis cervical
- greffe hépatique
- lésion obstétricale

Lésions inflammatoires (névrites)

- névralgie amyotrophique (syndrome de Parsonage-Turner)
- zona
- multinévrite d'origine vasculaire

Lésions centrales (moelle et cerveau)

- hémipariétales capsulaires
- sclérose en plaques
- rhizotomie

Idiopathique

(surpoids), une kinésithérapie, une ventilation en cas de retentissement nocturne et parfois en un traitement chirurgical de plicature de la coupole diaphragmatique.

■ Conclusion

L'exploration des muscles respiratoires par les techniques simples et accessibles (P_{Imax}, SNIP) devrait être de réalisation plus courante. Le tableau clinique d'une dysfonction musculaire respiratoire est en effet assez peu spécifique et la spirométrie n'est que peu sensible. Les patients suivis pour une maladie neuromusculaire doivent bénéficier d'un suivi pneumologique adapté à la vitesse d'évolution de leur pathologie, ce qui permet

d'anticiper leur prise en charge. Ce suivi doit être attentif à la survenue des signes cliniques et doit également inclure une évaluation nocturne. Dans la pratique pneumologique, l'exploration des muscles respiratoires est surtout indiquée chez les patients à risque (corticothérapie prolongée), chez les patients présentant une dyspnée, une restriction ou une hypoventilation inexorables ou en cas de pathologie phrénique unilatérale.



■ Références

- [1] Pinet C. Structure, action et recrutement à l'exercice des muscles respiratoires. *Rev Mal Respir* 2005;**22**(suppl2):S29-S218.
- [2] Kelly BJ, Luce JM. The diagnosis and management of neuromuscular diseases causing respiratory failure. *Chest* 1991;**99**:1485-94.
- [3] Fitting JW, Chevreton JC. Défaillances respiratoires aiguës d'origine neuromusculaire. *Rev Mal Respir* 1999;**16**:475-85.
- [4] Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;**5**:140-7.
- [5] ATS/ERS. Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:518-624.
- [6] Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Macleod H, Kinnear W, Oliver D, et al. Management of respiration in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;**7**:5-15.
- [7] Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999;**116**:521-34.
- [8] Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires. Association française contre les myopathies (AFM), Haute Autorité de santé; 2006.
- [9] Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991;**325**:917-23.
- [10] Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;**23**:932-46.
- [11] Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:10-48.
- [12] Similowski T. Conduite à tenir devant une surélévation d'une coupole diaphragmatique (chez l'adulte). *Rev Mal Respir* 2005;**22**(suppl2):S268-S277.

N. Bautin.

T. Perez (tperez@chru-lille.fr).

Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, Hôpital Calmette, Centre hospitalier universitaire régional de Lille, boulevard du Professeur-Leclercq, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bautin N., Perez T. Pathologies des muscles respiratoires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0951, 2008.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



PLEURÉSIES

JR VIALLAT, C BOUTIN

INTRODUCTION

La présence d'une quantité anormale de liquide dans la cavité pleurale définit une pleurésie. C'est un syndrome pouvant relever de plusieurs mécanismes, notamment transsudatif ou exsudatif, et dont il est nécessaire de déterminer l'étiologie.

Les pleurésies cancéreuses, infectieuses et cardiaques, représentent à elles seules 90 % des pleurésies^[4]. Alors qu'il y a 30 ans le terme de pleurésie sérofibrineuse était synonyme de tuberculose, celle-ci ne représente plus de nos jours que 10 % des pleurésies, et les cancers 45-50 %. Le mésothéliome pleural augmente de fréquence chez les anciens travailleurs de l'amiante. À l'inverse les pleurésies purulentes sont plus rares, et dominées en fréquence par les pleurésies parapneumoniques, réaction pleurale au contact d'un foyer pulmonaire infectieux.

L'étude de la pathologie pleurale voit son intérêt renouvelé par l'introduction récente de techniques diagnostiques et thérapeutiques, dont la vidéothoroscopie et la chirurgie vidéo-assistée, actuellement en plein essor^[1]. Elles permettent d'une part des diagnostics plus précis, par exemple en réduisant la proportion de pleurésies dites idiopathiques de 15-20 % à 4-5 %, et d'autre part des traitements rapides et moins invasifs que la chirurgie conventionnelle.

DIAGNOSTIC DE PLEURÉSIE

● Présentation

Pleurésie aiguë ou subaiguë

En 24 à 48 heures la fièvre est à 38,5 °-39 °C. La douleur est quasi constante. La toux est sèche, pénible, accentuée par les changements de position. La dyspnée est proportionnelle à la douleur et à l'abondance du liquide. Une origine infectieuse est ici fréquente.

Retenons particulièrement sur nos fiches la date du premier symptôme et la présence ou non d'un amaigrissement initial, une perte de poids de plus de 5 à 10 % étant toujours de mauvais pronostic.

Pleurésie d'installation progressive

Elle s'étale sur plusieurs jours ou semaines. La fièvre est rare mais la dyspnée, l'amaigrissement et l'asthénie augmentent progressivement : c'est souvent le cas d'une pleurésie cardiaque ou cancéreuse.

● Syndrome pleural

À l'inspection, l'hémithorax est immobile à la respiration, dilaté si l'épanchement est important. Trois signes capitaux forment le trépied pleurétique :

- ✓ **Palpation : abolition ou diminution des vibrations vocales.**
- ✓ **Percussion : matité franche, hydrique, « de bois » (la plus franche des matités, mobile selon la position du malade).**
- ✓ **Auscultation : silence respiratoire, rarement souffle pleurétique.**

● Données de l'imagerie^[3]

Radiographie

Sur la radiographie de face, l'opacité liquidienne est déclive, comble le cul-de-sac pleural et remonte plus ou moins haut dans le thorax, avec une limite supérieure à concavité interne et à sommet axillaire (fig 1).

Sur la radiographie de profil, on ne distingue que la limite supérieure du liquide qui paraît concave en haut. Dans les épanchements de faible abondance, on observe un comblement du cul-de-sac avec, à droite, ascension apparente de la coupole et, à gauche, augmentation de 15 mm ou plus de la distance entre la poche à air et la limite supérieure de l'opacité « diaphragmatique ». Parfois la pleurésie est localisée : interlobaire ou diaphragmatique.

Échographie

S'il y a très peu de liquide, cet examen permet de guider la ponction ; il permet aussi de repérer la place exacte de la courbure normale ou inversée du diaphragme.

Tomodensitométrie

Les renseignements fournis par le scanner sont irremplaçables lorsque l'épanchement a été complètement évacué^[5]. Il permet d'étudier la plèvre pariétale (fig 2), les scissures et la plèvre médiastinale fréquemment envahies en cas de mésothéliome, les autres structures thoraciques à la recherche de cancer bronchique, de métastases, d'adénopathies ou d'une tuberculose pulmonaire, et les structures extrathoraciques.

● Ponction et étude paraclinique des pleurésies

La ponction est la pierre de touche du diagnostic. Elle est systématique, mais il faut la faire avec précaution pour qu'elle soit efficace et anodine^[4].



1 Pleurésie gauche d'un mésothéliome.

Le cliché thoracique de face révèle l'opacité pleurale basithoracique gauche, déclive, à sommet axillaire, et dont la limite supérieure concave est orientée en haut et en dedans. Noter les bosselures pleurales plus haut.



2 Scanner thoracique du même patient. Après évacuation du liquide, l'on objective des nodules pleuraux sur l'ensemble de la plèvre pariétale, par ailleurs épaissie, tumorale.

L'aspect macroscopique du liquide oriente le raisonnement diagnostique.

- ✓ Les épanchements à liquide clair, sérofibrineux se divisent en exsudats et transsudats ; ils sont les plus fréquents.
- ✓ Les pleurésies hémorragiques : liquide rosé ou rouge teinté uniformément, ne coagulant pas à l'air, évocateur d'une pleurésie néoplasique.
- ✓ Les hémothorax : liquide sanglant, coagulant spontanément. Ils sont souvent traumatiques, rarement spontanés par rupture d'un vaisseau (lors d'un pneumothorax par exemple), ou sont dus à un cancer.
- ✓ Les pleurésies purulentes ou puriformes : liquide louche et trouble ou franchement purulent.
- ✓ Les chylothorax : ils seront traités plus loin dans ce chapitre.

Distinction entre exsudat et transsudat

Basée sur deux examens simples, la numération formule pleurale et le taux de protéines pleurales (tableau I), cette distinction est évidemment fondamentale, permettant de mettre à part les épanchements mécaniques (les transsudats) dont la genèse est liée à une augmentation de la pression hydrostatique capillaire (cardiopathies), une diminution de la pression oncotique (cirrhoses, néphropathies) ou une augmentation de la dépression pleurale (atélectasies au début). Mais il faut rappeler qu'en cas de cancer, certains épanchements au début sont également mécaniques par compression ganglionnaire médiastinale. De même, l'épanchement satellite d'une atélectasie est transsudatif au début. Inversement, certains transsudats cardiaques souvent ponctionnés peuvent se transformer en

Tableau I. – Distinction entre transsudat et exsudat (d'après Widal et Ravaut, 1900).

	Transsudat	Exsudat
Aspect du liquide	très clair	sérofibrineux
Numération pleurale (éléments/mm ³)	< 300	> 500
Protéines pleurales (g/L)	< 20	> 30

exsudats. Cette distinction sépare donc deux mécanismes (mécanique et inflammatoire) plutôt que deux catégories d'étiologie.

Examens biochimiques

Quelques-uns ont une valeur certaine, mais s'appliquent à un nombre de cas réduits [6].

- ✓ La présence d'acide hyaluronique, responsable de la viscosité de certains liquides pleuraux, est évocatrice de mésothéliome (si le taux dépasse 15 mg/L et si l'épanchement n'est pas purulent) mais n'est pas totalement spécifique.
- ✓ L'élévation considérable, à plus de 1 000 unités de l'amylopleurie et de la lipase pleurale est caractéristique des pleurésies secondaires à une pancratite aiguë ou chronique (faux kystes du pancréas).
- ✓ Une élévation des polynucléaires neutrophiles supérieure à 60 %, altérés ou non, est caractéristique des épanchements puriformes ou purulents.

D'autres examens ont une valeur diagnostique réduite

- La baisse du pH pleural est plus le fait de la chronicité et de la cellularité de la pleurésie que d'une étiologie particulière ;
- marqueurs tumoraux pleuraux : ce sont des examens coûteux dont la sensibilité et la spécificité sont faibles et l'utilité pratique réduite ;
- diminution de la glycopleurie dans les rares épanchements de la polyarthrite rhumatoïde ;
- lymphocytose pleurale des tuberculoses : très inconstante et non spécifique puisqu'on la voit aussi dans le cancer ;
- l'éosinophilie pleurale n'est spécifique d'aucune étiologie. Elle accompagne souvent un épanchement hémorragique.

Examens apportant une certitude diagnostique

- Biopsie de plèvre à l'aiguille
Elle est positive dans 70 à 75 % des cas de tuberculose où les lésions sont diffuses. Malheureusement, son caractère « aveugle » rend ses résultats moins favorables dans le diagnostic du cancer (50 % de positivité), surtout au début de la maladie.

- Cytodiagnostic pleural
Il demande une grande habitude du cytologiste. Cela dit, la sensibilité de cette méthode simple est grande puisqu'elle est de 45 à 60 % dans les cancers, selon les auteurs.
La rentabilité combinée de la cytologie et de la biopsie est fonction du type de cancer : elle va de 28 % dans les cancers bronchiques, à 94 % dans les cancers de l'ovaire, réputés très exfoliants. Enfin, biopsie et cytologie seront mises en défaut lorsque la cause de la pleurésie n'est pas « directement » néoplasique : c'est le cas des atélectasies et surtout des métastases médiastinales ou des lymphomes [4].

- Recherche de BK dans le liquide pleural
L'examen direct du liquide est décevant (5 à 10 % de positivité), ainsi d'ailleurs que la culture (20 % de positivité). En cas de tuberculose, la culture après broyage du fragment de biopsie sur milieu spécifique est positive dans 50 % des cas.

- Recherche de germes pyogènes
En cas d'épanchement purulent elle n'est satisfaisante que si elle est faite avant toute antibiothérapie. On fait une mise en culture sur milieu aérobie et anaérobie.

● Thoracoscopie [1]

Au terme du bilan précédent, le diagnostic étiologique fait défaut dans 40 à 50 % des cas. On s'oriente alors vers une thoracoscopie diagnostique, précédée par l'évacuation totale du liquide et l'injection d'air (pneumoséreuse). Réalisée au début de la maladie et par un opérateur compétent, elle est sans danger, donne un diagnostic précis dans 95 % des cas par biopsies sous contrôle de la vue de lésions inaccessibles à la biopsie à l'aiguille.

PLEURÉSIE « MALADIE »

● Pleurésies cancéreuses métastatiques

Le tableau II donne un classement des diverses étiologies des pleurésies : le cancer est largement en tête, représentant 45 à 50 % des étiologies. L'on retiendra que les cancers bronchiques, les cancers du sein et les lymphomes sont à l'origine de 65 % des épanchements métastatiques (tableau III).

Clinique

C'est une pleurésie insidieuse, chronique, souvent douloureuse, récidivante et qui peut devenir intarissable. La dyspnée est d'installation progressive. La radiographie, après évacuation du liquide, montre un épaississement pleural irrégulier,

Tableau II. – Répartition étiologique de 1669 pleurésies tout-venant (Hausheer et Yarbrow, 1987).

Étiologie		%
Cancer		45
Cœur		12
Infectieux, dont		22
Tuberculose	10 %	
Bactérien	9 %	
Infarctus		3
Cirrhose		2
Collagénoses		1
Divers		5
Cryptogénétiques		10*

* Pour nous, sur une série de 1 000 patients, ce pourcentage est de 4 % seulement après thoracoscopie.

des bourgeons évocateurs. On recherchera un lâcher de ballons pulmonaire, des adénopathies, une lymphangite tumorale, une lyse costale.

À la ponction, le liquide est hémorragique dans 60 % des cas, sérofibrineux dans les autres cas, rarement chyleux.

Rentabilité des techniques diagnostiques usuelles

Dans notre expérience, comme dans la littérature, la rentabilité est de 55-60 % pour la cytologie, et de 40 % pour la biopsie à l’aiguille, avec un résultat positif global des deux méthodes de 65 % [4].

Apport de la thoracoscopie diagnostique

La thoracoscopie permet de faire un diagnostic précoce lorsque les méthodes conventionnelles ont échoué. Les biopsies sous contrôle de la vue ont un rendement de 92,5 %. Enfin, la thoracoscopie peut contribuer utilement à la classification des cancers bronchiques avec pleurésie [1].

Traitement

Bien qu’une chimiothérapie ou une hormonothérapie permettent dans certains cas d’obtenir une résolution au moins temporaire de l’épanchement au cours des maladies de Hodgkin, des lymphomes, des cancers du sein, des cancers à petites cellules et des cancers du testicule, celui-ci récidivera tôt ou tard. La symphyse pleurale ou pleurodèse est alors un traitement de choix des épanchements récidivants et intarissables.

Ainsi, plus la décision de pleurodèse est retardée, plus l’extension pleurale de la tumeur et

Indications de la pleurodèse
✓ Le patient doit retirer un bénéfice réel des ponctions. La réaccumulation du liquide doit être rapide, imposant des ponctions évacuatrices itératives : lorsqu’au total 2 à 3 litres sont évacués, la pleurodèse est envisageable.
✓ Le poumon doit être expansible pour permettre l’oblitération de la cavité pleurale : le poumon « trappé » est une contre-indication de la pleurodèse. Il est la conséquence soit d’une atélectasie, soit d’une pachypleurite viscérale engainante épaisse, due à des métastases ou à une inflammation chronique.

l’épaississement progressif de la plèvre viscérale s’opposeront à la curabilité de l’épanchement récidivant.

■ Agents symphysants

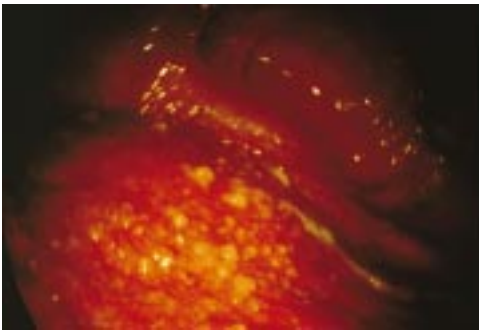
Plusieurs revues générales ont étudié de façon critique l’ensemble des procédés de pleurodèse connus [4]. Parmi les produits utilisés, trois ressortent nettement : le talc, la tétracycline et la bléomycine. Nous ne sommes pas partisans de la tétracycline pour les raisons suivantes : drainage assez long, douleur locale importante et surtout durée de symphyse incertaine. Dans notre expérience la tétracycline a donné un bon résultat initial dans 90 % des cas, mais 50 % des malades avaient rechuté au bout de 6 mois [4].

■ Talcage pleural sous thoracoscopie

Il nous paraît de ce fait être la technique la plus efficace. Dans une étude portant sur 300 patients nous avons obtenu 90 % de résultats satisfaisants, définitifs, dans les pleurésies cancéreuses tout-venant. Les études randomisées confirment la supériorité du talcage thoroscopique, et les complications sont rares et anecdotiques.

● Mésothéliome

C’est dans les années soixante que JC Wagner rapporte une série de 30 mésothéliomes en Afrique du Sud en démontrant le lien existant entre mésothéliome et amiante, en l’occurrence le



3 Vue thoracoscopique d’un mésothéliome de stade IA.
Les lésions, strictement limitées à la plèvre diaphragmatique, sont constituées de quelques nodules tumoraux de 1-2 mm de diamètre. Ce patient a vécu 12 ans.

crocidolite. Aujourd’hui le mésothéliome est considéré comme une tumeur spécifique d’une exposition aux fibres d’amiante, bien qu’environ 30 % des mésothéliomes ne soient pas imputables à l’amiante. Cette exposition est le plus souvent professionnelle, mais peut être également environnementale [7].

Étude clinique

L’âge moyen des malades est de 60 ans, et la prédominance masculine est forte. Une douleur locale, le plus souvent modérée au début, est le signe d’appel le plus fréquent, et la pleurésie n’a guère de particularité. Rien n’évoquant le mésothéliome, il faut donc y penser presque systématiquement.

Au début le scanner est peu spécifique : il l’est davantage si l’on évacue complètement la pleurésie, mais il sera utile surtout pour suivre l’évolution ultérieure. Les images tomodynamométriques sont variées [3] : 40 % seulement de nos patients présentent des plaques pleurales fibrohyalines ou calcifiées. **L’atteinte médiastinale est plus spécifique : épaississement irrégulier et nodulaire de la plèvre médiastinale, du péricarde, du hile et de ses ganglions. C’est un élément important du pronostic.** La supériorité de la thoracoscopie sur le scanner est de reconnaître précocement l’atteinte de la plèvre pariétale et viscérale (fig 3). Les deux examens sont donc complémentaires.

La sensibilité cumulée de la cytologie et de la biopsie à l’aiguille est de 23-24 % seulement. La thoracoscopie est donc, pour nous, indiquée dans tous les cas où un faisceau d’arguments cliniques et paracliniques font évoquer le diagnostic de mésothéliome. Dans notre expérience, la confirmation histologique a été obtenue dans tous les cas où une pneumoséreuse était possible, soit dans 94 % des cas [1].

Un élément important du pronostic est l’appréciation de l’atteinte de la plèvre viscérale et du poumon qui est bien visible en thoracoscopie [8], ce qui permet de distinguer deux sous-classes du stade I.

– Le stade IA avec atteinte de la plèvre pariétale ou diaphragmatique sans envahissement de la plèvre viscérale ni envahissement de la plèvre médiastinale (médiane de survie : 27 mois).

Tableau III. – Étiologie des pleurésies néoplasiques (qui représentent 50 % de l’ensemble des pleurésies).

Mésothéliome		0 A 20 %	
Primitif inconnu (adénocarcinome)		17 A 30 %	
		Hommes	Femmes
Primitif connu	Sein	-	37 %
	Poumon	49 %	15 %
	Génito-urinaire	6 %	20 %
	Hématologique	20 %	8 %
	Digestif	7 %	4 %
	Divers	18 %	16 %
	Total	100 %	100 %

- Le stade IB comporte, lui, une atteinte de la plèvre viscérale (médiane de survie : 11 mois).
- Au-delà du stade IB et en cas d'extension plus importante, la survie est de l'ordre de 6 à 10 mois.

Le pronostic du mésothéliome est également fonction du type histologique : le type épithélial a un pronostic significativement meilleur que celui du type fibreux, avec des survies médianes de 12,5 et 4,5 mois respectivement.

Traitement

Il n'existe pas de traitement bien codifié du mésothéliome : l'évolution et la survie spontanée moyenne qui est de 12 à 15 mois en général, est peu modifiée par la thérapeutique. Cependant à un stade précoce - stade IA - des survies exceptionnellement longues ont parfois été obtenues après chimiothérapie et chirurgie, ou par immunothérapie par Interferon gamma ou Interleukine-2.

■ Chirurgie

Elle enlève l'ensemble de la tumeur au prix d'une pleuropneumectomie, souvent élargie, mais est rarement possible en dehors des stades précoces. Le taux élevé de mortalité opératoire implique une sélection rigoureuse des patients : ces conditions réunies, 11 % des patients seulement sont en vie à 5 ans.

■ Radiothérapie

Elle est également décevante. Seule la radiothérapie préventive des nodules de perméation a fait preuve de son efficacité^[4] : 10 à 12 jours après la thoracoscopie, nous faisons sur les trajets de ponction et de thoracoscopie une électrothérapie de 12,5 à 15 MeV, en délivrant 21 Grays en 3 séances.

■ Chimiothérapie

Elle est également très peu efficace, bien que les anthracyclines aient la réputation d'être active dans le mésothéliome.

■ Immunothérapie intrapleurale

C'est une arme nouvelle : cette voie d'administration permet d'une part de limiter les effets secondaires et d'autre part d'amener la molécule directement au site tumoral. Deux cytokines, l'Interleukine-2 et l'Interferon gamma, semblent avoir une influence sur la survie des patients porteurs d'un stade précoce : la médiane de survie des répondeurs dépasse 36 mois, et est significativement plus élevée que celle des non répondeurs^[2].

Mais aucune thérapeutique n'a donné, seule, de résultat satisfaisant dans le mésothéliome plus avancé. C'est pourquoi des traitements aux multiples modalités sont proposés, associant par exemple chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Il n'est pas sûr que ces traitements lourds améliorent la survie des malades, sauf à un stade précoce, avant envahissement des ganglions médiastinaux.

● Pleurésies infectieuses

Pleurésies tuberculeuses

De nos jours moins de 10 % des pleurésies sont dues à la tuberculose ; 30 % des pleurésies tuberculeuses sont autonomes, sans lésion pulmonaire associée. Le mode de début classique

aigu ne se retrouve que chez le jeune. Le plus souvent, tous les signes sont sur un mode mineur, subaigus.

Les résultats de la biopsie pleurale à l'aiguille sont de l'ordre de 70-75 %. La culture de biopsie contribue à augmenter la rentabilité de la méthode. Au total, lorsqu'on cumule la rentabilité des techniques conventionnelles, 95 % des pleurésies tuberculeuses seront diagnostiquées^[4].

Le traitement

✓ **Évacuation totale du liquide.**

✓ **Antibiotiques antituberculeux : association de deux antibiotiques seulement (INH et rifampicine) si c'est une pleurésie sans lésion pulmonaire. Par contre quatre antituberculeux (ou au moins trois) s'il y a une tuberculose pulmonaire associée, ou un sida. Le traitement est à poursuivre pendant 6 mois en moyenne.**

✓ **Corticoïdes, 30 à 40 mg par jour au début, puis réduction progressive sur une durée de 6 semaines au total, ce qui atténue rapidement les signes généraux et la douleur, raccourcit l'évolution de la maladie et diminue les séquelles.**

✓ **Kinésithérapie respiratoire précoce : dès que la douleur, la fièvre et le liquide ont disparu.**

Pleurésies purulentes bactériennes

Les pleurésies bactériennes peuvent se manifester soit par un liquide clair mais avec plus de 60 % de polynucléaires neutrophiles, soit par un liquide louche ou franchement purulent. Un liquide clair s'observe dans les pleurésies parapneumoniques, fréquente atteinte pleurale satellite d'une pneumonie ou pneumopathie, notamment à pneumocoques.

Dans les séries médicales, la fréquence des pleurésies purulentes spontanées est relativement stable, oscillant entre 5 % (notre expérience) et 10 %. Les germes les plus fréquemment isolés aujourd'hui sont les germes à Gram négatifs et les anaérobies. La mortalité est faible et essentiellement liée au terrain.

Au stade initial

Le tableau clinique est dominé par des signes infectieux et généraux majeurs. L'examen et la radiologie ne sont pas typiques à ce stade : matité plus ou moins marquée, et à la radiographie, opacité mal limitée en verre dépoli (d'où l'intérêt du cliché de profil). La ponction est souvent blanche du fait de l'épaississement pleural. Ailleurs le liquide est encore sérofibrineux mais la polynucléose permet d'affirmer le diagnostic.

Au stade d'épanchement collecté

La clinique et la radiographie sont plus évocatrices. Sur le plan radiologique, on découvrira une opacité pleurale habituelle, ou plus souvent une

opacité fusiforme ou ovoïde localisée dans la gouttière postérieure (ici encore, intérêt du profil). Ailleurs, il pourra s'agir d'épanchements localisés, notamment interlobaires.

Le diagnostic est apporté par la ponction pleurale qui ne saurait être blanche à ce stade, mais requiert un repérage soigneux du point de ponction, et surtout l'utilisation d'un trocart de gros calibre, de type Boutin^[4].

■ Enquête étiologique

Elle s'attachera à rechercher un foyer pulmonaire sous-cortical (pneumopathie, abcès, dilatation des bronches, sans oublier le cancer bronchique), l'existence d'un foyer de voisinage (médiastinite, cancer œsophagien, abcès sous-phrénique) ou l'existence d'un foyer à distance (foyers ORL, osseux ou urogénital), voire d'une septicémie.

■ Bactériologie

Le liquide de ponction pleurale demeure stérile dans environ 30 % des cas. Il est donc nécessaire de pratiquer des hémocultures, de demander des tests sérologiques, notamment s'il y a eu antibiothérapie préalable, et enfin de ne pas négliger une bactériologie pulmonaire par fibroscopie protégée. La biopsie de plèvre à l'aiguille avec mise en culture du fragment est également un moyen efficace, quoique peu connu, d'augmenter la rentabilité de la bactériologie.

■ Traitement

Les pleurésies purulentes, comme toute suppuration, réclament à la fois antibiothérapie par voie générale et évacuation, lesquelles seront nécessairement suivies d'une kinésithérapie énergique.

Traitement général

Avant antibiogramme, l'antibiothérapie pourra associer Augmentin®, aminoside et éventuellement métronidazole administrés par voie intraveineuse à des doses adaptées aux fonctions vitales et à l'âge du sujet. L'antibiothérapie sera ensuite modulée selon les données bactériologiques et l'antibiogramme. Sa durée sera au moins égale à deux semaines pour atteindre souvent 3, voire 4 semaines.

Traitement local

À la phase initiale de diffusion, une ou deux ponctions évacuatrices sont généralement suffisantes. On injectera éventuellement une ou deux ampoules d'Urokinase® lors de la première ponction, ce qui permettra d'évacuer le jour suivant la totalité des débris fibrineux.

Au stade de collection, l'évacuation du liquide à l'aide d'un gros trocart est la première étape du traitement local. Les ponctions-lavages (quotidiennes au début, puis tous les 2 jours) avec un litre de liquide éventuellement additionné d'antiseptique (Hexomédine®, Dakin Cooper®, polyvidone iodée au 1/10 000^e, noxytioline au 1/1 000^e) constituent la deuxième étape du traitement local.

Pour nous, le drainage est indiqué par l'échec des ponctions-lavages, si la pleurésie est déjà multicloisonnée, ou encore en cas de fistule bronchopleurale.

Chaque indication de drainage est l'occasion de pratiquer une thoracoscopie ^[1] qui nous permettra de nettoyer la cavité, d'effondrer les brides et logettes multiples, et enfin de mettre le drain en bonne place. On obtient ainsi en une heure une amélioration radiologique qu'il faut habituellement attendre plusieurs jours.

La chirurgie s'adresse essentiellement aux fistules persistant malgré un drainage bien conduit. Dans la littérature, le recours à la chirurgie varie selon les auteurs de 1 % pour nous-mêmes à 36 %, mais reste exceptionnelle.

Kinésithérapie

Débutée tôt, elle doit être systématique et poursuivie longtemps, afin d'éviter les séquelles fonctionnelles et leurs conséquences bronchiques.

Pleurésies virales

Bien que souvent évoquée, la pleurésie virale « maladie » est très rare. En revanche une « réaction pleurale », radiologique peut se voir de temps en temps, complication d'une atteinte pulmonaire.

Autres pleurésies infectieuses

Elles sont très rares, dues à *Nocardia*, *Actinomyces*, *Aspergillus* ou autres mycoses. Certains parasites : *Paragonimus Westerni*, *Entamoeba histolytica*, kyste hydatique, peuvent être trouvés dans un contexte particulier et souvent évocateur.

● **Pleurésies transsudatives**

Dans l'insuffisance cardiaque congestive, la pleurésie est marquée au début par une accentuation de la dyspnée. Elle est insidieuse d'abord, le plus souvent à droite et peut devenir récidivante. Elle est fréquente, et peut atteindre 50 % des patients. Le traitement est celui de l'insuffisance cardiaque. Un épanchement volumineux doit toujours être ponctionné lentement sans aspiration pour éviter tout œdème a vacuo.

Il faut en rapprocher la pleurésie au cours du myxœdème avec insuffisance cardiaque d'une part, les pleurésies cirrhotiques d'autre part par hypertension portale dues au passage de liquide d'ascite à travers le diaphragme : la pleurésie siège dans les trois quarts des cas à droite et peut être abondante. La dialyse péritonéale peut s'accompagner de pleurésies, discrètes ou massives. Citons aussi comme cause d'hydrothorax, le syndrome néphrotique et l'atélectasie pulmonaire postopératoire ou cancéreuse au début.

Dans certains cas de transsudat chronique on peut proposer une pleurodèse, par talc de préférence, en sachant qu'on doit pulvériser plus de

talc que pour une pleurésie cancéreuse (soit 8 à 10 mL) car une grande partie va partir avec le drainage, et le liquide aspiré va être abondant (parfois 1 L/j).

● **Pleurésies asbestosiques bénignes et plaques pleurales**

Les pleurésies asbestosiques bénignes se rencontrent le plus souvent dans les 20 ans qui suivent la première exposition à l'amiante. La prévalence est liée à l'intensité de l'exposition. Dans notre expérience, il s'agit toujours d'un épanchement exsudatif avec une population lymphocytaire élevée (80 % en moyenne).

Difficultés multiples du diagnostic

Il est malaisé de les attribuer à l'amiante avec certitude (le curriculum laboris doit être convaincant, la découverte de fibres dans l'expectoration, le lavage broncho-alvéolaire, voire la biopsie pulmonaire thoracoscopique est indispensable). Affirmer leur nature bénigne est encore plus difficile : il n'est pas rare de voir, 1 à 2 ans après un épisode pleurétique mal exploré et qualifié de bénin, apparaître un mésothéliome qui n'est pas sans relation avec la pleurésie.

Les plaques pleurales asbestosiques bénignes sont situées à la surface de la plèvre pariétale, bilatérales mais non symétriques, lisses en surface ; elles apparaissent surélevées, très bien circonscrites, de contour régulier, et blanc nacré à la thoracoscopie. Un petit nombre seulement (15 %) de ces plaques sont radiologiquement visibles.

● **Chylothorax**

Les chylothorax sont rares (1 à 2 % des pleurésies). Pour que du chyle s'écoule dans une plèvre, il faut qu'il y ait atteinte à la fois du canal thoracique mais aussi rupture de la plèvre médiastinale. Ceci explique que les deux causes principales de chylothorax soient la pathologie médiastinale maligne et la chirurgie thoracique, notamment du cœur et des gros vaisseaux. Un chylothorax peut également résulter du passage trans-diaphragmatique d'une ascite chyleuse. Les lymphomes et métastases médiastinales constituent la cause médicale la plus fréquente de chylothorax (54 % des chylothorax selon Light).

Diagnostic

La présentation des chylothorax dépend essentiellement de leur étiologie. Le symptôme clinique le plus fréquent est une dyspnée d'effort, liée à l'abondance de l'épanchement. L'on recherchera systématiquement des adénopathies médiastinales par scanner thoracique.

Le diagnostic est obtenu par ponction pleurale mettant en évidence un liquide laiteux. Le

chylothorax se caractérise par sa richesse en lymphocytes, et un taux élevé de triglycérides (un taux supérieur à 100 mg/L est très en faveur d'un chylothorax). Ce dosage permet d'éliminer en principe un épanchement chyliforme, riche en cholestérol mais pauvre en triglycérides.

Traitement

Dans les étiologies néoplasiques, un chylothorax pourra rétrocéder sous chimiothérapie, notamment au cours des lymphomes. La radiothérapie médiastinale est efficace dans 68 % des lymphomes et 50 % des métastases médiastinales. En cas d'échec du traitement carcinologique, une symphyse pleurale au talc est efficace neuf fois sur dix ^[4].

Dans les autres étiologies, à savoir les causes traumatiques, chirurgicales et congénitales notamment, le traitement est basé sur l'évacuation du chyle et la mise en oeuvre d'un drainage, associé à l'instauration d'un régime riche en triglycérides à chaîne moyenne, ou à une nutrition parentérale exclusive.

Lorsque cela est insuffisant, on peut proposer une ligature du canal thoracique, notamment dans les causes traumatiques et chirurgicales. Cette ligature intervenant le plus souvent au ras du diaphragme, à droite, peut être faite de manière chirurgicale conventionnelle ou aujourd'hui sous thoracoscopie.

PLEURÉSIE SYMPTÔME

Déjà, nombre de pleurésies cardiaques, rénales ou encore de pleurésies de l'infarctus et de l'embolie pulmonaire ou des diarrhées, qui sont noyées dans un tableau clinique qui les dépasse et qu'il faut traiter pour lui-même, sont des pleurésies « symptôme ». Mais il y en a beaucoup d'autres, dont les principales sont évoquées ci-après.

● **Affections sous-diaphragmatiques (5 à 10 % des cas)**

- ✓ **Les cirrhoses : la pleurésie, souvent associée à une ascite, est transsudative.**
- ✓ **Les pancréatites chroniques avec pseudokyste pancréatique : l'amylase et la lipase pleurales et sanguines sont élevées.**
- ✓ **Le syndrome de Demons Meigs : la pleurésie est transsudative associée à une ascite et à une tumeur bénigne de l'ovaire.**
- ✓ **Interventions chirurgicales sous-diaphragmatiques : il peut s'agir soit d'une réaction pleurale banale et légère, soit d'une véritable pleurésie inflammatoire.**
- ✓ **Suppurations sous-diaphragmatiques de toutes natures.**

● **Maladies de système**
(fréquence entre 1 % et 1 ‰)

- ✓ **Lupus érythémateux disséminé** : pleurésie fugace, mais récidivante, à bascule, souvent peu abondante mais douloureuse. Le liquide contient souvent des polynucléaires neutrophiles, et des cellules LE.
- ✓ **La périartérite noueuse** donne de rares pleurésies où les éosinophiles peuvent être abondants.
- ✓ **La polyarthrite rhumatoïde** est caractérisée par une glycopleurie abaissée, un pH bas et des LDH élevées. Cinq pour cent des patients ont une atteinte pleurale.
- ✓ **Sarcoïdose** : avec nodules granulomateux sur la plèvre viscérale ou pariétale.
- ✓ **Autres** : granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, maladies des ongles jaunes (chylothorax souvent), lymphadénopathie immunoblastique.

● **Pleurésies iatrogéniques**

Les pleurésies médicamenteuses entrent le plus souvent dans le cadre d'un syndrome lupique, et sont provoquées par de nombreux produits dont : hydralazine, isoniazide, procainamide, nitrofurantoiné, méthysergide, procarbazine, mitomycine, méthotrexate, amiodarone, proctolol.

On en rapprochera les pleurésies consécutives à une fibrose médiastinale radique.

CONCLUSION

Malgré la thoracoscopie, 4 à 5 % des pleurésies restent idiopathiques, d'origine inconnue : elles sont d'évolution variable, parfois récidivantes, ailleurs bilatérales ou à bascule. Mais avant de renoncer à découvrir une étiologie, il faut un recul de 12 à 18 mois

pour éliminer un cancer passé inaperçu, notamment un mésothéliome, surtout si les biopsies ont montré une importante hyperplasie mésothéliale. La rareté de ces pleurésies idiopathiques et la faible probabilité d'une étiologie tuberculeuse méconnue rend le classique traitement antituberculeux d'épreuve caduc : s'il faut les traiter, c'est par corticothérapie que l'on obtiendra les meilleurs résultats.

Jean Régis Viallat : Chef de service de pneumologie,
institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France.

Christian Boutin : Professeur à la Faculté de médecine de Marseille, chef de service de pneumologie,
hôpital La Conception, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JR Viallat et C Boutin. Pleurésies.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0920, 1998, 6 p

RÉFÉRENCES

[1] Boutin C, Astoul P, Rey F, Viallat JR. Thoracoscopie médicale. *Rev Mal Resp* 1995 ; 12 : 505-508

[2] Boutin C, Nussbaum E, Brandely M, Rey F, Astoul P, Viallat JR et al. Traitement par HR Interféron gamma du mésothéliome malin de la plèvre. *Cah Oncol* 1992 ; 1 : 225-229

[3] Boutin C, Senac JP, Giron J, Viallat JR. La plèvre et le péricarde. Imagerie normale et pathologique. Montpellier : Sauramps Médical, 1995 : 1-263

[4] Boutin C, Viallat JR, Rey F. Manuel pratique des techniques pleurales. Paris : Springer-Verlag, 1991 : 1-117

[5] Correas JM, Belin X, Barre O, Mulot R, Chagnon S, Remy J et al. Sémiologie radiologique, échographique et tomodensitométrie de la plèvre. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-000-F-50, 1996 : 1-16

[6] Didier A, Murriss-Espin M, Aubry JC, Delisle MB, Carre P. Diagnostic et traitement des épanchements pleuraux (pleurésies purulentes exclues). *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-090-G-10, 1996 : 1-7

[7] Rey F, Viallat JR, Boutin C, Farisse P, Billon-Galand MA, Hereng P et al. Les mésothéliomes environnementaux en Corse du Nord Est. *Rev Mal Resp* 1993 ; 10 : 339-345

[8] Viallat JR, Boutin C, Rey F, Astoul P, Farisse P. Mésothéliome malin : étude des facteurs pronostiques sur une série de 188 cas. *Arch Anat Cytol Path* 1993 ; 41 : 205-211

PNEUMOCONIOSES

J AMEILLE

Les pneumoconioses sont des maladies du poumon liées à l’inhalation de particules inorganiques, minérales ou métalliques, et aux diverses réactions tissulaires qui en découlent.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Les pneumoconioses des mineurs de charbon ont très longtemps occupé le devant de la scène. Leur nombre est en diminution, mais la fermeture des puits de mine ne signifie pas pour autant la disparition de la silicose. Parallèlement, on assiste depuis une dizaine d’années à une augmentation rapide du nombre des affections respiratoires liées à l’amiante. Les pneumoconioses demeurent donc un sujet d’actualité, dont l’acuité est renforcée par la démonstration d’un excès significatif de risque de cancer bronchopulmonaire chez les patients porteurs d’une fibrose pulmonaire non seulement asbestosique mais également silicotique^[6]. La silice, au même titre que l’amiante antérieurement, vient en effet d’être classée dans le groupe 1 (agents cancérogènes certains pour l’homme) par le Centre international de recherche sur le cancer.

PHYSIOPATHOLOGIE DES PNEUMOCONIOSES [3, 4, 7]

Les pneumoconioses résultent d’un déséquilibre entre la déposition des particules dans le poumon profond et leur élimination. La taille et la forme des particules conditionnent leur site de déposition dans l’appareil respiratoire. Schématiquement seules les particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 5 µm sont susceptibles d’atteindre les alvéoles pulmonaires. **Le risque d’apparition d’une pneumoconiose dépend de la quantité de particules inhalées, elle-même liée à la concentration de poussières au poste de travail et à la durée d’exposition. L’hyperventilation induite par un travail physiquement dur majore ce risque.**

Dans les conditions normales, les processus d’élimination pulmonaire sont suffisants pour

débarrasser le tissu pulmonaire des particules qui y pénètrent. Ce n’est plus le cas lorsque l’empoussiérement est massif et prolongé, surtout si les capacités d’élimination sont altérées par des affections acquises antérieurement (bronchopneumopathies chroniques obstructives post-tabagiques, séquelles de tuberculose, etc). Il existe, par ailleurs, des facteurs constitutionnels, encore mal connus, indépendants de tout contexte pathologique, qui prédisposent certains individus au développement des pneumoconioses.

En fonction de leur nature, les particules accumulées peuvent induire différents types de réaction tissulaire :

- certaines particules, dites inertes, sont dénuées d’effets toxiques sur les macrophages alvéolaires. La réaction tissulaire se limite à une prolifération des macrophages, sans remaniement du tissu conjonctif. Des expositions prolongées à ces particules, en particulier métalliques, déterminent des **pneumoconioses dites de surcharge**, qui sont de véritables thésaurismoses. Sans conséquence notable pour la fonction respiratoire, elles ont une traduction essentiellement radiologique qui correspond à la visualisation des amas coniotiques. La densité des images est fonction du poids atomique des particules. Une régression des images est possible après arrêt de l’exposition au risque ;

- certaines particules altèrent la vitalité cellulaire et provoquent la sécrétion ou la libération de médiateurs chimiques inducteurs de lésions de fibrose. Elles déterminent des **pneumoconioses dites sclérogènes**, irréversibles, comme la silicose et l’asbestose. Certains métaux, béryllium, cobalt, carbures métalliques frittés (carbure de tungstène) sont parfois responsables de réactions inflammatoires susceptibles d’évoluer vers une fibrose pulmonaire diffuse, dont le mécanisme est vraisemblablement immunoallergique. Dans ce cas particulier la susceptibilité individuelle des sujets paraît jouer un rôle plus important que la quantité de poussières retenues ;

Tableau I. – Principales pneumoconioses.

Pneumoconioses sclérogènes Silicose (silice) Asbestose (amiante) Béryllose (béryllium) Pneumoconiose due au cobalt et aux carbures métalliques frittés (carbure de tungstène)
Pneumoconioses de surcharge Sidérose (oxydes de fer) Barytose (baryum) Stannose (étain) Stibiose (antimoine) Silicatoses (silicates, kaolin, talc, mica)
Pneumoconioses mixtes ou complexes Pneumoconiose du mineur de charbon (silice + charbon) Pneumoconiose des prothésistes dentaires (silices + métaux) Sidérosilicose (fer + silice)

- les empoussiéraments mixtes, associant plusieurs types de particules de nocivité variable, sont fréquents sur les lieux de travail. Ils sont responsables de **pneumoconioses dites mixtes** ou complexes, comme la pneumoconiose du mineur de charbon ou la pneumoconiose des prothésistes dentaires.

Le tableau I énumère les principales pneumoconioses dans chaque cadre ainsi défini. Seules les affections liées à la silice et à l’amiante seront détaillées dans cet article.

SILICOSE ET PNEUMOCONIOSE DU HOUILLEUR [2, 3, 5, 8]

● Généralités

La silice représente environ 12 % de l’écorce terrestre, essentiellement sous forme de quartz.

Il est d’usage de regrouper les pneumoconioses liées à l’inhalation exclusive de silice, silicoses stricto sensu, et les pneumoconioses provoquées par des

Tableau II. – Évolution du nombre de pneumoconioses reconnues en maladies professionnelles.						
Maladies professionnelles	Nombre de cas					
	1980	1985	1990	1992	1993	1994
Silicose (régime minier de SS)	771	926	420	304	412	331
Silicose (régime général de SS)	548	369	332	290	226	247
Maladies liées à l’amiante	149	202	396	507	544	727

SS : Sécurité sociale.

poussières mixtes renfermant de la silice, dont la forme la plus fréquente et la mieux étudiée est la pneumoconiose du houilleur. Ces maladies ont une expression clinique et radiologique proche, ce qui explique leur regroupement, mais leur individualisation est justifiée sur le plan anatomopathologique.

La lésion élémentaire de la silicose est le **nodule fibrohyalin**, formation arrondie de 1 à 5 mm de diamètre, enchâssée dans le parenchyme pulmonaire, composé de couches concentriques de tissu collagène entouré d’une couronne de cellules inflammatoires.

Les transformations survenues au cours des dernières décennies dans les conditions d’exploitation du charbon ont modifié la nature de l’empoussiérage. Moins chargées en particules de silice que par le passé, les poussières de mine déterminent moins de lésions fibreuses. Le profil anatomique de la pneumoconiose du houilleur s’en est trouvé modifié. Sa lésion élémentaire est le **nodule fibroconiotique**, amas de poussières de charbon développé dans les parois péribronchovasculaires lobulaires, avec faible réaction réticulinique locale.

Par confluence et augmentation de taille, les nodules fibrohyalins et fibroconiotiques peuvent donner naissance à des masses fibreuses pseudotumorales.

● **Données épidémiologiques** [2, 5]

Sous l’effet conjugué de la diminution des effectifs des mineurs de charbon et de l’amélioration des conditions de travail, l’épidémiologie de la pneumoconiose du houilleur s’est transformée. De 350 000 à la fin des années 1950, le nombre des mineurs de charbon est passé à quelques milliers aujourd’hui (la disparition totale de la profession est programmée à court terme). Parallèlement, le nombre de pneumoconioses indemnisées dans le régime minier de Sécurité sociale a diminué de façon spectaculaire pour se stabiliser autour de 300 cas annuels depuis le début des années 1990 (*tableau II*). Le profil de la maladie s’est également modifié. L’âge moyen au moment du dépistage a sensiblement augmenté (45 ans en 1970 ; 57 ans en 1986) du fait de la diminution de l’empoussiérage et de la moindre nocivité des poussières. La pneumoconiose du houilleur reste cependant une maladie mortelle (459 décès imputables à la pneumoconiose en 1994), très coûteuse pour la société (plusieurs dizaines de milliers de mineurs retraités sont pensionnés pour leur maladie professionnelle).

L’exposition à la silice déborde largement le cadre des industries extractives. Dans le régime général de

Tableau III. – Principales sources d’exposition professionnelle à la silice et à l’amiante.
Silice – Travaux souterrains (mines, forage de tunnels et galeries) – Carrières – Fonderies – Réparation et démolition de fours de hauts-fourneaux – Fabrication de porcelaine, faïence, céramique – Fabrication de produits réfractaires – Verreries, cristalleries – Fabrication et conditionnement de poudres à récurer – Taillage de pierre – Ponçage de béton, démolition – Sablage – Prothèse dentaire
Amiante – Fabrication de matériaux en amiante – Intervention sur produits en amiante-ciment (bâtiment - travaux publics) – Intervention sur surfaces floquées ou calorifugées à l’amiante (plombiers, chauffagistes, électriciens, climatiseurs, peintres, etc) – Intervention sur garnitures de friction (freins, embrayages) – Intervention sur joints en amiante – Pose ou dépose de revêtements de sol (dalles vinyle-amiante) – Utilisation de protection thermique en amiante – Déflocage, décalorifugeage

Sécurité sociale, environ 300 cas de silicose sont reconnus chaque année. Les branches professionnelles les plus touchées sont la métallurgie, le bâtiment et les travaux publics (BTP) et l’industrie des pierres et terres à feu. Les professions exposant au risque sont multiples (*tableau III*). Environ 250 000 salariés sont exposés professionnellement à la silice.

● **Étude clinique**

Les manifestations cliniques de la silicose et de la pneumoconiose du houilleur sont tardives et non spécifiques, retardées par rapport aux premiers signes radiologiques : toux productive, fragilité accrue aux infections bronchiques, dyspnée d’effort. L’examen physique est pauvre. Il n’existe ni râles crépitants, ni hippocratisme digital.

Les premières anomalies radiologiques sont des **opacités micronodulaires**, bilatérales et grossièrement symétriques, des deux tiers supérieurs des champs pulmonaires. Progressivement, le nombre et la taille des nodules augmentent. Leur coalescence peut déterminer la formation d’**opacités de plus grande taille, d’allure pseudotumorale**. Il

existe fréquemment des **adénopathies médiastinales**, parfois calcifiées. Les calcifications en « coquille d’œuf » sont particulièrement évocatrices mais rares. Du fait de la tendance à la rétraction des grandes opacités fibreuses et de la distension compensatrice du reste du parenchyme pulmonaire, il existe fréquemment un **emphysème**, facilement détectable sur le cliché thoracique quand il prend un caractère bulleux. La tomodensitométrie permet une meilleure analyse des images pneumoconiotiques débutantes que la radiographie conventionnelle. Elle est également plus performante pour détecter des images de confluence et diagnostiquer l’emphysème.

Il n’existe pas de profil fonctionnel typique. L’anomalie le plus fréquemment observée est un **trouble ventilatoire mixte** dont la composante restrictive est due à la fibrose, et la composante obstructive à l’hypersécrétion bronchique et à la dégénérescence emphysémateuse. Une hyper-réactivité bronchique non spécifique est souvent associée ainsi qu’une altération du transfert de l’oxyde de carbone.

Il n’existe pas de perturbation biologique spécifique.

Le diagnostic de silicose et de pneumoconiose du houilleur repose sur deux éléments :

- l’exposition au risque pneumoconiotique, même très ancienne et interrompue depuis de nombreuses années ;
- les anomalies radiologiques précédemment décrites.

La confirmation anatomopathologique de la pneumoconiose par examen du tissu pulmonaire prélevé par voie transbronchique ou à l’occasion d’une biopsie à thorax ouvert, n’est utile que pour les formes atypiques ou lorsque l’anamnèse professionnelle n’est pas conduante.

La rapidité d’évolution de la maladie varie en fonction de la nature et de l’intensité de l’empoussiérage. Des formes aiguës, heureusement rares, ont été décrites. Elles succèdent à des inhalations massives de silice pure et entraînent le décès en 2 à 3 ans dans un tableau d’insuffisance respiratoire aiguë. Dans la forme habituelle, la phase de latence est prolongée (supérieure à 20 ans). L’évolution est lente mais irréversible, les lésions progressant même après arrêt de l’exposition. **L’insuffisance respiratoire chronique** et le **cœur pulmonaire** chronique représentent une complication tardive, mais non exceptionnelle de la maladie. Auparavant, de nombreuses autres complications peuvent survenir.

L’incidence de la **tuberculose** et des **mycobactéries atypiques** (*Mycobacterium kansasii* surtout) est très significativement augmentée chez les silicotiques.

La **nécrose aseptique des masses pseudotumorales** est surtout observée chez les mineurs de charbon. Révélée par une hémoptysie ou une mélanoptysie (vomique de liquide noirâtre), elle favorise le développement ultérieur d’une truffe aspergillaire dans la cavité ainsi réalisée. L’**aspergillose intracavitaire** se développe

également dans les cavités tuberculeuses résiduelles. Sa gravité tient à la survenue possible d'hémoptysies catadysmiques.

Le **pneumothorax spontané** est favorisé par l'existence d'un emphysème bulleux.

L'**augmentation de l'incidence du cancer bronchopulmonaire** est désormais clairement établie par des études épidémiologiques, de même que celle de la sclérodémie (syndrome d'Erasmus) et de la polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Caplan-Colinet).

MALADIES NON TUMORALES
DE L'AMIANTE [1, 3, 7]

● **Généralités - données épidémiologiques**

Le terme amiante est une appellation commerciale qui recouvre une variété de silicates naturels à faciès fibreux. Les remarquables qualités de ce minéral — hautes performances mécaniques, ininflammabilité, incombustibilité, résistance aux agressions chimiques et biologiques, isolant thermique et phonique — expliquent ses multiples utilisations (3 000 ont été recensées) avant qu'une réglementation de plus en plus restrictive ne se mette en place à partir de 1977. Le terme ultime de cette évolution réglementaire est le bannissement de l'amiante (à de rares exceptions près) depuis le 1^{er} janvier 1997.

Le temps de latence des maladies liées à l'inhalation d'amiante est tel que nous observons actuellement les conséquences des expositions qui ont débuté il y a 20, 30 ou 40 ans, à une époque où la consommation d'amiante était très importante et les mesures de prévention pratiquement inexistantes.

La pathologie non tumorale de l'amiante regroupe l'asbestose et des affections pleurales bénignes. Seule l'asbestose appartient au cadre strict des pneumoconioses, mais l'association fréquente des anomalies pleurales à l'asbestose justifie leur description dans ce chapitre.

Il est très difficile de connaître l'incidence exacte des pathologies asbestosiques non tumorales en France. Les seules données disponibles concernent les statistiques de reconnaissance de maladies professionnelles. Elles révèlent une augmentation rapide et importante de la pathologie asbestosique (*tableau II*) qui est désormais la troisième par ordre de fréquence. Les sources d'exposition sont multiples (*tableau III*). Le nombre de travailleurs exposés au cours de leur carrière professionnelle serait de l'ordre du million.

● **Asbestose**

L'asbestose est une **fibrose interstitielle diffuse**, initialement localisée aux régions péribronchiolaires, qui s'étend ensuite progressivement à l'ensemble de

l'interstitium pulmonaire. Il s'agit d'une maladie dose dépendante qui ne se développe qu'après des expositions importantes et qui, de ce fait, est peu fréquente.

Les symptômes révélateurs, souvent retardés par rapport aux premiers signes radiologiques, sont essentiellement une toux sèche et une dyspnée d'effort. Ils peuvent être précédés par la constatation de râles crépitants inspiratoires aux bases pulmonaires. Avec l'aggravation de la fibrose, la dyspnée devient plus sévère et les râles crépitants plus diffus. L'hippocratisme digital est inconstant et tardif. Les signes radiologiques prédominent dans les régions basales et dans les zones sous-pleurales. Il s'agit d'opacités interstitielles bilatérales, irrégulières, plutôt linéaires, grossièrement symétriques, de profusion progressivement croissante, sans tendance à la coalescence. Des images en « rayons de miel » peuvent être observées dans les formes très évoluées. **La sensibilité de la radiographie thoracique n'est pas bonne pour les formes débutantes.** Une asbestose histologiquement confirmée peut être méconnue dans 10 à 20 % des cas. **La tomodensitométrie thoracique en haute résolution est beaucoup plus performante.** Les explorations fonctionnelles respiratoires objectivent un **trouble ventilatoire restrictif pur** associé à une diminution du transfert de l'oxyde de carbone.

Le diagnostic d'asbestose repose sur la confrontation des données anamnestiques, cliniques, radiologiques et fonctionnelles. L'examen anatomopathologique de prélèvements pulmonaires est peu contributif, car il n'existe pas de lésions spécifiques d'asbestose. En revanche, l'étude minéralogique du poumon, du liquide de lavage bronchoalvéolaire ou de l'expectoration, est un élément d'orientation utile en présence d'une fibrose pulmonaire d'étiologie indéterminée. Elle permet d'objectiver la rétention pulmonaire de fibres d'amiante, et de la quantifier par la numération des **corps asbestosiques** (fibres d'amiante recouvertes d'une gaine de protéines et de fer). L'association au syndrome interstitiel de signes de fibrose pleurale renforce également la plausibilité du diagnostic.

À côté de formes peu évolutives, une aggravation progressive de la fibrose est souvent observée, même après arrêt de toute exposition. **Les deux complications majeures sont l'insuffisance respiratoire et le cancer bronchopulmonaire**, dont l'incidence est considérablement augmentée lorsqu'il existe une fibrose pulmonaire.

● **Affections pleurales bénignes**

Trois types d'affections pleurales sont individualisées : les plaques pleurales ou fibrose pleurale circonscrite, la pleurésie asbestosique, et la fibrose pleurale diffuse.

Les **plaques pleurales** sont des plages circonscrites de tissu conjonctif riche en collagène, situées sur le feuillet pariétal. Elles peuvent se développer après des expositions brèves et/ou peu intenses et représentent la pathologie asbestosique la plus fréquente. Leur potentiel évolutif est faible et leur retentissement fonctionnel minime ou nul. Pour cette raison, **les plaques pleurales sont souvent**

d'avantage considérées comme un marqueur d'exposition à l'amiante que comme une véritable maladie. Souvent découvertes fortuitement, leur diagnostic repose exclusivement sur les examens radiologiques. Vues de profil sur un cliché thoracique standard elles sont caractérisées par des opacités allongées, aux marges parfois abruptes, volontiers bilatérales mais asymétriques, grossièrement parallèles à la paroi thoracique, respectant les bases et les sommets. Elles siègent également fréquemment au niveau de la plèvre diaphragmatique. Des calcifications apparaissent souvent en cours d'évolution rendant le diagnostic plus aisé.

La **pleurésie asbestosique** est souvent méconnue, car d'abondance faible ou modérée, donc peu symptomatique, et spontanément régressive. Le diagnostic est souvent porté rétrospectivement au stade de séquelles, devant un comblement du cul-de-sac pleural. Le liquide est un exsudat parfois hémorragique. À la biopsie, les anomalies sont non spécifiques. **La pleurésie asbestosique est donc un diagnostic d'élimination qui ne peut être retenu qu'après exclusion d'une cause infectieuse ou tumorale, mésothéliome en particulier.**

La **fibrose pleurale diffuse** est caractérisée sur le plan anatomique par une atteinte initiale de la plèvre viscérale et secondairement une symphyse des deux feuillets pleuraux. Uni- ou bilatérale, elle est souvent séquellaire d'une pleurésie asbestosique bénigne. Elle peut aussi résulter de l'extension à la plèvre viscérale d'une fibrose pulmonaire sous-pleurale. Plus rare que les plaques pleurales, car nécessitant des niveaux d'exposition plus importants, la fibrose pleurale diffuse entraîne parfois un retentissement fonctionnel non négligeable si elle est étendue et la plèvre très épaissie.

Le diagnostic repose sur la radiographie thoracique qui montre une opacité de tonalité hydrique, de densité homogène, doublant la corticale interne des côtes, généralement associée à une oblitération du cul-de-sac pleural costodiaphragmatique homolatéral. Des troubles de ventilation pulmonaire à type d'**atélectasie par enroulement** se développent parfois au contact de la fibrose pleurale diffuse.

CONCLUSION

Les pneumoconioses demeurent des maladies d'actualité pour lesquelles il n'existe malheureusement pas de traitement réellement curatif. Leur diagnostic précoce est néanmoins indispensable pour limiter les conséquences néfastes de la maladie par l'arrêt de l'exposition aux poussières, et pour permettre aux victimes de bénéficier de la réparation à laquelle elles ont droit (*tableau IV*)

Un interrogatoire bien conduit, permettant de reconstituer l'ensemble de la carrière professionnelle, est l'élément clé du diagnostic. Il permet bien souvent d'éviter des investigations agressives et inutiles.

Tableau IV. – Pneumoconioses faisant l’objet d’une reconnaissance en maladie professionnelle dans le régime général de Sécurité sociale.		
Maladie	Numéro du tableau	Intitulé du tableau
Silicose Pneumoconiose du houilleur Talcose Schistose Graphitose	25	Pneumoconioses consécutives à l’inhalation de poussières minérales renfermant de la silice libre
Asbestose Lésions pleurales bénignes	30	Affections professionnelles consécutives à l’inhalation de poussières d’amiante
Bérylliose	33	Maladies professionnelles dues au béryllium et à ses dérivés
Sidérose	44	Affections consécutives à l’inhalation de poussières ou de fumées d’oxyde de fer
Fibrose pulmonaire diffuse	70	Affections respiratoires dues aux poussières de carbures métalliques frittés
Stibiose	73	Maladies professionnelles causées par l’antimoine et ses dérivés

Jacques Ameille : Professeur des Universités, praticien hospitalier, consultation de pathologie professionnelle, hôpital Raymond Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Ameille. Pneumoconioses.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0790, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Ameille J, Letourneux M. Pathologie asbestosique bénigne. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-002-A-14, 1997 : 1-10

[2] Amoudru C. Progrès récents et risques nouveaux ou méconnus en pathologie respiratoire professionnelle. Les pneumoconioses du mineur de charbon. Approches épidémiologiques et expérimentales. *Rev Fr Mal Respir* 1983 ; 11 : 355-370

[3] Choudat D, Brochard P. Maladies respiratoires professionnelles dues aux particules minérales. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-519-A-10, 1989 : 1-11

[4] De Vuyst P, Vande Weyer R. Pneumoconioses (silicose et asbestose exclues). *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-039-T-80, 1994 : 1-6

[5] Mahieu B. La pneumoconiose du houilleur. Historique. Statistiques. *Rev Med Travail* 1997 ; 24 : 68-78

[6] Pairon JC, Jaurand MC, Bignon J, Brochard P. Exposition professionnelle à la silice cristalline et cancer bronchopulmonaire. *Arch Mal Prof* 1992 ; 53 : 257-274

[7] Sandret N, Pairon JC, Orłowski E, Zakia T, Nourry J, Saux M et al. Caractérisation des expositions des maladies liées à l’amiante réparées en France. *Arch Mal Prof* 1994 ; 55 : 25-34

[8] Voisin C. Silicose et pneumoconioses à poussières mixtes renfermant de la silice libre. In : Aubier M, Fournier M, Pariente R eds. *Pneumologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996 : 779-788

Pneumopathies d'hypersensibilité

J.-C. Dalphin

Les pneumopathies d'hypersensibilité sont des pneumopathies immunoallergiques dues à l'inhalation chronique de substances antigéniques le plus souvent organiques, qui réalisent histologiquement une infiltration lymphocytaire et granulomateuse de l'interstitium. Le diagnostic est basé sur une conjonction de signes cliniques et paracliniques parmi lesquels la notion d'exposition antigénique, l'alvéolite lymphocytaire au lavage bronchoalvéolaire et l'association en tomодensitométrie thoracique haute résolution d'opacités bilatérales en verre dépoli et de micronodules flous sont essentiels. Le traitement repose sur l'éviction antigénique précoce qui, dans la majorité des cas, prévient l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique par fibrose ou emphysème pulmonaire. Dans certaines situations, notamment chez les exploitants agricoles, la poursuite des activités professionnelles est envisageable sans risque excessif, sous réserve d'une réduction importante de l'exposition. La corticothérapie, utile pendant quelques semaines dans les formes sévères, n'entraîne pas de bénéfice à long terme.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pneumopathies d'hypersensibilité ; Alvéolites allergiques extrinsèques

Plan

■ Introduction	1
■ Agents étiologiques	1
■ Épidémiologie	3
Fréquence	3
Facteurs de risque	3
■ Éléments du diagnostic	3
Évaluation clinique	3
Évaluation paraclinique	4
■ Diagnostic	5
Diagnostic positif	5
Diagnostic différentiel	5
■ Évolution. Pronostic	6
Évolution. Histoire naturelle	6
Pronostic	6
■ Traitement	6
Éviction antigénique	6
Traitement médical	6
Aspects médico-légaux	6

■ Introduction

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) sont des pneumopathies de mécanisme immunoallergique complexe, à médiation humorale et surtout cellulaire, qui sont dues à l'inhalation chronique de substances antigéniques le plus souvent organiques, parfois chimiques. Elles réalisent histologiquement une infiltration cellulaire inflammatoire et granulomateuse de l'interstitium et des espaces aériens terminaux. Le

diagnostic repose sur une association de signes cliniques et paracliniques parmi lesquels les renseignements fournis par le lavage bronchoalvéolaire (LBA) et par la tomодensitométrie thoracique haute résolution (TDM HR) sont essentiels. En cas de persistance de l'exposition antigénique, l'évolution peut se faire vers une insuffisance respiratoire chronique grave, par fibrose ou emphysème pulmonaire. Le traitement repose sur l'éviction antigénique précoce qui, dans la majorité des cas, prévient l'évolution défavorable. Cependant, dans certaines situations, notamment chez les exploitants agricoles, la poursuite des activités professionnelles, sous réserve d'une réduction importante de l'exposition, est envisageable sans risque excessif. La corticothérapie, qui peut être utile dans les formes aiguës sévères pendant quelques semaines, n'entraîne pas de bénéfice à long terme.

■ Agents étiologiques

La liste des étiologies, actualisée en 2002, est présentée dans les [Tableaux 1, 2 et 3](#).^[1] Dans l'immense majorité des cas, il s'agit de substances antigéniques provenant de micro-organismes, notamment bactériens (*Actinomycètes thermophiles*) et fongiques, mais des substances protéiques animales, des agents chimiques, enzymatiques ou physiques peuvent être en cause. Les activités professionnelles dans lesquelles il y a une exposition à des substances végétales moisies sont les plus fréquemment associées à cette maladie. C'est le cas par exemple de la maladie du poumon de fermier (PDF), qui est la PHS la plus fréquente.

Parmi les étiologies non professionnelles, certaines sont classiques dans certains pays, telle que la fièvre d'été au Japon due à la contamination des maisons par des moisissures, ou le

Tableau 1.

Principales étiologies des pneumopathies d'hypersensibilité (PHS). PHS en milieu agricole (ou apparenté).

Dénomination	Réservoir antigénique habituel	Principaux antigènes
Maladie du poumon de fermier	Foin, fourrages, paille, céréales, fumier, substances végétales moisies	Actinomycètes thermophiles <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> <i>Thermoactinomyces (T) sp.</i> Micromycètes <i>Aspergillus (A) sp.</i> , <i>A. Umbrosus</i> , <i>Absidia corymbifera</i> <i>Streptomyces albus</i> <i>Sitophilus granarius</i>
Alvéolite aux engrais Poumon des minotiers (ou maladie des grainetiers) Poumon de compost	Engrais et débris végétaux contaminés Blé contaminé par les charençons Compost, copeaux de bois	 <i>Aspergillus sp.</i> <i>Cryptostroma corticale</i> Protéines aviaires (IgA) Mucines intestinales Penicillium casei, P. roqueforti, <i>Acarus siro</i> Actinomycètes thermophiles <i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i> , Micromycètes <i>A. glaucus</i> Spores de ces champignons
Maladies des éleveurs d'oiseaux	Déjections, sérums d'oiseaux, (pigeons, poules, dindons, oies, hiboux, rapaces)	
Maladies des fromagers	Moisissures des fromages : gruyères, bleu d'Auvergne, cantal, fourme d'Ambert, roquefort...	
Maladies des champignonistes (Lycoperdose)	Compost des champignons	
Alvéolites liées au travail du bois : maladie des écorceurs d'érable séquoïose maladie des bûcherons maladie des scieurs de bois autres Suberose	Champignons eux-mêmes : vesse-de-loup, pholiottes, shiitake, pleurottes, tricholomes (Japon) Moisissures sous l'écorce et dans la sciure de divers bois (érables, chênes, séquoïas,...) Poussières de séquoïas	 <i>Cryptostroma corticale</i> <i>Aureobasidium sp.</i> <i>Penicillium sp.</i> <i>Alternaria</i>
Maladie des vigneron	Moisissures de liège	<i>Penicillium frequentans</i>
Poumon des ouvriers du paprika	Moisissures du raisin (pourriture grise)	<i>Botrytis cinerea</i>
Bagasosse	Poussières de paprika	<i>Mucor stolonifera</i>
Poumon des ouvriers du malt	Résidus moisies de cannes à sucre	Actinomycètes thermophiles
	Orge moisie, houblon germé	<i>A. fumigatus</i> , <i>A. clavatus</i>

IgA : immunoglobulines A.

Tableau 2.

Pneumopathies d'hypersensibilité professionnelles non agricoles.

Dénomination	Réservoir antigénique habituel	Antigènes (présusés)
Maladie des climatiseurs ou des humidificateurs	Système de climatisation et/ou d'humidification à usage professionnel (industrie photographique par exemple)	Cf. « Alvéolites non professionnelles »
Maladie des détergents	Enzymes des lessives et détergents	<i>Bacillus subtilis</i>
Alvéolite au saucisson	Fabrique de saucissons secs et de salamis	<i>Penicillium sp.</i> <i>Penicillium camembertii</i> <i>A. fumigatus</i>
Maladies des ouvriers du tabac	Manufacture de tabac	<i>Alternaria sp.</i>
Poumon des ouvriers de papeterie	Pâte à papier	Moisissures
Alvéolites des marchands de légumes	Chambre froide	Poudre de viande de poissons
Poumon des ouvriers de l'industrie du poisson	Viande de poissons	Urines de rat (?)
Pneumonie des ouvriers de laboratoire	Rat de laboratoire	Poussière de perles (?)
Alvéolite des pêcheurs de perles	Huîtres perlières	Poussières de coquillages
Alvéolite des coquillages de mollusque	Mollusque, coquillages	<i>Monocillium sp. (?)</i>
Alvéolite des ouvriers de la tourbe	Emballage de tourbe	<i>Penicillium citreonigrum (?)</i>
Alvéolite au cobalt	Cobalt	Cobalt
Alvéolite aux fumées de zinc	Ouvrier de fonderie	Fumées de zinc
Alvéolite au zirconium	Traitement de surface de tuiles et carrelages en céramique	Zirconium
Poumon des mécaniciens	Aérosols de liquide d'usinage des métaux (refroidissement, lubrification)	<i>Pseudomonas fluorescens ?</i>
Alvéolite à la pénicilline	Industrie pharmaceutique	« Vapeurs » de pénicilline
Pneumonie du réactif de Pauli	Utilisation en laboratoire du réactif de Pauli	Réactif de Pauli
Alvéolite des ouvriers de l'industrie chimique (ou de secteurs industriels utilisateurs)	Industries (et utilisation) du plastique, laques, vernis, peintures, mousses polyuréthanes Traitement des algues marines (extraction des alginates)	Isocyanates (TDI, MDI, HDI) Anhydride trimellitique Acide alginique
Alvéolite au Pyrèthrum	Insecticide (utilisation professionnelle)	Pyrèthrum
Alvéolite à <i>Aspergillus oryzae</i>	Utilisation en dermatologie de Deterzyme® spray	<i>A. oryzae</i>
Stipatoze (décrite en Espagne)	Sparte (herbe de la famille des graminées) entrant dans la composition de : paniers, cordes, ficelles, plâtre,...	<i>Stipa tenacissima</i> Actinomycètes thermophiles

TDI : toluène diisocyanate; MDI : diphenylméthane diisocyanate ; HDI : diisocyanate-1,6 d'hexaméthylène.

poumon des éleveurs de perroquets ou perruches, qui est la première cause de PHS au Royaume-Uni. Il faut insister également sur la multiplication d'observations de PHS domestiques dues au développement de moisissures ou de levures dans des

habitats ou zones domestiques humides et mal aérés. Enfin, l'inhalation d'antigènes peut être le fait d'activités récréatives. L'exemple le plus courant est celui des PHS aviaires chez les sujets s'adonnant aux « courses » de pigeons.

Tableau 3.

Pneumopathies d'hypersensibilité non professionnelles.

Dénomination	Réservoir antigénique habituel	Antigènes (présumés)
Alvéolites aviaires domestiques	Tourterelles, perruches, inséparables, perroquets, colombes, canari, ...	Cf. « Alvéolites agricoles »
Maladie des climatiseurs ou des humidificateurs domestiques	Système de climatisation et/ou d'humidification, ou système de ventilation ou de chauffage par air pulsé	Actinomycètes thermophiles <i>T. vulgaris</i> , <i>S. rectivirgula</i> Micromycètes <i>Penicillium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> <i>Cephalosporium acremonium</i> <i>Trichosporon cutaneum</i> <i>P. chrysogenum</i>
Fièvre d'été (Japon)	Poussières de maisons	<i>P. cyclopium</i>
Alvéolites dues à diverses moisissures domestiques	Moisissures sous un linoléum et dans les sols en bois (fuite d'un tuyau de chauffage central) Moisissures dans le bois (charpentes, sols ou maisons en bois) ; décrites en Australie notamment « Pourriture sèche » (<i>dry rot</i>) pouvant se développer dans les maisons fermées (lèpre des maisons) « Levure rouge » (<i>red yeast</i>) pouvant se développer dans les habitats malsains et humides, notamment les salles de bains Moisissures des douches Environnement domestique (responsabilité probable de la réparation d'un parquet en bois) Moisissures sur le sol d'une chambre à coucher surplombant un « vide sanitaire » remplis d'eau croupie Soubassement d'une maison inondée	<i>Serpula lacrymans</i> <i>Geotrichum candidum</i> <i>Paecilomyces variottii</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Leucogyrophana pinastri</i> <i>Merulius lacrymans</i> <i>Rhodoturula rubra</i> <i>Phoma violacea</i> <i>Penicillium expansum</i> <i>Epicoccum nigrum</i> <i>Pezizia domiciliana</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Cladosporium cladosporioides</i>
Poumon du compost domestique	Compost fabriqué et utilisé (potager) par un jardinier amateur	<i>Aureobasidium sp.</i> <i>Cephalosporium</i> <i>Saccharomonospora viridis</i>
Poumon des « bains japonais » ou « jacuzzis d'intérieur »	Moisissures dans les salles de bains (jacuzzis domestiques) mal ventilées	Plume d'oie <i>Penicillium sp.</i>
Maladie des utilisateurs de saunas	Eau ou vapeur dans les saunas	Moisissures
Alvéolite des eaux usagées	Eaux sales (inondation répétée d'une maison)	Feuille de thé
Maladie des toits de chaume	Moisissures dans les toits de chaume	
Alvéolite aux plumes d'oie	Duvet (de lit) en plume d'oie	
Alvéolite liée à l'utilisation de bois	Utilisation domestique de bois de chauffage	
Alvéolite aux feuilles de noix	Feuilles	
Alvéolite au thé	Lavage nasal par des infusions de feuilles de thé vert pour une sinusite chronique	
Alvéolite à la poudre d'épinard	Poudre d'épinard utilisée comme colorant alimentaire	Antigènes d'épinard
Stipatose (susceptible d'être rencontrée en milieu non professionnel)	Cf. « Alvéolites professionnelles »	Cf. « Alvéolites professionnelles »
Poumon de la nourriture de poisson	Nourriture pour poissons d'aquarium	?
Poumon des sniffeurs d'hormones pituitaires	Hormones hypophysaires hétérologues en poudre	Protéines animales ? <i>Scopulariopsis</i>
Alvéolite des drogués	Sniffeurs d'héroïne	

■ Épidémiologie

Fréquence [2]

Les chiffres publiés dans les études épidémiologiques sont variables en fonction des circonstances étiologiques et des critères diagnostiques retenus. Dans le Doubs, en milieu de production laitière, la prévalence du PDF chez les sujets exposés se situe aux alentours de 1,5 %. [3] Mais, des prévalences beaucoup plus élevées, supérieures à 10 ou 20 %, ont été rapportées dans des situations d'exposition très particulières, professionnelles ou non.

Facteurs de risque [2, 4]

L'apparition de la maladie nécessite une exposition chronique, pendant plusieurs semaines ou mois, à des concentrations élevées d'antigènes. Mais, seulement 5 à 10 % des sujets exposés à ces conditions développent la maladie, ce qui témoigne du rôle joué par les facteurs individuels.

Les facteurs d'exposition ont été bien décrits dans les PHS agricoles. [1] Le risque de PDF est directement lié à la concentration en micro-organismes pathogènes et à la durée quotidienne et hebdomadaire de l'exposition. Cela explique pourquoi le PDF est fréquent dans les régions de production laitière, humides et froides, où les périodes de stabulation du bétail et

par conséquent de fortes expositions aux micro-organismes des fourrages sont longues. Cette relation entre exposition et risque de maladie, vraie également pour les autres étiologies de PHS, n'exclut pas toutefois l'éventualité, rare mais documentée, d'observer des cas après de faibles niveaux d'exposition antigénique. Les interactions entre le stimulus antigénique et la réponse immunitaire individuelle peuvent être influencées par d'autres facteurs d'environnement ou par des cofacteurs. [1] Par exemple, la maladie est plus fréquente chez les non-fumeurs. En outre, le rôle de cofacteurs microbiens, qui pourraient précipiter la maladie chez des sujets sensibilisés, est vraisemblable.

Les facteurs de risque individuels et génétiques sont mal caractérisés, même s'il est acquis qu'ils influencent la réponse immunologique aux agents inhalés. Des travaux récents insistent sur le polymorphisme de certains gènes clés, avec des génotypes fortement producteurs de *tumour necrosis factor α* (TNF-α) associés à un risque accru de développer l'affection. [5]

■ Éléments du diagnostic

Évaluation clinique [1, 2, 4, 6]

La présentation aiguë réalise un syndrome respiratoire pseudogrippal qui associe une toux habituellement sèche, une dyspnée d'intensité variable, une fièvre ou une fièvre, et un

éventail de symptômes inconstants : céphalées, arthralgies, myalgies, douleurs thoraciques, photophobie, obstruction nasale... Classiquement, ces symptômes surviennent de façon semi-retardée (4 à 10 heures) après contact antigénique. Quand l'exposition persiste, les symptômes récidivent, sans phénomène de tolérance, ont tendance à s'accroître, et s'accompagnent rapidement d'une altération de l'état général avec asthénie marquée, anorexie et amaigrissement. Des formes suraiguës, brutales ou d'aggravation dramatique en quelques jours, parfois mortelles, ont été décrites.

Dans la forme subaiguë, la symptomatologie respiratoire est dominée par la dyspnée qui s'aggrave progressivement sur plusieurs semaines. La toux peut s'accompagner d'expectoration. La relation temporelle avec l'exposition antigénique est moins évidente, même si, souvent, les symptômes s'accroissent lors des contacts antigéniques. L'atteinte de l'état général est marquée et peut dominer le tableau : anorexie, asthénie et amaigrissement sont constants. Dans le PDF, cet état s'amplifie au cours de la période de stabulation du bétail et c'est généralement en fin d'hiver qu'il conduit le fermier à consulter.

Dans la forme chronique, les symptômes sont peu spécifiques et n'orientent pas facilement vers le diagnostic, sauf si cette forme fait suite à une des présentations décrites ci-dessus, ou si elle est entrecoupée de récurrences aiguës. Toux, dyspnée, expectoration, oppression thoracique avec sifflements, altération de l'état général sont diversement associés.

La valeur diagnostique de l'examen physique est variable selon les signes considérés. Les râles crépitants sont constants dans les états aigus et subaigus et, par conséquent, leur absence élimine le diagnostic. Les autres signes ont moins d'intérêt. L'hippocratisme digital peut être observé dans les formes chroniques et la cyanose dans les formes sévères.

Évaluation paraclinique [1, 2, 4]

Exploration fonctionnelle respiratoire

La PHS en phase aiguë ou subaiguë s'associe à un trouble ventilatoire restrictif avec une réduction variable des capacités pulmonaires totale et vitale, et à une diminution de la compliance pulmonaire et de la capacité de diffusion du CO. Cette baisse de la DLCO est l'anomalie fonctionnelle la plus sensible et prédit la désaturation en oxygène à l'effort. L'existence d'une obstruction bronchique, notamment distale, est commune.

Les volumes et les débits peuvent se normaliser, et l'hypoxie disparaître, en quelques semaines ou quelques mois lorsque l'éviction antigénique est réalisée. En revanche, environ une année est requise pour voir la capacité de diffusion pulmonaire (DLCO) se normaliser. [7]

Dans les formes chroniques avec dommage pulmonaire séquellaire, on peut observer des profils fonctionnels variables, restrictifs par fibrose pulmonaire, ou obstructifs en rapport avec une maladie bronchoemphysémateuse.

Imagerie [4, 8, 9]

Dans les formes récentes, le cliché standard montre un syndrome interstitiel micronodulaire et/ou des opacités en verre dépoli, bilatérales, prédominant dans les régions périhilaires et basales (Fig. 1). L'existence d'images réticulaires est moins fréquente. Dans les états chroniques séquellaires, des présentations variables ont été décrites : fibrose avec perte de volume marquée, distension emphysémateuse ou combinaison des deux.

La tomographie haute résolution (TDM HR), toujours anormale, permet un diagnostic plus précis que la radiographie standard dans les pneumopathies infiltrantes diffuses. Dans les états aigus et subaigus, l'aspect le plus souvent observé associe une dissémination de micronodules centrolobulaires à contours mal définis et des opacités en verre dépoli (Fig. 2). La présence au sein du verre dépoli de lobules pulmonaires secondaires clairs donnant un aspect en carte géographique ou en mosaïque (Fig. 2) est très suggestive de la maladie.

Les micronodules, de répartition diffuse, sont peu denses et à limite floue (Fig. 3). Les hyperclartés correspondent à des

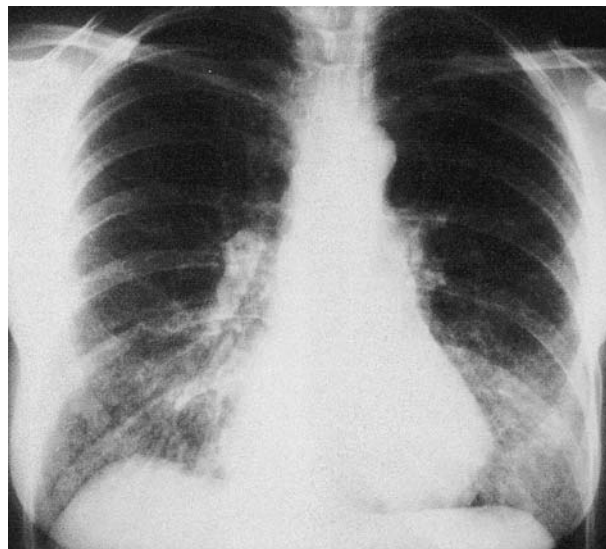


Figure 1. Opacités en « verre dépoli » en micronodulaires, sous-hilaires et basales. Maladie du poumon de fermier.

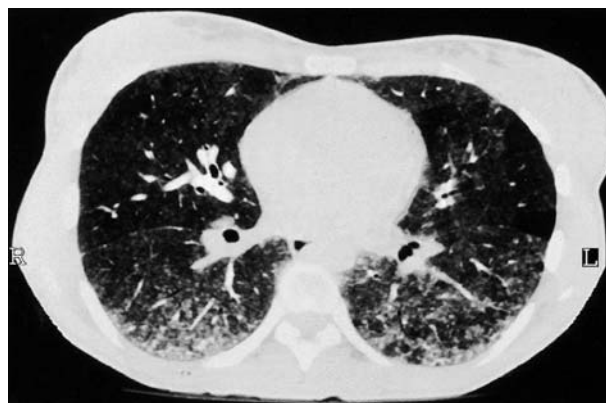


Figure 2. Tomodensitométrie haute résolution. Association de micronodules flous, d'opacités en « verre dépoli » et de quelques opacités alvéolaires ; noter en plus les hyperclartés lobulaires au niveau de la lingula. Maladie du poumon de fermier.

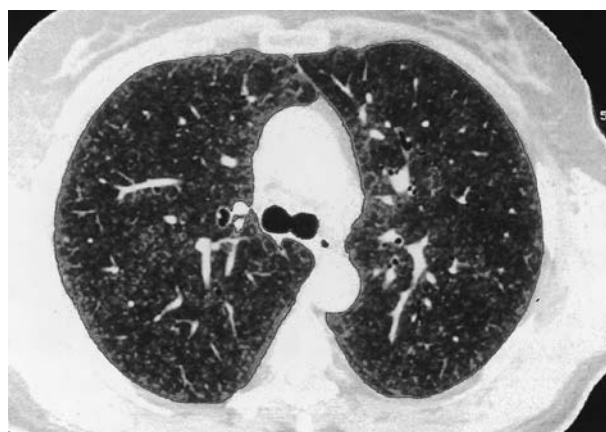


Figure 3. Tomodensitométrie haute résolution. Opacités micronodulaires floues de l'ensemble des deux champs pulmonaires. Forme subaiguë de maladie du poumon de fermier.

lobules secondaires sains ou à des zones de trappage en rapport avec l'obstruction bronchiolaire ou plus rarement d'emphysème dans les formes chroniques.

Dans les formes chroniques, les lésions élémentaires sont des opacités réticulaires, des kystes ou des images d'emphysème, associées à des signes de rétraction tels que bronchectasies,

zones de distorsion ou déplacement scissural ou bronchovascular. La fréquence respective des lésions de fibrose et d'emphysème dépend du type et du mode d'exposition. En cas d'exposition continue et longue comme dans les pneumonies domestiques liées aux pigeons, la fibrose semble de règle. En cas d'exposition intermittente, comme dans le PDF ou dans d'autres formes de pneumonies aviaires, l'emphysème prédomine.

Lavage bronchoalvéolaire [2, 4, 10, 11]

Il montre constamment en cas d'exposition récente une alvéolite lymphocytaire. La cellularité totale est franchement augmentée ; on observe en moyenne 4 à 500 cellules/mm³, dont 30 à 60 % de lymphocytes. Les autres lignées cellulaires sont aussi augmentées : les polynucléaires éosinophiles (de façon discrète), les plasmocytes et les mastocytes le sont au cours des premiers jours qui suivent la phase aiguë, et les polynucléaires neutrophiles surtout les 48 premières heures. La visualisation d'un liquide de LBA très cellulaire, composé en majorité de lymphocytes, parsemé de macrophages d'aspect spumeux et de quelques mastocytes et plasmocytes, est très suggestive du diagnostic de PHS.

Les lymphocytes en excès sont des lymphocytes T, classique-ment de type supresseurs/cytotoxiques (CD8). Ce « dogme » de l'alvéolite à CD8 a été récemment contesté [12] et il est vraisemblable que l'étude des sous-populations lymphocytaires n'a pas de valeur diagnostique déterminante.

L'alvéolite lymphocytaire n'est pas spécifique des PHS ; elle peut se rencontrer dans de nombreuses autres maladies pulmonaires, et également chez des sujets indemnes, mais exposés aux antigènes. En revanche, elle est constante chez les sujets malades, si bien que son absence permet d'éliminer le diagnostic. De plus, quand l'exposition est maintenue, elle persiste pendant des mois et même des années, ce qui en fait un indicateur diagnostique rétrospectif intéressant.

Précipitines [4, 8, 11]

Les précipitines sont des anticorps – pour l'essentiel des immunoglobulines G (IgG) – dirigés contre les antigènes des PHS, qui, sur des milieux adaptés, précipitent en présence de ces antigènes. Leur présence témoigne avant tout d'une exposition antigénique chronique et importante. Elle traduit le développement d'une réaction immunologique à médiation humorale, constante dans les PHS, mais insuffisante pour aboutir à la réaction granulomateuse, qui est essentiellement médiée par des phénomènes d'immunité cellulaire. Il est fréquent d'observer la présence de précipitines chez des sujets exposés mais non malades, sans que ces derniers aient un risque accru de développer ultérieurement une PHS. À l'inverse, il est possible que des sujets malades n'aient pas de précipitines : cette éventualité, rare, peut être due à un mauvais choix d'antigène.

Parmi les nombreuses techniques utilisées, l'immunoélectrophorèse, l'électrosynérèse et la méthode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) offrent un compromis sensibilité-spécificité satisfaisant. [13] Les antigènes de détection sont variables en fonction des sources antigéniques présumées. Le plus souvent, on utilise des panels d'antigènes commerciaux, qui ont l'inconvénient de ne pas être toujours représentatifs de la réalité de l'exposition. Des panels antigéniques « à la carte » peuvent être préparés en fonction du contexte antigénique authentifié ou présumé, dont la rentabilité diagnostique est incontestablement meilleure.

Tests de provocation respiratoire [14, 15]

Ils ne sont pas recommandés dans les propositions les plus récentes. Leurs techniques et leurs résultats ne sont pas standardisés. Il est possible d'utiliser la source antigénique (foin moisi, plumes de volailles...) en cabine, les extraits antigéniques totaux (par exemple, solution liquidienne d'extraits de foin, de sérum d'oiseau), ou des extraits antigéniques spécifiques (extraits de *Sacharopolyspora rectivirgula* ou de divers micro-organismes). On considère généralement les tests positifs devant la survenue

d'une symptomatologie évocatrice en semi-retardé et d'un trouble ventilatoire restrictif avec diminution de 15 % ou plus des volumes. L'apparition d'une polynucléose neutrophile et d'une lymphopénie sanguine serait un élément de bonne valeur diagnostique. Récemment, dans les formes chroniques de PHS aviaire, il a été rapporté qu'une augmentation de la température corporelle supérieure ou égale à 0,5 offrait une sensibilité de 100 % et une spécificité de 82 % [15] ; dans ce travail, le groupe contrôle était constitué de fibroses pulmonaires idiopathiques et les auteurs suggèrent que ces tests peuvent être utiles dans les formes chroniques fibrosantes quand les autres examens diagnostiques sont pris en défaut.

Prélèvement histologiques [8]

Ils peuvent être, dans de rares cas, nécessaires au diagnostic. Dans les états aigus et subaigus, les lésions observées sont en général faciles à différencier de celles des autres pneumopathies inflammatoires et/ou granulomateuses, telles que la sarcoidose ou la tuberculose, notamment quand les fragments pulmonaires sont de taille suffisante. En revanche, dans les formes chroniques fibrosantes, la confusion avec une fibrose pulmonaire idiopathique est possible. La rentabilité diagnostique des biopsies pulmonaires transbronchiques est globalement faible. Les prélèvements obtenus par chirurgie vidéo-assistée sont en général de taille suffisante. Les biopsies à ciel ouvert ne sont plus recommandées.

■ Diagnostic

Diagnostic positif [1, 4]

Compte tenu de la valeur diagnostique des indicateurs cliniques et paracliniques décrite dans les paragraphes précédents, on peut raisonnablement proposer un diagnostic qui repose sur cinq critères majeurs, dont les quatre premiers sont obligatoires :

- preuve d'une exposition antigénique : retenue soit par la présence de précipitines, soit par l'interrogatoire, soit éventuellement par des prélèvements microbiologiques ;
- symptômes respiratoires compatibles, et râles crépitants à l'auscultation ;
- alvéolite lymphocytaire au LBA ;
- diminution de la DLCO ou hypoxie (ou désaturation) d'effort ;
- imagerie compatible (radiographie pulmonaire standard ou TDM HR).

Le diagnostic est certain devant l'existence des cinq critères ; en l'absence du cinquième critère, il est justifié d'obtenir confirmation par un test de provocation positif (en laboratoire ou par réexposition « naturelle ») et/ou par des prélèvements histologiques.

Ces critères tiennent compte :

- de la très forte sensibilité de la présence de râles crépitants, de l'altération de la DLCO et de l'alvéolite lymphocytaire ;
- du caractère possiblement transitoire des anomalies radiologiques et fonctionnelles respiratoires (à l'exception de la DLCO) ;
- du manque de spécificité de la présence de précipitines.

Diagnostic différentiel [1, 4]

Faire le diagnostic d'une PHS revient à éliminer de principe des affections pulmonaires dont la liste peut être très longue si l'on considère de façon séparée les indicateurs cliniques, la présentation radiologique et l'infiltration lymphocytaire détectée au LBA : infections, fièvres d'inhalation, granulomatoses pulmonaires, maladies systémiques et pneumopathies interstitielles fibrosantes. Cependant, lorsque la procédure diagnostique présentée plus haut est respectée, le diagnostic est, dans la majorité des cas, aisé.

Une situation difficile doit néanmoins être évoquée. Devant un syndrome respiratoire pseudogrippal récidivant, le principal diagnostic à éliminer est l'*Organic Dust Toxic Syndrome* (ODST)

en milieu agricole, ou ses équivalents dans d'autres milieux professionnels. [16] Ce syndrome se manifeste par des symptômes respiratoires aigus fébriles qui surviennent quelques heures après l'inhalation massive et inhabituelle de particules organiques. Il ne requiert pas d'exposition chronique et, à la différence des PHS, peut survenir à la première exposition. De plus, il existe un phénomène de tolérance selon lequel les symptômes prédominent en début d'exposition (sujets nouvellement exposés et réexposition après une période plus ou moins longue d'éviction), alors qu'ils ont tendance à progressivement s'atténuer par la suite ; cela est un élément déterminant du diagnostic différentiel. Il n'y a pas de signe auscultatoire, radiologique ou fonctionnel respiratoire à l'exception d'une baisse transitoire de la DLCO. Il n'y a habituellement pas de précipitines sériques et d'alvéolite lymphocytaire, mais une alvéolite à polynucléaires neutrophiles. Le diagnostic différentiel avec une PHS paraît par conséquent facile. Cependant, un patient porteur d'un ODS peut avoir des précipitines et une alvéolite lymphocytaire, simples marqueurs d'exposition antigénique. À l'inverse, un patient atteint de PHS, lorsqu'il est examiné à distance de la phase aiguë, ce qui est fréquent chez les fermiers, peut avoir un cliché thoracique normal. L'interrogatoire garde alors toute sa valeur et le test de provocation (en cabine ou « naturel ») son utilité.

■ Évolution. Pronostic

Évolution. Histoire naturelle

La plupart des cohortes de PHS ayant fait l'objet d'un suivi clinique et paraclinique sont constituées de patients atteints de PDF. Dans les suites d'une maladie aiguë ou subaiguë, selon les séries, entre 30 et 65 % des patients restent symptomatiques et environ un tiers garde une insuffisance respiratoire chronique séquellaire. On considérait jusqu'à ces dernières années que cette insuffisance respiratoire était la plupart du temps restrictive. Des études récentes, qui ont l'avantage de comporter des TDM thoraciques, attestent que l'évolution vers une maladie obstructive volontiers emphysémateuse est la plus fréquente. [17]

Il est vraisemblable que les modalités évolutives dépendent du type de PHS considéré. En cas d'exposition aviaire chronique, comme c'est le cas dans les PHS domestiques liées aux pigeons, l'évolution vers une fibrose pulmonaire est commune. Dans le PDF, ou dans les PHS aviaires avec exposition intermittente, l'évolution emphysémateuse est plus fréquente.

Pronostic

Des formes suraiguës rapidement mortelles ont été décrites [18], mais la plupart du temps, l'évolution défavorable est le fait d'une insuffisance respiratoire chronique évoluée. La mortalité de ces formes se situe entre 0 et 10 %. [4] Le pronostic est en partie déterminé par la poursuite ou non de l'exposition et la fréquence éventuelle des récidives : mais cette relation est assez lâche, et le fait de maintenir l'exposition ne s'accompagne pas obligatoirement d'un pronostic défavorable. [19]

Plusieurs auteurs ont cherché à identifier, au moment du diagnostic ou en début d'évolution, des indicateurs cliniques, biologiques ou radiologiques, prédictifs d'une évolution défavorable ; mais, les résultats de ces recherches sont décevants et l'évolution est peu prévisible.

■ Traitement

Éviction antigénique

L'éviction antigénique ne pose problème que dans les PHS professionnelles, en particulier chez les fermiers chefs d'exploitation. Le dogme de l'éviction antigénique absolue est maintenant remis en cause. Plusieurs études sur le PDF ont en effet

été établies que la poursuite des activités professionnelles était possible sans risque respiratoire significatif, sous réserve de réaménagement des conditions de travail et de la mise en place de mesures préventives adaptées lors des tâches les plus immunogènes. [19]

Les sources antigéniques et les circonstances étiologiques étant multiples (Tableaux 1, 2, 3), il est difficile d'envisager toutes les possibilités de prévention. À titre d'exemple, en milieu de production laitière exclusive qui, par définition, siège dans des régions fourragères humides à pluviométrie élevée, il est suggéré que la modernisation des exploitations agricoles, et en particulier le séchage artificiel en grange des fourrages, réduit significativement le risque de PDF. [20] Les méthodes de conservation des fourrages par additifs chimiques, ou de façon plus naturelle par salage, peuvent offrir un certain niveau de protection en réduisant le développement des moisissures.

Chez les exploitants agricoles, l'utilisation de masques de protection respiratoire est une mesure de prévention secondaire qui est proposée aux malades qui poursuivent leurs activités professionnelles. Les heaumes à ventilation assistée sont certainement les protections les plus efficaces ; mais, ils sont onéreux, relativement lourds et encombrants. Les masques à usage unique, qui n'ont pas ces défauts, sont parfois préférés ; il faut respecter leur durée d'utilisation qui est brève et s'assurer que leurs caractéristiques techniques (normes Afnor de filtration notamment) s'accordent avec l'indication.

Traitement médical

La corticothérapie par voie systémique est considérée comme le traitement de référence. Plusieurs études rétrospectives ou prospectives ont suggéré que la corticothérapie débutée à la phase initiale pouvait accélérer le retour à des valeurs fonctionnelles normales, mais sans modifier le pronostic à moyen ou à long terme. Un seul essai thérapeutique randomisé versus placebo, en double aveugle, a été publié chez les PDF, qui semble confirmer ces données. [21] Il ne semble pas non plus que la corticothérapie modifie significativement l'évolution de la maladie dans les PHS aviaires.

Pour la majorité des auteurs, à l'heure actuelle, les corticoïdes par voie générale sont indiqués uniquement dans les formes récentes sévères, hypoxémiantes, à une posologie initiale de 40-60 mg par jour. Cette corticothérapie n'est pas une alternative à l'éviction antigénique qui est impérative au cours des premiers mois suivant le diagnostic, jusqu'à normalisation de l'imagerie et de la fonction respiratoire (à l'exception de la DLCO).

Aspects médico-légaux [22]

Les PHS sont des maladies professionnelles qui apparaissent dans les tableaux :

- 47 du régime général : « affections professionnelles provoquées par les bois » ;
- 66 bis du régime général : « pneumopathies d'hypersensibilité » ;
- 45 du régime agricole : « affections respiratoires professionnelles de mécanisme allergique ».

Depuis 1996 pour le tableau 45 et 2003 pour le tableau 66 bis, la présence de précipitines n'est plus obligatoire pour la reconnaissance en maladie professionnelle dès lors qu'il existe une alvéolite lymphocytaire au LBA ; de plus, l'existence d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive peut être reconnue au titre des complications (tableau 45).

Le caractère limitatif du tableau 66 bis du régime général est discutable, dans la mesure où la liste des travaux et des antigènes s'allonge régulièrement ; de plus, cette liste n'est pas actualisée et il manque, entre autres, de nombreuses substances chimiques, telles que par exemple les isocyanates.

Des propositions ont été récemment publiées, afin d'harmoniser le libellé de la désignation de la maladie dans ces trois

tableaux, de le rendre conforme aux données scientifiques, et d'actualiser périodiquement la liste limitative des travaux du tableau 66, ou éventuellement de la rendre indicative. ^[23]

■ Références

- [1] Dalphin JC. Alvéolites allergiques extrinsèques. *Encycl Méd Chir* 2003 (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-039-E-30, 16p.
- [2] Bourke S, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001;**18**: 815-925.
- [3] Dalphin JC, Debievre D, Pernet D, Maheu MF, Polio JC, Toson B. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br J Ind Med* 1993;**50**:941-4.
- [4] American Thoracic Society. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:S1-S76.
- [5] Camarena A, Juarez A, Mejia M, Estrada A, Carrillo G, Falfan R. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1528-33.
- [6] Molina C. Alvéolites allergiques. In: Molina C, editor. *Immuno-pathologie broncho-pulmonaire*. Paris: Masson; 1984. p. 55-143.
- [7] Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Recovery of pulmonary function in farmer's lung. A five-year follow up study. *Am Rev Respir Dis* 1993;**147**:793-6.
- [8] Cormier Y, Lacasse Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: the role of serum precipitins, lung biopsy, and high-resolution computed tomography. *Clin Pulm Med* 1996;**3**:72-7.
- [9] Moysan PH, Attali P, Valeyre D, Sadoun D, Brauner M. Les pneumopathies d'hypersensibilité: aspects tomodensitométriques. *J Radiol* 1995;**76**:435-40.
- [10] Cormier Y, Belanger J, Leblanc P, Laviolette M. Bronchoalveolar lavage in farmer's lung disease: diagnostic and physiologic significance. *Br J Ind Med* 1986;**43**:401-5.
- [11] Salvaggio JE. Extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis): past, present and future. *Clin Exp Allergy* 1997;**27**(suppl1):18-25.
- [12] Drent M, Grutters JC, Mulder PG, Van Velzen Blad H, Wouters EM, Van Den Bosch JM. Is the different T helper cell activity in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis also reflected by the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997;**14**:31-8.
- [13] Reboux G, Piarroux R, Mauny F, Madroszyk A, Millon L, Bardonnnet K. Role of molds in farmer's lung disease in Eastern France. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1534-9.
- [14] Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, Krall JM. Positive alveolar responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax* 1980;**35**:415-27.
- [15] Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, Carillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:862-9.
- [16] Von Essen S, Robbins RA, Thompson AB, Rennard SI. Organic Dust Toxic Syndrome: an acute febrile reaction to organic dust exposure distinct from hypersensitivity pneumonitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;**28**:389-420.
- [17] Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytönen H, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Partanen K, Terho EO. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:662-5.
- [18] Barrowcliff DF, Arblaster PG. Farmer's lung: a study of early acute fatal case. *Thorax* 1968;**23**:490.
- [19] Bouchard S, Morin F, Bedard E, Gauthier J, Paradis J, Cormier Y. Farmer's lung and variables related to the decision to quit farming. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:997-1002.
- [20] Mauny F, Polio JC, Monnet E, Pernet D, Laplante JJ, Depierre A. Longitudinal study of respiratory health in dairy farmers: influence of artificial barn fodder drying. *Eur Respir J* 1997;**10**:2522-8.
- [21] Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:3-5.
- [22] Les maladies professionnelles. *Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole*. Paris: édition INRS; 2003 350p.
- [23] Dalphin JC, Dewitte JD. Reconnaissance et réparation des pneumopathies d'hypersensibilité professionnelles. *Rev Mal Respir* 2000;**17**:1036-42.

J.-C. Dalphin, Professeur (jean-charles.dalpin@ufc-chu.univ-fcomte.fr).

Service de pneumologie, pôle Cœur-Poumon, CHU Jean Minjot, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



PNEUMOPATHIES HYPERÉOSINOPHILIQUES

V COTTIN

Les pneumopathies hyperéosinophiliques sont définies par l'association d'opacités pulmonaires radiologiques et d'une hyperéosinophilie, qu'il s'agisse d'une hyperéosinophilie périphérique (> 1 G/L), alvéolaire (> 5 % des cellules du lavage bronchoalvéolaire), ou d'une infiltration éosinophilique histologique. Les principales causes à rechercher comprennent les causes médicamenteuses, infectieuses (parasitaires ou bactériennes), et les mycoses bronchopulmonaires allergiques. Plusieurs entités idiopathiques sont individualisées : la pneumonie éosinophilique chronique idiopathique est caractérisée par l'apparition progressive en quelques semaines de symptômes respiratoires et généraux et d'opacités alvéolaires à prédominance périphérique ; la pneumonie éosinophilique aiguë idiopathique réalise une pneumopathie aiguë avec fréquemment détresse respiratoire aiguë, dont le diagnostic est obtenu par le lavage bronchoalvéolaire ; le syndrome de Churg et Strauss associe un asthme, une hyperéosinophilie, et une vascularite avec manifestations systémiques ; le syndrome hyperéosinophilique chronique idiopathique est défini par une hyperéosinophilie périphérique supérieure à 1,5 G/L pendant plus de 6 mois en l'absence d'une autre cause, et peut s'accompagner d'une atteinte pulmonaire. Le diagnostic des pneumopathies hyperéosinophiliques nécessite rarement le recours à la biopsie pulmonaire. Le traitement repose dans la majorité des cas sur les corticoïdes.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : éosinophile, pneumopathie, syndrome de Churg et Strauss, aspergillose.

INTRODUCTION

Les pneumopathies hyperéosinophiliques appartiennent au vaste groupe des pneumopathies interstitielles diffuses. Leur individualisation repose sur le rôle central du polynucléaire éosinophile dans la physiopathologie de ces affections, et se justifie par de nombreuses particularités cliniques, dont la réponse presque constante au traitement corticoïde. Les pneumopathies hyperéosinophiliques regroupent diverses maladies, dont certaines sont de cause connue (causes médicamenteuses, parasitaires, infectieuses, immunoallergiques vis-à-vis d'un agent fongique), et d'autres correspondent à des entités idiopathiques.

DÉFINITION. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES. CLASSIFICATION

● Définition

Les pneumopathies hyperéosinophiliques comportent une infiltration du parenchyme pulmonaire par des cellules inflammatoires, dont une proportion significative correspond à des polynucléaires éosinophiles.

● Critères diagnostiques

Même si la définition des pneumopathies hyperéosinophiliques est histologique, leur diagnostic requiert rarement la réalisation d'une biopsie pulmonaire. Ainsi, le diagnostic est habituellement porté en présence de l'association d'opacités pulmonaires radiologiques et d'une hyperéosinophilie, qu'il s'agisse d'une hyperéosinophilie périphérique (supérieure à 1 G/L, normalement inférieure à 0,5 G/L), alvéolaire (supérieure à 5 % des cellules du lavage bronchoalvéolaire (LBA), normalement inférieure à 1 %), ou d'une infiltration éosinophilique histologique. L'hyperéosinophilie est parfois absente du sang périphérique, notamment au cours de la pneumopathie éosinophilique aiguë ; elle est alors détectée uniquement par le LBA.

Il faut noter qu'une augmentation modérée de la numération des éosinophiles périphériques (entre 0,5 et 1 G/L) ou du LBA (entre 2 et 5 %) est peu spécifique, et peut se rencontrer au cours d'affections bronchiques et pulmonaires variées, telles que la fibrose pulmonaire idiopathique, les atteintes pulmonaires associées aux connectivites, les alvéolites allergiques extrinsèques, la sarcoïdose, la pneumopathie radique, les pneumoconioses, l'asthme, les infections bronchopulmonaires, etc. Aussi le diagnostic de pneumopathie hyperéosinophilique ne doit-il être porté qu'en présence de manifestations cliniques et radiologiques caractéristiques et d'une hyperéosinophilie importante. À l'inverse, une hyperéosinophilie

alvéolaire supérieure à 40 % se rencontre principalement au cours de la pneumonie éosinophilique chronique idiopathique.

● Classification

La classification la plus utilisée distingue les pneumopathies hyperéosinophiliques selon qu'une cause est identifiée ou non (tableau I).

Il faut rechercher principalement une cause médicamenteuse, infectieuse (parasitaire ou bactérienne), et une mycose bronchopulmonaire allergique. L'identification d'une cause est particulièrement importante, puisqu'elle se traduit presque toujours par une conséquence pratique, telle que l'arrêt du médicament responsable par exemple. Les autres affections pulmonaires pouvant comporter une hyperéosinophilie (tableau II) doivent être connues à titre de diagnostic différentiel.

Indépendamment de la cause de la maladie, on distingue plusieurs modes de présentation radioclinique, dont la pneumonie éosinophilique aiguë, la pneumonie éosinophilique chronique, et le syndrome de Löffler. Le syndrome de Löffler est défini par des infiltrats pulmonaires transitoires, souvent migrateurs, accompagnés par une hyperéosinophilie sanguine, et une symptomatologie respiratoire non spécifique souvent modérée (toux, dyspnée). Ce syndrome est habituellement lié à une cause parasitaire (notamment l'ascaridiose), ou plus rarement médicamenteuse.

Tableau I. – Classification des pneumopathies hyperéosinophiliques.

Pneumopathies hyperéosinophiliques d'étiologie indéterminée
- Pneumonie hyperéosinophilique chronique idiopathique
- Pneumonie hyperéosinophilique idiopathique aiguë
- Syndrome de Churg et Strauss
- Syndrome hyperéosinophilique idiopathique chronique
Pneumopathies hyperéosinophiliques d'étiologie déterminée
- Pneumopathies hyperéosinophiliques d'origine parasitaire
- Mycoses bronchopulmonaires allergiques
- Pneumopathies hyperéosinophiliques médicamenteuses
- Pneumopathies hyperéosinophiliques infectieuses non parasitaires : Coccidioides immitis, Pneumocystis carinii, Mycobacterium tuberculosis, Brucella
- Pneumopathies hyperéosinophiliques de causes toxiques : syndrome des huiles toxiques (Espagne, 1981), syndrome myalgie-éosinophilie (L-tryptophane, États-Unis, 1989-90)

Tableau II. – Autres affections avec atteinte pulmonaire et hyperéosinophilie.

- Pneumopathie organisée cryptogénique (pneumopathie organisée avec bronchiolite oblitérante)
- Asthme hyperéosinophilique
- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Granulomatose à cellules de Langerhans (histiocytose X)
- Maladies néoplasiques : carcinome avec éosinophilie paranéoplasique, maladie de Hodgkin, lymphome malin non hodgkinien à cellules T, leucémie éosinophilique
- Maladies systémiques : polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, granulomatose de Wegener
- Rejet de greffe

Tableau III. – Comparaison des pneumopathies éosinophiliques chronique et aiguë.

	Pneumopathie éosinophilique aiguë	Pneumopathie éosinophilique chronique
Début	Aigu (< 7 jours)	Progressif ou subaigu (> 7 jours)
Symptômes	Insuffisance respiratoire aiguë	Toux, dyspnée, myalgies, fièvre, perte pondérale
Radiographie	Opacités alvéolaires ou infiltrantes	Opacités alvéolaires à prédominance périphérique
Éosinophilie périphérique	Inconstante	Habituelle
Lavage bronchoalvéolaire	Éosinophilie constante > 25 %	Éosinophilie constante > 10 %
Réponse au traitement	Rapide et complète	Rapide
Durée du traitement	< 2 mois	> 6 mois
Rechutes	Non	Fréquentes

PNEUMOPATHIES ÉOSINOPHILIQUES D'ÉTIOLOGIE INDÉTERMINÉE

Les pneumopathies éosinophiliques idiopathiques peuvent se présenter sur un mode aigu ou chronique ; elles peuvent également s'intégrer dans le cadre d'un syndrome systémique tel que le syndrome de Churg et Strauss ou le syndrome hyperéosinophilique chronique idiopathique. La pneumonie éosinophilique chronique idiopathique est marquée par l'apparition progressive en quelques semaines de symptômes respiratoires et généraux, tandis que la pneumonie éosinophilique aiguë réalise une pneumonie aiguë, avec fréquemment une détresse respiratoire nécessitant une assistance respiratoire (tableau III).

● Pneumopathie éosinophilique chronique idiopathique

Épidémiologie

La pneumonie éosinophilique chronique idiopathique ou maladie de Carrington est la plus fréquente des pneumopathies éosinophiliques en France métropolitaine. Un asthme coexiste dans la moitié des cas environ, et précède parfois de plusieurs années le début de la maladie. Une atopie est également présente chez plus de la moitié des patients. On note une prédominance féminine avec un sex-ratio de 2, et un pic de fréquence au cours de la cinquième décennie.

Aspects cliniques

La symptomatologie respiratoire n'est pas spécifique, associant une toux et une dyspnée modérée, plus rarement une expectoration ou des sueurs nocturnes. Il existe très fréquemment une atteinte de l'état général, avec une fièvre et un amaigrissement récent (75 % des patients). L'examen retrouve parfois des sibilances ou des râles crépitants. En dehors de symptômes oto-rhino-laryngologiques (ORL) fréquents (rhinite chronique, sinusite), les manifestations extraréspiratoires sont rares, et doivent plutôt faire évoquer un éventuel syndrome de Churg et Strauss ou sa forme fruste.

Explorations paracliniques

Classiquement, la radiographie thoracique montre des opacités alvéolaires denses bilatérales à prédominance périphérique réalisant un aspect en négatif de l'œdème pulmonaire. Cette distribution caractéristique n'est cependant présente que chez une minorité de patients, et n'est pas spécifique, puisqu'elle peut se rencontrer aussi au cours de la pneumopathie organisée cryptogénique ou des pneumopathies médicamenteuses. Le caractère migrateur des anomalies est inconstant (25 %), évocateur, mais non totalement spécifique car également observé au cours de la pneumopathie organisée cryptogénique. Le scanner thoracique montre des opacités alvéolaires prédominant aux lobes supérieurs et en périphérie,

souvent associées à des opacités en verre dépoli. Des adénopathies médiastinales ou un épanchement pleural sont parfois présents.

L'éosinophilie périphérique, parfois extrêmement élevée, peut manquer, mais une éosinophilie supérieure à 10 % est constante dans le LBA. L'éosinophilie est souvent supérieure à 25 % chez les patients non traités. Des mastocytes sont parfois également présents. La pneumonie éosinophilique chronique est la principale cause d'éosinophilie alvéolaire supérieure à 40 %. L'existence d'une forte hyperéosinophilie alvéolaire confirme le diagnostic de pneumopathie hyperéosinophilique et permet d'éviter le recours à la biopsie pulmonaire, qui montrerait l'accumulation de polynucléaires éosinophiles et de lymphocytes dans les alvéoles et les parois interalvéolaires.

Un syndrome inflammatoire biologique et une élévation modérée des immunoglobulines (Ig)E sériques sont habituels. La recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est négative. L'exploration fonctionnelle respiratoire peut montrer un trouble ventilatoire restrictif (un tiers des cas) ou obstructif (un tiers des cas), une altération de la diffusion alvéolocapillaire, et une hypoxémie modérée.

Traitement et évolution

La corticothérapie générale à la dose de 0,75 mg/kg/j de prednisone améliore les symptômes cliniques en 48 heures, et normalise l'aspect radiologique en 2 à 4 semaines. Les rechutes sont extrêmement fréquentes lors de la diminution du traitement corticoïde (< 15 mg/j) ou à son arrêt, mais restent corticosensibles. La fréquence des rechutes conduit à un traitement prolongé à dose très lentement dégressive. La durée totale du traitement est habituellement supérieure à 6 mois. Il peut persister à long terme un asthme sévère, voire un trouble ventilatoire obstructif non réversible chez une minorité de patients.

● Pneumopathie éosinophilique idiopathique aiguë

Aspects cliniques

D'identification récente, la pneumonie éosinophilique aiguë est une affection du sujet jeune, qui se distingue de la maladie de Carrington par sa rapidité d'installation et sa gravité, une détresse respiratoire avec hypoxémie sévère imposant fréquemment le recours à la ventilation assistée (tableau III). Des râles crépitants sont présents à l'auscultation.

Les causes médicamenteuses et toxiques doivent être recherchées attentivement ; en effet, un syndrome similaire a notamment été décrit dans les jours suivant une prise d'antibiotiques (ampicilline, minocycline, nitrofurantoïne) ou une inhalation de cocaïne.

Imagerie

La radiographie et le scanner thoracique montrent constamment des opacités bilatérales, associées dans plus de la moitié des cas à un épanchement pleural bilatéral. Il s'agit initialement d'opacités infiltrantes, souvent accompagnées de stries de Kerley ; des opacités alvéolaires apparaissent secondairement.

Diagnostic

Le LBA est un élément essentiel du diagnostic, car l'éosinophilie périphérique est souvent absente, en particulier au début ; l'éosinophilie alvéolaire est constante et fréquemment supérieure à 25 %. De plus, le LBA permet la recherche d'agents infectieux, le

Tableau IV. – Manifestations cliniques du syndrome de Churg et Strauss.

Respiratoires : asthme (100 %), infiltrats pulmonaires, épanchement pleural
ORL (75 %) : rhinite allergique, sinusite allergique, polypose nasale
Cardiaques (50 %) : myocardite, coronarite, péricardite, insuffisance mitrale ; rarement endomyocardite, fibrose péricardique
Neurologiques (60 %) : multinévrite, polynévrite ; rarement radiculonévrite, atteinte des nerfs crâniens ou du système nerveux central
Cutanées (60 %) : purpura vasculaire des membres inférieurs, nodules sous-cutanés ; rarement livedo reticularis, nécrose, macules, papules, bulles, urticaire
Gastro-intestinales : vascularite mésentérique éosinophilique (ischémie, perforation, fistule, hémorragie, occlusion) ; rarement pancréatite, cholécystite alithiasique
Rénales (25 %) : hématurie, protéinurie, hypertension artérielle ; parfois glomérulonéphrite focale avec croissants extracapillaires
Autres : arthrite, arthralgies, myalgies, névrite optique, anémie hémolytique, sténose urétérale, lésions prostatiques, etc

principal diagnostic différentiel dans ce contexte de pneumopathie interstitielle aiguë étant représenté par la pneumopathie aiguë infectieuse.

Des critères ont été proposés pour le diagnostic de la pneumopathie éosinophilique aiguë :

- installation aiguë (apparition des symptômes depuis 7 jours ou moins) ;
- fièvre ;
- infiltrats bilatéraux ;
- hypoxémie sévère ($\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$ et $\text{SaO}_2 < 90 \%$ en air, ou gradient alvéoloartériel $> 40 \text{ mmHg}$) ;
- éosinophilie alvéolaire ($\geq 25 \%$ du LBA) ou prédominance d'éosinophiles à la biopsie pulmonaire ;
- absence d'antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse, d'infection, ou d'une autre cause connue de syndrome éosinophilique pulmonaire aigu.

Traitement et évolution

Une assistance ventilatoire est souvent nécessaire, par ventilation non invasive ou ventilation mécanique. Des rémissions spontanées ont été observées. La réponse aux corticoïdes injectables est rapide et complète. L'arrêt du traitement après 2 à 4 semaines n'est jamais suivi de récurrence.

● Syndrome de Churg et Strauss

Le syndrome de Churg et Strauss est défini par la présence d'une inflammation granulomateuse éosinophilique du tractus respiratoire, d'une vascularite nécrosante des petites et moyennes artères, d'un asthme, et d'une hyperéosinophilie.

Présentation clinique et radiologique

Le syndrome de Churg et Strauss est une maladie rare, qui affecte surtout l'homme au cours de la cinquième décennie. Il débute typiquement par une atteinte ORL (rhinite allergique, polypose nasale, sinusite chronique), suivie par un asthme, constant et souvent sévère. La seconde phase survient habituellement après plusieurs années, et est marquée par l'apparition d'une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire, notamment pulmonaire. La troisième phase voit s'installer une vascularite systémique, en moyenne 3 ans après l'apparition de l'asthme. Tous les organes peuvent être atteints par la vascularite (tableau IV), mais il faut noter la fréquence des atteintes neurologiques périphériques, gastro-intestinales, et cutanées. L'atteinte cardiaque est souvent sévère et parfois silencieuse ; elle doit faire l'objet d'une vigilance particulière.

De nombreux cas sont décrits, sans vascularite prouvée histologiquement, ou au cours desquels les manifestations systémiques sont limitées à un organe. Ces cas, regroupés sous le terme de « formes frustes »

du syndrome de Churg et Strauss, paraissent plus fréquents chez des patients traités par corticoïdes pour un asthme.

Il a été décrit des cas de syndrome de Churg et Strauss ou de forme fruste chez des patients traités par inhibiteurs des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes (montelukast, pranlukast, zafirlukast) pour un asthme. Des études sont en cours pour tenter de déterminer s'il existe une relation causale entre cette prise médicamenteuse et la survenue de la maladie, ou si la vascularite est démasquée par la diminution du traitement corticoïde (elle-même autorisée par un meilleur contrôle de l'asthme à l'introduction du traitement par un antileucotriène).

Imagerie

Des infiltrats pulmonaires sont présents dans deux tiers des cas ; il s'agit d'opacités bilatérales, disséminées, non systématisées, et parfois labiles. Le scanner thoracique montre des opacités en verre dépoli, des opacités alvéolaires non systématisées, et parfois des irrégularités des artères pulmonaires ou des opacités nodulaires non cavitaires. Un épanchement pleural de faible abondance est présent chez 30 % des patients.

Anomalies biologiques

L'hyperéosinophilie périphérique est un critère essentiel du syndrome de Churg et Strauss. Habituellement supérieure à 1,5 G/L, elle s'associe à une éosinophilie du LBA (en moyenne 30 %). L'éosinophilie régresse en quelques jours après le début du traitement corticoïde. Une élévation des IgE totales et un syndrome inflammatoire sont habituels.

Des anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) de type périmucléaire (principalement de spécificité antimyéloperoxydase) sont présents chez plus de la moitié des patients. La présence d'ANCA n'est pas spécifique du syndrome de Churg et Strauss, puisqu'on en observe également fréquemment au cours de la granulomatose de Wegener (ANCA cytoplasmiques de spécificité antiprotéinase 3) et de la polyangéite microscopique (ANCA de type périmucléaire ou cytoplasmique).

Diagnostic

Le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss repose sur la présence d'une association de symptômes cliniques et d'anomalies biologiques et histologiques. Les critères diagnostiques les plus utilisés sont ceux proposés par Lanham :

- asthme ;
- hyperéosinophilie périphérique supérieure à 1,5 G/L ;
- vascularite systémique touchant au minimum deux organes extrapulmonaires.

Ces critères relativement anciens ont été définis avant la description des ANCA. Actuellement, la présence d'ANCA (en immunofluorescence et *enzyme-linked immunosorbent assay* [Elisa]) devrait probablement être considérée comme un critère majeur de diagnostic, et pourrait dispenser de réaliser une biopsie dans les cas cliniquement typiques.

La mise en évidence de la vascularite granulomateuse éosinophilique nécessite de recourir à des prélèvements histologiques. La biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale est rarement indiquée ; les biopsies extrathoraciques (nerf, muscle, peau) sont souvent utiles.

Traitement

Il repose sur la corticothérapie orale, débutée à 1 mg/kg/j de prednisone. Après obtention d'une réponse complète, ce traitement est diminué très progressivement sur plusieurs mois, sous étroite surveillance des symptômes cliniques et de la numération des éosinophiles sanguins. Des immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide) sont associés à la corticothérapie dans les formes sévères répondant mal à la corticothérapie, ou dans les formes avec atteinte systémique initiale de mauvais pronostic (néphropathie, atteinte gastro-intestinale, atteinte du système nerveux central). L'interféron alpha s'est révélé utile dans quelques cas isolés. La durée totale du traitement dépasse rarement un an.

● Syndrome hyperéosinophilique chronique idiopathique

Ce syndrome très rare est défini par la présence d'une hyperéosinophilie périphérique supérieure à 1,5 G/L pendant plus de 6 mois, par l'absence de cause allergique, parasitaire ou d'autre cause connue d'éosinophilie, et par la présence d'atteintes viscérales secondaires à l'éosinophilie.

Il débute par une atteinte de l'état général, un prurit, et une fièvre. La moitié des patients présente au cours de l'évolution une atteinte pulmonaire, avec toux à prédominance nocturne, syndrome infiltrant diffus radiologique, parfois pleurésie, et rarement des manifestations asthmatiques. Le scanner thoracique montre des opacités nodulaires à prédominance périphérique, parfois accompagnées d'un halo de verre dépoli. Lorsqu'ils sont disponibles, les prélèvements histologiques montrent un infiltrat par les polynucléaires éosinophiles, sans vascularite ni granulomatose.

Le pronostic de la maladie est lié à l'atteinte cardiovasculaire (50 % des patients) secondaire à l'hyperéosinophilie chronique, qui consiste en une fibrose endomyocardique, une cardiomyopathie restrictive, une valvulopathie auriculoventriculaire, et des complications thromboemboliques artérielles et veineuses.

Le traitement repose sur la corticothérapie, les anticoagulants oraux, parfois l'hydroxyurée et l'interféron alpha.

PNEUMOPATHIES ÉOSINOPHIQUES D'ÉTIOLOGIE DÉTERMINÉE

● Pneumopathies hyperéosinophiliques d'origine parasitaire

Les infections parasitaires représentent la première cause de pneumopathie hyperéosinophilique dans le monde. Ni les symptômes cliniques ni les opacités pulmonaires radiologiques ne sont spécifiques d'une

Tableau V. – Parasitoses à évoquer devant une pneumopathie hyperéosinophilique.		
Parasitose	Examens biologiques	
	Examen des selles	Sérologie
Chez un patient ayant toujours vécu en France		
- Toxocarose	-	+++
- Ascaridiose	+++ (1)	±
- Distomatose	±	+++
- Taeniasse	+ (2)	±
- Trichinose	-	+++ (3)
- Oxyurose	+ (4)	-
- Échinococcose alvéolaire	-	+++
Chez un patient ayant séjourné en zone tropicale		
- Anguillulose	+++	±
- Filariose lymphatique (éosinophilie pulmonaire tropicale)	-	+++ (5)
- Ankylostomose	+++	+
- Bilharziose à Streptococcus haematobium/mansoni	-/+++ (6)	++/++

(1) La recherche n'est positive dans les selles que 3 mois après les manifestations pulmonaires ; les larves peuvent être recherchées dans les expectorations ou le liquide gastrique (2) ainsi que l'examen des anneaux ; (3) ainsi que dosage des CPK (créatine phosphokinases), biopsie musculaire ; (4) ainsi que le « scotch test » ; (5) ainsi que la recherche des microfilaires ; (6) ainsi que la recherche de parasites dans les urines (Streptococcus haematobium) et la biopsie rectale (Streptococcus haematobium, Streptococcus mansoni). Les parasitoses peu associées à une hyperéosinophilie (hydatidose, anisakiasse, cysticercose, distomatose exotiques) ne sont pas représentées.

parasitose. Aussi, l'enquête étiologique doit-elle être orientée par la répartition géographique des parasitoses et les expositions potentielles du patient (tableau V) ; les parasites en cause sont le plus souvent des helminthes. D'une façon générale, le sérodiagnostic parasitaire est très utile à la phase précoce de l'invasion tissulaire (c'est-à-dire à la phase de forte éosinophilie), ou en cas d'impasse parasitaire (toxocarose par exemple), tandis que les examens répétés des selles ne permettent la mise en évidence d'œufs ou de larves que rétrospectivement, lors de la phase d'état de la parasitose, c'est-à-dire souvent plusieurs semaines plus tard.

Parasitoses autochtones

L'ascaridiose est la principale parasitose responsable de pneumopathie hyperéosinophilique dans les pays occidentaux. Les symptômes pulmonaires sont secondaires à la migration pulmonaire des larves, et réalisent le typique syndrome de Löffler, avec toux, sibilances, infiltrat pulmonaire transitoire, et éosinophilie périphérique. Le diagnostic peut être obtenu par la mise en évidence de larves dans les expectorations ou les sécrétions gastriques, ou du parasite adulte ou de ses œufs dans les selles 3 mois après le début des manifestations pulmonaires. Le traitement repose sur le mébendazole.

Un syndrome de Löffler s'observe également parfois au cours de la taeniasse (ou plus rarement de la trichocéphalose), de la distomatose, de la trichinose, de l'oxyurose, ou de l'échinococcose alvéolaire.

Fréquente chez l'enfant, la toxocarose peut se traduire par des symptômes pulmonaires non spécifiques. S'agissant d'une impasse parasitaire chez l'homme, l'examen parasitologique des selles est négatif, et le diagnostic fait appel à la sérologie.

Parasitoses tropicales

Le terme d'éosinophilie pulmonaire tropicale concerne le syndrome secondaire à l'infestation par les filaires Wuchereria bancrofti et Brugia malayi. Endémique en Inde, cette parasitose se traduit par une atteinte marquée de l'état général, une toux paroxystique nocturne, une dyspnée avec sibilances, des infiltrats pulmonaires bilatéraux des bases, une éosinophilie périphérique habituellement supérieure à 4 G/L, une éosinophilie alvéolaire marquée, et une élévation majeure des IgE. L'éléphantiasis secondaire à l'obstruction lymphatique chronique est rare et non

nécessaire au diagnostic. Celui-ci repose sur des arguments cliniques, la positivité de la sérologie, la recherche des microfilaires, et la réponse au traitement par la diéthylcarbamazine.

L'anguillulose (strongyloïdose) s'observe surtout à l'occasion d'une immunodépression (traitement corticoïde ou immunosuppresseur notamment) chez des patients ayant séjourné en zone tropicale parfois plusieurs décennies auparavant. Le diagnostic est parfois évoqué en présence d'un syndrome de larva currens cutané.

● Mycoses bronchopulmonaires allergiques

Pathogénie

Les mycoses bronchopulmonaires allergiques sont des affections liées à une réaction immunitaire (médiée par les lymphocytes Th2 et les IgE) vis-à-vis d'agents fongiques inhalés colonisant le mucus et les voies aériennes des asthmatiques. La réponse immunitaire chronique induite par les agents fongiques est responsable de lésions des voies aériennes et d'une pneumopathie éosinophilique. Il s'agit d'une cause fréquente d'éosinophilie pulmonaire dans les pays occidentaux. Une aspergillose bronchopulmonaire allergique est également présente chez 10 % des patients mucoviscidiques.

Agents fongiques responsables

Divers agents fongiques peuvent être responsables (Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Curvularia lunata, Drechslera hawaiiensis, Helminthosporium sp., Stemphylium lanuginosum), avec une prévalence déterminée par la géographie et le climat. Aspergillus fumigatus est le plus souvent en cause en Europe ; par ailleurs, le diagnostic des mycoses bronchopulmonaires allergiques non liées à Aspergillus est limité par la faible disponibilité des outils de diagnostic biologique.

Manifestations cliniques

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique se développe chez l'adulte jeune, présentant un asthme atopique préexistant. À la phase d'état, elle associe un asthme, une hyperéosinophilie, et des bronchectasies. Cinq phases ont été décrites :

- phase d'installation avec asthme ;
- infiltrats radiologiques et éosinophilie ;

- phase de rémission parfois prolongée ;
- poussées d'exacerbation conduisant à l'installation d'un asthme corticodépendant ;
- fibrose pulmonaire mutilante.

Imagerie

Lors des phases d'exacerbation aiguë, la radiographie et le scanner thoraciques peuvent montrer des opacités alvéolaires bilatérales, non systématisées, périhilaires ; ces opacités uniques ou multiples sont fugaces, parfois migratrices. Plus rarement, il s'agit d'impactions mucoïdes ou d'atélectasies segmentaires ou lobaires.

À la phase chronique, le scanner thoracique montre des bronchectasies proximales (en bague à chaton ou en rail), un épaississement des parois bronchiques, et une fibrose dense prédominant aux sommets. Les voies aériennes remplies de mucus réalisent des images branchées en doigts de gant.

Diagnostic

Les critères diagnostiques de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique comprennent :

- un asthme ;
- une éosinophilie périphérique ;
- la positivité des réactions cutanées immédiates vis-à-vis des antigènes d'Aspergillus ;
- des anticorps précipitants sériques contre les antigènes d'Aspergillus ;
- un taux élevé d'IgE totales sériques ;
- des infiltrats radiologiques pulmonaires.

L'éosinophilie périphérique est surtout présente en phase aiguë. L'expectoration de moules mycéliens, un taux élevé d'IgE spécifiques contre les antigènes d'Aspergillus, une altération de la diffusion alvéolocapillaire, des bronchectasies proximales, sont également contributifs pour le diagnostic.

Traitement

Le traitement repose sur la corticothérapie, éventuellement associée à un traitement antifongique oral par l'itraconazole. Le taux des IgE totales serait corrélé à l'évolutivité de la maladie.

● Granulomatose bronchocentrique de Liebow

Cette affection rare est caractérisée par un processus inflammatoire granulomateux éosinophilique et histiocyttaire, nécrosant, centré sur les bronchioles. Les patients, souvent asthmatiques, présentent une toux, de la fièvre, une éosinophilie périphérique modérée, et des opacités radiologiques unilatérales des sommets pulmonaires. Seule l'histologie permet de différencier cette affection des mycoses bronchopulmonaires allergiques, dont elle partage le traitement et probablement l'étiologie.

● Pneumopathies hyperéosinophiliques iatrogéniques médicamenteuses

Les réactions pulmonaires médicamenteuses se traduisent habituellement par des manifestations non spécifiques comprenant un état fébrile, une dyspnée, une toux sèche, des râles crépitants, une éosinophilie périphérique ou tissulaire, et des infiltrats pulmonaires.

Les agents en cause sont très nombreux (tableau VI), ce qui justifie le recours à des bases de données informatisées (telles que : http : //www.pneumotox.com). Il s'agit souvent d'antibiotiques (aminopénicillines, minocycline, éthambutol), d'analgiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse doit être systématiquement évoqué en présence d'une

Tableau VI. – Médicaments le plus souvent responsables de pneumopathie hyperéosinophilique [8].

- Acide acétylsalicylique
- Acide para (4)-aminosalicylique
- Acide tolfénamique
- Captopril
- Cotrimoxazole
- Diclofénac
- Éthambutol
- Fenbufène
- Fénoprofène
- Ibuprofène
- L-tryptophane
- Minocycline
- Naproxène
- Pénicillines
- Phénylbutazone
- Piroxicam
- Pyriméthamine
- rhGM-CSF
- Sulindac
- Sulfamides

éruption cutanée, d’une atteinte rénale concomitante, de l’utilisation d’un médicament déjà incriminé ou récemment commercialisé, ou lorsque la chronologie

des manifestations est compatible (apparition des symptômes après l’introduction d’un traitement). Le meilleur argument diagnostique est la régression des symptômes après l’arrêt du médicament suspecté. Les corticostéroïdes sont parfois utiles.

● **Pneumopathies hyperéosinophiliques d’origine toxique**

Le syndrome des huiles toxiques a été observé en Espagne au début des années 1980, à la suite de la consommation d’une huile de colza initialement destinée à un usage industriel, et contaminée par de l’aniline. Les manifestations associaient de la fièvre, une atteinte neuromusculaire, une éosinophilie, et des opacités pulmonaires.

Le syndrome myalgie-éosinophilie est une pathologie systémique décrite aux États-Unis en 1989, et induite par un contaminant bactérien présent dans certaines préparations de L-tryptophane (préparations alors en vente libre, utilisées pour lutter contre l’insomnie). Des signes musculaires et une éosinophilie périphérique étaient constamment observés, évoluant chez une proportion de patients vers des lésions sclérodermiques, une myopathie et une neuropathie progressives. L’atteinte respiratoire concernait environ la moitié des patients, et comportait une pleurésie, une pneumopathie infiltrante diffuse éosinophilique, et plus rarement une hypertension pulmonaire ou une

fatigue musculaire respiratoire. La biopsie pulmonaire montrait une vascularite, avec des éosinophiles et des histiocytes dans la lumière et les cloisons alvéolaires.

CONCLUSION

Les pneumopathies hyperéosinophiliques sont caractérisées par la grande diversité des causes possibles et des syndromes individualisés. La sévérité des manifestations est également très variable, allant du syndrome de Löffler à la détresse respiratoire aiguë dans le cadre d’une pneumopathie éosinophilique aiguë. La symptomatologie clinique et radiologique des pneumopathies hyperéosinophiliques est exceptionnellement spécifique d’une étiologie. Cependant, le recours à l’histologie est rarement indispensable. Un interrogatoire soigneux est la clé du diagnostic, recherchant par exemple les prises médicamenteuses et les séjours à l’étranger. L’examen clinique recherche des manifestations extrathoraciques notamment évocatrices du syndrome de Churg et Strauss. Le traitement repose dans la majorité des cas sur les corticoïdes ; l’absence d’amélioration avec ce traitement doit faire reconsidérer le diagnostic de pneumopathie hyperéosinophilique.

Vincent Cottin : Praticien hospitalier universitaire,
Service de pneumologie (Pr JF Cordier), hôpital Louis-Pradel, université Claude Bernard, 69394 Lyon, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : V Cottin. Pneumopathies hyperéosinophiliques.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0788, 2003, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 1423-1438

[2] Allen JN, Davis WB, Pacht ER. Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 642-647

[3] Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. In : Schwarz MI, King TE Jr eds. *Interstitial lung disease*. Hamilton (Ontario) : BC Decker, 1998 : 559-595

[4] Cottin V, Cordier JF. Polynucléaire éosinophile et maladies hyperéosinophiliques pulmonaires. *Méd Hyg* 1995 ; 53 : 817-824

[5] Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999 ; 54 : 535-551

[6] Cottin V, Cordier JF. Pneumopathies hyperéosinophiliques. In : Huchon G éd. *Pneumologie pour le praticien*. Paris : Masson, 2001 : 284-287

[7] Cottin V, Guillevin L, Cordier JF. Syndrome de Churg et Strauss. Références pratiques actuelles. Groupe d’études et de recherche sur les maladies « orphelines » pulmonaires (GERM“O”P). 2000 : 1-15 Disponible sur Internet : <http://germop.univ-lyon1.fr/> 2000

[8] Dubos C, Brun J, Camus P. Étiologies médicamenteuses des pneumopathies hyperéosinophiliques. Références pratiques actuelles. Groupe d’études et de recherche sur les maladies « orphelines » pulmonaires (GERM“O”P). 2000 : 1-8 Disponible sur Internet: <http://germop.univ-lyon1.fr/> 2000

[9] Erjefält JS, Persson CG. New aspects of degranulation and fates of airway mucosal eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 2074-2085

[10] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999 ; 78 : 26-37

[11] Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. Groupe d’études et de recherche sur les maladies “orphelines” pulmonaires (GERM“O”P). *Medicine* 1998 ; 77 : 299-312

[12] Newman-Taylor A. Pulmonary eosinophilia: the eosinophilic pneumonias. *Eur Respir Mon* 2000 ; 14 : 206-225

[13] Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 1996 ; 75 : 334-342

[14] Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mayo Clin Proc* 2001 ; 76 : 930-938

[15] Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994 ; 83 : 2759-2779

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

D VALEYRE, M BRAUNER

INTRODUCTION

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) forment un groupe de maladies d'évolution chronique caractérisées par une infiltration diffuse de la charpente conjonctive associée le plus souvent à une atteinte alvéolaire. Malgré leur hétérogénéité et leur nombre (plus de 130 affections), les PID partagent de nombreux points communs. Elles donnent des **opacités pulmonaires diffuses**, un **trouble ventilatoire restrictif** et/ou une **baisse du transfert de l'oxyde de carbone**. Leur pathogénie comprend une phase initiale d'afflux de cellules inflammatoires et immunes dans les espaces aériens les plus distaux, suivie d'une phase de fibrose pulmonaire avec désorganisation de la barrière air/sang. Les PID représentent 15 000 cas/an en France.

CLASSIFICATION DES PID

Les PID ont une cause reconnue ou sont idiopathiques.

● PID de cause connue (secondaires)

Les PID de cause connue sont listées dans le *tableau I*. Elles incluent :

- proliférations tumorales : cancers secondaires tels la carcinomatose hématogène et la lymphangite carcinomateuse, cancer bronchioloalvéolaire dans sa forme diffuse, syndromes lymphoprolifératifs ;
- insuffisance cardiaque gauche chronique ;

– infections chroniques : tuberculose, histoplasmoses, viroses.

Hormis ces causes, les trois principaux groupes de PID secondaires sont :

- pneumoconioses : silicose, asbestose, béryllose ;
- pneumopathies d'hypersensibilité par inhalation d'agents organiques : poumon de fermier, d'éleveur d'oiseaux, des climatiseurs ;
- pneumopathies médicamenteuses : cytostatiques surtout bléomycine et méthotrexate, amiodarone, sels d'or, nitrofurantoïne, bêta-lactamines, cyclophosphamide, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), etc.

● PID idiopathiques (primitives)

Les PID idiopathiques sont définies par l'exclusion d'une cause potentielle et un profil clinique, radiologique, biologique, anatomopathologique et évolutif particulier. Les principales PID primitives sont listées dans le *tableau I*.

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic positif de PID repose sur la mise en évidence d'opacités pulmonaires diffuses présentes dans 90 % des cas sur la radiographie pulmonaire. En leur absence, on parle de pneumopathie interstitielle diffuse infraradiographique. Le diagnostic repose alors principalement sur la clinique (par exemple, notion d'une dyspnée non expliquée par une maladie cardiovasculaire, une broncho-pneumopathie chronique obstructive [BPCO] ou une

anémie), les explorations fonctionnelles, la tomodensitométrie (TDM), et dans certains cas le lavage bronchoalvéolaire (LBA).

Un recul suffisant, la latence ou la faible évolutivité de la maladie permettent d'éliminer une pneumopathie diffuse aiguë (œdème pulmonaire cardiogénique, pneumopathies diffuses du sida, autres pneumopathies opportunistes, infections aiguës communautaires, syndrome de Mendelson et autres causes de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte).

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique est d'emblée orienté, dans 75 % des cas ^[1, 2], par :

- l'interrogatoire : données épidémiologiques, recherche d'une cause, signes fonctionnels ;
- l'examen clinique : examen pneumologique et recherche d'une maladie systémique ;
- l'imagerie radiologique : radiographie et TDM thoraciques.

Il est confirmé par d'autres investigations :

- examens biologiques sanguins ;
- LBA ;
- prélèvements histopathologiques perendoscopiques ou d'autre origine.

● Interrogatoire et examen clinique

La clinique apporte trois sortes d'informations :

- découverte d'une cause grâce à l'anamnèse : particularités épidémiologiques, antécédents néoplasiques ou infectieux, expositions professionnelles ou environnementales ou prises médicamenteuses suspectes ;
- mise en évidence d'une maladie systémique devant certaines manifestations extrathoraciques ;
- mise en évidence de signes respiratoires : dyspnée, râles crépitants « velcro » ou hippocratisme digital, qui orientent vers certaines PID.

● Imagerie

L'orientation du diagnostic étiologique dépend de la fréquence relative des maladies en cause. Cette fréquence varie selon l'âge, le sexe et les habitudes tabagiques qui conditionnent ainsi les probabilités a priori en faveur de tel ou tel diagnostic.

Tableau I. – Liste des pneumopathies interstitielles diffuses (PID).

PID secondaires	PID primitives
Proliférations tumorales Infections chroniques Insuffisance cardiaque gauche Pneumoconioses Pneumopathies d'hypersensibilité Pneumopathies médicamenteuses Thésaurismoses pulmonaires	Sarcoïdose Fibrose pulmonaire primitive Connectivites/vascularites Histiocytose X PICE BOOP Lymphangioléiomyomatose LIP Protéinoses alvéolaires

PICE : pneumopathie interstitielle chronique à éosinophiles ; BOOP : bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée ; LIP : pneumopathie interstitielle lymphoïde.

Les PID idiopathiques sont responsables des deux tiers des cas si l'on met à part les PID tumorales, infectieuses ou liées à une insuffisance cardiaque. La sarcoïdose est la plus fréquente avec la fibrose pulmonaire primitive et les pneumopathies des connectivites/vascularites, ces maladies étant responsables de plus de la moitié des cas de PID.

La sarcoïdose et l'histiocytose X sont découvertes en général avant 40 ans, la fibrose pulmonaire primitive et les PID tumorales après 50 ans. La lymphangioléiomyomatose atteint les femmes en période d'activité génitale. La sarcoïdose a une incidence triple chez les Noirs.

Les habitudes tabagiques influent sur l'incidence de certaines PID. L'histiocytose X pulmonaire de l'adulte se voit dans 90 % des cas chez des fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour. Les pneumopathies d'hypersensibilité liées à l'inhalation d'antigènes organiques sont très rares chez les fumeurs.

Radiographie de thorax

Elle apporte rarement à elle seule le diagnostic^[1]. Le bon diagnostic est envisagé seulement une fois sur quatre si l'on exige une relative assurance. La récupération de clichés anciens est très utile pour dater le début de la maladie et apprécier son évolutivité.

Certains signes ou combinaisons de signes sont particulièrement discriminants :

- les adénopathies hilaires ou médiastinales orientent vers une sarcoïdose, une silicose, une beryllose, une lymphangite carcinomateuse, un lymphome, une tuberculose ;
- la combinaison d'images kystiques et nodulaires, dans les tiers moyens et supérieurs des champs pulmonaires, suggère fortement le diagnostic d'histiocytose X ;
- des images kystiques isolées, avec ou sans pneumothorax, se voient dans l'histiocytose X, la lymphangioléiomyomatose ;
- la présence de plaques pleurales calcifiées évoque une asbestose ;
- une image d'infiltration en œdème inversé se voit en cas de pneumopathie interstitielle chronique à éosinophiles ;
- une infiltration pulmonaire diffuse avec un aspect en rayon de miel à prédominance basale, une réduction globale du volume pulmonaire et un estompement des bords du cœur et du diaphragme s'observent lors des fibroses pulmonaires primitives, de certaines connectivites ou en cas d'asbestose pulmonaire.

Souvent, tout se résume à une infiltration pulmonaire diffuse micronodulaire ou réticulomicro-nodulaire permettant d'envisager de nombreuses hypothèses.

Tomodensitométrie en haute résolution

La TDM en haute résolution (TDM-HR) est plus sensible que la radiographie thoracique. Elle peut révéler des lésions infraradiographiques pulmonaires, ganglionnaires ou pleurales. Elle fournit des informations précieuses sur la distribution des images, tant dans le plan axial que par rapport à la plèvre, aux espaces péribronchovasculaires et au lobule pulmonaire secondaire (lésions au niveau des

septa périlobulaires ou centrolobulaires). En évitant les superpositions d'images, la TDM permet de mieux interpréter les signes élémentaires : kystes dans l'histiocytose X et la lymphangioléiomyomatose, images en réseaux à grandes mailles dans la lymphangite carcinomateuse et la sarcoïdose, images en réseau à petites mailles intralobulaires de distribution basale et périphérique dans la fibrose pulmonaire primitive.

Scintigraphie au gallium 67

Elle n'est utile que dans une minorité de cas. Une augmentation locale de la captation pulmonaire en gallium témoigne de la présence de lésions inflammatoires. Une hypercaptation pulmonaire, hilare ou médiastinale et au niveau des glandes lacrymales ou salivaires oriente plutôt vers une sarcoïdose.

● Biologie courante

Les recherches de bacilles tuberculeux et la sérologie du virus de l'immunodéficience humaine sont pratiquées au moindre doute.

La biologie courante oriente le diagnostic et guide d'éventuels prélèvements biopsiques extrathoraciques :

- hyperéosinophilie sanguine ;
 - élévation de la concentration sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ;
 - hypercalcémie ou hypercalciurie ;
 - perturbation du bilan biologique hépatique ou rénal ;
 - élévation sérique des enzymes musculaires ;
 - mise en évidence d'un pic monoclonal sur l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines du sang et des urines ou présence d'autoanticorps.
- La mise en évidence de précipitines dirigées contre certains antigènes inhalés organiques contribue au diagnostic de certaines pneumopathies d'hypersensibilité.

● Tests intradermiques à la tuberculine

Une négativation ou une atténuation récente des réactions cutanées tuberculiniques orientent vers une sarcoïdose ou un lymphome.

● Explorations fonctionnelles respiratoires

Utiles pour confirmer le diagnostic positif, les explorations fonctionnelles respiratoires ont peu d'intérêt pour différencier les PID. Elles sont surtout utiles pour évaluer l'évolution et la réponse aux thérapeutiques.

● Endoscopie bronchique et prélèvements perendoscopiques

L'endoscopie des voies aériennes est le plus souvent utile.

Biopsies de muqueuse bronchique

Les biopsies de muqueuse bronchique sont surtout rentables dans les PID avec atteinte bronchique associée, comme la sarcoïdose ou la lymphangite carcinomateuse.

Analyse du liquide de LBA

Le liquide de LBA apporte rarement un diagnostic formel. Le plus souvent il renforce ou redresse l'orientation diagnostique initiale tirée de la clinique et de l'imagerie.

Le LBA peut faire le diagnostic en cas :

- d'infection : pneumocystose, tuberculose, etc ;
- d'asbestose pulmonaire ;
- d'affection tumorale ;
- de paraffinose pulmonaire, en détectant éventuellement en plus une surinfection mycobactérienne ;
- de protéinose alvéolaire.

La numération formule cytologique permet de déterminer le profil cytologique de l'alvéolite des PID (macrophagique, lymphocytaire, à polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles). Son interprétation prend en compte la cellularité totale, les comptes différentiels voire l'exploration des populations cellulaires rares (mastocytes par exemple). En présence d'une alvéolite lymphocytaire T, on effectue un compte des sous-populations lymphocytaires (CD4+ et CD8+). Selon le contexte, une prolifération lymphocytaire B monoclonale peut aussi être recherchée. Le LBA est très utile pour confirmer certaines PID de cause connue (pneumopathies d'hypersensibilité et pneumopathies médicamenteuses) ou idiopathiques (pneumopathies à éosinophiles). En cas de sarcoïdose et de fibrose pulmonaire primitive, le LBA conforte le diagnostic sans équivaloir toutefois à une confirmation histopathologique.

Prélèvements biopsiques pulmonaires transbronchiques

Les prélèvements pulmonaires transbronchiques ne sont pas systématiques. Leur indication doit être pesée en tenant compte des risques encourus (rares mais potentiellement graves surtout en présence d'une insuffisance respiratoire, de troubles de la coagulation ou de doute sur une possible amylose) et des bénéfices diagnostiques. Les prélèvements ont un volume nécessairement réduit. Ils ont une bonne rentabilité en cas de sarcoïdose et de lymphangite carcinomateuse. Le manque de spécificité est notoire en cas de fibrose pulmonaire primitive. La biopsie transbronchique se heurte, chez les patients atteints d'histiocytose X, au double écueil d'une mauvaise sensibilité et du risque de pneumothorax iatrogène.

● Autres prélèvements biopsiques

Biopsies d'organes extrathoraciques

Des prélèvements biopsiques extrathoraciques peuvent être utiles en présence d'affections systémiques. Les biopsies sont guidées par :

- des localisations cliniques : cutanées, ganglionnaires, musculaires, hépatiques ;
- des anomalies biologiques : hépatiques, rénales ou musculaires ;
- le contexte clinique : biopsie rectale, médullaire ou salivaire accessoire.

Médiastinoscopie

La médiastinoscopie est proposée devant des adénopathies médiastinales péritrachéales, clairement visibles en TDM, en cas de négativité des

prélèvements biopsiques perendoscopiques et en l'absence de localisations extrathoraciques. La médiastinoscopie est très rentable en cas de sarcoïdose.

Biopsie pulmonaire sous vidéoendoscopie thoracique ou par thoracotomie

La biopsie pulmonaire sous vidéothoracoscopie ou à thorax ouvert est l'investigation à proposer en dernier recours.

L'examen histopathologique permet de préciser la nature des lésions, leur distribution, leur profusion, l'existence ou non d'une participation vasculaire ou bronchiolaire et les proportions respectives en lésions inflammatoires et fibreuses.

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

PID de cause connue (secondaires)

Le diagnostic des PID secondaires repose sur les critères figurant dans le tableau II. Il est souvent aisé à obtenir par un interrogatoire minutieux et le

Tableau II. – Critères diagnostiques des pneumopathies interstitielles diffuses (PID).

PID secondaires	PID primitives
Présence d'une cause Présentation évocatrice (1) Absence de diagnostic alternatif	Absence de cause Présentation évocatrice (1) Histopathologie probante (2)

(1) Clinique, imagerie, biologie sanguine et du lavage bronchoalvéolaire ; (2) l'histopathologie peut être obtenue à partir de prélèvements plus ou moins invasifs selon les cas ; celle-ci n'est pas toujours indispensable (exemples : connectivites, pneumopathie interstitielle chronique à éosinophiles, protéinoses alvéolaires).

recours à des investigations peu invasives qui permettent de montrer que le tableau clinique et paraclinique réalisé est concordant avec la cause incriminée.

PID idiopathiques (primitives)

Le diagnostic peut être difficile. Il repose sur une identification clinique, radiologique, biologique, parfois histopathologique et l'élimination d'une cause (tableau II). En pratique, le diagnostic étiologique des PID primitives se pose dans trois contextes.

■ En cas de maladie systémique (sarcoïdose ou connectivites/vascularites), le diagnostic est fait le plus souvent sur le contexte, certains examens

sanguins et des prélèvements biopsiques peu agressifs (surtout en cas de sarcoïdose). Le recours à une biopsie pulmonaire chirurgicale est exceptionnel.

■ En cas de fibrose pulmonaire primitive, il faut distinguer deux cas :

– chez un patient âgé avec une atteinte typique et sévère, il ne faut pas envisager de biopsie chirurgicale ;

– chez un sujet jeune avec une atteinte modérée ou atypique ce geste est en revanche recommandé.

■ Lorsque aucun diagnostic n'est évident, la biopsie pulmonaire sous vidéothoracoscopie est souvent nécessaire.

Dominique Valeyre : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de pneumologie.
Michel Brauner : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de radiologie.
Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : D Valeyre et M Brauner. Pneumopathies interstitielles diffuses. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0780, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Grenier P, Chevret S, Beigelman C, Brauner M, Chastang C, Valeyre D. Chronic diffuse infiltrative lung diseases: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography and CT with Bayesian analysis. Radiology 1994 ; 91 : 383-390

[2] Valeyre D. Diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes. Rev Prat 1991 ; 41 ; 1253-1258

PNEUMOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

J BRUN, C DUBOS, V FONTAINE, A MOUADIL, M RAMAKERS, F VINCENT

Le diagnostic de « pneumopathies médicamenteuses » est difficile en raison du nombre croissant des médicaments potentiellement toxiques, d'associations médicamenteuses fréquentes et de l'absence de signes pathognomoniques. Le diagnostic s'appuie sur un faisceau d'arguments parmi lesquels le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est l'examen d'orientation de choix.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

On sait, depuis 1920-1930, que la prise de médicaments peut induire l'apparition de troubles respiratoires^[1, 3]. La liste des médicaments impliqués en pathologie pulmonaire, publiée en 1996 par le GEPP⁽¹⁾ (Groupe d'études de la pathologie pulmonaire iatrogène), peut être consultée^[2] et sera réactualisée annuellement^[4, 7].

Les cytostatiques sont responsables de plus de 30 % de la pathologie respiratoire iatrogène. Viennent ensuite l'amiodarone^[5], la nitrofurantoïne, les sels d'or, les ergolines, la minocycline, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la sulfasalazine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine.

Tout patient, à tout âge, est un candidat potentiel à une pathologie respiratoire iatrogène.

Des mécanismes toxiques et/ou d'hypersensibilité sont incriminés dans la genèse de cette pathologie, le plus souvent parenchymateuse pulmonaire, parfois pleurale, bronchique ou artérielle pulmonaire.

FORMES CLINIQUES

Le médecin peut être confronté, dans sa pratique, à cinq situations cliniques.

● **Pneumopathies interstitielles chroniques**

C'est le mode de présentation le plus fréquent des réactions pulmonaires médicamenteuses (environ trois quarts des cas). Ces pneumopathies, qui apparaissent après un traitement pris au long cours,

¹GEPP : groupe émanant de la Société de pneumologie de langue française et de l'Association française des centres de pharmacovigilance.

²Toute demande de renseignement peut être adressée au GEPP (P Camus, service de pneumologie, hôpital du Bocage, 2, boulevard du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, BP 1542, 21034 Dijon cedex. Fax : 02 80 29 32 50), ainsi qu'au centre de pharmacovigilance dont vous dépendez.

La liste des médicaments pneumotoxiques est d'autre part disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.epidaure.com/lungdrug>.

ont en commun un début progressif, des signes respiratoires et généraux modérés, et un pronostic favorable, à l'exception des fibroses.

Pneumopathies médicamenteuses subaiguës

Elles se traduisent par l'apparition progressive de signes respiratoires (toux, dyspnée) et généraux (fébricule, asthénie). L'auscultation pulmonaire décèle des râles crépitants.

La radiographie thoracique révèle des images de pneumopathie interstitielle diffuse, précisées par le scanner thoracique (images en verre dépoli, opacités alvéolo-interstitielles, parfois masses denses).

Le bilan fonctionnel respiratoire (spirométrie, transfert au CO, gaz du sang artériel) est souvent peu perturbé : discret syndrome restrictif, diminution modérée du transfert au CO et de la pression artérielle en oxygène (PaO₂).

Sont le plus souvent en cause : le nilutamide (Anadron®) et les sels d'or. Ont aussi été incriminés des cytotoxiques (azathioprine, chlorambucil, hydroxyurée, interféron alpha), certains bêtabloqueurs, le BCG intravésical, la dexfenfluramine (Isoméride®), la fluoxétine (Prozac®), la mésalazine (Pentasa®), la nitrofurantoïne, la procabazine, la quinidine...

L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du médicament responsable, parfois sous corticoïdes dans les formes avec hypoxie (nilutamide).

Pneumopathies de l'amiodarone (Cordarone®)

Le risque est de 3 à 8 % aux doses usuelles utilisées en France.

Leur profil est très particulier. Rarement après quelques jours, le plus souvent après quelques semaines, voire quelques années de traitement, apparaissent insidieusement, toux, dyspnée, fièvre, râles crépitants, frottements pleuraux. La vitesse de sédimentation est souvent accélérée.

L'aspect radiologique typique est celui d'une pneumopathie bilatérale asymétrique avec, parfois, pleurésie. On a aussi décrit des opacités lobaires ou nodulaires, uniques ou multiples, denses au scanner (présence d'iode dans la molécule).

L'histologie pulmonaire est très caractéristique : pneumopathie interstitielle plus ou moins fibrosante, avec surcharge phospholipidique des cellules alvéolaires.

L'amiodarone doit être, si possible, stoppée, et les corticoïdes sont souvent nécessaires pour permettre la

guérison et éviter l'évolution vers la fibrose irréversible. La normalisation de la radiographie pulmonaire est lente (1 à 6 mois).

Autres descriptions

■ **Pneumopathies interstitielles desquamatives**

Elles sont rares mais très évocatrices de la prise chronique de nitrofurantoïne. Le tableau clinique est celui d'une pneumopathie subaiguë. Le scanner thoracique révèle un aspect très particulier, en « mosaïque ». L'étude histologique établit le diagnostic (accumulation de macrophages dans les espaces aériens). L'évolution est favorable avec l'arrêt du médicament et les corticoïdes.

■ **Pneumopathies à éosinophiles**

Elles s'expriment par dyspnée, fièvre, altération de l'état général, rash cutané, opacités pulmonaires bilatérales prédominant aux sommets. L'éosinophilie est présente dans le sang et/ou le poumon (lavage alvéolaire et/ou biopsie pulmonaire). Le pronostic est excellent, les corticoïdes souvent nécessaires.

Les principaux médicaments en cause sont l'aspirine, les antibiotiques (minocycline, pénicilline, sulfamides), les AINS, la carbamazépine, l'imipramine, les IEC^[7, 8]...

■ **Fibroses pulmonaires médicamenteuses**

Elles sont rares et associent dyspnée progressive croissante, altération de l'état général, signes radiologiques de fibrose. Leur pronostic est sombre, en quelques mois ou années. Elles sont l'apanage des chimiothérapies (bléomycine, busulfan, cyclophosphamide, melphalan, carmustine, très rarement méthotrexate) et de l'amiodarone.

● **Insuffisance respiratoire aiguë**

L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA)^[4, 10] peut relever de plusieurs mécanismes, parmi lesquels seuls l'œdème pulmonaire, le bronchospasme et l'œdème laryngé peuvent survenir dès la première prise médicamenteuse.

Pneumopathies médicamenteuses aiguës d'hypersensibilité

Ces pneumopathies se développent habituellement après plusieurs semaines, mois ou années d'un traitement pris à doses conventionnelles, quelle que soit sa voie d'administration.

Après un début pseudo-infectieux (toux, dyspnée, température à 40 °C) survient une pneumopathie interstitielle grave, hypoxémiante, avec « poumons blancs » sur le cliché thoracique.

Le **médicament le plus souvent en cause est le méthotrexate**^[9], plus rarement les sels d'or, certains bêtabloqueurs, le nilutamide, la nitrofurantoïne.

Après avoir écarté une pneumocystose et une virose, de fortes doses de corticoïdes sont prescrites, associées parfois à une ventilation artificielle. L'évolution est favorable en quelques jours ou semaines.

Pneumopathies aiguës toxiques et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) médicamenteux

Le début est moins fébrile que celui des pneumopathies d'hypersensibilité. La radiographie pulmonaire révèle des opacités alvéolaires bilatérales, basales au début, puis extensives, évoluant vers des « poumons blancs ».

Les cytotoxiques, en association avec radiothérapie, O₂, facteurs de croissance hématopoïétiques, sont les grands responsables (bléomycine, cyclophosphamide, mitomycine), avec l'amiodarone^[5], l'amphotéricine B, la ciclosporine, la déféroxamine, l'aspirine. Le pronostic est très sévère malgré stéroïdes et ventilation artificielle (plus de 50 % de mortalité).

Œdèmes pulmonaires médicamenteux (non cardiogéniques)

Ce sont des œdèmes pulmonaires (OAP) à pression capillaire normale, liés aux bêta-2-mimétiques (salbutamol) utilisés comme tocolytiques à fortes doses, à l'aspirine prise à fortes doses et de façon chronique chez le sujet âgé, aux thiazidiques, à la nitrofurantoïne, aux produits de contraste iodés, à l'interleukine-2, à l'amiodarone^[5]. Dyspnée, voire détresse respiratoire, opacités alvéolaires bilatérales (associées parfois à des pleurésies) sont caractéristiques par la rapidité de leur apparition et de leur disparition à l'arrêt du traitement.

Autres descriptions

Des hémorragies alvéolaires (pénicillamine, antivitaminiques K et fibrinolytiques, azathioprine, ciclosporine, *tumour necrosis factor* [TNF]), des œdèmes laryngotrachéaux (IEC) et des hémorragies péricardiales (anticoagulants) ont été aussi rapportés.

● Pathologie pleurale

Un épanchement pleural^[2] accompagne souvent une pneumopathie interstitielle aiguë (méthotrexate^[9], nitrofurantoïne, amiodarone).

Des pleurésies spécifiquement médicamenteuses ont été rapportées avec les dérivés de l'ergot de seigle, bromocriptine^[6, 7], ergotamine...

Des pleurésies à éosinophiles ont été décrites avec le dantrolène et la salazopyrine. Des douleurs pleurétiques aiguës ont été observées sous méthotrexate. Enfin, on a décrit des pleurésies et/ou péricardites au cours de lupus médicamenteux induits par bêtabloqueurs, carbamazépine, INH, mésalazine, pénicillamine, salazopyrine.

● Manifestations bronchiques

Elles s'expriment par une toux (IEC), un bronchospasme (acide salicylique, AINS, bêtabloquants, curares, anesthésiques généraux, produits de contraste iodés...), une bronchiolite oblitérante avec ou sans pneumonie chronique.

■ Des bronchiolites oblitérantes sévères ont été décrites au cours de la polyarthrite rhumatoïde, surtout

si celle-ci est traitée par D-pénicillamine (ou sels d'or ?) : tableau d'insuffisance respiratoire obstructive dyspnéisante grave, irréversible, malgré l'arrêt du traitement et les stéroïdes.

■ Les bronchiolites avec pneumonie organisée (BOOP) sont de bien meilleur pronostic : toux, dyspnée, signes généraux, opacités alvéolaires multiples, migratrices, syndrome inflammatoire, obéissent à l'éviction médicamenteuse (amiodarone, bléomycine, sels d'or, sulfasalazine) et aux stéroïdes.

● Hypertensions artérielles pulmonaires médicamenteuses

Des hypertension artérielles pulmonaires (HTAP), exceptionnellement régressives, ont été décrites avec les anorexigènes et les contraceptifs oraux. Elles sont très proches, anatomiquement, des HTAP primitives.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de « poumon médicamenteux » est difficile, en raison du nombre croissant de médicaments potentiellement toxiques, d'associations médicamenteuses fréquentes, de l'absence de signes cliniques, radiologiques et histopathologiques pathognomoniques d'une atteinte iatrogène pulmonaire.

● Ce diagnostic s'appuie sur un faisceau d'arguments

■ Le **contexte de prise médicamenteuse** antérieure aux manifestations radiocliniques (plusieurs années pour la bléomycine, la camustine, le busulfan).

■ Les résultats d'examen complémentaires :

– **LBA** : c'est l'examen d'orientation de choix quand il révèle une grande lymphocytose en faveur d'une pneumopathie d'hypersensibilité ou une forte éosinophilie. Il permet, de plus, d'écarter une pathologie infectieuse ou néoplasique ;

– **biopsie pulmonaire** (biopsie transbronchique par fibroscopie ou biopsie sous thoracoscopie chirurgicale) : son indication reste discutée. Elle a pour intérêt d'écarter un autre diagnostic, en particulier infectieux et néoplasique (cf infra) et d'apporter des éléments « compatibles » avec un poumon médicamenteux. Les anomalies anatomiques décrites sont variées : pneumonie interstitielle commune ou desquamative, pneumonie éosinophile, œdème pulmonaire non cardiogénique et dommage alvéolaire diffus, hémorragie pulmonaire, bronchiolite oblitérante avec ou sans pneumonie organisée, angéite.

■ Test d'éviction ou de réintroduction médicamenteuse : c'est le test diagnostique de référence, mais il n'est toujours pas possible de réaliser une éviction isolée (sans adjonction de stéroïdes) et la réintroduction peut s'accompagner de réactions sévères.

■ L'utilité diagnostique des tests in vitro (test de transformation lymphoblastique [TTL], test d'inhibition de la migration des leucocytes [TIML], test de dégranulation des basophiles) reste indéterminée.

● D'autres diagnostics doivent être écartés

■ Pneumopathie infectieuse chez un patient sous cytostatiques : l'absence de bactéries, champignons, virus et parasites dans le LBA écarte cette hypothèse.

■ Œdème pulmonaire cardiogénique chez un cardiaque traité par amiodarone ou bêtabloqueurs. Une échographie cardiaque normale, l'absence

d'amélioration sous traitement spécifique de l'œdème pulmonaire, doivent écarter ce diagnostic.

■ Localisation pulmonaire de l'affection traitée :

– en rhumatologie : poumon rhumatoïde, à différencier d'un « poumon iatrogène » (aux sels d'or, méthotrexate, D-pénicillamine...);

– en gastroentérologie : atteinte pulmonaire des colites, à distinguer d'une réaction pulmonaire à la mésalazine (Pentasa®...);

– en cancérologie : manifestations thoraciques d'un cancer ou d'un lymphome : l'absence de cellules malignes dans le LBA et/ou sur la biopsie pulmonaire est un argument qui va à l'encontre de ce diagnostic.

MÉDICAMENTS RESPONSABLES DE PATHOLOGIE RESPIRATOIRE IATROGÈNE

Le **tableau I** résume, par classe de médicaments, les manifestations pleuropulmonaires et bronchiques iatrogènes rapportées, ainsi que leur « fréquence ».

Les astérisques sous la rubrique « fréquence » précisent le nombre de cas publiés cités par le GEPP^[4, 7]. * : moins de 5, ** : de 10 à 15, *** : de 20 à 100, **** : plus de 100.

Tableau I. – Classes des médicaments incriminés dans la pathologie respiratoire iatrogène.	
Tableau clinique	Fréquence
AINS	***
Pneumonie à éosinophiles	
Lupus induit (pleuropéricardite)	
Bronchospasme +/- choc anaphylactique	
Anticoagulants, fibrinolytiques	**
Pleurésies	
Hémorragie alvéolaire	
Hémithorax	
Bêtabloqueurs	***
Pneumopathie d'hypersensibilité aiguë	
Pneumopathie interstitielle subaiguë	
Pleurésie	
Lupus induit (pleuropéricardite)	
Cytostatiques	****
Pneumopathie interstitielle subaiguë	
Fibrose pulmonaire (+/- syndrome de détresse respiratoire aiguë)	
Œdème pulmonaire non cardiogénique	
Bronchospasme +/- choc anaphylactique	
Contraceptifs-œstrogéniques	**
HTAP	
Maladie thromboembolique	
Cytokines (GM-CSF, interféron)	**
Pneumopathie d'hypersensibilité aiguë	
Pneumopathie interstitielle subaiguë	
Ergots de seigle	****
Pleurésie	
IEC	****
Pneumonie à éosinophiles	
Bronchospasme	
Toux, œdème laryngé	

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; GM-CSF : *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Tableau II. – Médicaments utilisés en cancérologie.	
	Fréquence
Antibiotiques	
— Bléomycine (Bléomycine® Roger Bellon)	* * * *
si dose cumulée > 400-500 mg si association avec O ₂ , radiothérapie	
— Mitomycine (Amétycine®)	* * *
si dose cumulée > 30 mg/m ² si association avec radiothérapie	
Alkylants	
— Cyclophosphamide (Endoxan® Asta)	* * *
— Busulfan ¹ (délai moyen : 3-5 ans)	* * *
— Chlorambucil (Chloraminophène®)	*
— Ifosfamide (Holoxan®)	*
— Melphalan (Alkérane®)	*
Antimétabolites	
— Azathioprine (Imurel®)	* *
— Méthotrexate (Méthotrexate® Roger Bellon, Ledertrexate®)	* * * *
— Cytarabine (Aracytine®)	* *
Nitrosouées	
— Carmustine (Bicnu®)	* * *
si dose cumulée > 1,5 g/m ² délai jusqu’à 17 ans après fin du traitement	
Divers	
— Procarbazine (Natulan®)	*
— Paclitaxel (Taxol®)	* *
— Docétaxel (Taxotère®)	*
— Interleukine (Proleukin®)	* *
— Interféron-alpha	*

¹ : n’est plus commercialisé en France.

Les tableaux II, III, IV, V et VI résument les principaux groupes de médicaments utilisés en cancérologie, cardiologie, rhumatologie, infectiologie, qui ont été reconnus responsables de pathologie respiratoire iatrogène.

Une liste plus exhaustive sera trouvée dans les ouvrages cités en références bibliographiques [4, 7].

TRAITEMENT

L’éviction médicamenteuse iatrogène est le traitement de choix. Une corticothérapie systémique doit être prescrite (1/2 mg/kg/j d’équivalent prednisone) dans les cas suivants : IRA, pneumopathies à l’amiodarone, au nilutamide, pneumopathies à éosinophiles, BOOP...

Une évaluation clinique sera réalisée quelques jours à 2 semaines après l’éviction médicamenteuse et le début de la corticothérapie.

Un bilan fonctionnel respiratoire doit être pratiqué après 1 à 2 mois de corticothérapie systémique pour juger de l’utilité du maintien de ce traitement, et envisager la réduction de sa posologie. Les

Tableau III. – Médicaments utilisés en cardiologie.	
	Fréquence
Antiagrégants plaquettaires	
Acide salicylique (aspirine)	* * * *
Flurbiprofène (Cebutid®)	*
Antiarythmiques	
Flécaïnide (Flécaïne®)	*
Lidocaïne (Xylocard®)	*
Méxilétiline (Mexitil®)	*
Propafénone (Rythmol®)	*
Quinidine (Cardioquine®, Longacor®)	*
Hydroquinidine (Sérécor®)	
Anticoagulants	
Héparine	*
Warfarine (Coumadine®)	* * *
Bêtabloquants	
Acébutolol (Sectral®)	*
Céliprolol (Célectol®)	*
Labétalol (Trandate®)	*
Nadolol (Corgard®)	*
Oxprénolol (Trasicor®)	*
Propranolol (Avlocardyl®)	* *
Inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine	
Captopril (Captolane®, Lopril®)	* * * *
Énalapril (Renitec®)	* *
Lisinopril (Prinivil®, Zestril®)	* *
Perindopril (Coversyl®)	*
Inhibiteurs calciques	
Bépridil (Cordium®)	*
Diltiazem (Mono-Tildiem LP®, Tildiem®, Deltazen LP®)	*
Nifédipine (Adalate®)	*
Hypotenseurs centraux	
Clonidine (Catapressan®)	*
Méthyldopa (Aldomet®)	* *
Hypotenseurs vasodilatateurs	
Dihydralazine (Népressol®)	* *
Hypolipémiant	
Clofibrate (Lipavlon®)	*
Simvastatine (Zocor®)	*

Tableau IV. – Médicaments utilisés en rhumatologie.	
	Fréquence
Allopurinol (Zyloric®)	*
Aurothiopropionolsulfonate (Allochrysine®)	* * *
Colchicine (Colchimax®, Colchicine® Houdé)	*
Dantrolène (Dantrium®)	*
Diclofénac (Voltarène®)	* *
Fénoprophène (Nalgésic®)	*
Ibuprofène (Brufen®)	*
Indométacine (Indocid®)	*
Naproxène (Apranax®, Naprosyne®)	*
D-pénicillamine (Trolovol®)	* * *
Tioproline (Acadione®)	* * *
Piroxicam (Feldène®)	*
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	* * *
Sulindac (Arthrocine®)	*

Tableau V. – Antibiotiques.	
	Fréquence
Acide nalidixique (Négram®)	* * *
Amphotéricine B (Fungizone®)	* *
Ampicilline (Totapen®)	*
Céphalosporines	*
Ciprofloxacine (Ciflox®)	*
Érythromycine (Érythrocline®, Propiocine®)	*
Isoniazide (Rimifon®)	* *
Métronidazole (Flagyl®)	*
Minocycline (Mynocine®)	* * *
Nitrofurantoïne (Furadoïne®)	* * * *
Pénicillines	*
Pentamidine (Pentacarinat®)	*
Sulfamides, sulfonamides	* * *
Tétracyclines (Tétracycline Diamant®)	*
Triméthoprime (Bactrim®)	* *
Vancomycine (Vancocine®)	*

Tableau VI. – Divers.	
	Fréquence
Amitriptyline (Laroxyl®)	* * *
BCG intravésical	* * *
Bromocriptine (Parlodel®)	* * *
Carbamazépine (Tégréto®)	* * *
Ciclosporine (Sandimmun®)	**
Clomifène (Clomid®, Pergotime®)	* *
Contraceptifs oraux	* *
Curares	* * *
Dantrolène (Dantrium®)	*
Dapsone (Disulone 100®)	* *
Déféroxamine (Desféral®)	* *
Désipramine (Pertofran®)	* *
Dexfenfluramine (Isoméride®)	* * *
Fluoxétine (Prozac®)	*
Hydrochlorothiazide (Ecazide®, Prestole®)	* * *
Imipramine (Tofranil®)	* *
Mésalazine (Pentasa®)	* *
Nalbuphine (Nubain®)	* *
Nilutamide (Anandron®)	* * *
Paraffine	* * * *
Phénytoïne (Di-Hydan®)	* * *
Produits de contraste iodés	* * * *
Protamine	**
Salbutamol	* * *
Stéroïdes	* * * *

pneumopathies à la Cordarone® doivent être traitées plusieurs mois, en raison de la pharmacocinétique de la molécule (demi-vie : 20 à 100 jours).

CONCLUSION

Le diagnostic de « poumon médicamenteux » est difficile. Tout médecin doit connaître cette pathologie respiratoire iatrogène sous ses différents modes d’expression (pulmonaire, pleural, bronchique, vasculaire) et déclarer tout nouveau cas suspecté au centre de pharmacologie dont il dépend.

Janine Brun : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Catherine Dubos : Ancien chef de clinique-assistant.
Véronique Fontaine : Chef de clinique-assistant.
Amèle Mouadil : Assistant des Universités, assistant des Hôpitaux.
Michel Ramakers : Ancien chef de clinique-assistant.
François Vincent : Interne.

Service de pneumologie, service de réanimation médicale, laboratoire d’exploration fonctionnelle respiratoire, CHU Côte de Nacre, 14033 Caen cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Brun, C Dubos, V Fontaine, A Mouadil, M Ramakers et F Vincent. Pneumopathies médicamenteuses. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0810, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Akoun G, Mayaud C, Milleron B, Francois T, Herman D, Touboul JL. Pathologie pulmonaire d’origine médicamenteuse. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-019-A-90, 1985 : 1-20

[2] Benard A, Guenanen H, Tillie-Leblond I, Wallaert B. Pleurésies médicamenteuses. *Rev Mal Respir* 1996 ; 13 : 227-234

[3] Bolduc PH, Akoun G, Milleron B, Mayaud C. Pathologie pulmonaire d’origine médicamenteuse (médicaments nouvellement signalés depuis 1984). *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-019-A-90, 1990 : 1-4

[4] Camus P, Foucher P, Baudoin N, Rabec C, Pfitzenmeyer P. Pneumologie. Paris : Flammarion, 1996 : 756-778

[5] Chollet S, Ordronneau J, Fiche M, Mussini JM, Chailleux E. Toxicité pulmonaire de l’amiodarone et détresse respiratoire. *Rean Soins Intens Med Urg* 1989 ; 8 : 383-386

[6] Diot E, Diot P, Le Rolland A, Jonville AP, Lasfargues G, Lemarie E et al. Épanchements pleuraux induits par la bromocriptine. *Rev Mal Respir* 1990 ; 7 : 175-177

[7] Foucher P, Biour M, Godard PH, Ollagnier M, Mayaud C, Camus PH, et le GEPPi. Médicaments impliqués en pathologie pulmonaire iatrogène. *Rev Mal Respir* 1996 ; 13 : 616-629

[8] Kessler R, Kheiralla JC. Pneumopathie interstitielle aux inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine. A propos d’un cas. *Rev Med Interne* 1991 ; 12 : 141

[9] Massin F, Coudert B, Marot JP, Foucher P, Camus P, Jeannin L. La pneumopathie du méthotrexate. *Rev Mal Respir* 1990 ; 7 : 5-15

[10] Mayaud C, Mangiapan G, Degroote E, Parrot A, Cadranel J, Milleron B. Pneumopathies médicamenteuses s’accompagnant d’insuffisance respiratoire aiguë. *Rev Mal Respir* 1996 ; 13 : 559-574

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET ENVIRONNEMENTALE ET PATHOLOGIE RESPIRATOIRE

A CHAMBELLAN, B CRESTANI, M AUBIER

La pollution atmosphérique représente un risque sanitaire essentiellement pour les sujet âgés, les patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives et d'asthme et les enfants. L'atmosphère intérieure est parfois très enrichie en certains polluants, comme le NO_2 ou le SO_2 . En France, 1000 décès prématurés par an environ sont imputables au trafic automobile.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : pollution atmosphérique, aérocontaminants, asthme, bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), ozone, dioxyde de soufre, dioxyde d'azote, pollution particulaire.

INTRODUCTION

La pollution atmosphérique est définie comme étant « l'introduction par l'homme, directement ou indirectement dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer sur les changements climatiques ». Plusieurs aspects de cette définition proposée par la loi sur l'air de décembre 1996 (loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie [LAURE]) doivent être précisés :

- les sources considérées sont générées par les activités humaines (encore appelées anthropiques), ce qui exclut les pollutions d'origine naturelle ;

- elles sont multiples, aussi bien extérieures qu'intérieures (domicile, écoles, locaux professionnels) ;

- les types de polluants existants sont très nombreux, variables dans le temps et l'espace, ce qui les rend difficiles à évaluer de manière fiable ;

- à l'inverse d'autres pollutions (aliments, sols, aquatiques) souvent transitoires et concernant un nombre limité de personnes, la pollution atmosphérique concerne de grandes populations et est pratiquement inévitable (la respiration est vitale) ;

- si la notion d'intoxication reflète un degré d'exposition et d'effets sanitaires fort, la pollution atmosphérique entraîne des effets sanitaires de faible amplitude sans seuil en dessous duquel aucun effet n'est décelable ;

- enfin, si la plupart des polluants se déposent près de leur site d'émission, d'autres, à la faveur de conditions météorologiques particulières, vont être véhiculés sur de grandes distances : on parle alors de pollution transfrontière, qui est régie par la convention de Genève^[6, 20].

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE URBAINE EXTÉRIEURE ET POLLUTION INTÉRIEURE

● Sources et composition de l'atmosphère urbaine

L'atmosphère que nous respirons est un mélange de très nombreuses molécules sous différentes formes : gazeuse, liquide ou solide. Leur nature dépend essentiellement des sources d'émission présentes à un endroit donné et des transformations chimiques que ces composés vont subir au sein de l'atmosphère, qui se comporte comme une véritable usine chimique. Les polluants une fois émis vont être soumis à diverses influences météorologiques comme le vent (essentiel pour la dispersion), la pression atmosphérique (les conditions anticycloniques entraînent la stabilité des masses d'air et de ses polluants), la température (qui agit sur la volatilité de certains polluants et la transformation d'autres par réaction photochimique), et l'humidité sur la formation de composés acidoparticulaires. La grande complexité de ces phénomènes dynamiques de pollution a conduit à distinguer les polluants dits primaires, c'est-à-dire présents de façon inerte dans l'atmosphère tels qu'émis à leur source (plomb, dioxyde de soufre $[\text{SO}_2]$, monoxyde d'azote $[\text{NO}]$, particules fines), des polluants secondaires, issus de la transformation de polluants primaires, soit par photo-oxydation (ozone $[\text{O}_3]$, dioxyde d'azote $[\text{NO}_2]$), soit sous l'action de l'humidité (H_2SO_4 à partir du SO_2 , HNO_3 à partir des oxydes d'azote $[\text{NOx}]$) (tableau I).

De nombreux autres composés sont présents dans l'atmosphère, d'origine végétale, organique et minérale. Nous nous limitons ici à l'étude des principaux polluants anthropiques pour lesquels des effets sanitaires au niveau des voies aériennes sont documentés.

De grands progrès ont été réalisés depuis les années 1950 (épisodes de *smog* londoniens) en ce qui concerne la pollution soufrée et particulaire liée aux foyers fixes de combustion (industries, incinération, chauffage). Cette évolution globalement favorable résulte d'importants efforts de dépollution des émetteurs industriels et du choix français de l'énergie nucléaire (75 % de son électricité) aux dépens des combustibles fossiles. Les sources de polluants urbains se sont ainsi considérablement modifiées et sont actuellement dominées par l'importance du trafic routier.

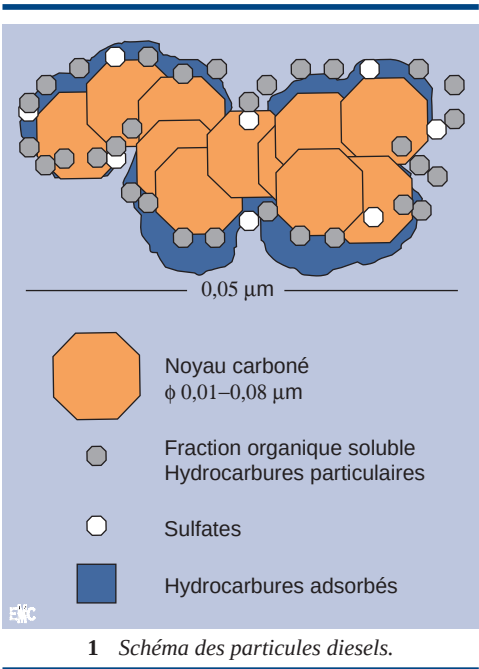
L'accroissement général du trafic automobile a été multiplié par deux ces 20 dernières années (83 % véhicules particuliers, 17 % véhicules utilitaires), avec une forte hausse des véhicules à moteur diesel qui se stabilise actuellement entre 30 et 40 % du parc automobile français. La combustion des carburants est responsable en grande partie de la hausse des émissions de NOx (NO et NO_2), de CO , CO_2 , COV (composés organiques volatils) et rejets particulaires. En milieu urbain, on évalue à environ 40 % la contribution de particules issues des moteurs diesels (particules diesels [PD]) dans la pollution particulaire totale.

Ces particules d'environ 100 nm de diamètre sont constituées de microsphères de carbone accolées entre elles formant des agrégats. Leur petite taille leur permet d'atteindre le compartiment alvéolaire des poumons, et la grande surface d'exposition qu'elles présentent permet à de nombreuses autres molécules d'y être adsorbées (notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques [HAP]). Ces caractéristiques rendent compte des effets biologiques observés (fig 1)^[21]. Des systèmes de dépollution ont été développés (pots catalytiques pour véhicules à essences et diesels), en parallèle des progrès réalisés sur les carburants (diminution du taux de plomb et de soufre). Cependant,

Tableau I. – Principaux polluants (données CITEPA 2002).

Source		Commentaires	Situation en 2000/1990
SO ₂	Combustibles soufrés (charbon, fuel, gazole) Centrales thermiques 21 % Raffinage 20 %, chimie 10% Résidentiel 6 %, agroalimentaire 5,3 %	++ Hiver (chauffage)	- 51 %
NOx (NO - NO ₂)	Combustibles fossiles, engrais. Incinérateurs Trafic routier 52 % Agriculture 14 % Production d'électricité 6,5 %	++ Hiver pour le NO amélioration par le pot catalytique	- 25 %
HAP ^b	Combustion biomasse (bois) R/T ^a 45 % Trafic routier 24 % (+ diesel) Industrie 20 % Agriculture 9 %	cancérogènes pour certains (benzo-a-pyrène)	- 3 %
COV ^c	Solvants, peintures, adhésifs, imprimerie, raffinage Trafic routier 23 % Industrie 26 % Agriculture 23 % R/T 18 %	amélioration par pot catalytique et progrès dans stockage/utilisation des hydrocarbures	- 26 %
CO et CO ₂	Combustion incomplète, incinération, aciéries, extraction minerais Trafic routier 39 %-26 % (CO-CO ₂) Industrie 19 %-22 % R/T (chauffage) 25 %-24 %	diminution des forêts utilisation de l'énergie fossile	- 39 % CO - 1 %-CO ₂
Ozone - O ₃ (troposphérique)	CO >> NOx - COV Trafic routier 60 %	++ Été/UV	+ 2 % par an
Particules	Combustion industrielle et domestique, incinération Transport routier 40 % (+ diesel)	++ Hiver	Stagnation/1990

a : résidentiel et tertiaire.
b : hydrocarbures aromatiques polycycliques.
c : composés organiques volatils (hydrocarbures, méthane non compris).



l'accroissement continu du trafic ainsi que le renouvellement lent du parc automobile (plus de 10 ans) rend ces différentes mesures peu efficaces dans l'immédiat.

Sources et composition de l'atmosphère intérieure

La prise de conscience de la qualité de l'air à l'intérieur des locaux est plus récente. L'intérêt porté à l'environnement de l'asthmatique, aux effets du

tabagisme passif et aux risques liés à l'exposition à des aérocontaminants plus ou moins toxiques dans les locaux professionnels a contribué au développement des connaissances dans ce domaine. Nous passons plus de temps à l'intérieur des locaux (environ 80 % de la journée), notamment les enfants en bas âge et les personnes âgées ou malades.

La composition de l'air de nos locaux est très variable dans le temps et fonction de l'habitat. Elle contient déjà les polluants extérieurs (pour l'O₃, environ 50 % de la concentration extérieure), auxquels viennent s'ajouter d'autres polluants ; la concentration de certains d'entre eux y est parfois nettement plus élevée qu'à l'extérieur (NO₂ si gazinières et chauffage au bois, SO₂ si chauffage au charbon).

La multitude des sources de polluants, le manque d'aération des locaux, l'humidité et la température élevée sont autant de facteurs délétères à la qualité de l'atmosphère intérieure. Les sources de NOx, CO et CO₂ sont essentiellement le chauffage, les cuisinières à gaz et la fumée de tabac. Le SO₂ qui provient du chauffage au charbon ou au kérosène est en décroissance notable. Les COV sont nombreux (plus d'une cinquantaine communément retrouvés), ils proviennent des matériaux de construction (isolants en mousse urée-formol), des produits d'entretien (peintures, vernis, solvants), des produits d'hygiène (laques, déodorants), des meubles en panneaux de particules et de la fumée de tabac. Ils peuvent atteindre des concentrations dix fois supérieures à celles de l'extérieur. La pollution biologique est essentiellement allergénique (acariens, blattes, animaux domestiques,

moisissures). Enfin, le radon est un gaz naturel radioactif que l'on rencontre dans les parties basses des locaux de certaines régions granitiques (Bretagne, Massif Central, Vosges, Corse).

ÉVALUATION ET SURVEILLANCE DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

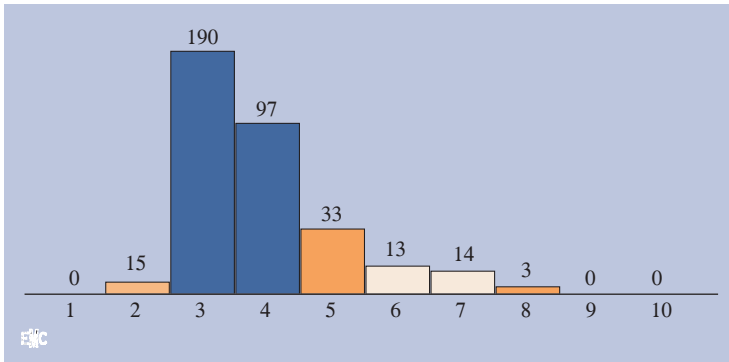
Dès 1956, on dispose en France d'un réseau de surveillance de la qualité de l'air. Le véritable lancement des réseaux de mesure date de 1958 avec la création de l'Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (APPA - www.appa.asso.fr).

La politique de la pollution atmosphérique est définie en amont (ministère de l'aménagement du territoire et de l'environnement), les protocoles et outils de surveillance sont coordonnés par d'autres organismes (Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie [ADEME - www.ademe.fr] ; Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air). Au niveau régional, les associations de gestion de réseaux, impulsés par l'État depuis 1974 jouent un rôle important dans l'application des différentes mesures ; ce réseau national de surveillance et d'information sur la qualité de l'air, ou réseau ATMO, comprend actuellement 36 associations.

Les stations de mesure sont de plusieurs types : fixes, mobiles en véhicule, voire individuelles. Les principaux polluants mesurés sont les composants les plus représentatifs ou les plus nocifs en termes sanitaires : le SO₂, le NO₂, l'O₃, le CO, le benzène (COV) et les particules fines en suspension. Pour ce dernier type de polluant, très hétérogène dans ses

Tableau II. – Valeurs de référence des principaux indices de pollution (décret du 6 mai 1998).

	Objectif	Seuil d’information	Seuil d’alerte
NO ₂	50 µg/m ³ /h	200 µg/m ³ horaire > 50 % du temps	400 µg/m ³ horaire
SO ₂	100-150 µg/m ³ /j	300 µg/m ³ horaire	600 µg/m ³ horaire
O ₃	110 µg/m ³ /8 h	180 µg/m ³ horaire	360 µg/m ³ horaire
Particules fines	100-150 µg/m ³ /j		
CO	10 mg/m ³ /8 h		
Benzène	2 µg/m ³ /an		



2 Indice ATMO ; données annuelles pour 2001 en Île-de-France (AIRPARIF).

Tableau III. – Recommandations en cas de dépassement des seuils d’information et d’alerte (CS-HPF, réglementation du 18 avril 2000).

	Activités	Niveau d’information	Niveau d’alerte
Enfants < 6 ans	Déplacements habituels	-	Éviter promenades
	Récréation	Activités calmes pour enfants sensibles	Éviter activités à l’extérieur
Enfants entre 6 et 15 ans	Déplacements habituels	-	-
	Récréation	-	Éviter activités à l’extérieur
	Sport	Non intense, avec abstention de compétition si sensibles	Éviter activités à l’extérieur Exercices moyennement intenses en intérieur Reporter compétition
Adolescents et adultes	Déplacements	-	-
	Sport	Non intense, avec abstention de compétition si sensible	Éviter activités à l’extérieur Exercices moyennement intenses en intérieur Reporter compétition

sources et sa composition, seule la fraction inhalable est évaluée indirectement par des appareils relevant les particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM10), voire 2,5 µm (PM2,5). On a longtemps utilisé en France la mesure dite des fumées noires (FN, encore appelée *Black* ou *British Smoke* [BS]), plus pratique et moins onéreuse.

Les valeurs de référence actuelles à ne pas dépasser sont modifiées et revues à la baisse, notamment par directives européennes (tableau II).

Une information quotidienne est disponible dans chaque agglomération disposant d’un réseau de surveillance de la qualité de l’air, qui diffuse l’indice ATMO, défini à partir des indices de pollution

habituels (SO₂, NO₂, O₃, particules fines). Il tient compte du polluant le plus élevé du jour et s’exprime sous forme d’échelle de 1 (très bon) à 10 (très mauvais) (www.ademe.fr/jola/indatmo.htm) (fig 2).

À partir de ces indices, une procédure d’information et d’alerte de la population est appliquée. Le niveau d’information de la population correspond à un niveau de concentration d’un des trois polluants au-delà duquel une exposition de courte durée a des effets limités et transitoires sur la santé des catégories de la population particulièrement sensibles (enfants, personnes âgées, asthmatiques et insuffisants respiratoires chroniques). Le niveau d’alerte correspond au seuil

de polluant au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé ou l’environnement ; il comprend en plus des recommandations précédentes, des mesures de restriction ou de suspension des activités polluantes, y compris la circulation automobile. Pour exemple, le niveau d’information est atteint en moyenne 1 semaine par an pour les NOx et l’O₃, tandis que le niveau d’alerte n’a pas été atteint depuis au moins 3 ans en Île-de-France.

Le Conseil supérieur d’hygiène publique de France a publié des recommandations relatives aux conduites à tenir lors d’épisodes de pollution atmosphérique (tableau III).

EFFETS SANITAIRES DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

● Évaluation des risques et limites méthodologiques

Les voies aériennes supérieures et inférieures sont constamment exposées aux divers polluants de l’atmosphère. Les effets que l’on observe sont liés à la fois à la pollution de fond, quotidienne, à laquelle s’ajoutent les effets plus notables des pics de pollution. On distingue ainsi les effets se manifestant quelques heures ou jours après l’exposition (effets à court terme) des effets observés lors d’exposition chronique (effets à long terme).

Si l’ensemble de la population exposée à la pollution atmosphérique ne ressent que des symptômes mineurs d’inconfort (toux, conjonctivite, rhinite, céphalées), des effets plus sévères s’observent concernant les populations sensibles (enfants, personnes âgées, personnes atteintes d’affections respiratoires et/ou cardiaques). Les indices sanitaires les plus représentatifs sont la mortalité, l’augmentation d’incidence ou d’exacerbation d’asthme, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d’insuffisance respiratoire, le recours aux soins, le risque cancérogène de certains polluants, de sévérité inférieure, divers symptômes comme rhinite [6, 7, 20].

Ces données sanitaires sont ensuite analysées en parallèle avec les données des indices de pollution dans l’approche épidémiologique. Chaque augmentation d’un polluant se voit attribuer un risque relatif (RR) d’effets sanitaires observés. Les études épidémiologiques sont de plusieurs types : transversales (comparaison de deux populations dans deux zones de pollution différente à moyen ou long terme), de cohorte (suivi d’une population sur un moyen ou long terme), de panel (suivi d’une sous-population bien définie, asthmatiques par exemple, sur un court terme) et écologiques (étude d’une population soumise à un pic de pollution à court terme) [13].

L’approche expérimentale est un complément indispensable pour tenter d’établir des liens de causalité entre un polluant et un effet sanitaire observé. Elle tente de préciser les mécanismes physiopathologiques qui rendent compte des observations épidémiologiques, par des études in vivo d’exposition d’animaux ou de sujets sains à un polluant donné, et in vitro sur des modèles de cultures cellulaires primaires ou de lignées. Elle permet de préciser certains effets spécifiques d’un polluant par rapport à un autre.

Tableau IV. – Mortalité respiratoire et pics de pollution particulaire à court terme.			
	Lieu	RR	Polluant, par augmentation de
Dockery 94 ^[10]	Méta-analyse États-Unis	1,034	10 µg/m³ PM10
APHEA ^[16]	12 villes européennes	1,05 1,04	50 µg/m³ de SO ₂ 50 µg/m³ de BS
Institut de veille sanitaire ^[16]	9 villes françaises 90-95	1,005 1,008	10 µg/m³ FN 10 µg/m³ SO ₂
Samet 2000 ^[25]	20 villes américaines 87-94	1,0068	10 µg/m³ PM10

BS : black smoke.

Ces études comportent toutefois des limites :

■ l’approche épidémiologique est rendue délicate par les nombreux facteurs confondants existants (tabagisme, interactions entre les différents polluants, conditions météorologiques, période d’endémie virale ou pollinique, subjectivité de certaines données sanitaires) ; les liens statistiques identifiés sont le plus souvent faibles (RR < 2), ce qui n’exclut pas la réalité d’un biais ; le rapport de causalité du polluant sur l’indice sanitaire est difficile à prouver car les conditions nécessaires sont rarement réunies (l’exposition doit précéder l’effet, avec un gradient dose-effet, un RR élevé, les études épidémiologiques et expérimentales doivent être cohérentes, les facteurs confondants contrôlés, et la cause si possible spécifique...) ;

■ l’approche expérimentale quant à elle ne reflète pas les conditions réelles d’exposition, et il faut être prudent lors de l’extrapolation à l’homme de résultats obtenus à partir de modèles simplifiés in vitro ou animaux ^[4, 8].

● **Mortalité**

Les résultats de nombreuses études épidémiologiques sont concordants sur le niveau du risque sanitaire en fonction des pics de pollution atmosphérique. Les données en fonction de chaque polluant sont en revanche encore discutées, car le type de modélisation utilisé pour l’analyse des données brutes peut changer de manière significative les résultats. À titre d’exemple, l’étude menée à Philadelphie par Dockery et Schwartz avait montré une surmortalité en relation avec les particules fines et le SO₂ ; sa réanalyse, en prenant en compte de nouvelles données, n’efface pas le degré de surmortalité observé, mais elle ne permet pas de l’attribuer aux particules fines, l’O₃ était en revanche associée à la surmortalité en été et le SO₂ pour les trois autres saisons ^[12, 18].

Court terme

Si le niveau de pollution atmosphérique, notamment acidoparticulaire, a considérablement

diminué depuis les années 1930-1950, où il a été responsable d’une surmortalité de plusieurs milliers de personnes, il semble qu’à plus faible niveau le risque, bien que nettement inférieur, persiste. Il est évalué dans l’étude APHEA (Air Pollution and Health, a European Approach) regroupant 15 villes européennes (plus de 25 millions d’habitants) à 5 % de surmortalité respiratoire pour une augmentation de 50 µg/m³ des niveaux journaliers de pollution essentiellement SO₂, particules fines et O₃ (surtout l’été) ^[16]. Le risque de surmortalité subsiste alors même que les normes en vigueur sont le plus souvent respectées, ce qui pousse les autorités compétentes à revoir à la baisse les seuils actuellement proposés. On estime ainsi en France à environ 1000 le nombre de décès prématurés par an imputable au trafic automobile ^[24]. Des résultats analogues sont retrouvés dans les études américaines ^[10, 27] (tableau IV).

Long terme

On dispose de plusieurs études récentes mettant en évidence une augmentation de la mortalité liée à une exposition chronique à certains polluants atmosphériques, et ce à de relativement faibles concentrations. Il est toutefois plus difficile d’affirmer une liaison de causalité étant donné le biais important que représente l’exposition concomitante au tabac. Cependant, les diverses études de cohortes disponibles sont concordantes pour les particules et les sulfates.

Le RR de décès par cancer bronchique a été récemment précisé dans trois études ^[3, 11, 22] : pour les sulfates et/ou SO₂, il est de 1,36 (1,11-1,66) (villes polluées versus non polluées), de 1,99 et 3,01 chez les hommes et les femmes adventistes respectivement pour un accroissement de 10 µg/m³ des moyennes annuelles. Pour les PM10, le RR, lors du passage d’une tranche d’exposition (43 jours/an) à la suivante, à une concentration > 100 µg/m³ est de 2,38 (1,42-3,97) chez les hommes adventistes (tableau V).

Tableau V. – Mortalité respiratoire ou cardiorespiratoire pour des expositions chroniques.					
	Lieu	N/durée	Condition (µg/m³)	RR	Polluant
Dockery 1993 ^[11]	6 villes américaines 1974-91	8111/15 ans	Pollué (29,6) / non pollué (11) Pollué (12,8) / non pollué (4,8)	1,26 1,26	PM10 Sulfates
Pope 1995 ^[22]	151 villes américaines 1982-89	552 138 / 7 ans	Augmentation de 24,5 µg/m³ Augmentation de 19,9 µg/m³	1,31 1,26	Particules fines Sulfates
Abbey 1999 ^[3]	Adventistes californiens 1977-92	6338 / 15 ans	Paliers de 43 jours/an avec PM10 > 100 µg/m³	1,18	PM10
Künzli 2000 ^[18]	Autriche, France, Suisse 1996	mortalité totale, RR : 1,043 par paliers de 10 µg/m³ de PM10 et pour 1 million d’habitants sur 1 an			

● **Morbidité**

Plusieurs types d’approches permettent de préciser les effets respiratoires de la pollution atmosphérique. Le recueil des symptômes suivant un pic de pollution (court terme) ou à long terme repose le plus souvent sur des questionnaires remplis par chaque personne interrogée (les données sont subjectives avec un biais d’évaluation possible ; il s’agit le plus souvent d’études écologiques) dans le cadre d’études de cohortes, l’évaluation est médicale, plus objective et rigoureuse. Ces données sont dans ce cas souvent associées à une étude spirométrique et à des tests allergologiques. Ces études apportent des informations en termes de population générale, ou de plusieurs sous-groupes à risque (enfants, personnes âgées, asthmatiques, insuffisants respiratoires). Les indices sanitaires sont exprimés en risque relatif ou prévalence (nombre de cas à un instant donné). Il est beaucoup plus difficile d’obtenir des données sur l’incidence (nombre de nouveaux cas), qui n’est souvent approchée que dans les études à long terme ^[20].

Court terme

Les études épidémiologiques des 10 dernières années ont montré que pour des niveaux de polluants relativement faibles (souvent inférieurs aux normes en vigueur) et incomparables à ceux des années 1950, on observe des effets sanitaires. Il s’agit le plus souvent de signes en rapport avec l’exacerbation d’une pathologie respiratoire préexistante. Les polluants incriminés sont essentiellement les particules et le SO₂. Les résultats obtenus avec l’indicateur des NOx sont assez contradictoires et ne peuvent être attribués au NO₂ seul ; il est davantage le reflet d’un ensemble de polluants d’origine automobile et de la « chimie » atmosphérique qui lui est associée. La récente méta-analyse européenne APHEA montre que pour une augmentation de 50 µg/m³ des principaux polluants (essentiellement l’O₃, en été), on observe une augmentation de 1 à 3 % des hospitalisations pour causes respiratoires chez les patients de plus de 65 ans, de 1 à 8 % des hospitalisations pour asthme chez l’enfant et de 1 à 4 % des hospitalisations pour exacerbation de BPCO. L’étude ERPURS (Évaluation des risques de la pollution urbaine pour la santé) réalisée en Île-de-France adopte la même méthodologie, mais compare trois niveaux de pollution (de base, moyenne et élevée), complémentaires, avec certaines nuances (risques significatifs avec NO₂, mais pas avec O₃) (tableau VI). Les études nord-américaines ont montré des associations essentiellement avec les PM10 (tableau VII).

Tableau VI. – Morbidité respiratoire en fonction des polluants, en Île-de-France [ERPURS] : risque pour un niveau de pollution passant du niveau des 9 jours les moins pollués de l’année au niveau atteint ou dépassé 1 jour sur 2 dans l’année (d’après www.erpurs.org).

	SO ₂	NO ₂		Fumées noires	
	Hiver	Hiver	Été	Hiver	Été
Hospitalisations de cause respiratoire, adulte ≥ 65 ans			+ 4 %		+ 3 %
Hospitalisation pour exacerbation BPCO, tous âges			+ 6 %		+ 6 %
Hospitalisation pour asthme, 0-14 ans	+ 8 %	11 %	+ 19 %		+ 25 %
Urgences pédiatriques hôpital Trousseau pour bronchiolite			+ 15 %		
Visite à domicile SOS-médecins (Paris pour asthme, enfants)	+ 10 %	+ 8 %	+ 20 %	+ 8 %	+ 15 %
Arrêt de travail (EDF-GDF) de cause respiratoire	+ 7 %	+ 10 %	+ 10 %	+ 5 %	+ 6 %

a Bronchiolites aux urgences pédiatriques/hôpital Trousseau
b Arrêts de travail pour cause respiratoire chez EDF-GDF

Tableau VII. – Augmentation du risque pour une augmentation de 10 µg/m³ de PM10 en moyenne quotidienne (d’après [10]).

Affections respiratoires aux urgences	1 %
Asthme aux urgences	3,4 %
Hospitalisations pour asthme	1,9 %
Augmentation utilisation des bronchodilatateurs/asthmatiques	2,9 %
Majoration symptômes respiratoires	3 %

Long terme

On dispose d’un certain nombre de publications sur la dernière décennie relatives aux manifestations sanitaires en rapport avec l’exposition à la pollution atmosphérique au long terme. Cette approche est plus délicate car nécessite un recueil de données sanitaires et environnementales des plus rigoureux et complet afin de ne pas méconnaître un facteur confondant qui pourrait à lui seul expliquer les résultats obtenus (problème du tabagisme passif ou de la pollution intérieure par exemple).

Chez l’enfant, la prévalence de l’asthme diagnostiqué par un médecin est multipliée par 4,40 entre zone industrielle (SO₂, NOx et particules) et zone considérée non industrielle en Allemagne [15].

A Hong-Kong, l’application de mesures pour la baisse du SO₂ a été suivie d’une baisse significative de la prévalence de l’hyperréactivité bronchique 2 ans après. Une étude autrichienne sur 3 ans, rapporte une baisse de la capacité vitale forcée (CVF) de 48,7 mL (soit 2 % de la valeur théorique) pour une hausse de 10 ppb (20 µg/m³) d’O₃ en moyenne annuelle [14].

Concernant les adultes, on dispose de deux principales études : ASHMOG et SAPALDIA. L’étude ASHMOG concerne le suivi d’une cohorte californienne d’adventistes non fumeurs sur 15 ans ; aucune association entre le SO₂, le NO₂ et le développement de maladies respiratoires chroniques n’est rapportée. On trouve en revanche une association entre les particules fines et l’apparition d’une bronchopathie chronique ainsi que son aggravation, pour des niveaux moyens supérieurs à 60 µg/m³. Pour l’asthme en particulier, un RR de 3,12 pour une augmentation de 10 ppb (20µg/m³) d’O₃ en moyenne annuelle est retrouvée chez les hommes uniquement, de même pour les sulfates [2]. Dans la même cohorte et sur 20 ans, pour

une concentration de PM10 supérieure à 100 µg/m³ dépassée plus de 54 jours par an, on observe une baisse du volume expiratoire maximal seconde /capacité vitale (VEMS/CV) de 1,5 % [1].

Quant à l’étude suisse SAPALDIA, la dyspnée et la bronchite chronique sont augmentés 41 % et 31 % respectivement pour une élévation de 10 µg/m³ de PM10 en moyenne annuelle. Pour les mêmes variations de PM10, on observe une baisse de 3,1 % de la CVF [29].

PRINCIPALES DONNÉES
EXPÉRIMENTALES

Ozone

L’O₃ est insoluble et atteint facilement le compartiment alvéolaire. C’est le polluant le plus oxydant. Il est néanmoins absorbé à 40 % au niveau des muqueuses des voies aériennes supérieures. On distingue des sujets répondeurs et non répondeurs aussi bien chez le sujet sain qu’asthmatique. Son exposition entraîne des symptômes de rhinite, une toux, une oppression thoracique, l’exacerbation des symptômes d’asthme à court terme, avec un phénomène de tolérance. Sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), on constate une diminution des volumes d’environ 10 % et une hyperréactivité bronchique représentée par la baisse des doses d’allergène nécessaires pour entraîner un chute de 20 % du VEMS [PD₂₀FEV1]. L’exposition de muqueuses nasales et bronchiques à des doses moyennes d’O₃ entraîne une infiltration cellulaire franche à éosinophiles et neutrophiles [5] associée à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles l’IL6, l’IL8 (chémoattractrice des polynucléaires neutrophiles [PNN]), l’IL1 et le *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) [26].

Particules fines

Les particules fines d’un diamètre inférieur à 10 µm gagnent les voies aériennes inférieures, et pour celles en dessous de 3 µm, le compartiment alvéolaire. Les travaux expérimentaux ont été principalement menés avec les PD. Des symptômes de rhinite allergique et de bronchoconstriction sont observés, notamment chez les patients atopiques, asthmatiques et présentant une BPCO. Les PD agiraient comme adjuvant de la réaction immunoallergique en modifiant d’une part certains pneumallergènes avec exposition de nouveaux motifs antigéniques, et générant une réponse locale

de type TH2, d’autre part. Cette hypothèse est actuellement confortée par de nombreuses études, aussi bien in vitro qu’in vivo, qui montrent une synthèse et une sécrétion accrue de GM-CSF par les cellules épithéliales de muqueuse nasale ou bronchique, avec afflux de lymphocytes de type TH2 sécrétant principalement les cytokines les IL4, IL5, IL10, IL13, et une augmentation de lymphocytes B sécréteurs d’IgE [19].

Dioxyde de soufre

Le SO₂ est un gaz incolore soluble dans l’eau, qui est piégé à 90 % au niveau de la muqueuse nasale. Sa grande solubilité ne lui permet pas d’atteindre en grande quantité les voies aériennes inférieures. C’est un gaz hautement irritant, entraînant conjonctivite, rhinite, bronchoconstriction chez l’asthmatique et à plus fortes doses chez le sujet sain [9]. Il est responsable d’effets cytotoxiques à doses élevées avec œdème pulmonaire, nécrose et desquamation de l’épithélium chez l’animal.

Dioxyde d’azote

Le NO₂ est moins soluble et atteint en plus grande quantité les voies aériennes basses. Sa toxicité est essentiellement liée à son pouvoir oxydant, plus faible que l’ozone cependant. On le retrouve à plus de 60 % au niveau des voies aériennes basses. Les études sont contradictoires quant aux manifestations fonctionnelles observée : la plupart des sujets sains restent asymptomatiques même lors de fortes concentrations. Chez le sujet asthmatique, on note cependant une exacerbation des signes respiratoires. Une inflammation de la muqueuse nasale avec augmentation des résistances nasales et des marqueurs de la réaction allergique (éosinophiles, *eosinophil cationic protein*) est observée chez des sujets présentant une rhinite atopique, exposés à un mélange NO₂ et allergène [28]. Avec la même approche, on constate une majoration significative de l’hyperréactivité bronchique chez des asthmatiques légers. Sur une muqueuse bronchique de sujets tabagiques non asthmatiques exposés au NO₂ à des concentrations rencontrées au domicile ou lors de pics, on observe une altération de l’épithélium avec diminution des battements ciliaires et augmentation de sa perméabilité, ainsi que l’augmentation de cytokines pro-inflammatoires (GM-CSF, l’IL8, RANTES, ICAM1s et TNFα).

CONCLUSION

La pollution atmosphérique et ses effets sanitaires sont actuellement mieux documentés. Les études épidémiologiques ont permis d'établir des liens entre divers polluants à court terme sur l'appareil respiratoire et d'en distinguer des

groupes à risque, notamment les enfants et les personnes âgées, les sujets asthmatiques et les BPCO. La plupart des effets sur la morbidité semblent transitoires et réversibles. En ce qui concerne le long terme, il ne semble pas que la pollution atmosphérique urbaine, notamment automobile, soit responsable de la hausse des manifestations atopiques et de l'asthme. D'autres

facteurs comme la pollution intérieure, l'environnement tabagique sont incriminés. La meilleure compréhension des liens entre polluants et risques sanitaires a permis d'établir un véritable programme de maîtrise des sources polluantes et de prévention des complications pour la santé, dont les effets enregistrés sont d'ores et déjà encourageants.

Arnaud Chambellan : Chef de clinique.

Bruno Crestani : Professeur à la faculté, médecin des Hôpitaux.

Michel Aubier : Professeur à la faculté, médecin des Hôpitaux, chef de service.

Service de pneumologie, CHU Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 78877 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Chambellan, B Crestani et M Aubier. Pollution atmosphérique et environnementale et pathologie respiratoire. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0933, 2003, 6 p*

RÉFÉRENCES

- [1] Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL et al. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in non-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 289-298
- [2] Abbey DE, Lebowitz MD, Mills PK et al. Long-term ambient concentrations of particulates and oxidants and development of chronic disease in a cohort of nonsmoking California residents. *Inhalation Toxicology* 1995 ; 7 : 19-34
- [3] Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette WF, Knutsen SF, Lawrence-Beeson W et al. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in non-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 373-382
- [4] Aubier M. Pollution atmosphérique, ses effets sur l'appareil respiratoire. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-019-A-38, 1999 : 1-5*
- [5] Bascom R, Naclerio RM, Fitzgerald MC, Kagey-Sobotka A, Proud D et al. Effect of ozone inhalation on the response to nasal challenge with antigen of allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1990 ; 142 : 594-601
- [6] Committee of the Environmental and Occupation Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part 1. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 3-50
- [7] Committee of the Environmental and Occupation Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part 2. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 477-498
- [8] Contribution de la pollution atmosphérique extérieure en pathologie respiratoire. *Rev Mal Respir* 1997 ; 14 (suppl) : 6S9-6S63.
- [9] Department of Health Advisory Group on the Medical aspects of Air Pollution Episodes. Second report-SO₂, acid aerosols and particulates. London : HMSO, 1992
- [10] Dockery DW, Pope CA. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 1994 ; 15 : 107-132
- [11] Dockery DW, Pope CA, Xu X et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1753-1759
- [12] Dockery DW, Schwartz J, Spengler JD et al. Air pollution and daily mortality : associations with particulates and acid aerosols. *Environ Res* 1992 ; 59 : 362-373
- [13] Festy B, Dab W. Pollution atmosphérique. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Toxicologie-Pathologies professionnelles, 16-001-C-10, 1999 : 1-12*
- [14] Frischer T, Studnicka M, Gartner C, Tauber E, Horak F, Veiter A et al. Lung function growth and ambient ozone. A three-year population study in school children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 390-396
- [15] Heinrich J, Hoelscher B, Wjst M, Ritz B, Cyrus J, Wichmann H et al. Respiratory diseases and allergies in two polluted areas in East Germany. *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 : 53-62
- [16] Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J, Balducci F, Medina S et al. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities : results from time series data from the APHEA project. *BMJ* 1997 ; 314 : 1658-1663
- [17] Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution : a European assessment. *Lancet* 2000 ; 356 : 795-801
- [18] Moolgavkar SH, Luebeck EG, Hall TA, Anderson EL et al. Air pollution and daily mortality in Philadelphia. *Epidemiology* 1995 ; 6 : 476-484
- [19] Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A et al. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 539-554
- [20] Politiques publiques, pollution atmosphérique et santé : poursuivre la réduction des risques. Haut Comité de la Santé Publique. Editions ENSP Juillet 2000 ; 1-266
- [21] Pollution atmosphérique due aux transports et santé publique. Rapport commun n°12. Editions TEC& DOC. Académie des sciences-CADAS. Octobre 1999
- [22] Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 669-674
- [23] Programme de surveillance air et santé 9 villes (PSAS-9). Surveillance des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain. Phase II - 27 juin 2002
- [24] Quenel P, Zmirou D, Médina S et al. Impact sur la santé de la pollution atmosphérique en milieu urbain : synthèse des résultats de l'étude APHEA. *BEH* 1998 ; 2 : 5-7
- [25] Samet JM, Dominici F, Currier FC, Coursac I, Zeger SL et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities 1987-1994. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1742-1749
- [26] Schierhorn K, Zhang M, Matthias C, Kunkel G et al. Influence of ozone and NO₂ on histamine and interleukin formation in a human nasal mucosa culture system. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999 ; 20 : 1013-1019
- [27] Schwartz J. Air pollution and daily mortality : a review and meta-analysis. *Environ Res* 1994 ; 64 : 36-52
- [28] Wang JH, Devalia JL, Duddle JM, Hamilton SA, Davies RJ et al. The effect of exposure for six hours to NO₂ on early phase nasal response to allergen challenge in patient with a history of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 669-676
- [29] Zemp E, Elsasser S, Schindler C, Kunzli N, Perruchoud AP, Domenighetti G et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1257-1266

Radiologie interventionnelle thoracique

J.-P. Laissy

La radiologie interventionnelle thoracique fait, depuis plusieurs années, partie intégrante des moyens diagnostiques et thérapeutiques en pneumologie. Diagnostiques, car la tomодensitométrie permet des ponctions de lésions pulmonaires périphériques non accessibles à un accès endoscopique. Thérapeutiques, car les abcès pulmonaires et pleuraux sont traitables par drainage radioguidé, et parce que les traitements vasculaires sont de plus en plus diversifiés. Occlusions des fistules artérioveineuses pulmonaires, embolisations bronchiques, thrombolyse des embolies pulmonaires massives et pose de filtre cave, poses d'endoprothèses dans les syndromes caves supérieurs en sont les exemples les plus démonstratifs.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Ponctions thoraciques radioguidées ; Embolisations bronchiques ; Embolie pulmonaire ; Filtre cave ; Syndrome cave supérieur

Plan

■ Introduction	1
■ Ponctions diagnostiques	1
Complications	2
Technique	2
■ Ponctions et drainages radioguidés	2
Technique	3
■ Traitement des cavités aspergillaires	3
Technique	3
■ Traitements endovasculaires	3
Malformations artérioveineuses pulmonaires	3
Embolisations bronchiques	3
Désobstructions artérielles pulmonaires	5
Mise en place d'endoprothèses caves supérieures et pulmonaires	5
Ablation de corps étranger endovasculaire	6
Filtre cave	6
■ Conclusion	6

■ Introduction

En dehors des traitements endovasculaires pulmonaires ou bronchiques, le repérage scanographique a singulièrement facilité la radiologie interventionnelle thoracique, et la majorité des actes réalisés fait appel à cette technique. L'échographie n'a qu'un rôle mineur en procédures thoraciques, et n'est utilisée que pour repérer les collections pleurales cloisonnées ou de petite taille. L'utilisation de matériels de plus en plus performants et de moins en moins vulnérants permet une bonne fiabilité globale des gestes diagnostiques au prix d'une innocuité accrue. On assiste de ce fait à un élargissement des indications thérapeutiques.

■ Ponctions diagnostiques

Les ponctions ont vu le jour au cours des années 1970. Elles étaient effectuées initialement au moyen d'aiguilles de petit calibre et ne permettaient qu'une représentation cytologique des prélèvements. L'utilisation de véritables matériels biopsiques, par aspiration (Menghini) ou guillotine n'a pu avoir lieu que grâce à leur miniaturisation, autorisant la réalisation du geste par méthode coaxiale. Ce geste s'adresse aussi bien aux lésions pulmonaires que médiastinales.

Les contre-indications spécifiques à la biopsie pulmonaire comprennent :

- les patients non coopérants qui ne peuvent éviter de tousser ou qui sont incapables de rester immobiles pendant la procédure ;
- les bronchopneumopathies obstructives sévères où le risque de pneumothorax est élevé, risquant de décompenser l'insuffisance respiratoire ;
- l'hypertension artérielle pulmonaire évoluée. La biopsie de lésions proches du hile n'est en général pas indiquée car elle peut être faite au cours de l'endoscopie bronchique.

La ponction transthoracique est une technique éprouvée dans le diagnostic des lésions focales pulmonaires. La fiabilité diagnostique de la ponction est de 90 à 95 % dans le cancer bronchique. [1] Le diagnostic est essentiellement fondé sur l'examen cytopathologique du matériel aspiré avec des aiguilles de 20 à 22 G. Une des limites de cette technique est sa fiabilité relativement faible pour le diagnostic de lésions bénignes. Si le diagnostic de bénignité peut être apporté dans 80 à 90 % des cas, sa nature spécifique (granulome, hamartome) n'est précisée que dans 20 à 50 % des cas avec des matériels de petit calibre, [2] mais peut s'élever à 70 % des cas en utilisant des matériels de calibre 18 G. [1] L'utilisation de systèmes à guillotine ou de types pistolets automatiques par voie coaxiale a permis d'améliorer de façon significative le taux de succès diagnostique de cette méthode. [1] Grâce aux nouvelles générations de scanners, la fluoroscopie tomодensitométrique (TDM)

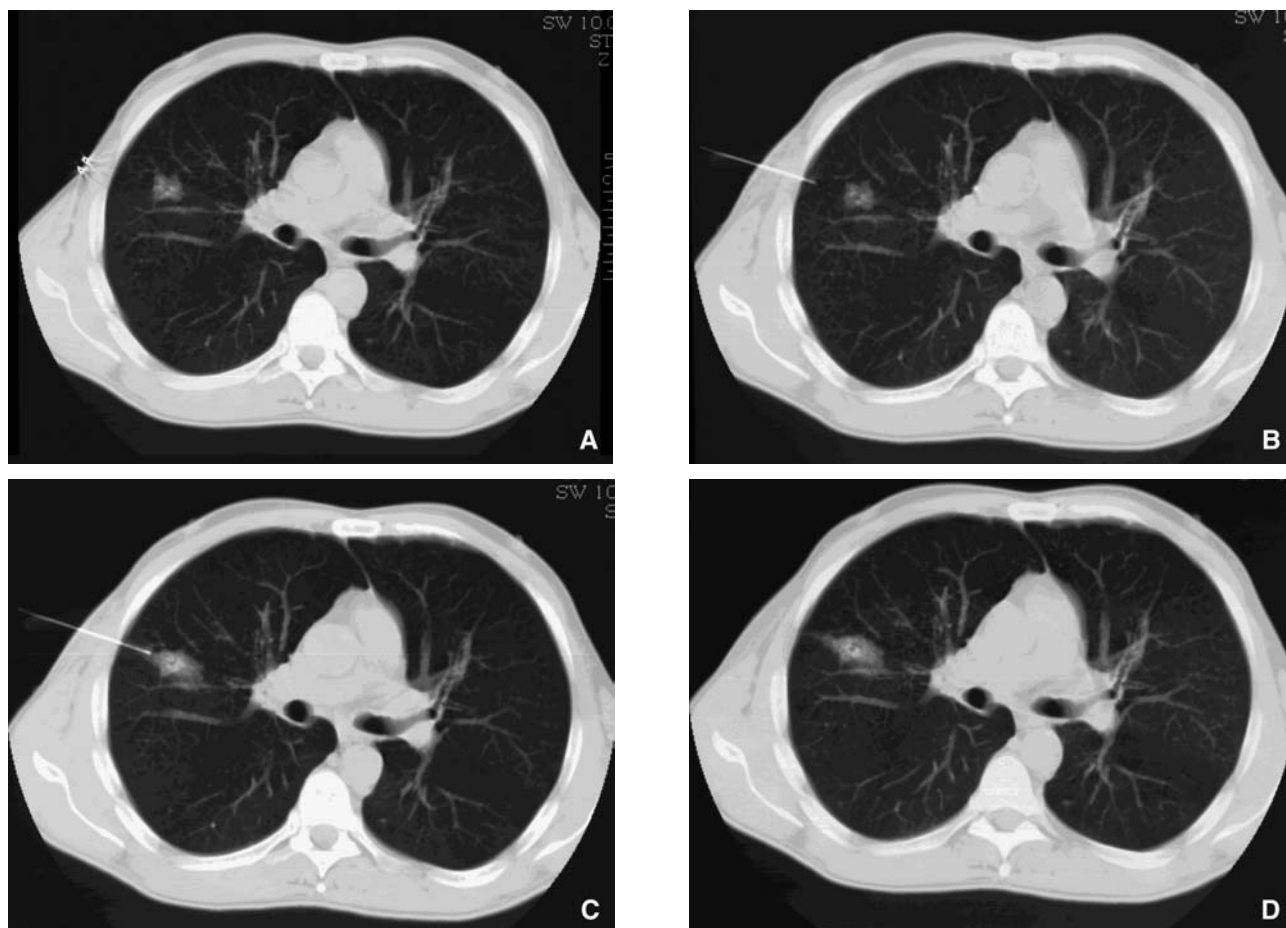


Figure 1. Ponction sous tomodensitométrie (TDM) d'un nodule du lobe supérieur droit. Compte tenu de son siège, le nodule est ponctionné par voie latérale en avant de la grande scissure pour éviter un éventuel ensemencement pleural.

A. Mise en place d'un repère métallique en face d'un espace intercostal.

B, C. Après vérification du trajet correct dans les plans sous-cutanés, l'aiguille est progressivement avancée sous contrôle TDM au contact de la lésion. Les prélèvements sont alors réalisés à l'aide de l'aiguille coaxiale introduite à l'intérieur de cette première aiguille de biopsie.

D. Le contrôle TDM postponction objective une minime hémorragie intra-alvéolaire sur le trajet de l'aiguille.

en temps réel est devenue possible, ce qui représente une avancée certaine pour la faisabilité du geste sur des petites lésions et/ou chez des patients peu coopérants.

Complications

Le pneumothorax est une complication fréquente de la ponction transthoracique, les fréquences rapportées allant de 5 à 61 %. La nécessité de mise en place d'un drain thoracique est rare : 1,6 à 17 %.

La survenue d'un pneumothorax dépend de la technique de ponction, et des conditions locales. Un point de ponction antérieur, un angle de l'aiguille avec la plèvre inférieur à 80°, une aiguille de gros calibre sont des facteurs favorisants. Un poumon emphysémateux, des lésions au contact de la plèvre ou des scissures, une chirurgie antérieure et la position du patient en décubitus dorsal sont des facteurs favorisants. [3]

Afin de réduire la prévalence de ces pneumothorax, il a été proposé de :

- limiter le nombre de ponctions pleurales, un problème résolu par l'utilisation de systèmes coaxiaux où une première aiguille franchit la plèvre et est positionnée au contact de la lésion à biopsier, une seconde aiguille étant introduite dans la première, permettant la réalisation des biopsies ;
- l'apnée pendant la ponction pleurale ;
- l'instillation d'un caillot autologue le long du trajet de biopsie ;
- et enfin le positionnement du patient permettant au point de ponction d'être dans une position déclive après la biopsie.

Une autre complication relativement fréquente est l'hémoptysie au décours ou dans les suites immédiates de la ponction. Elle est rarement abondante, mais nécessite une surveillance

particulière car l'on sait que les hémoptysies d'origine iatrogène sont souvent plus graves que les hémoptysies spontanées.

Technique

Le repérage avant la procédure est un temps essentiel. En effet, il faut choisir le trajet balistique le plus court possible, et éviter à tout prix de traverser une scissure qui pourrait être ensemencée lors de l'avancée ou du retrait de l'aiguille en cas de ponction de tumeur maligne. Le trajet doit, bien entendu, éviter les côtes et se frayer un chemin dans un espace intercostal (Fig. 1). La taille du système de ponction doit être un compromis entre la qualité du prélèvement et le caractère le moins invasif possible de la procédure. Il a en effet été démontré que l'utilisation de gros calibre augmentait proportionnellement le risque de pneumothorax. En général, une aiguille de prélèvement de 21 G peut être introduite dans une aiguille coaxiale de 20 G et autorise des prélèvements interprétables par l'anatomopathologiste.

■ Ponctions et drainages radioguidés

Les ponctions peuvent être utilisées à visée thérapeutique, notamment pour évacuer des abcès pulmonaires ou pleuraux. Le drainage pulmonaire est en général effectué intégralement par l'équipe radiologique, alors que le drainage pleural (épanchements dans des cavités cloisonnées, empyèmes) est en général réalisé par les pneumologues sous contrôle scanographique. En effet, les drains posés par les radiologues sont en

général des matériels de petite taille, qui ont tendance à s'obstruer relativement rapidement, alors que ceux posés par les pneumologues sont de plus gros calibre, permettant un drainage plus efficace.

Technique

Le drainage radiologique se fait par la méthode de Seldinger. Dans un premier temps, après avoir repéré le trajet de l'aiguille, on enfonce celle-ci jusque dans l'abcès. Après évacuation de liquide à visée bactériologique, un guide est introduit à l'intérieur du cathéter. Le cathéter est retiré, et remplacé par un train de plus gros calibre (14 à 20 F), multitrans.

■ Traitement des cavités aspergillaires

Cette technique a été suggérée et utilisée par des équipes américaines et françaises. Elle consiste, au sein d'une cavité aspergillaire, à injecter par voie percutanée un mélange d'antifongiques avec une cire liquide qui va progressivement se solidifier, libérant le principe actif dans une cavité en relative anaérobiose. Le mélange est constitué de Suppocire-C® mélangée à de l'amphotéricine B et à de l'éthiodol. Cela forme une pâte aseptique qui est chauffée immédiatement avant injection. Le produit de contraste mélangé à la pâte est du Lipiodol® ultrafluide. La pâte solidifie à la température du corps.

La réplétion de la cavité est obtenue en moyenne au bout de 2,5 sessions et les complications sont peu nombreuses, à type d'abcès ou d'hémoptysie dans moins de 10 % des cas.

La quasi-disparition de la cavité aspergillaire est obtenue dans deux tiers des cas avec une négativation des sérologies. [4, 5]

Les indications du traitement percutané des aspergillomes sont essentiellement les contre-indications à l'acte chirurgical : insuffisance respiratoire sévère (tuberculose, emphysème) altération majeure de l'état général, grand âge du patient, extension de la cavité aspergillaire, voire localisation bilatérale.

Technique

L'injection de la pâte chaude se fait après avoir placé le patient dans une position idéale qui permet de traverser le poumon en direct, sans interposition de scissure. Une neuroleptanalgie préalable est administrée par Hypnovel® et Diprivan®. Après anesthésie locale, la ponction est réalisée avec une aiguille de 18 G, composée d'un mandrin métallique et d'une gaine plastique qui est seule laissée en place pendant l'injection afin d'éviter un traumatisme local en cas de toux. Les injections sont en règle générale bien supportées, encore que des hémoptysies de faible abondance en fin d'injection ou quelques heures plus tard puissent être observées.

Le mode d'action de la pâte d'amphotéricine B est lié certes à son effet mycostatique, mais le remplissage de la cavité aspergillaire par la pâte pourrais créer une atmosphère d'anaérobiose incompatible avec le développement mycélien. En revanche, une fois solidifiée dans la cavité, la pâte permet d'augmenter la durée de contact de l'antifongique avec le champignon. [4]

■ Traitements endovasculaires

Malformations artérioveineuses pulmonaires

Les malformations artérioveineuses pulmonaires ont commencé à être traitées par voie endovasculaire dans les années 1975. Parallèlement, la compréhension des interrelations entre l'atteinte pulmonaire et neurologique conduisant à des accidents vasculaires cérébraux emboliques chez ces patients n'a cessé de s'améliorer. [6] Il faut d'emblée insister sur l'importance du bilan familial dans la détection des parents asymptomatiques. En effet, en particulier chez les sujets porteurs de malformations artérioveineuses pulmonaires multiples, on retrouve un

contexte de télangiectasie hémorragique héréditaire dans 30 à 90 % des cas. [6, 7] Les symptômes pulmonaires sont habituels, et des antécédents d'épistaxis sont présents dans 80 % des cas. La dyspnée est retrouvée dans 70 % des cas, l'hémoptysie et l'hémothorax dans 10 % des cas. Il n'est pas rare de retrouver chez des patients paucisymptomatiques non traités une cyanose et un hippocratisme digital. Une histoire d'accident vasculaire cérébral ou d'accidents ischémiques transitoires est retrouvée dans 20 % des cas, avec une fréquence élevée (supérieure à 40 %) de céphalées. Les abcès cérébraux sont un mode de révélation de la maladie, survenant parce que le poumon a perdu sa fonction de filtre. Les malformations artérioveineuses pulmonaires représentent en effet un shunt extracardiaque direct entre l'artère pulmonaire et la veine pulmonaire excluant le lit capillaire. Les symptômes surviennent parce que les caillots et les agents microbiens passent directement à travers ces courts-circuits dans la circulation systémique. La prévalence d'atteintes neurologiques est proportionnelle au nombre de malformations pulmonaires. [6]

Le diagnostic des malformations artérioveineuses pulmonaires a été considérablement facilité par l'utilisation du scanner et notamment du scanner spiralé. La découverte d'une fistule artérioveineuse pulmonaire peut faire recommander la réalisation d'un scanner cérébral, l'association à des malformations vasculaires intracrâniennes ayant été rapportée avec une fréquence pouvant atteindre 20 %. [7]

Le traitement endovasculaire s'adresse surtout aux patients symptomatiques. Initialement, les techniques utilisées faisaient appel aux ballons largables, mais depuis quelques années, avec la miniaturisation des matériels, on fait de plus en plus appel aux ressorts hémostatiques (coils). [7, 8] L'avantage des ballons détachables est qu'ils peuvent assurer une occlusion plus distalement et, de ce fait, plus définitive. [9, 10] L'association des deux matériels a également été utilisée avec de très bons résultats immédiats. Cette combinaison comprend la mise en place de coils surdimensionnés, suivie du largage d'autres coils de taille de plus en plus petite jusqu'à complètement oblitérer l'artère afférente de la malformation. À la fin de la procédure, un ballon de grande taille est largué de façon proximale par rapport aux coils. Grâce à ces techniques, le recours à la chirurgie est devenu exceptionnel.

Le suivi après procédure objective une disparition des symptômes et une absence de récurrence. La plupart des auteurs s'accordent pour recommander l'occlusion de ces malformations dès qu'elles dépassent 3 mm de diamètre.

Embolisations bronchiques

Ce traitement est réservé aux hémoptysies graves. Il représente une alternative ou un complément à la chirurgie. L'artériographie bronchique est un geste préalable à toute thérapeutique, objectivant l'hypertrophie de la circulation artérielle bronchique, et devant faire un bilan exhaustif de la circulation collatérale systémique. [10]

Tout geste d'embolisation doit, au préalable, s'assurer qu'aucune artère à destinée médullaire, trachéale ou œsophagienne, ne risque d'être oblitérée par le geste. L'utilisation de microcathéters a très nettement amélioré la sécurité de l'embolisation.

L'hypervascularisation systémique bronchique ou extrabronchique est à l'origine de la grande majorité des hémoptysies. Tout défaut d'apport par la circulation pulmonaire est rapidement compensé par l'apport d'origine bronchique et, dans ce cas, le flux bronchique opacifie en isocourant la portion distale du réseau artériel pulmonaire avant de donner lieu à un retour veineux normal par les veines pulmonaires. Ce cas de figure ne doit absolument pas être traité par embolisation.

En revanche, la destruction du lit capillaire pulmonaire par un granulome ou de la fibrose est responsable d'une hypervascularisation systémique bronchique qui shunte la vascularisation artérielle pulmonaire détruite. La circulation se fait au niveau du segment artériel pulmonaire intéressé à contre-courant. La tuberculose, la dilatation des bronches et l'emphysème sont les causes les plus fréquentes de cette hypervascularisation systémique bronchique.

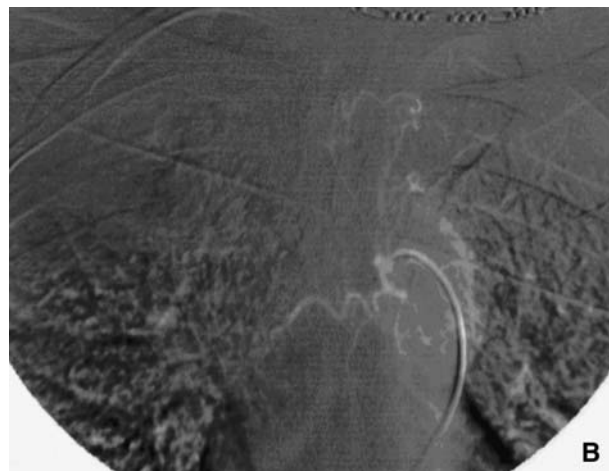
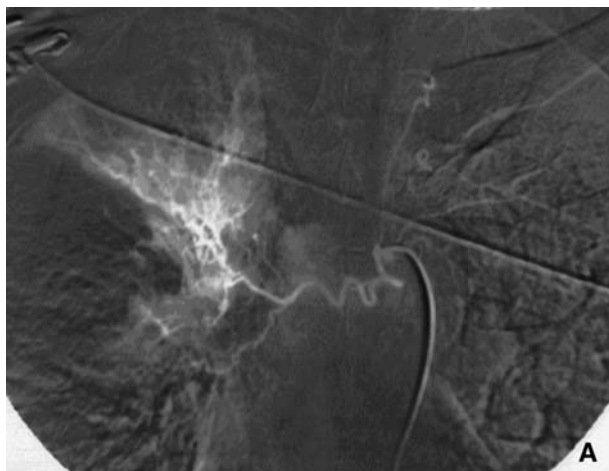


Figure 2. Hémoptysie massive provenant du lobe supérieur droit à l'endoscopie bronchique.

A. L'artériographie d'une artère bronchique supérieure droite hypertrophiée démontre une hypervascularisation parenchymateuse dépendant de cette artère, et l'absence de rameaux médullaires ou médiastinaux.

B. Après embolisation réalisée par l'intermédiaire de cette sonde, le contrôle postembolisation objective une dévascularisation complète du territoire hyperhémique.

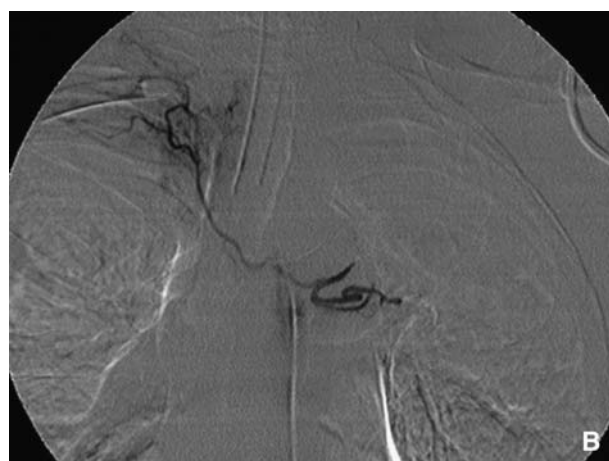


Figure 3. Hémoptysie massive d'origine lobaire supérieure gauche à l'endoscopie.

A. L'artériographie montre un tronc bronchique commun gauche-droit, et une hypervascularisation parenchymateuse tributaire de l'artère bronchique gauche. Pour préserver l'axe bronchique droit, l'embolisation hypersélective gauche à l'aide d'un microcathéter est décidée.

B. Après embolisation, dévascularisation parenchymateuse bronchique gauche et conservation du flux artériel bronchique droit.

On considère qu'une artère bronchique est pathologique en cathétérisme sélectif lorsque son calibre est augmenté, que son trajet est sinueux et s'accompagne d'une hypervascularisation parenchymateuse, et lorsque son opacification s'accompagne de la visualisation de l'artère pulmonaire ou des veines pulmonaires dans le même territoire.

Il faut insister sur les faux négatifs engendrés par l'injection préalable d'agent vasoconstricteur (Glypressine®).

“ Point important

Lors d'une artériographie bronchique, l'opacification de toutes les artères assurant la vascularisation systémique pulmonaire est nécessaire. La naissance de l'artère bronchique droite se fait en général par un tronc commun bronchointercostal naissant en regard de la 5^e vertèbre dorsale, en regard de la clarté de la bronche souche gauche.

Le cathétérisme de l'artère bronchique gauche est souvent plus difficile, avec une naissance plus aléatoire, encore que,

dans la majorité des cas, cette artère naît d'un tronc commun bronchique droit (inférieur)-gauche à la face antérieure de l'aorte, immédiatement au-dessous du tronc broncho-intercostal droit. Par chance, l'artère responsable du saignement est en général hypertrophiée donc facilement cathétérisable.

Grâce à l'embolisation, l'arrêt immédiat du saignement est obtenu chez 77 à 95 % des patients. [11, 12] Le taux de récurrences à 30 jours peut aller jusqu'à 15 %. [11] Les récurrences plus tardives peuvent atteindre 50 %, [13] elles sont liées au recrutement de territoires collatéraux systémiques non bronchiques par la maladie sous-jacente.

Technique

Le cathétérisme des artères bronchiques se fait à l'aide de sondes de petit calibre, 4 F ou 5 F, de type Cobra. L'injection du produit de contraste se fait de façon manuelle, en faisant attention à bien purger la seringue d'air car l'opacification de l'artère d'Adamkiewicz est toujours imprévisible.

L'opacification des différents pédicules vasculaires peut objectiver plusieurs blushs parenchymateux, mais l'embolisation ne doit être effectuée que dans le territoire qui saigne, tel qu'il a été observé en endoscopie bronchique (Fig. 2, 3). Il est important de ne pas faire d'embolisation proximale et, par conséquent, de ne pas utiliser de colle biologique, car le recrutement d'une circulation collatérale est la règle et le



Figure 4. Syndrome cave supérieur sur fibrose médiastinale.

A. L'opacification cave supérieure après cathétérisme par voie fémorale objective une sténose longue et serrée de la veine cave supérieure (petites flèches) avec circulation collatérale intercostale et azygos gauche (flèches).

B. La mise en place d'une endoprothèse autoexpandible, non encore complètement déployée sur cette figure (flèches longues) permet de recouvrer un flux cave supérieur avec disparition de l'opacification collatérale à contre-courant. Cliniquement, disparition du syndrome cave supérieur en 24 heures.

cathétérisme de l'artère bronchique doit pouvoir être reproductible en cas de récurrence du saignement. Si un cathétérisme hypersélectif de l'artère bronchique en cause n'est pas possible avec ces sondes, il faut recourir à l'utilisation de microcathéters introduits par voie coaxiale (3 F) avant de débiter l'embolisation. L'usage de microcathéters assure la stabilité du matériel dans l'artère bronchique et permet une embolisation la plus distale possible, au-delà de la naissance des artères à destinée radiculomédullaire.

L'embolisation est effectuée au moyen de particules non résorbables (Ivalon® ou mieux, Embosphères®). Ces particules doivent avoir un diamètre supérieur à celui des artères radiculomédullaires, soit 500 à 1 200 µm. Un diamètre inférieur à 250 µm risque en outre de provoquer une nécrose bronchique. [12]

Désobstructions artérielles pulmonaires

Il est possible, dans les embolies pulmonaires aiguës massives, de proposer un traitement endovasculaire comme alternative à l'embolectomie chirurgicale.

Deux procédés sont possibles : l'utilisation d'agents fibrinolytiques à type d'urokinase, (rTPA) *tissu plasminogen activator* ou de TPA, [14] dont les résultats sont inconstants, et la thromboaspiration ou fragmentation mécanique des embolies dans les artères pulmonaires à l'aide d'un matériel dédié. Celui-ci consiste en un cathéter « queue de cochon » rotationnel, tournant autour d'un axe matérialisé par un guide rigide. La fragmentation mécanique peut être effectuée seule ou en association à la thrombolyse. [14, 15] La place de cette technique dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire grave demeure limitée à certains centres.

Technique

La sonde queue de cochon, qu'elle soit utilisée pour une fibrinolyse in situ ou montée sur guide spécial pour fragmentation mécanique, doit être poussée dans le matériel embolique aussi loin que possible. La fragmentation se fait par rotation rapide ou en va-et-vient dans le caillot et son efficacité est

vérifiée régulièrement par contrôles angiographiques successifs. La reperméabilisation partielle ou complète d'une artère segmentaire ou lobaire se manifeste par sa réopacification. Le cathétérisme d'un autre territoire artériel peut alors se faire, et ainsi de suite.

Mise en place d'endoprothèses caves supérieures et pulmonaires

La mise en place d'endoprothèses caves supérieures a été proposée comme traitement palliatif des syndromes caves supérieurs chez des patients présentant des envahissements médiastinaux d'origine tumorale.

Cette technique peut également être proposée sur des pathologies bénignes, comme la fibrose médiastinale (post-irradiation, post-infectieuse notamment tuberculeuse). Il est également possible de traiter des sténoses des artères pulmonaires centrales dans ce contexte à l'aide d'endoprothèses.

Les obstructions par une compression extrinsèque permanente (tumeurs malignes, processus de fibrose inflammatoire) les cicatrices après chirurgie ou irradiation, et les obstructions intraluminales (thrombus organisé, réaction intinale, valvule veineuse) sont des lésions qui relèvent des endoprothèses. [2]

L'obstruction de la veine cave supérieure et/ou des veines brachio-céphaliques est responsable du syndrome cave supérieur. L'atteinte veineuse est de règle secondaire dans 80 % des cas à des adénopathies médiastinales dans le cadre d'un cancer bronchique ou à une fibrose postirradiation. Son incidence dans cette maladie est de 3 à 15 %. Le syndrome comprend un œdème du cou, de la tête et des membres supérieurs ; des céphalées, une orthopnée et une cyanose.

Technique

Préalablement à la pose d'endoprothèses, une phlébographie doit être effectuée pour vérifier l'étendue des veines occluses et les niveaux supérieur et inférieur de l'occlusion. Cela permet de choisir la longueur de l'endoprothèse à poser (Fig. 4). Un

“ Point important

Traditionnellement, le traitement de choix du syndrome cave supérieur tumoral est la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. La majorité des patients répond par une régression rapide de l'obstruction, habituellement en quelques jours, dans 90 % des cas. Le syndrome récidive cependant chez 10 à 20 % des patients ; comme ceux-ci ont reçu un maximum d'exposition à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie, le seul traitement est alors endovasculaire, voire chirurgical.

examen TDM peut également être utile pour déterminer le diamètre nécessaire de l'endoprothèse.

Le cathétérisme par voie fémorale est habituel pour faciliter la manipulation à travers l'occlusion. Une deuxième voie d'abord par une veine brachiale peut être nécessaire pour voir le niveau supérieur en cas d'occlusion complète du tronc veineux innominé ou de la veine brachiocéphalique droite. S'il existe des thrombus proximaux à l'obstruction à la phlébographie, une thrombolyse locale à l'urokinase est recommandée avant la mise en place de l'endoprothèse pour éviter des migrations emboliques pulmonaires ou une rethrombose précoce. La perméabilité à long terme de ces endoprothèses dans la veine cave supérieure s'établit entre 86 et 100 %. Si l'occlusion touche les veines sous-clavières, les résultats à long terme sont inférieurs, mais peuvent être retraités par angioplastie de l'endoprothèse.

Ablation de corps étranger endovasculaire

Le retrait incomplet d'un cathéter endovasculaire est une complication iatrogène peu fréquente. En général, le fragment détaché migre dans la circulation pulmonaire ou s'ancre au niveau des cavités cardiaques droites.

Les conséquences de ces accidents iatrogènes sont graves, leur mortalité variant de 24 à 38 % selon les auteurs.

La récupération des cathéters qui ont migré est urgente car les fragments sont souvent instables dans la circulation et le risque de complications précoces (tachycardie ventriculaire) est important. Ce geste, effectué par voie endovasculaire, évite le recours à une chirurgie lourde dont la mortalité est estimée à 4 %.

Le fragment de cathéter restant dans la circulation est souvent faiblement radio-opaque, mais suffisamment pour pouvoir être retiré sous fluoroscopie. Il est important de le visualiser par cette méthode, et non par échographie, car de fausses images ou des images fantômes après retrait complet d'un cathéter peuvent s'observer avec les ultrasons. Il n'est évidemment pas question de traiter ces images.

L'extraction des corps étrangers a un succès technique compris entre 90 et 100 %, les échecs étant liés à l'ancienneté de pose du matériel étranger et à son éventuelle endothélialisation dans la paroi ou à une fixation aux piliers du ventricule droit. [16] Le repositionnement d'un matériel (filtre cave, endoprothèse) a un taux de succès de 100 %.

Technique

Le retrait de ces matériels qui ont migré se fait par abord veineux fémoral, à l'aide d'une technique de type lasso, soit en utilisant des matériels dédiés, soit en bouclant un guide à l'intérieur d'une sonde vasculaire de gros calibre (7 F).

Filtre cave

Les filtres caves ont primitivement été proposés comme alternative à la ligature de la veine cave inférieure. Ils étaient

implantables uniquement par voie chirurgicale pendant de nombreuses années, mais les évolutions proposées par les fabricants ont permis rapidement une implantation par voie endovasculaire. Il existe deux types de matériels, les filtres permanents et les filtres temporaires. Le caractère définitif des filtres permanents limite leurs indications de pose à des sujets âgés, ou exposés à un décès à court ou moyen terme en raison de leur maladie sous-jacente.

Les principales indications des filtres caves définitifs sont les contre-indications au traitement anticoagulant (accident vasculaire cérébral hémorragique, saignement d'origine digestive), ainsi que les récidives d'embolie pulmonaire chez des patients sous traitement anticoagulant bien conduit.

Les indications de filtre cave temporaire sont les sujets jeunes, la nécessité d'actes invasifs ou chirurgicaux chez des patients ayant récemment eu une thrombophlébite des membres inférieurs ou une embolie pulmonaire, les thrombopénies héparino-induites en attendant le relais par antivitamine K, les accidents des anticoagulants de courte durée (surdosage) et la protection des récidives emboliques lors des accouchements.

Technique

Tous les filtres caves peuvent être posés par voie fémorale ou jugulaire, certains d'entre eux peuvent également être posés par voie brachiale. [17]

Après opacification ilio cave permettant de juger de la perméabilité de ces axes veineux, ainsi que de la position des veines rénales, la gaine du filtre est introduite par le point de ponction. Son extrémité distale est matérialisée par un anneau radio-opaque, ce qui permet de connaître sa position exacte. Cette gaine est poussée dans la veine cave inférieure au-dessous des veines rénales. Le filtre est alors introduit à travers la gaine, et déployé par une méthode combinée de retrait de la gaine sur le poussoir du filtre.

■ Conclusion [18, 19]

La radiologie interventionnelle fait de plus en plus partie intégrante de l'activité pneumologique. Grâce à une approche pluridisciplinaire, elle participe à l'amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. Une bonne connaissance des capacités et limites respectives de chaque technique, elles-mêmes en perpétuel changement grâce au développement de matériels toujours plus performants et moins vulnérants, est donc capitale pour assurer la meilleure sélection des patients à ce type de procédures.



■ Références

- [1] Lucidarme O, Howarth N, Finet JF, Grenier PA. Intrapulmonary lesions: percutaneous automated biopsy with a detachable, 18-gauge, coaxial cutting needle. *Radiol* 1998;**207**:759-65.
- [2] Ghaye B, Dondelinger RF. Imaging guided thoracic interventions. *Eur Respir J* 2001;**17**:507-28.
- [3] Ko JP, Shepard JO, Drucker EA, Aquino SL, Sharma A, Sabloff B, et al. Factors influencing pneumothorax rate at lung biopsy: are dwell time and angle of pleural puncture contributing factors? *Radiol* 2001;**218**:491-6.
- [4] Giron J, Poey C, Fajadet P, Sans N, Fourcade D, Senac JP, et al. CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases. *Eur J Radiol* 1998;**28**:235-42.
- [5] Munk PL, Vellet AD, Rankin RN, Muller NL, Ahmad D. Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. *Radiol* 1993;**188**:821-3.
- [6] Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurol* 2000;**55**:959-64.
- [7] White Jr. RI, Pollak JS. Pulmonary arteriovenous malformations: options for management. *Ann Thorac Surg* 1994;**57**:519-21.

- [8] Clark JA, Pugash RA. Recanalization after coil embolization of pulmonary arteriovenous malformations. *AJR Am J Roentgenol* 1998;**171**:1426-7.
- [9] Saluja S, Sitko I, Lee DW, Pollak J, White Jr. RI. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations with detachable balloons: long-term durability and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 1999;**10**:883-9.
- [10] Saluja S, Henderson KJ, White Jr. RI. Embolotherapy in the bronchial and pulmonary circulations. *Radiol Clin North Am* 2000;**38**:425-48.
- [11] Mal H, Rullon I, Mellot F, Brugière O, Sleiman C, Menu Y, et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest* 1999;**115**:996-1001.
- [12] White Jr. RI. Bronchial artery embolotherapy for control of acute hemoptysis: analysis of outcome. *Chest* 1999;**115**:912-5.
- [13] Osaki S, Nakanishi Y, Wataya H, Takayama K, Inoue K, Takaki Y, et al. Prognosis of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. *Respir (Herrlisheim)* 2000;**67**:412-6.
- [14] Fava M, Loyola S, Flores P, Huete I. Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1997;**8**:261-6.
- [15] Schmitz-Rode T, Janssens U, Duda SH, Erley CM, Gunther RW. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:375-80.
- [16] Gabelmann A, Kramer S, Gorich J. Percutaneous retrieval of lost or misplaced intravascular objects. *AJR Am J Roentgenol* 2001;**176**:1509-13.
- [17] Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF, Waltman AC, Geller SC, Fan CM. Inferior vena caval filters: review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiol* 2000;**216**:54-66.
- [18] Sonett JR, Keenan RJ, Ferson PF, Griffith BP, Landreneau RJ. Endobronchial management of benign, malignant, and lung transplantation airway stenoses. *Ann Thorac Surg* 1995;**59**:1417-22.
- [19] Sudarshan CD, Dark JH. A technique for insertion of self-expanding tracheal and bronchial stents. *Ann Thorac Surg* 1999;**67**:271-2.

J.-P. Laissy* (jean-pierre.laissy@bch.aphp.fr).

Service de radiologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Laissy J.-P. Radiologie interventionnelle thoracique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0967, 2005.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

Réhabilitation respiratoire

F. Bart, J.-M. Grosbois, J. Chabrol

La réhabilitation est un programme multidisciplinaire et personnalisé de prise en charge globale des insuffisants respiratoires chroniques. Le réentraînement à l'effort en est un composant essentiel. Le réentraînement traite essentiellement le déconditionnement, véritable maladie générale, secondaire au mode de vie sédentaire qu'a engendré la dyspnée chronique. L'efficacité de la réhabilitation respiratoire est désormais prouvée sur le plan scientifique ; elle permet d'améliorer l'aptitude physique, de diminuer la dyspnée, d'améliorer la qualité de vie et de réduire les coûts de santé des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Réhabilitation respiratoire ; Réentraînement à l'effort ; BPCO ; Dysfonction musculaire périphérique ; Déconditionnement ; Insuffisance respiratoire

Plan

■ Introduction	1
■ Bases physiopathologiques de la réhabilitation respiratoire	1
Dysfonction musculaire périphérique du BPCO	2
Étiologies de la dysfonction musculaire périphérique du BPCO	2
Dysfonction musculaire périphérique, point d'impact du réentraînement	2
■ Composants d'un programme de réhabilitation	2
Sevrage tabagique	2
Réentraînement à l'effort	3
Kinésithérapie respiratoire	4
Prise en charge nutritionnelle	4
Éducation thérapeutique	5
Accompagnement psychologique et social	5
■ Modalités pratiques	5
Mise en route d'un programme de réhabilitation	5
Évaluation du patient	5
Qui réhabiliter ?	5
Contre-indications à la réhabilitation respiratoire	6
Quelle structure de réhabilitation respiratoire ?	6
Résultats de la réhabilitation respiratoire	6
■ Conclusion	7

■ Introduction

La réhabilitation respiratoire est définie comme un programme multidisciplinaire de prise en charge des patients souffrant d'un handicap en rapport avec une maladie respiratoire chronique. Cette prise en charge est individualisée ; elle a pour but d'optimiser les capacités physiques, l'autonomie et l'insertion sociale. ^[1]

Dès 1895, le docteur Denison de Denver publiait une monographie intitulée *Exercise for pulmonary invalids*. Il y rapportait l'effet bénéfique de l'exercice sur la dyspnée des patients souffrant de séquelles de tuberculose.

La réhabilitation respiratoire n'est pas une discipline nouvelle mais les preuves scientifiques de son efficacité sont relativement récentes.

Il est maintenant bien démontré que la réhabilitation améliore les capacités physiques, réduit la dyspnée, améliore la qualité de vie et réduit les hospitalisations chez les patients insuffisants respiratoires et notamment dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

■ Bases physiopathologiques de la réhabilitation respiratoire

La connaissance des mécanismes d'action de la réhabilitation passe par la connaissance des mécanismes de l'intolérance à l'effort des maladies respiratoires chroniques. Nous prendrons l'exemple des BPCO qui est le plus étudié.

La dyspnée ou intolérance à l'effort est la plainte essentielle des malades présentant une BPCO. Encore récemment, cette dyspnée était attribuée essentiellement au déficit fonctionnel obstructif de la maladie, quantifié par le volume expiratoire maximal/seconde (VEMS). Des études ont montré que la capacité à l'exercice du BPCO n'est que faiblement corrélée aux valeurs des tests fonctionnels respiratoires de repos. La dyspnée est multifactorielle et ces dernières années, il a pu être démontré que les BPCO présentaient une atteinte des muscles squelettiques périphériques, jouant un rôle déterminant dans leur intolérance à l'exercice.

Kilian et al., ^[2] en réalisant des épreuves d'effort chez des BPCO menées jusqu'à épuisement, montrent que 43 % d'entre eux arrêtent en raison d'une fatigue des membres inférieurs, 26 % pour dyspnée et 31 % pour douleur et dyspnée. Gosselink et al. ^[3] ont montré, chez les BPCO, que le débit d'oxygène (VO₂) max et le test de marche de 6 minutes sont plus fortement corrélés et de façon indépendante à la force du quadriceps qu'au VEMS.

Dysfonction musculaire périphérique du BPCO

La dysfonction musculaire est à la fois quantitative et qualitative. Les études ont surtout porté sur le quadriceps qui est un muscle fondamental pour la déambulation.

Les BPCO ont une atrophie musculaire qui est un facteur de mauvais pronostic indépendant en termes de survie, et qui s'associe à une faiblesse musculaire. Des biopsies musculaires avec typage histochimique de l'expression isoforme des chaînes lourdes de myosine ont mis en évidence une diminution des fibres de type 1 (oxydatives et résistantes à la fatigue) et 2A chez les BPCO sévères, ainsi qu'une moindre capillarisation de ces fibres.

Des anomalies du métabolisme oxydatif du muscle du BPCO ont été mises en évidence en spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) du phosphore 31.

Maltais et al. ont également montré, sur des biopsies musculaires du vaste externe chez le BPCO, une diminution de deux enzymes importantes de la phosphorylation oxydative, la citrate synthase et la 3-hydroxyacyl-CoA-déshydrogénase, par rapport aux sujets témoins. [4]

Ces anomalies, témoignant d'une altération du métabolisme oxydatif du muscle squelettique du BPCO, sont corrélées à la réduction de l'endurance musculaire chez ces patients.

Étiologies de la dysfonction musculaire périphérique du BPCO

La dysfonction musculaire squelettique est multifactorielle avec des facteurs plus ou moins importants selon les patients. [5]

Inflammation

Une élévation des cytokines pro-inflammatoires et notamment du *tumor necrosis factor* (TNF) alpha est mise en évidence chez de nombreux BPCO et favorise la protéolyse et l'atrophie musculaire.

TNF alpha, interleukine (IL) 1 et IL6 provoquent une régulation négative de la production d'*insuline like growth factor* (IGF)-1 qui est le médiateur de l'effet anabolisant de l'hormone de croissance.

Inactivité chronique

Dès 1968, Saltin [6] a pu montrer qu'un alitement de 3 semaines chez des volontaires sains entraînait une baisse moyenne de 30 % de la $VO_2\max$, liée au déconditionnement dont le point d'impact est principalement musculaire. L'alitement représente la forme majeure d'inactivité.

Pour minimiser leur dyspnée, les BPCO réduisent leur activité physique progressivement. Ce mode de vie de plus en plus sédentaire est responsable d'un déconditionnement cardiomusculaire progressif qui, en altérant le métabolisme oxydatif, réduit les capacités physiques et aggrave la dyspnée. Le patient se trouve ainsi dans une véritable spirale de déconditionnement, où l'inactivité aggrave la dyspnée qui entraîne l'inactivité.

Les anomalies musculaires décrites chez le BPCO sont superposables à celles décrites en cas de déconditionnement. L'inactivité joue un rôle important mais pas exclusif dans la dysfonction musculaire. Elle permet d'expliquer aussi le caractère inhomogène de la dysfonction musculaire avec une moindre atteinte des muscles des membres supérieurs dont l'activité est plus longtemps préservée dans la vie quotidienne.

Dénutrition

La dénutrition est fréquente chez le BPCO ; son incidence et son importance augmentent avec la sévérité de la maladie. C'est un facteur de mauvais pronostic indépendant en termes de survie. [5]

Il semble que ce soit surtout l'accroissement de la dépense énergétique de repos et l'inflammation systémique qui entraînent une perte de poids et de masse maigre, contribuant à l'amyotrophie.

Hypoxémie

Chez le sujet sain, l'hypoxémie réduit les capacités oxydatives des muscles squelettiques. Ainsi chez le BPCO, l'hypoxémie de repos ou les pics d'hypoxémie à l'exercice ou durant le sommeil pourraient contribuer à la dysfonction musculaire.

Corticostéroïdes

La myopathie stéroïdienne se caractérise par une perte de masse musculaire, de force et d'endurance avec, sur le plan histochimique, une diminution surtout des fibres 2B. Les BPCO semblent présenter une susceptibilité particulière, expliquant la survenue d'atteinte musculaire, même pour de faibles doses de corticoïdes.

Autres facteurs

D'autres facteurs peuvent perturber le métabolisme musculaire et notamment les troubles ioniques, surtout l'hypophosphatémie qui est fréquemment constatée lors des périodes d'exacerbation chez le BPCO.

Dysfonction musculaire périphérique, point d'impact du réentraînement

Le réentraînement à l'effort des BPCO améliore leur performance physique alors que leur déficit fonctionnel respiratoire initial reste inchangé, prouvant donc un impact cardiaque et musculaire. Il est maintenant démontré qu'un entraînement, même à faible intensité, chez ces patients peut induire des modifications adaptatives musculaires comme chez le sportif, mais à un moindre degré bien sûr.

Maltais et al. [4] montrent qu'un entraînement physique sur bicyclette de 12 semaines chez des BPCO induit, au niveau du muscle vaste latéral, une augmentation de l'activité de deux enzymes principales mitochondriales ainsi qu'une augmentation des fibres de type 1 et de leur capillarisation. Cette amélioration du métabolisme oxydatif musculaire se traduit, à une puissance donnée, par une lactatémie moindre, une production de CO_2 et une ventilation moindres et une fréquence cardiaque moindre après entraînement. Il existe désormais des preuves scientifiques de l'efficacité du réentraînement à l'effort qui agit essentiellement sur les répercussions musculaires de la maladie respiratoire et en particulier celles induites par le mode de vie sédentaire, conséquence de la dyspnée d'effort.

■ Composants d'un programme de réhabilitation

La réhabilitation respiratoire est un programme multidisciplinaire proposant une prise en charge personnalisée et globale du patient, et comportant les éléments suivants : [7]

- optimisation du traitement médical ;
- sevrage tabagique ;
- réentraînement à l'effort ;
- éducation thérapeutique ;
- kinésithérapie ;
- diététique ;
- soutien psychologique et social.

Sevrage tabagique

L'arrêt du tabac doit être proposé à tous les patients ; si le sevrage n'est pas préalablement obtenu, le patient s'engage à suivre un programme d'aide intégré au stage de réhabilitation.



Figure 1. Patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive en réentraînement sur bicyclette.

Les techniques de sevrage s'appuient sur une prise en charge sociale, psychologique et l'aide de produits pharmacologiques tels que les substituts nicotiniques ou le bupropion.

Réentraînement à l'effort

Il constitue la pierre angulaire de la réhabilitation ; ses objectifs sont :

- amélioration des capacités physiques, surtout en termes d'endurance ;
- diminution de la dyspnée pour une charge de travail donnée.

Ces objectifs cliniques sont le résultat de modifications physiologiques musculaires induites par l'entraînement ; amélioration de la voie aérobie et donc réduction pour une charge donnée de l'acidose lactique et de l'hyperventilation responsable de la dyspnée. L'amélioration des possibilités physiques se traduit par une augmentation du VO_2max de 5 à 15 % selon les patients et un allongement du temps d'endurance à charge constante qui peut doubler chez certains BPCO.

L'entraînement est individualisé, adapté à chaque patient en fonction des résultats d'une évaluation initiale par des tests d'effort métaboliques pratiqués chez tous les candidats.

Le réentraînement comporte des exercices d'endurance, de renforcement musculaire et de la gymnastique générale avec assouplissements.

Réentraînement en endurance

Réentraînement des membres inférieurs

Il peut se faire sur bicyclette (Fig. 1), tapis roulant ou cyclorameur selon les goûts du patient ; il doit rester ludique de façon à fidéliser le patient. Son intensité doit être, dans l'idéal, aussi élevée que possible mais aussi tolérable et acceptée par le patient. En pratique, l'intensité est celle qui correspond à la fréquence cardiaque cible du seuil ventilatoire déterminé sur l'épreuve d'effort initiale, et correspondant au seuil de dyspnée.



Figure 2. Insuffisant respiratoire chronique sévère rééduqué à la marche sous ventilation non invasive.

Les séances durent de 30 à 45 minutes avec une période d'échauffement et de retour au calme. La surveillance porte sur la dyspnée, la fréquence cardiaque, la saturation du sang artériel en oxygène (SaO_2) par oxymétrie transcutanée.

La fréquence des séances est de 3 à 5 par semaine selon les centres, les possibilités du patient et sa tolérance, pour une durée globale de 3 à 7 semaines. En règle générale, 20 à 30 séances semblent être une bonne prescription initiale. Différentes modalités de réentraînement (*interval training*, continu) ont été évaluées sans supériorité nettement démontrée d'une technique par rapport à l'autre.

Chez les patients présentant une hypoxémie d'exercice, le réentraînement se fait sous oxygène avec le débit nécessaire pour corriger l'hypoxémie et même parfois pour certains patients très sévères, sous ventilation non invasive (Fig. 2).

Réentraînement des membres supérieurs

Les membres supérieurs sont très sollicités dans la vie quotidienne et les muscles contribuant à leur mise en jeu constituent également des muscles respiratoires accessoires chez le BPCO. L'utilisation des membres supérieurs est coûteuse sur le plan métabolique, entraînant une dyspnée plus marquée à charge égale par rapport à l'utilisation des membres inférieurs, ceci en raison de leur composition prédominante de fibres musculaires rapides peu résistantes à la fatigue.

Les membres supérieurs doivent faire l'objet d'un réentraînement particulier basé sur des mouvements d'élévation, d'adduction et adduction d'abord sans charge puis avec charge croissante en fonction de la tolérance. La surveillance est basée sur la dyspnée, la fréquence cardiaque, la SaO_2 .

Réentraînement des muscles respiratoires

Les résultats des études concernant le réentraînement des muscles respiratoires sont plus controversés chez l'insuffisant respiratoire. Le but est d'augmenter l'endurance et la force du diaphragme en le faisant travailler contre une résistance inspiratoire. On constate ainsi une amélioration de la force inspiratoire du diaphragme, mais les répercussions sur la dyspnée, la tolérance à l'effort et la qualité de vie sont inconstantes.



Figure 3. Patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive sous oxygénothérapie ; musculation des membres supérieurs.

Réentraînement en résistance ou musculation

Les insuffisants respiratoires ont un déficit de masse musculaire et de force musculaire. Cette fonte musculaire a une valeur pronostique péjorative forte en termes de survie et est responsable d'une altération des capacités physiques et de la qualité de vie. Tout programme de réentraînement doit intégrer de la musculation dans le but de restaurer de la masse et de la force musculaires. La musculation se fait de façon segmentaire (groupe musculaire par groupe musculaire) pour être mieux tolérée par les patients en termes de dyspnée ; elle peut être appliquée chez des patients très sévères incapables de supporter un réentraînement général sur tapis ou bicyclette.

Les groupes musculaires sont évalués préalablement puis réentraînés sous forme de séries de mouvements concentriques et excentriques lents avec une charge correspondant à 80 % de la charge maximale.

L'association du réentraînement en endurance et résistance est particulièrement intéressante car elle cumule les bénéfices et les spécificités des deux méthodes (Fig. 3,4).

Gymnastique générale et activités de la vie quotidienne

Pour limiter sa dyspnée, le patient a réduit ses activités et de ce fait a perdu une grande partie de ses habiletés motrices.

La réalisation de gestes « simples » de la vie quotidienne peut alors représenter un effort majeur et entraîner une dyspnée sévère, aggravée par une mauvaise coordination motrice. Corriger ces incoordinations motrices permet d'améliorer le rendement des gestes et de les rendre moins dyspnéissants.

La gymnastique générale consiste en un travail de l'équilibre, de la proprioception, de la coordination motrice, de la souplesse et des étirements des différents groupes musculaires.

Le patient peut participer à des ateliers d'ergothérapie dont le but est de rendre plus économiques sur le plan énergétique des



Figure 4. Patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive sous oxygénothérapie en séance de musculation des quadriceps.

gestes quotidiens vécus comme pénibles et d'aboutir éventuellement à l'utilisation d'outils appropriés comme un chausse-pied à manche long, une pince ramasse-objet, etc.

Kinésithérapie respiratoire

Son but est de favoriser l'élimination des sécrétions bronchiques en excès afin de réduire les résistances à l'écoulement de l'air des voies aériennes et ainsi de réduire le travail respiratoire, de favoriser l'hématose et de diminuer l'incidence des infections bronchiques.

Les techniques de drainage bronchique sont proposées aux patients hypersécrétants et associent des méthodes d'augmentation du flux expiratoire, d'expectoration dirigée en ventilation dirigée.

La kinésithérapie comporte aussi des techniques de ventilation contrôlée à basse fréquence et haut volume courant pour améliorer les échanges gazeux, mais les résultats sont plus discutés.

Prise en charge nutritionnelle

La dénutrition est fréquente chez l'insuffisant respiratoire, surtout de type emphysémateux (20 à 40 % des BPCO selon les séries). [8, 9]

En fait, il s'agit plus d'une cachexie que d'une dénutrition car elle est associée à un état d'hypercatabolisme et une relative résistance à la renutrition.

L'inflammation systémique semble jouer un rôle important dans cette cachexie, caractérisée essentiellement par une perte de masse maigre. Cette perte de masse maigre peut être sous-estimée car elle peut se voir chez des patients au statut pondéral quasiment normal. Ce déficit de masse maigre entraîne une réduction de la force musculaire, de l'aptitude aérobie et une surmortalité, indépendamment de la sévérité de l'obstruction bronchique.

La prise en charge des problèmes nutritionnels doit être systématique au cours de la réhabilitation. Des équipes ont

Tableau 1.

Domaines abordés en éducation thérapeutique.

Signes cliniques des maladies respiratoires
Bases physiopathologiques simples des maladies respiratoires
Signes d'alerte d'une exacerbation et élaboration d'un plan d'action
Sevrage tabagique et éviction des irritants
Traitements médicamenteux
Modalités de l'oxygénothérapie
Sexualité de l'insuffisant respiratoire
Gestion du stress
Adaptation de la vie quotidienne au handicap
Voyages, loisirs
Diététique
Techniques de kinésithérapie respiratoire
Gestion de la fin de vie
Projets et objectifs personnels

associé des suppléments nutritifs à un réentraînement de 8 semaines et ont montré une prise de poids de 2 kg en moyenne chez près de la moitié des patients. [10] L'administration d'hormone de croissance ou de stéroïdes anabolisants entraîne un gain de poids et de masse maigre mais sans répercussion sur la dyspnée, la tolérance à l'effort et la qualité de vie.

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la réhabilitation respiratoire. Elle s'adresse au patient et à sa famille et a pour but de lui donner une meilleure connaissance de sa maladie et des traitements. C'est une approche indispensable dans le cadre d'une maladie chronique comme l'insuffisance respiratoire. Cet enseignement peut se faire en groupe ou de manière individuelle ; le but est d'autonomiser le patient et de le rendre acteur de sa santé (Tableau 1).

Accompagnement psychologique et social

Les patients présentant une maladie chronique ont de multiples problèmes psychologiques pouvant aboutir à la dépression, à un état d'anxiété ou de dépendance. L'approche psychologique est un temps important de la réhabilitation pouvant se faire en groupe ou de manière individuelle, basée sur l'écoute active, l'empathie, la recherche des projets et d'objectifs personnels, facteurs de motivation, de valorisation de l'image de soi et d'amélioration de qualité de vie.

■ Modalités pratiques

Mise en route d'un programme de réhabilitation

Les patients porteurs d'une maladie respiratoire chronique bénéficient d'une évaluation individuelle, d'une prise en charge personnalisée pour définir des objectifs réalistes, facilement mesurables, en relation avec leurs possibilités fonctionnelles et psychosociales.

L'évaluation du patient analyse le déficit, l'incapacité et le handicap avant et après le programme de réhabilitation.

La prise en charge se fait par une équipe multidisciplinaire comportant idéalement médecin, infirmière, kinésithérapeute, psychologue, diététicien dans le but d'établir un programme accessible, efficace et adapté à chaque patient.

Évaluation du patient

L'évaluation initiale a pour but de faire le point sur le patient, sa maladie, son traitement, ses répercussions physiologiques et psychosociales et de proposer un programme adapté, réaliste et cohérent.

Interrogatoire

Il reprend l'histoire de la maladie, l'existence de pathologies associées, les différents traitements, le mode de vie, les motivations, la qualité de vie appréciée par des questionnaires spécifiques.

La dyspnée est appréciée le plus objectivement possible par différents outils de mesure (échelle de Borg, échelle de Sadoul).

L'examen clinique complet comporte une évaluation de l'état nutritionnel : poids, taille, histoire pondérale, évaluation de la masse maigre.

Évaluation du déficit

Le déficit s'évalue par les épreuves fonctionnelles respiratoires de repos comportant : une spirométrie, une mesure du volume résiduel, de la capacité pulmonaire totale, une mesure de la diffusion du CO, une étude de l'hématose par une gazométrie artérielle.

Évaluation de l'incapacité

Son but est d'objectiver et de quantifier l'intolérance à l'exercice, plainte essentielle des patients, de dépister d'éventuelles contre-indications au réentraînement, et de fixer l'intensité du réentraînement.

Épreuve d'effort métabolique à charge croissante

Réalisée sur bicyclette ou tapis roulant, elle permet de quantifier l'intolérance à l'exercice par la mesure du VO_2max , d'analyser les facteurs limitants, de diagnostiquer une pathologie associée méconnue (cardiovasculaire) et de fixer le niveau de réentraînement correspondant à la fréquence cardiaque, au seuil ventilatoire ou au seuil de dyspnée.

Épreuve d'effort à charge constante

Il ne s'agit pas ici d'une épreuve maximale, mais d'une épreuve ayant pour but d'apprécier le temps d'endurance à une charge stable comprise entre 60 et 90 % de la charge maximale avant et après réentraînement.

Test de marche de 6 minutes

Ce test simple, fiable, reproductible, nécessitant toutefois une grande rigueur dans sa réalisation, représente un test d'endurance assez proche des conditions de la vie quotidienne.

Les paramètres étudiés sont : la distance parcourue, la SaO_2 , la fréquence cardiaque, l'intensité des symptômes (dyspnée, fatigue des membres inférieurs) en fin d'exercice, le nombre d'arrêts éventuels.

La fréquence cardiaque moyenne des 3 dernières minutes du test peut servir de base au réentraînement.

Épreuve d'effort métabolique et test de marche de 6 minutes seront répétés après le stage afin d'objectiver les progrès réalisés par le patient et de personnaliser le réentraînement à long terme.

Évaluation de la qualité de vie

Elle permet d'apprécier le handicap et se fait par des questionnaires de qualité de vie génériques (SF36) ou spécifiques des maladies respiratoires (questionnaires Saint-Georges).

Qui réhabiliter ?

La réhabilitation a surtout été appliquée aux BPCO, mais elle s'adresse à tous les patients présentant un handicap en rapport avec une maladie respiratoire chronique et se plaignant d'une dyspnée dans la vie quotidienne malgré un traitement médical optimal (Tableau 2).

Sur le plan général, le patient doit être en état stable, informé, motivé. L'âge, la sévérité de l'atteinte respiratoire ne sont pas des contre-indications. Les patients oxygénodépendants, ou sous respirateur à long terme, peuvent bénéficier de la réhabilitation.

Tableau 2.

Champs d'application de la réhabilitation respiratoire.

BPCO
Asthme
Déformations thoraciques et séquelles de poliomyélite
Mucoviscidose
Pneumonies infiltratives diffuses
Cancer bronchique
Certaines maladies neuromusculaires
Périodes périopératoires de chirurgie thoracique et abdominale
Avant et après transplantation pulmonaire
Avant et après chirurgie de réduction dans l'emphysème

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

Contre-indications à la réhabilitation respiratoire

Les contre-indications à la réhabilitation respiratoire sont les suivantes :

- affection psychiatrique rendant impossible la coopération du patient ;
- maladie cardiovasculaire ;
- maladie neurologique ou rhumatologique ;
- non-motivation du patient ;
- instabilité de l'état respiratoire.

Quelle structure de réhabilitation respiratoire ?

La réhabilitation peut se faire en centre, en ambulatoire ou à domicile. Elle est aussi efficace quelles que soient les modalités, qui doivent être adaptées à la sévérité du patient, à son éloignement, à ses conditions psychosociales.

La prise en charge en centre ou en hospitalisation complète s'adresse à des patients sévères présentant une polypathologie et des problèmes d'autonomie. Cette modalité permet une prise en charge pluridisciplinaire permanente ; elle évite des trajets au patient, mais elle le coupe de son milieu familial, expose à une perte des bénéfices lors du retour s'il n'y a pas de suivi post-stage ; son coût est plus important.

Dans la prise en charge ambulatoire, le patient vient 3 à 5 fois par semaine dans une structure pour des séances de 2 à 3 heures pour une durée totale de 20 à 30 séances. Elle n'est pas toujours possible si le patient est trop éloigné du centre ; elle ne l'isole pas de son milieu familial, son coût est moindre.

La prise en charge à domicile se fait sous la surveillance d'une infirmière spécialisée ou d'un kinésithérapeute ; elle est très utilisée dans des pays comme la Hollande. Cette méthode évite des déplacements, surtout aux patients les plus sévères ; son coût est peu élevé, mais elle n'offre pas le bénéfice de la dynamique de groupe et ses moyens matériels sont plus restreints.

Ces trois méthodes ne s'opposent pas mais sont complémentaires et peuvent être associées au cours du temps, le domicile pouvant être utilisé, par exemple, comme méthode de maintien des acquis après le stage en ambulatoire ou en centre.

Résultats de la réhabilitation respiratoire

Toutes les études scientifiques ont confirmé l'efficacité de la réhabilitation, en termes de réduction de la dyspnée, d'amélioration des performances physiques, d'amélioration de la qualité de vie et de réduction des dépenses de santé. [10, 11]

Fonction respiratoire de repos

Le réentraînement traite la maladie secondaire (le déconditionnement) mais pas la maladie primaire et toutes les études confirment l'absence de modification de la fonction respiratoire de repos (spirométrie, gazométrie) après un stage de réhabilitation.

Tableau 3.

Programme : niveau de preuve.

Réentraînement à l'effort : A
Éducation thérapeutique : B
Approche psychosociale : B
Kinésithérapie : B
Nutrition : C
Épreuve d'exercice métabolique : A

Degré de certitude scientifique. A : évidences scientifiques, études bien menées, contrôlées, randomisées avec résultats statistiquement significatifs ; B : évidence scientifique prouvée par des études contrôlées ou non, avec résultats moins probants ; C : pas de preuve scientifique ou manque d'essais contrôlés.

Tableau 4.

Résultats : niveau de preuve.

Amélioration de la dyspnée : A
Amélioration de la tolérance à l'effort : A
Amélioration de la qualité de vie : A
Diminution du coût de la santé : A

Degré de certitude scientifique. A : évidences scientifiques, études bien menées, contrôlées, randomisées avec résultats statistiquement significatifs ; B : évidence scientifique prouvée par des études contrôlées ou non, avec résultats moins probants ; C : pas de preuve scientifique ou manque d'essais contrôlés.

Cependant, le sevrage tabagique intégré systématiquement dans les programmes permet à long terme de ralentir le déclin du VEMS.

Dyspnée

La dyspnée est à la fois une sensation, un symptôme, une maladie. Elle est multifactorielle, intégrant des phénomènes subjectifs et objectifs.

Tous les auteurs confirment une amélioration de la dyspnée après réhabilitation. Les mécanismes relèvent à la fois de phénomènes subjectifs, véritable désensibilisation du patient à la dyspnée, moindre angoisse avant l'effort et aussi de modifications physiopathologiques : l'entraînement restaure la voie aérobie au niveau du muscle, réduit l'acidose lactique et la production de CO₂ pour une même charge, minimisant la ventilation-minute et donc la dyspnée.

Tolérance à l'effort

Le réentraînement améliore l'aptitude physique des patients en termes de puissance maximale aérobie et de VO₂max avec des gains de 10 à 30 % selon les auteurs. Outre l'amélioration des paramètres maximaux, on note, après réentraînement, une moindre fréquence cardiaque, une moindre ventilation-minute pour une charge identique, témoignant d'une meilleure adaptation métabolique.

L'endurance est améliorée, souvent de façon plus spectaculaire que les paramètres maximaux comme le montrent l'amélioration de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes et l'allongement du temps d'exercice à charge constante après réentraînement. La déviation vers la droite du seuil ventilatoire et du seuil de dyspnée est un facteur d'amélioration des activités de la vie quotidienne.

Qualité de vie

Toutes les études confirment également l'amélioration de la qualité de vie après réhabilitation, évaluée par les questionnaires génériques et spécifiques comme le questionnaire de Saint-Georges.

Résultats

Dans le cadre de la médecine fondée sur les preuves, l'efficacité de la réhabilitation et ses résultats sont résumés sur les Tableaux 3 et 4.

Résultats à long terme

De nombreuses études montrent la persistance d'un bénéfice encore 1 an après un stage initial de 6 semaines en termes de

dyspnée, d'aptitude physique et de qualité de vie. Tout le challenge de la réhabilitation est d'induire une modification durable du mode de vie des patients en les rendant plus actifs, en les fidélisant à des activités physiques ludiques, notamment en groupe, afin de rompre leur isolement (club de marche par exemple). Certains patients pourront se prendre en charge seuls au décours du stage, d'autres, notamment les plus sévères, auront besoin d'un soutien régulier.

Impact économique de la réhabilitation respiratoire

Des études ont confirmé l'impact favorable de la réhabilitation sur les dépenses de santé chez le BPCO. Cette approche globale permet une diminution des journées d'hospitalisation, des exacerbations et des visites aux urgences.

Toutes les équipes ont confirmé cet effet positif quel que soit le pays. La réhabilitation a aussi un impact favorable sur la reprise du travail.

Conclusion

La réhabilitation respiratoire permet une prise en charge globale des patients présentant un handicap secondaire à une maladie respiratoire chronique. Son efficacité est désormais scientifiquement démontrée. La réhabilitation améliore les capacités physiques, réduit la dyspnée, améliore la qualité de vie, réduit les hospitalisations et les coûts de santé des patients BPCO. La communauté médicale ne peut plus ignorer ce type de prise en charge. Trop peu de patients en France ont accès à une réhabilitation ; or, la BPCO est fréquente et sera dans quelques années la troisième cause de décès dans les pays industrialisés.

Références

- [1] American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:1666-82.
- [2] Kilian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;**146**:935-40.
- [3] Gosselink R, Troosters T, Decraemer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:976-80.
- [4] Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, Leblanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:288-93.
- [5] Maltais F, Leblanc P, Jobin J, Casaburi R. Dysfonction musculaire périphérique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Fr Mal Respir* 2002;**19**:444-53.
- [6] Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* 1968;**38**:1-78.
- [7] Alvéole: Groupe de travail exercice, réhabilitation de la Société de pneumologie de langue française. *La réhabilitation respiratoire (Guide pratique)*. Paris: Imothep/Maloine; 2000.
- [8] Schols AM, Soeters PB, Dingemans MC, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1993;**147**:1151-6.
- [9] Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;**348**:1115-9.
- [10] Pulmonary rehabilitation: joint Accp/Aacvpr evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997;**112**:1363-96.
- [11] Société de pneumologie de langue française: recommandations pour la prise en charge de la BPCO. *Rev Mal Respir* 2003;**20**:4S3.

F. Bart (fbart@nordnet.fr).

J.-M. Grosbois.

Service de pneumologie, Centre hospitalier Germon et Gauthier, BP 809, 62408 Béthune cedex, France.

Groupe alvéole : groupe expert « Exercice et Réhabilitation » de la Société de pneumologie de langue française.

J. Chabrol.

Service de pneumologie, Centre hospitalier Germon et Gauthier, BP 809, 62408 Béthune cedex, France.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

TRANSPLANTATION PULMONAIRE

H. MAL

Près de 20 années après les premiers succès cliniques, la transplantation pulmonaire est actuellement reconnue comme un moyen thérapeutique efficace dans un certain nombre de maladies respiratoires terminales sous réserve d'une sélection soigneuse des patients. Selon l'indication, trois types de transplantation pulmonaire peuvent être proposés : la greffe unipulmonaire, la greffe bipulmonaire et la greffe cardiopulmonaire, les indications optimales de chaque intervention n'étant pas encore tout à fait tranchées. Les critères d'inscription sur liste d'attente ont également évolué mais font actuellement l'objet de recommandations précises. La survie à 1 an après greffe est actuellement comprise selon les centres entre 65 et 85 % et la survie à 5 ans se situe entre 40 et 50 %. Ces résultats sont liés aux nombreuses complications pouvant potentiellement émailler les suites postopératoires et au fait qu'au moins un malade sur deux va développer tôt ou tard une dégradation du greffon, principalement attribuée à un processus de rejet chronique. L'objectif à court terme est de prévenir de façon plus efficace ces complications afin d'améliorer les résultats.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Transplantation pulmonaire ; BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) ; Mucoviscidose ; Hypertension artérielle pulmonaire ; Fibrose ; Dilatation des bronches ; Rejet de greffe ; Bronchiolite oblitérante

INTRODUCTION

Après quelques premiers essais peu encourageants dans les années 1960 et 1970, il faut attendre le début des années 1980 avec l'introduction de la ciclosporine pour assister au développement de la transplantation pulmonaire chez l'homme. Trois types de transplantation pulmonaire sont réalisables puisqu'il est possible de greffer un poumon, deux poumons ou tout le bloc cœur-poumons. Les indications respectives de chaque procédure ont évolué au cours du temps et restent encore discutées pour certaines. Si la transplantation pulmonaire est d'ores et déjà considérée comme un traitement efficace des formes sévères de maladies bronchiques, parenchymateuses ou vasculaires, de nombreuses complications, précoces ou tardives peuvent émailler le suivi des patients transplantés et venir compromettre la survie et le bénéfice fonctionnel. Le but de cette revue générale est de décrire les différentes techniques, les complications de la greffe, ses résultats, ses indications ainsi que les critères de sélection des receveurs.

DIFFÉRENTES FORMES DE TRANSPLANTATION PULMONAIRE

● Transplantation cardiopulmonaire

C'est cette technique qui, en 1981, a permis à l'équipe de Stanford^[10] d'obtenir les premiers succès cliniques de la transplantation pulmonaire. Après explantation du cœur et des poumons, l'intervention, réalisée obligatoirement sous circulation extracorporelle, consiste en une implantation du bloc cœur-poumons avec suture aortique, auriculaire droite et de la trachée en sus-carénaire.

● Transplantation monopulmonaire

Mise au point en 1983 par l'équipe de Toronto^[13] chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, la transplantation monopulmonaire est techniquement beaucoup plus simple que la transplantation cardiopulmonaire. L'intervention réalisée par thoracotomie, comporte une pneumonectomie après clampage latéral de l'oreillette gauche, clampage de l'artère pulmonaire et de la bronche suivie d'une implantation du greffon avec suture de l'oreillette gauche, de l'artère pulmonaire et de la bronche. Cette transplantation est réalisée le plus souvent sans avoir recours à une circulation extracorporelle, mais celle-ci peut s'avérer indispensable si un niveau de pression dans l'artère pulmonaire trop important en empêche le clampage.

● Transplantation bipulmonaire

Cette intervention, introduite en 1986 par l'équipe de Toronto consistait initialement en une implantation en bloc des deux poumons sous circulation extracorporelle avec suture de l'oreillette gauche, de la trachée basse et de l'artère pulmonaire. La fréquence des complications trachéales a conduit à réaliser par la suite des anastomoses bi-bronchiques. Plus récemment, la transplantation pulmonaire bilatérale séquentielle a été introduite. L'intervention, réalisée par thoracotomie antérieure transverse comporte une greffe monopulmonaire d'un côté puis de l'autre sans avoir recours obligatoirement à la circulation extracorporelle.

SÉLECTION DES RECEVEURS

Les critères de sélection des receveurs, présentés sur le Tableau 1 ont fait l'objet pour nombre d'entre eux d'une modification, voire d'une révision complète^[6, 8, 11, 14]. La transplantation pulmonaire est indiquée chaque fois qu'il

Tableau 1. – Critères de sélection des patients

Critères généraux
- Maladie pulmonaire à un stade évolué non accessible à un autre traitement
- Survie spontanée inférieure à 2-3 ans
- Absence de dysfonction significative d'autres organes vitaux tels que foie, rein, système nerveux central
- Critères psychosociaux :
absence de pathologie psychiatrique sévère
absence de toxicomanie
haut degré de motivation pour la transplantation
environnement social et familial adéquat
tabagisme arrêté de façon stable
- État nutritionnel adéquat (ni dénutri, ni obèse)
- Absence d'infection extrapulmonaire active
- Absence de néoplasie non considérée comme définitivement guérie
Critères dépendant du type de transplantation réalisée
- Âge < 65 ans pour les transplantations monopulmonaires
< 55 ans pour les transplantations bipulmonaires
< 55 ans pour les transplantations cardiopulmonaires
- Pour les transplantations mono- et bipulmonaires, absence de dysfonction ventriculaire gauche ou d'atteinte coronarienne significative

existe une insuffisance respiratoire terminale avec une espérance de vie limitée et/ou une qualité de vie médiocre du fait d'une activité physique extrêmement limitée. Les indications habituelles de la transplantation pulmonaire sont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la mucoviscidose et les dilatations des bronches, la fibrose pulmonaire idiopathique, l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et le syndrome d'Eisenmenger (patients avec lésions cardiaques congénitales [le plus souvent communication interauriculaire ou interventriculaire] et hypertension artérielle pulmonaire sévère responsable de l'inversion d'un shunt initialement gauche-droite). À côté de ces indications classiques, d'autres indications ont été admises au fil des années, même si le nombre de cas rapportés est souvent faible : lymphangioléiomyomatose, histiocytose X, sarcoïdose, sclérodémie avec atteinte extraréspiratoire peu sévère, microlithiase alvéolaire, fibrose postradique ou postchimiothérapie après que le cancer initial soit considéré comme guéri. D'autres pathologies comme le carcinome bronchioalvéolaire ou la bronchiolite oblitérante après greffe de moelle osseuse n'ont fait l'objet que de tentatives sporadiques, en règle infructueuses, et ne peuvent être considérées comme des indications de la transplantation.

Certains critères de sélection ont été assouplis, voire abolis au fil du temps : c'est ainsi qu'une corticothérapie systémique, la présence d'une ostéoporose, les antécédents de chirurgie thoracique, la dépendance de la ventilation mécanique, l'impossibilité de déambuler et de réaliser un réentraînement à l'effort, la colonisation préalable des voies aériennes par des bactéries multirésistantes (à l'exception de *Burkholderia cepacia* pour certains centres) ou par *Aspergillus* ne sont plus des contre-indications formelles à la transplantation pulmonaire mais doivent faire l'objet d'une analyse au cas par cas.

DATE D'INSCRIPTION EN LISTE D'ATTENTE

La définition du moment optimal d'inscription en liste d'attente est un problème complexe [1, 6, 8, 11, 14]. Compte tenu des résultats au long cours de la transplantation pulmonaire (cf. infra), il n'est pas raisonnable d'inscrire les patients trop tôt dans le cours évolutif de leur maladie. Les inscrire trop tard leur fait en revanche courir le risque de décès sur liste. Dans le cas particulier de la France, le problème est de surcroît compliqué par la pénurie de greffons pulmonaires sévissant depuis quelques années, avec l'allongement de la durée d'attente sur liste qui s'ensuit. Ce fait conduit souvent les équipes à inscrire des patients sur liste à un stade plus précoce dans le cours évolutif de leur maladie. Le critère classique d'inscription est la survie prévisionnelle inférieure à 2 ans, mais il n'est pas toujours simple de prédire cette survie de façon fiable pour un patient donné. Suivant le type de pathologie sous-jacente, un certain nombre de critères peuvent aider à la décision d'inscription du patient sur la liste d'attente.

Hypertension artérielle pulmonaire primitive

Une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 55 mmHg, une pression auriculaire droite supérieure à 10 mmHg, un index cardiaque inférieur ou égal à 2 l/min/m², une SvO₂ inférieure à 63 % sont prédictifs d'une espérance de vie de l'ordre de quelques mois. Néanmoins, ces critères de gravité peuvent rester stables sur plusieurs années chez certains patients et il est donc important d'associer à ces critères des données cliniques suggérant la gravité, notamment la notion de syncopes, d'une dyspnée au moindre effort, d'une aggravation au fil des mois. D'autre part, cette maladie est maintenant accessible à un traitement vasodilatateur efficace permettant dans certains cas le retrait du patient de la liste. Il est donc impératif de n'envisager la transplantation que chez les patients présentant une contre-indication au traitement vasodilatateur, non améliorés par ce traitement ou y échappant.

Mucoviscidose

Un volume expiratoire maximal seconde (VEMS) inférieur à 30 % des valeurs prédites, une PaCO₂ supérieure à 50 mmHg, une PaO₂ inférieure à 55 mmHg sont associés à une survie médiocre et conduisent à proposer la greffe sans tarder mais, là encore, les données cliniques doivent être prises en compte (amaigrissement, fréquence et sévérité des épisodes d'exacerbation).

Fibrose pulmonaire

La survie est très imprévisible et les dégradations fonctionnelles irréversibles survenant en quelques semaines ne sont pas rares. Ceci explique qu'un nombre élevé de patients présentant cette pathologie décèdent sur liste d'attente. Néanmoins, un VEMS et une capacité vitale (CV) inférieurs à 50 % des valeurs prédites et surtout l'échec d'une corticothérapie sont des signes prédictifs d'une évolution défavorable qui invitent à inscrire le patient en liste d'attente de transplantation. Il a été montré que chez ces patients, le risque de mort en liste d'attente était supérieur au risque vital encouru par la transplantation^[5]. La présence d'une hypercapnie ne doit pas être attendue car elle témoigne en règle d'une forme de fibrose avec menace vitale à court terme.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Chez les patients atteints de BPCO (qui représentent numériquement l'indication principale des transplantations), la survie est principalement influencée par l'âge, par le degré de baisse du VEMS et par le niveau de pression artérielle pulmonaire moyenne. Même en cas de VEMS inférieur à 30 %, la survie actuarielle spontanée à 2 ans est en général comprise entre 60 et 70 %. Il est donc clair que chez la majorité des patients BPCO, l'indication de greffe n'est pas posée pour une menace vitale à court terme mais plutôt pour une dégradation profonde de la qualité de vie^[5]. Le degré de dyspnée d'effort des patients, la rapidité de la dégradation au fil du temps, la fréquence et la sévérité des épisodes de décompensation, la profondeur de la désaturation en oxygène du sang artériel à l'effort sont des éléments importants de la décision d'inscription. Pour les patients ayant une maladie emphysémateuse prédominante, la chirurgie de réduction de volume pulmonaire, quand elle est envisageable, permet d'améliorer subjectivement et objectivement la majorité d'entre eux au moins pendant quelques années^[2]. Bien que le niveau d'amélioration obtenu par cette chirurgie soit plus modeste qu'avec la transplantation, il nous semble que cette option doit être discutée systématiquement avant d'envisager la transplantation. Les critères qui vont, selon leur pathologie, conduire à inscrire les patients sur liste d'attente de transplantation sont résumés dans le Tableau 2.

CHOIX DU TYPE DE PROCÉDURE SELON LA PATHOLOGIE

Ce sujet est en constante évolution, rendant illusoire toute approche dogmatique. Plusieurs dogmes en vigueur aux débuts de la transplantation pulmonaire n'ont actuellement plus cours. Pour chaque pathologie, les résultats au long cours de chaque type de procédure de greffe pourront modifier les stratégies en vigueur actuellement. De grandes lignes directrices peuvent néanmoins être tracées.

Tableau 2. – Critères de décision de la date d’inscription sur liste d’attente

Fibrose pulmonaire - VEMS < 50 % de la théorique - CV < 50 % de la théorique - Hypercapnie (ne doit pas être attendue) - Échec de la corticothérapie Hypertension artérielle pulmonaire (si inefficacité du traitement vasodilatateur pulmonaire) - Dyspnée classe III ou IV (échelle NYHA) - Pression moyenne de l’artère pulmonaire > 50 mmHg - Pression moyenne de l’oreillette droite > 10 mmHg - Index cardiaque < 2 l/min/m² - Syncopes - Évolutivité de la dégradation clinique et hémodynamique Mucoviscidose - VEMS < 30 % de la théorique - Hypoxémie de repos (PaO₂ < 55 mmHg) - Hypercapnie (PaCO₂ > 50 mmHg) - Amaigrissement - Fréquence et sévérité des épisodes d’exacerbation BPCO - VEMS < 25 % de la théorique - Désaturation profonde à l’exercice - Hypercapnie - Hypertension artérielle pulmonaire secondaire significative - Détérioration rapide de la fonction respiratoire - Décompensations respiratoires aiguës à répétition - Impossibilité de réaliser une chirurgie de réduction de volume

● Fibrose pulmonaire

La transplantation monopoluminaire apparaît ici comme la procédure de choix, avec de bons résultats à court et à long terme. La transplantation bipulmonaire n’est proposée qu’en cas de dilatations des bronches associées à la maladie fibrosante.

● Mucoviscidose et dilatations des bronches

La transplantation monopoluminaire reste contre-indiquée, compte tenu du risque de complications septiques se développant à partir du poumon natif. La transplantation bipulmonaire est l’intervention la plus souvent réalisée mais certaines équipes continuent à préférer la greffe cardiopulmonaire en récupérant le cœur du receveur pour une greffe cardiaque (procédure dite du domino).

● Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

En cas d’HTAP primitive (HTAPP), les trois types de transplantation peuvent être actuellement proposés. La greffe cœur-poumons était initialement la seule intervention pratiquée dans les HTAPP jusqu’à la fin des années 1980, la greffe monopoluminaire étant considérée comme contre-indiquée du fait de l’irréversibilité supposée de l’insuffisance ventriculaire droite. À la fin des années 1980, la faisabilité des greffes monopoluminaires dans l’HTAPP a été démontrée. Dès les premiers jours après la greffe d’un seul poumon, on assiste à une baisse significative des pressions droites et à une augmentation significative de l’index cardiaque. À la suite de ces travaux, des centaines de greffes monopoluminaires et bipulmonaires ont été réalisées dans cette indication.

En termes de survie, les registres ne montrent pas de différence significative à 1 an et à 2 ans entre greffe mono- et bipulmonaire, les résultats des greffes cardiopulmonaires étant donnés pour inférieurs.

Néanmoins, après greffe monopoluminaire et à un moindre degré après greffe bipulmonaire, les suites immédiates sont marquées par l’existence fréquente d’épisodes d’œdème cardiogénique attribués à un retard d’adaptation des cavités gauches (dont la compliance a été diminuée par le déplacement septal vers la gauche) aux nouvelles conditions hémodynamiques. Par ailleurs, on assiste après greffe monopoluminaire à une détérioration importante de l’hématose en cas de rejet aigu ou chronique (ventilation se dirigeant vers le côté natif alors que la perfusion est toujours préférentielle vers le greffon). Au total, si la transplantation monopoluminaire reste une option possible en cas d’HTAPP, on propose actuellement plus volontiers à ces patients une greffe bipulmonaire ou cardiopulmonaire qui, pour les équipes ayant comparé les deux procédures

Tableau 3. – Complications des transplantations pulmonaires

Complications propres à la phase postopératoire précoce <i>Hémorragies</i> <i>Œdème pulmonaire de réimplantation</i> <i>Défaillance hémodynamique</i> Complications pouvant survenir à tout moment après la greffe <i>Rejet aigu</i> <i>Complications infectieuses :</i> • bactériennes (bronchites purulentes, pneumopathies) • virales (Herpès virus, cytomégalo virus) • fongiques (<i>Aspergillus</i>, <i>Candida</i>) • parasitaires (<i>pneumocystose</i>, <i>toxoplasmose</i>) <i>Complications bronchiques (sténose, déhiscence) (essentiellement pendant les premiers mois)</i> Complications tardives <i>Rejet chronique</i> <i>Syndrome lymphoprolifératif</i> <i>Carcinomes</i>

donnent des résultats voisins. En cas de syndrome d’Eisenmenger, la greffe cardiopulmonaire reste le plus souvent incontournable car les malformations cardiaques sont souvent complexes et donc non facilement réparables.

● Bronchopneumopathie chronique obstructive

La transplantation monopoluminaire, initialement considérée comme inenvisageable s’est imposée dans cette pathologie qui représente quantitativement l’indication principale des transplantations pulmonaires. Actuellement, la transplantation monopoluminaire est en compétition avec la transplantation bipulmonaire. Si les épreuves fonctionnelles respiratoires après greffe bipulmonaire sont meilleures qu’après greffe monopoluminaire, les capacités à l’exercice sont presque comparables quelle que soit la procédure. Selon le registre international, la survie des patients 1 an après greffe mono- ou bipulmonaire est similaire. D’autre part, la greffe monopoluminaire est plus simple techniquement que la bipulmonaire permettant ainsi de greffer des malades plus âgés et à un stade plus tardif du cours de leur maladie. Elle permet d’autre part de servir deux receveurs à partir d’un seul donneur. De ce fait, la transplantation monopoluminaire est actuellement la procédure la plus utilisée dans cette pathologie. Néanmoins, les données récentes issues du registre donnant une meilleure survie à 5 ans en cas de greffe bipulmonaire chez les patients d’âge inférieur à 60 ans^[9], la tendance de nombreux centres est de réserver la greffe monopoluminaire aux patients de plus de 60 ans.

Quelle que soit la pathologie sous-jacente, il est impératif, chez les patients déjà inscrits sur liste d’attente, de procéder à une réévaluation à intervalle régulier du type de transplantation qui a été décidé. Celui-ci peut être remis en question par la survenue d’une complication sur un poumon qu’on prévoyait de laisser en place ou par la publication de données scientifiques nouvelles sur le sujet.

COMPLICATIONS DES GREFFES PULMONAIRES

Les différentes complications pouvant émailler l’évolution des patients après transplantation pulmonaire sont listées dans le Tableau 3^[1, 3, 7, 14].

● Lésions d’ischémie/reperfusion

L’œdème de réimplantation est l’une des complications majeures pouvant survenir en période postopératoire précoce, quel que soit le type de transplantation pulmonaire réalisé. C’est un œdème de type lésionnel de sévérité variable survenant dans les premières heures suivant la reperfusion du greffon. Cette complication qui est rapportée aux lésions d’ischémie/reperfusion et qui est source d’une morbidité et d’une mortalité périopératoire importante peut être prévenue en améliorant la préservation du greffon.

● Infection

L’infection est la première cause de morbidité et de mortalité dans les suites immédiates de transplantation pulmonaire, mais aussi à moyen et long termes.

La plupart des infections sont bactériennes mais les infections virales, parasitaires ou mycosiques sont loin d'être rares. Si la cible privilégiée de ces infections est le poumon transplanté, les localisations extrapulmonaires ne sont pas moins redoutables. Les facteurs favorisant la survenue des complications infectieuses sont l'immunosuppression des patients ainsi que l'altération des mécanismes de défenses locales du poumon, induite par la transplantation elle-même.

● **Rejet aigu**

Le rejet aigu est une complication très fréquente après transplantation pulmonaire pouvant survenir dès la fin de la première semaine postopératoire. Si le pic de fréquence des rejets aigus se situe surtout durant les 3 premiers mois post-transplantation, des épisodes de rejet peuvent néanmoins survenir à n'importe quel moment de la vie d'un transplanté pulmonaire. L'histologie du rejet aigu est caractérisée par la présence d'infiltrats périvasculaires faits de cellules mononucléées accompagnée ou non d'une bronchite ou bronchiolite lymphocytaire. Le tableau sémiologique, non spécifique, peut associer une dyspnée, de la fièvre, une hypoxémie, des opacités radiologiques alvéolo-interstitielles et pleurales, chacun de ces signes pouvant manquer. Au-delà du premier mois, la présentation du rejet est, en règle, beaucoup moins aiguë avec notamment un aspect radiologique normal. La confirmation du diagnostic de rejet aigu est soit rétrospective devant l'amélioration clinique, gazométrique et radiologique sous traitement immunosuppresseur renforcé (bolus de méthylprednisolone : 15 mg/kg/j, 3 jours de suite), soit histologique par le biais des biopsies transbronchiques retrouvant l'infiltrat lymphoïde périvasculaire et/ou péribronchique.

● **Rejet chronique**

Le rejet chronique peut affecter 30 à 50 % des survivants au long cours après transplantation pulmonaire. Il se caractérise cliniquement par le développement progressif d'un syndrome obstructif et histologiquement par un processus inflammatoire atteignant les petites voies aériennes et les bronchioles du poumon transplanté, aboutissant à l'obstruction et à la destruction de ces bronchioles (bronchiolite oblitérante). Les lésions histologiques n'étant pas spécifiques du rejet chronique et l'obstruction bronchique pouvant être due à d'autres facteurs que la bronchiolite oblitérante, la notion de syndrome de bronchiolite oblitérante a été définie. Elle correspond à une dysfonction du greffon avec trouble ventilatoire obstructif, attribuée à un rejet chronique. La preuve histologique de la bronchiolite oblitérante n'est pas nécessaire mais les autres causes de trouble ventilatoire obstructif doivent avoir été éliminées. Ce rejet chronique est un problème limitant majeur de la transplantation pulmonaire aboutissant à la détérioration progressive du greffon et à l'installation d'une insuffisance respiratoire sévère.

Deux facteurs de risque sont actuellement incriminés dans la genèse de cette complication : l'infection à cytomégalovirus et les rejets aigus répétés. Les traitements actuellement disponibles impliquent une augmentation de l'immunosuppression avec les risques infectieux graves qui en découlent et des résultats le plus souvent décevants. Seule une retransplantation, chez des malades bien sélectionnés, peut être tentée en cas de retour à une insuffisance respiratoire grave.

RÉSULTATS DES TRANSPLANTATIONS

● **Survie des patients**

La fréquence des complications après transplantation pulmonaire quel qu'en soit le type explique que ce geste reste associé à une mortalité non négligeable qui peut être soit hospitalière, c'est-à-dire pendant l'intervention ou dans les semaines qui suivent la greffe, soit à distance. Les données concernant la survie des patients sont essentiellement fournies par deux registres internationaux (registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation [ISHLT] et registre de St Louis, ce dernier ayant été fermé il y a quelques années)^[4, 12].

Le taux de survie est encore actuellement moins bon que ce que l'on observe après greffe de cœur, de foie ou de rein, mais les résultats globaux de la transplantation pulmonaire s'améliorent depuis quelques années reflétant la

maîtrise croissante de certaines complications. Toutes indications confondues, le registre de l'ISHLT de 2001 donne pour les greffes cardiopulmonaires qui font l'objet du recul le plus long un taux de survie à 64 % à 1 an et à moins de 18 % à 14 ans^[4]. Le même registre donne une survie comparable pour les greffes mono- et bipulmonaires de 71 % à 1 an, 55 % à 2 ans, 42,6 % à 5 ans^[1].

Le registre international de St Louis (États-Unis) montre une survie actuarielle à 1, 2, 3, 4 et 5 ans se situant respectivement à 72 %, 65 %, 58 %, 55 % et 51 % pour les transplantations bipulmonaires (bilatérales séquentielles) et à 71 %, 62 %, 55 %, 48 % et 42 % pour les greffes monopulmonaires, c'est dire que la survie est très superposable pour ces deux types de transplantation^[12]. À noter que, dans ce registre, la survie des greffes bipulmonaires en bloc est, en revanche, moins bonne. Si on analyse dans les deux registres les résultats par pathologie, les patients BPCO ont, en tendance, les meilleurs résultats de survie et les patients greffés pour HTAP sévère ont les moins bons. Les patients greffés pour mucoviscidose et pour fibrose pulmonaire ont des survies intermédiaires entre ces deux extrêmes. Tous ces résultats de survie sont des données globales. Ceci ne doit donc pas occulter le fait qu'il existe de grandes disparités selon les centres.

● **Résultats fonctionnels** [1, 7, 14]

Il est important d'évaluer le résultat après greffe pulmonaire non seulement en termes de survie mais aussi en termes de fonction. Si les résultats fonctionnels à court et moyen termes après les différents types de greffe pulmonaire dans les différentes indications sont disponibles, les données sont encore très minces pour le suivi à long terme. L'analyse des résultats fonctionnels nous permettra dans un proche avenir de mieux définir les indications optimales de chaque type de transplantation.

Après transplantation cardio- ou bipulmonaire, on est en droit d'attendre dans les mois suivant la greffe et en dehors de toute complication, des tests spirométriques montrant des valeurs normales ou subnormales de la capacité pulmonaire totale et du VEMS. De même, les gaz du sang montrent typiquement des valeurs normales.

Après greffe monopulmonaire, si l'on prend comme index le VEMS, le niveau obtenu est bien sûr moindre qu'après la transplantation de deux poumons avec ou sans cœur et va dépendre des indications. Pour les fibroses pulmonaires, on obtient dans les mois suivant la greffe unipulmonaire un VEMS se situant, chez la majorité des patients, entre 60 et 80 % de la théorique pour une valeur moyenne préopératoire située autour de 50 %. Les PaO₂ sont normales ou subnormales et les PCO₂ normales ou diminuées. Dans les pathologies obstructives greffées en unipulmonaire, les VEMS postopératoires se situent en règle entre 40 et 50 % pour un VEMS préopératoire autour de 20 % et les gaz du sang montrent une PaO₂ normale et une PCO₂ normale ou parfois augmentée.

Malgré ces résultats, les patients greffés en unipulmonaire peuvent mener en dehors de toute complication une vie normale. Surtout, les tests d'effort après greffes bipulmonaires et monopulmonaires montrent des résultats comparables en termes de distance parcourue lors du test de marche et en termes de VO₂ maximale atteinte. Cette dernière se situe vers 45-50 % des valeurs théoriques, c'est-à-dire à des valeurs comparables à celles obtenues après greffe cardiopulmonaire ou bipulmonaire. À noter également, que les tests d'effort sont comparables après greffe unipulmonaire pour fibrose et pour bronchopathie obstructive.

La distribution de la perfusion et de la ventilation entre les deux poumons après greffe unipulmonaire va, en revanche, dépendre de l'indication. La majeure partie de la perfusion (c'est-à-dire 80 %) se dirige préférentiellement vers le greffon, quelle que soit l'indication. La ventilation se distribue elle aussi préférentiellement vers le greffon dans les maladies obstructives et les fibroses dans un pourcentage d'ailleurs peut-être plus important en cas d'obstruction. En cas d'HTAPP, on assiste au contraire à une égalité de ventilation entre le greffon et le côté natif, mais cela ne donne pas pour autant un effet shunt notable.

En cas de pressions très élevées des cavités droites, telles qu'on les observe dans l'HTAPP, la réversibilité de la défaillance ventriculaire droite après greffe pulmonaire sans greffe cardiaque associée (mono- ou bipulmonaire) a été longtemps discutée. En fait, dès les premiers jours après avoir levé l'obstacle à l'éjection du ventricule droit par greffe monopulmonaire, on assiste à une baisse significative des pressions droites et à une augmentation significative de l'index cardiaque.

À long terme, peu de données fonctionnelles après greffe pulmonaire, quel qu'en soit le type, sont disponibles, mais il est clair qu'un pourcentage important de patients (au moins un patient sur deux) va voir se développer une altération progressive du greffon aboutissant à un syndrome obstructif sévère (syndrome de bronchiolite oblitérante).

SUIVI DU TRANSPLANTÉ PULMONAIRE

Une fois passée la phase postopératoire précoce, les patients sont suivis à intervalles réguliers (variant entre 1 et 3 mois en général) dans le centre où a été réalisée la greffe. Les complications pouvant émailler les suites de la transplantation à court, moyen et à long terme sont, on l'a vu, très diverses. Certaines pourront être prises en charge par le médecin traitant mais le plus souvent, un contact étroit avec le centre de transplantation est nécessaire. Afin de dépister précocement la survenue d'une complication respiratoire, il est demandé aux patients de surveiller de façon biquotidienne leur VEMS au moyen d'un spiromètre de poche qui leur est fourni. Même si une baisse spirométrique n'est pas spécifique d'un type de complication respiratoire, la constatation d'une telle anomalie doit conduire à réaliser rapidement des investigations à la recherche par exemple d'un rejet, d'une complication bronchique ou d'une infection.

Le traitement immunosuppresseur de base est lourd et fait appel à l'association de trois types de médicaments :

- anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) ;
- antipurine (azathioprine ou mycophénolate mofétil) ;

- corticothérapie par prednisone à des doses comprises entre 5 et 10 mg/j en traitement d'entretien.

La détection des complications liées au traitement immunosuppresseur fait également partie du suivi du patient transplanté. Parmi les principales complications directement liées au traitement, il faut particulièrement signaler la néphrotoxicité liée aux anticalcineurines (se souvenir que les interactions médicamenteuses avec cette classe thérapeutique sont très nombreuses) et la toxicité médullaire des agents à activité antipurine.

Outre les immunosuppresseurs, le traitement de fond comprend également la prophylaxie anti-infectieuse administrée par la plupart des équipes : cotrimoxazole en prévention d'une pneumocystose et d'une primo-infection à toxoplasme, antifongique en cas de colonisation préalable ou postopératoire à *Aspergillus*, et selon les cas, administration intraveineuse ou per os d'un agent antiviral tel que le ganciclovir doué d'une activité contre le cytomégalovirus.

CONCLUSION

La transplantation pulmonaire s'est imposée en 20 ans comme une thérapeutique efficace de nombreuses formes d'insuffisance respiratoire sévère. De nombreux progrès restent néanmoins à accomplir pour diminuer la mortalité et la morbidité liées à ce geste. Si un certain flou persiste encore sur les indications optimales respectives de chaque type de greffe pulmonaire, celles-ci vont probablement se préciser au fur et à mesure que les résultats au long cours des différentes techniques deviendront disponibles.

H. Mal (Professeur des Universités, praticien hospitalier)

Adresse e-mail: herve.mal@bjn.ap-hop-paris.fr

Service de pneumologie et réanimation respiratoire, Hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : H. Mal. Transplantation pulmonaire.

Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 6-1000, 2003, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1081-1091

[2] Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusen RD, Pohl MS et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1319-1330

[3] De Hoyos AL, Maurer J. Complications following lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 4: 132-146

[4] Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: eighteenth official report 2001. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 805-815

[5] Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation or end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-27

[6] International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-339

[7] Mal H, Sleiman C, Pariente R. Transplantations pulmonaires. *Encycl Méd Chir* 1995; (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-000-P-40, 7p

[8] Mal H, Sleiman C, Roué C, Lévy A, Brugière O, Fournier M, Pariente R. Critères de sélection des candidats à la transplantation pulmonaire. *Rev Mal Respir* 1997; 14: 423-429

[9] Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral sequential lung transplantation: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 930-941

[10] Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE et al. Heart lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557-564

[11] Reynaud-Gaubert M, Pison C, Stern M, Haloun A, Velly JF, Jacquelin C et al. Pour le groupe de transplantation pulmonaire SPLF-SCTCVLF, EFG, AFLM. Indications de la transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire chez l'adulte. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 1119-1132

[12] St Louis international lung transplant registry. April 1996 Report. St Louis: Suite 3108 Queeny Tower, 4989 Barnes Hospital Plaza, 1996

[13] Toronto lung transplant group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1140-1145

[14] Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818

TUBERCULOSE PULMONAIRE DE L'ADULTE

M.-C. DOMBRET

La tuberculose est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée à *Mycobacterium tuberculosis* ; 33 % de la population du globe est infectée par ce bacille avec une mortalité qui touche 3 millions de sujets par an. Une minorité de patients infectés vont développer une tuberculose maladie. Le traitement est bien codifié mais repose sur un nombre limité d'antibiotiques actifs. C'est pourquoi le traitement doit être rigoureusement suivi afin d'éviter l'émergence de bacille résistant.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : *Mycobacterium tuberculosis* ; Tuberculose multirésistante ; Chimio prophylaxie ; VIH ; BCG

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée à *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch, BK). L'homme est le seul réservoir de la maladie qui se transmet à partir d'un sujet contagieux à un sujet indemne. Le poumon est la localisation la plus fréquente de la tuberculose : atteinte isolée dans 80 % des cas, ou associée à une atteinte extrapulmonaire dans 10 % des cas.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La tuberculose est une maladie en expansion dans le monde alors qu'elle régresse dans les pays occidentaux.

On estime à 8,4 millions les nouveaux cas de tuberculose dans le monde en 1999 contre 8 millions en 1997. Cette évolution est liée à l'augmentation des cas dans les pays d'Afrique les plus touchés par l'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).^[1] Si la tendance actuelle se confirme, ce sont 10,2 millions de nouveaux cas qu'il faudra déplorer en 2005 et c'est l'Afrique qui rendra compte du plus grand nombre de cas alors que dans les pays industrialisés, la diminution devrait être de 2 à 3 % par an.

Trente-trois pour cent de la population du globe est vraisemblablement infectée par *Mycobacterium tuberculosis*, ce chiffre correspondant à la population présentant une intradermoréaction positive à la tuberculine.

L'Inde, la Chine, l'Indonésie sont les pays où le nombre de cas est le plus important. Mais l'incidence annuelle est de 1 à 2 % en Asie contre 1,5 à 2,5 % en Afrique, alors qu'elle est inférieure à 0,1 % dans les pays développés.^[2] En France, en 1999, l'incidence était de 10/100 000 habitants contre 16/100 000 en 1990.

La mortalité par tuberculose touche 3 millions de sujets par an dans le monde, dont 400 000/an en Occident soit 1 à 2/100 000 habitants. À la fin du XIX^e siècle en Occident, la mortalité par tuberculose était de 700 à 900/100 000 habitants.

La répartition en fonction de l'âge est différente selon les différentes régions du globe. En France, l'incidence est maximale après 65 ans alors que dans les pays en voie de développement, l'incidence est plus importante chez les sujets plus jeunes entre 25 et 44 ans.^[1]

MODE DE CONTAMINATION

Ce sont les patients bacillifères qui sont à l'origine de la contamination, c'est-à-dire les patients dont l'examen direct de l'expectoration est positif, ce qui

signifie qu'il existe au moins 10⁴ bacilles/ml de sécrétion. C'est le plus souvent le cas des tuberculoses excavées sachant qu'une caverne contient de l'ordre de 10⁷ à 10¹⁰ bacilles, alors qu'une lésion caséuse ne contient que 10² à 10³ bacilles (jusqu'à 10⁵).

La contagion est favorisée par la toux et les éternuements qui permettent de disperser dans l'air les particules infectantes : une quinte de toux disperse 3 500 particules, un éternuement un million de particules. Seules les petites particules contenant un à trois bacilles sont susceptibles d'infecter un sujet indemne. Les plus grosses particules s'impactent au niveau du nasopharynx ou sont arrêtées dans l'arbre trachéobronchique et éliminées via le tapis mucociliaire. Les petites particules de quelques micromètres vont arriver jusqu'aux alvéoles et pourront entraîner une infection en permettant aux bacilles de se multiplier dans les macrophages alvéolaires. Ceci implique à la fois une bactérie virulente et des macrophages insuffisamment actifs. On considère que 5 à 200 bacilles vivants doivent être inhalés pour que puisse se développer une lésion tuberculeuse.^[3] Le temps durant lequel on partage le même volume d'air avec un sujet contagieux est important. Au contact d'une tuberculose bacillifère, 50 % des enfants de moins de 15 ans seront infectés, 20 % des sujets de plus de 15 ans. Le risque tombe à 5 % si le contact est seulement occasionnel. Après l'infection tuberculeuse, le risque de survenue d'une tuberculose maladie est de 5 à 10 % dans les 5 ans et de 5 % pour le reste de la vie chez le sujet immunocompétent, alors que pour un patient infecté par le VIH, le risque est de 8%/an. Il est difficile de savoir si une tuberculose maladie est le fait d'une réactivation ou d'une réinfection ; celle-ci est néanmoins moins probable et la réinfection a moins de chances d'entraîner une tuberculose maladie que la primo-infection. Les bacilles peuvent être transportés par les macrophages alvéolaires vers le ganglion lymphatique et c'est probablement dans ce ganglion que se constitue la réponse immunitaire qui va se traduire par le virage des réactions tuberculiniques 2 à 3 semaines après l'infection. La réaction d'hypersensibilité retardée et l'immunité cellulaire s'installent, alors que jusque-là, les défenses uniquement macrophagiques ne permettaient pas de limiter l'infection. Les macrophages infectés vont être tués par les cellules inflammatoires recrutées au sein de l'infection et ainsi être responsables d'une nécrose tissulaire qui correspond au caséum. Ce caséum est peu favorable au développement du BK. Dans ces lésions, le nombre de BK reste limité (10⁴ à 10⁵). Cette lésion primaire peut se situer n'importe où dans le poumon ce qui n'est pas le cas des lésions secondaires. Le plus souvent elle va guérir sans manifestation clinique mais elle peut donner lieu à une dissémination des bacilles qui peut se faire dans tout l'organisme et être responsable d'infections des séreuses, des méninges, de la plèvre, du péricarde, des os, des reins et des poumons.

La quantité de bacilles dans ces lésions reste limitée à environ 10⁴ ou 10⁵ et même en cas de tuberculose disséminée sévère, la contagiosité est tout à fait réduite.^[3, 4, 5]

TUBERCULOSE CHRONIQUE

Parfois sous l'influence d'un facteur inconnu, le caséum se liquéfie au sein d'une lésion pulmonaire secondaire. Ces lésions siègent préférentiellement cette fois dans les lobes supérieurs. La liquéfaction et l'élimination par une bronche sont responsables de la formation d'une caverne où le bacille va proliférer aisément. Dans cette lésion, le nombre de bacilles est important, de l'ordre de 10⁷ à 10¹⁰. Le grand nombre de bacilles présents dans ces lésions explique l'émergence possible de mutants résistants et oblige à l'utilisation de plusieurs antituberculeux afin d'éviter toute sélection de mutants résistants. Ainsi, l'utilisation de trois antituberculeux à la phase initiale du traitement est justifiée par l'hypothèse défavorable de se trouver devant un bacille ayant une résistance primaire à un des antituberculeux. L'association de plusieurs antituberculeux permet ainsi d'éviter de se trouver en situation de monothérapie vis-à-vis d'une population bacillaire avec le risque de sélection de mutants résistants.

C'est essentiellement à partir de ces lésions excavées que le BK va pouvoir être disséminé. Ce sont les patients dont l'examen direct est positif qui sont contagieux. Spontanément, l'évolution est mortelle dans environ un cas sur trois, un cas sur trois va évoluer vers une tuberculose chronique permettant la contagion et la dissémination du bacille, enfin un patient sur trois va guérir spontanément.

Après une infection tuberculeuse, 90 % des sujets infectés vont pouvoir contrôler la croissance et la dissémination des bacilles, tandis que 10 % vont présenter une tuberculose maladie, 5 % dans un délai court par rapport à l'infection, 5 % plus tard dans la vie préférentiellement à la faveur d'une baisse de l'immunité liée à l'âge, une pathologie sous-jacente ou un traitement immunosuppresseur.

Les facteurs de risque de passage à la maladie tuberculeuse sont, en France : le sexe masculin, l'origine étrangère, l'âge (entre 25 et 44 ans et surtout supérieur à 65 ans). Enfin, l'infection par le VIH multiplie le risque par 30.

SIGNES CLINIQUES

Les signes de la primo-infection tuberculeuse se réduisent souvent au virage des réactions cutanées tuberculiniques. Ceci impose de connaître la nature des réactions tuberculiniques cutanées antérieures, ce qui est peu souvent le cas. En France, la vaccination par le bacille bilé Calmette-Guérin (BCG) fait que la majorité des sujets ont des réactions positives. On admet qu'une infection est responsable d'une augmentation du diamètre de l'induration d'au moins 10 mm (alors que le BCG est responsable d'une induration de 4 à 10 mm). Les réactions peuvent être faussement positives soit du fait d'une réaction croisée avec d'autres mycobactéries, soit du fait d'un effet *booster* (en effet, si l'intradermoréaction est pratiquée 1 semaine à 1 an après la précédente, l'induration peut être beaucoup plus importante par rapport à la réaction antérieure). Par ailleurs, l'intradermoréaction peut être négative soit du fait d'une mauvaise technique, soit du fait d'une immunodépression. De toute façon une intradermoréaction positive ne permet pas d'affirmer un diagnostic de tuberculose pas plus qu'une intradermoréaction négative ne permet de l'infirmer.^[6]

● Signes de la tuberculose pulmonaire maladie

Certains sont communs à la primo-infection tuberculeuse (asthénie, fièvre, anorexie, sueurs nocturnes, amaigrissement), d'autres sont évocateurs de tuberculose pulmonaire. Le Tableau 1 résume les symptômes d'appel en fonction du mode de dépistage de la maladie. Malheureusement, le caractère aspécifique de la symptomatologie explique le retard au diagnostic qui est à l'origine du risque de contamination de l'entourage.^[6]

Dans une étude rétrospective sur 53 patients, le délai entre le premier symptôme et le diagnostic était supérieur à 30 jours pour plus de la moitié des patients.^[7] C'est surtout la radiographie de thorax qui permet d'évoquer le diagnostic.

SIGNES RADIOLOGIQUES

● Primo-infection

Les signes sont minimes en cas de primo-infection sans dissémination : chancre d'inoculation et adénopathie satellite mieux visualisée en tomodensitométrie (TDM) ; en cas de dissémination : épanchement pleural ou image de miliaire (Fig. 1).

Tableau 1. – Fréquence des symptômes (%) de la tuberculose. Effet du mode de dépistage de la maladie. D'après ^[4]

Symptômes	Mode de dépistage	
	Radiologique	Symptomatique
Asthénie	16	85
Anorexie	7	44
Amaigrissement	23	68
Fièvre	11	59
Sueurs	11	24
Toux	31	76
Expectoration	19	53
Hémoptysie	3	22
Douleur thoracique	8	26
Dyspnée	12	31
Pleurésie	8	16



Figure 1 Miliaire tuberculeuse.



Figure 2 Infiltrat excavé.

● Cas de la tuberculose pulmonaire commune

Le poumon est la localisation la plus fréquente de la tuberculose puisqu'il représente 80 % des cas. Les lésions siègent préférentiellement dans les zones apicales et postérieures : segment dorsal et apical du lobe supérieur et du culmen, segment apical des lobes inférieurs. Elles se présentent sous forme de nodules plus ou moins confluent, d'infiltrats, de cavernes (Fig. 2). L'évolution vers la rétraction témoigne de lésions relativement anciennes. À ce stade, plus

exceptionnellement, un hydropneumothorax témoigne de l'ouverture d'une caverne dans la plèvre et ici le liquide est riche en bacilles. Les adénopathies médiastinales isolées sont plutôt le fait des sujets de race noire et peuvent poser le problème d'un lymphome.

DIAGNOSTIC

Dans le cadre de la tuberculose pulmonaire commune, c'est surtout la bactériologie qui va permettre le diagnostic. Il repose sur l'examen direct, la mise en culture des produits d'expectoration lorsqu'on s'est assuré que le patient pouvait produire une expectoration d'origine sous-glottique. Dans les autres cas, la recherche se fera par tubage gastrique à jeun avant le lever afin de recueillir des sécrétions bronchiques dégutées pendant la nuit avant la vidange gastrique. En cas de négativité, la recherche pourra se faire par endoscopie bronchique : aspiration et/ou petit lavage dirigé dans le territoire lésionnel. Au mieux trois tubages ou examens d'expectorations seront réalisés dans les 3 jours suivant la fibroscopie, ce qui augmente la rentabilité de ces explorations. En attente du diagnostic bactériologique, devant une suspicion de tuberculose, il importe que le patient soit isolé (chambre seule, porte fermée, port d'un masque à haute protection pour le personnel soignant et les visites) jusqu'à obtention de résultats négatifs ou bien de négativation après traitement. En cas d'épanchement pleural ou de miliaire, la charge bacillaire reste faible et le diagnostic bactériologique est malaisé, l'examen direct est le plus souvent négatif aussi bien dans le liquide pleural que dans l'expectoration, c'est pourquoi ici le diagnostic repose plus volontiers sur l'histologie, c'est-à-dire sur la présence de granulome épithélioïde et gigantocellulaire avec nécrose caséuse sur la biopsie de plèvre en cas d'épanchement ou sur les biopsies bronchiques ou les biopsies transbronchiques en cas de tuberculose miliaire.

Lorsque le diagnostic n'est pas confirmé par la bactériologie ou l'histologie, d'autres moyens doivent être mis en œuvre tels que la ponction sous scanner ou la médiastinoscopie en cas d'adénopathie médiastinale. En revanche, la recherche systématique de BK dans les urines s'avère inutile chez les patients suspects de tuberculose pulmonaire en dehors de suspicion associée de tuberculose urinaire (symptômes urinaires ou leucocyturie sans germe) ou chez les patients très immunodéprimés.^[8]

Lorsqu'il existe des images excavées, la négativité des recherches de BK doit faire remettre le diagnostic en doute car la richesse en BK de ces lésions est telle que le diagnostic bactériologique est aisé. Il importe alors d'évoquer d'autres diagnostics : cancer excavé, séquelles de tuberculose éventuellement colonisées à *Aspergillus*, abcès, infection par des germes à croissance lente (*Nocardia*, *Actinomyces*).

La culture permet d'isoler le BK lorsque les lésions sont peu bacillifères puisqu'elles ne nécessitent que la présence de 10² à 10³ bacilles/ml pour être positive alors que l'examen direct ne peut être positif qu'à partir de 10⁴ bacilles/ml de sécrétions. Elle est indispensable pour l'identification de la mycobactérie et pour la réalisation de l'antibiogramme. Le temps nécessaire au développement des colonies sur milieu de Löwenstein-Jensen est de 3 à 4 semaines pour *Mycobacterium tuberculosis*. Une détection plus rapide de la croissance est possible en utilisant une culture en milieu liquide (Bactec®). Le délai est alors raccourci à 9 jours si l'examen direct est positif, à 16 jours s'il est négatif. Les techniques de biologie moléculaire permettent l'identification rapide de la mycobactérie qui pousse en culture. Elles permettent la détection de la résistance vis-à-vis de la rifampicine en reconnaissant la séquence responsable ; elles assurent la compréhension de l'épidémiologie en identifiant des souches ayant la même empreinte génétique responsables de cas groupés.

Avant l'obtention de l'antibiogramme, l'interrogatoire doit préciser le risque d'avoir affaire à un bacille résistant aux antituberculeux : antécédent de tuberculose traitée avec mauvaise observance faisant craindre l'existence d'une résistance secondaire. Le risque de résistance primaire en France est faible, de l'ordre de moins de 1 % pour la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide, moins de 5 % pour l'isoniazide ; quant aux tuberculoses multirésistantes définies par la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, elles ne représentent que 0,5 % de l'ensemble des tuberculoses en France.^[5]

FORMES PARTICULIÈRES DE LA TUBERCULOSE

● Tuberculose chez le sujet infecté par le VIH

Les patients infectés par le VIH sont particulièrement exposés à la tuberculose. Ces patients ont un risque élevé de réactivation ; le risque de développement

Tableau 2. – Manifestations de la tuberculose. Stades précoces et tardifs de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. D'après ^[4]

	Précoce	Stade Tardif
Allergie à la tuberculine	Présente	Absente
Adénopathies	Rares	Fréquentes
Localisations lobaires	Supérieures	Inférieures
Cavernes	Présentes	Absentes
Atteinte extrapulmonaire	10-15 %	Supérieure à 50 %
Bactériémies (bacilles tuberculeux)	Rares	Supérieures à 10 %

d'une maladie tuberculeuse est de l'ordre de 8 à 10 % par an contre 10 % pour toute la vie chez les patients non immunodéprimés et de plus, le risque de réinfection exogène est également plus élevé. La tuberculose elle-même a un effet délétère sur l'évolution de la maladie VIH en stimulant la réplication virale. La survenue d'une tuberculose maladie doit motiver la réalisation d'une sérologie VIH si le statut VIH du patient n'est pas connu. Depuis 1993, la tuberculose pulmonaire est considérée comme une infection opportuniste et suffit à classer le patient comme sida.^[4, 5, 9]

La présentation radioclinique de la maladie varie en fonction du taux de lymphocytes CD4. Lorsque celui-ci est supérieur à 200/mm³, le tableau clinique est généralement celui d'une tuberculose pulmonaire proche de celle connue chez le patient non immunodéprimé. Chez le patient plus immunodéprimé, les localisations ganglionnaires médiastinales et les localisations extrapulmonaires sont plus fréquentes. De toute façon, toute fièvre prolongée chez le patient VIH doit faire rechercher une tuberculose. Les recherches de bacilles sont souvent positives au direct alors qu'on ne trouve pas de granulome lorsque les patients sont très immunodéprimés (Tableau 2).^[4, 9]

La thérapie antirétrovirale, lorsqu'elle est mise en route conjointement au traitement antituberculeux, peut être responsable d'une majoration des symptômes, d'une augmentation de volume des adénopathies, d'un virage des réactions tuberculiques lorsque celles-ci étaient négatives, témoignant d'une restauration de l'immunité et nécessitant parfois une corticothérapie.^[10] Ces manifestations peuvent survenir 2 à 40 jours après l'initiation du traitement antirétroviral. Par ailleurs, l'utilisation de la rifampicine interfère avec plusieurs antirétroviraux et peut obliger à modifier, soit le traitement antituberculeux, soit le traitement antirétroviral (cf. traitement).

● Tuberculose chez le sujet âgé

Dans les pays industrialisés, ce sont les sujets de plus de 65 ans qui sont le plus touchés par la tuberculose du fait de l'infection survenue à une période de plus forte endémie et d'une baisse des défenses immunitaires. La clinique est souvent insidieuse et la mortalité est plus lourde que chez le sujet jeune atteignant près de 100 % au-delà de 90 ans. La majorité des cas de tuberculose diagnostiquée à l'autopsie est le fait de sujets de plus de 65 ans témoignant de la difficulté du diagnostic. La clinique est souvent atypique. Les hémoptysies, les douleurs thoraciques, la fièvre, les sueurs nocturnes sont beaucoup moins fréquentes que chez le sujet jeune et tout peut se résumer à une baisse de l'état général, une perte pondérale, une toux isolée. Les tests tuberculiques sont plus souvent négatifs que chez le sujet jeune. Sur le plan radiologique, l'atteinte est plus volontiers bilatérale, touche moins fréquemment les lobes supérieurs, la miliaire est plus fréquente et le diagnostic en est particulièrement difficile. Si elle est le plus souvent le résultat d'une réactivation, la tuberculose peut être le fait d'une infection primaire, en particulier dans le cadre de tuberculose nosocomiale chez les patients en institution.^[11]

TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

Bien conduit, un traitement antituberculeux entraîne une guérison dans 99 % des cas. Même chez le sujet séropositif pour le VIH, le taux de guérison est supérieur à 95 %. Un traitement précoce permet d'éviter la dissémination de la maladie. Le traitement permet de faire cesser la contagion en 2 à 3 semaines.^[6, 12]

Les règles de traitement reposent sur un certain nombre de faits.
– Le BK se multiplie toutes les 20 heures, ce qui permet une prise quotidienne de médicament.

Tableau 3. – Antituberculeux. D’après [6]

Antibiotiques	Mode d’action	CMI (mg/l)	Pic sérique (mg/l) après dose stan- dard	Activité selon pH	Élimination	Taux de mutants résistants
Isoniazide	Bactéricide Bacilles extracellulaires+++ Bacilles intracellulaires+	Entre 0,05 et 0,20	3-4	Constante	Rein	1×10^{-5}
Rifampicine	Bactéricide Bacilles extracellulaires+++ Bacilles intracellulaires+	0,2-0,5	7 à 10	Constante	Foie-rein	1×10^{-8}
Pyrazinamide	Bactéricide Bacilles intracellulaires	8 à 20 à pH 5	30 à 50	En pH acide	Rein	1×10^{-3}
Éthambutol	Bactériostatique	1-5	3-4	Constante	Rein	1×10^{-6}
Streptomycine	Bactéricide Bacilles extracellulaires++	0,5-8	30 à 40	Neutre ou basique	Rein	1×10^{-5}

Les antituberculeux ont une demi-vie courte (3 heures ou moins) de sorte que leur épuraton est totale en 24 heures, sauf pour le pyrazinamide dont la demi-vie est de 8 heures. CMI : concentration minimale inhibitrice.

Tableau 4. – Protocole thérapeutique des antituberculeux. D’après [12]

Indication	Première phase	Deuxième phase
Régime standard de première intention	Rifater® 1 cp/12 kg de poids/j ± éthambutol 20 mg/kg/j, 2 mois	Rifinah® 1 cp/30 kg de poids/j, 4 mois
Régime classique de 6 mois permettant une adaptation séparée des posologies	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j Pyrazinamide 25 mg/kg/j ± éthambutol 20 mg/kg/j 2 mois	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j 4 mois
Régime de 9 mois à utiliser chez la femme enceinte	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j Éthambutol 20 mg/kg/j 3 mois	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j 6 mois
Régime à deuxième phase intermittente, de 6 mois, permettant un contrôle direct visuel de la prise du traitement	Rifampicine 10 mg/kg/j Isoniazide 4-5 mg/kg/j Pyrazinamide 25 mg/kg/j ± éthambutol 20 mg/kg/j 2 mois	Rifampicine 10 mg/kg 3 fois/semaine (maximum 600 mg 3 fois/semaine) Isoniazide 15 mg/kg 3 fois/semaine (maximum 900 mg 3 fois/semaine) 4 mois

– Une population bacillaire comporte obligatoirement des mutants résistants dont la fréquence diffère en fonction de l’antibiotique. Plus la population bacillaire est importante, plus grand est le nombre de mutants résistants, qui est donc bien entendu plus important dans les lésions excavées. Une monothérapie est à proscrire pour éviter une sélection de ces mutants résistants et la règle est de donner au départ trois antituberculeux afin d’éviter, en cas de résistance primaire à un des antituberculeux, de sélectionner des mutants résistants au deuxième antituberculeux utilisé. En revanche, lorsque la sensibilité aux différents antituberculeux est confirmée sur l’antibiogramme à 2 mois du début du traitement, on peut réduire le traitement à deux antituberculeux majeurs.

– L’utilisation du pyrazinamide, qui est particulièrement actif sur les bacilles intracellulaires en pH acide, va permettre de raccourcir le traitement de la tuberculose à 6 mois, délai en dessous duquel il n’est pour le moment pas possible d’être efficace (Tableau 3).

– Le traitement actuel comporte trois antituberculeux durant les deux premiers mois de traitement : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide puis, en cas de bacille sensible à tous les antituberculeux pendant les 4 mois restants, rifampicine, isoniazide. Ces médicaments peuvent être utilisés, soit séparément, soit en association fixe. L’éthambutol est rajouté à cette trithérapie lorsqu’il existe un doute sur une résistance à l’isoniazide (Tableau 4).

● Effets secondaires

Dans environ 5 % des cas, les effets secondaires sont responsables d’une modification de traitement. [12]

Isoniazide

C’est surtout l’hépatite toxique qui domine les effets secondaires de l’isoniazide, sa fréquence est accrue par l’association à la rifampicine qui, par son

effet inducteur enzymatique, augmente le taux d’isoniazide acétylé qui est la forme hépatotoxique de l’isoniazide. Une élévation des transaminases est fréquente en début de traitement mais ne nécessite pas l’interruption du traitement si elle reste inférieure à 6 fois la normale. En cas d’hépatite toxique, l’isoniazide pourra être réintroduit après retour à la normale à doses progressives. Les autres effets secondaires sont les manifestations digestives mineures, la polynévrite quand existe un déficit vitaminique et l’adjonction de vitamine B₁, B₆ ne se conçoit que chez les patients œnoliques, et la périarthrite scapulohumérale. Le dosage d’isoniazide est inutile en pratique courante, lorsque la posologie est adaptée au poids (3 à 5 mg/kg).

Rifampicine

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique qui modifie la biodisponibilité de nombreux médicaments (Tableau 5). [13]

En cas d’insuffisance hépatocellulaire ou d’ictère, les doses doivent être réduites (5 à 7 mg/kg) en particulier pour ne pas augmenter le risque de toxicité de l’isoniazide. Les autres accidents sont des accidents immunoallergiques : insuffisance rénale, thrombopénie, hépatite. Les traitements intermittents et la réintroduction favorisent ces accidents immunoallergiques et sont fortement déconseillés. L’apparition d’un prurit ne justifie pas l’arrêt et il peut bénéficier d’un traitement antihistaminique.

Pyrazinamide

Ses effets secondaires sont dominés par l’hépatotoxicité qui oblige à l’interruption du traitement en cas d’élévation des transaminases à 4-5 fois la normale.

Les arthralgies et plus rarement les crises de goutte sont la conséquence de l’augmentation de l’uricémie. Celle-ci est normale au cours du traitement par la

Tableau 5. – Interactions médicamenteuses avec la rifampicine.
D'après [12]

Modification du métabolisme des drogues associées	Conduite à tenir
Estroprogestatifs anticonceptionnels Antivitamines K	Autre contraception Surveiller soigneusement INR (augmenter la dose d'antivitamines K) Remplacer par dépakine si possible Arrêt 24 heures avant anesthésie générale
Barbiturique (Gardénal®) Morphiniques (Méthadone®)	Surveiller la théophyllinémie Augmenter doses de 30 à 50 % Surveiller la digitalinémie Baisse de la demi-vie de 40 % Augmente taux de rifampicine, ne pas associer
Anesthésiques Théophylline Corticoïdes naturels et synthétiques Digitaline Tolbutamide Probénécide	Diminue le taux de rifampicine, ne pas associer
Benzodiazépines	

INR : international normalized ratio.

pyrazinamide et ne doit pas faire modifier le traitement ni introduire l'allopurinol. En effet, le pyrazinamide et ses métabolismes sont excrétés en compétition avec l'acide urique. L'augmentation de l'acide urique est, en revanche, un bon reflet de l'observance thérapeutique. C'est seulement en cas de crise de goutte ne cédant pas sous uricosurique qu'on est amené à interrompre le pyrazinamide. Un exanthème avec prurit est également fréquent et cède généralement sous antihistaminique.

Les hépatites cytolytiques surviennent surtout lors des deux premiers mois de traitement. Le rythme de surveillance n'est pas clairement défini. Il doit être plus rapproché pendant le premier mois et surtout le patient doit signaler tous symptômes digestifs (nausée, vomissement, douleur abdominale). L'augmentation des transaminases à 6 fois la normale ou plus ou l'apparition de symptômes digestifs doit faire interrompre le traitement par isoniazide et pyrazinamide. Un traitement de substitution fait appel à rifadine, éthambutol, streptomycine ou d'autres aminosides, éventuellement aux quinolones. L'isoniazide peut être réintroduit ensuite progressivement après normalisation du bilan hépatique.

Éthambutol

Les effets secondaires sont essentiellement oculaires sous forme de névrite optique rétrobulbaire avec cécité irréversible ; c'est pourquoi un bilan initial comportant champ visuel et vision des couleurs est indispensable au début du traitement. Ce bilan peut se faire dès que le patient n'est plus bacillifère. Il faudra recontrôler une fois par mois si l'éthambutol doit être continué au-delà du deuxième mois car c'est au-delà de ce délai que les effets toxiques risquent d'apparaître.

En cas d'antécédent d'altération oculaire ou de perte préalable d'un œil, ce médicament est à écarter.

● Observance thérapeutique

L'observance du traitement est une des conditions de la guérison. Les associations de médicaments permettent de simplifier le traitement et d'améliorer l'observance, et en dehors de cas de figure particulier (femme enceinte ou suspicion de résistance à l'isoniazide), l'éthambutol est abandonné dans le traitement initial.

Globalement, l'efficacité du traitement se juge sur la défervescence qui le plus souvent s'observe en une dizaine de jours, sur la reprise de poids, sur la diminution des symptômes respiratoires, sur l'amélioration de l'état général.

● Mesures sociales

La tuberculose est une maladie donnant droit à l'exonération du ticket modérateur. C'est une maladie à déclaration obligatoire (DO), en ce qui concerne la tuberculose maladie chez l'adulte. La DO est à adresser à la DDASS du département de résidence du patient. Le dépistage de l'entourage doit être réalisé chez les patients bacillifères par le médecin traitant ou par le Centre de dépistage et de prévention sanitaire. La tuberculose est une maladie professionnelle reconnue pour les personnels de santé (Tableau 76M), les éleveurs, les ouvriers d'abattoir, les équarisseurs, les employés de l'industrie de l'alimentation animale, les vétérinaires, les personnels de laboratoire (Tableau 40 du régime général et 16 du régime agricole).

● Cas particuliers

Femme enceinte

Chez elle, le pyrazinamide est contre-indiqué ainsi que la streptomycine. Le traitement sera donc de 9 mois comportant isoniazide, rifampicine, éthambutol durant les deux premiers mois puis isoniazide, rifampicine.

Patient infecté par le VIH

L'efficacité du traitement est la même mais il y a plus d'effets secondaires observés. Chez le sujet séropositif pour le VIH, un traitement de 6 mois obtient le même taux de succès que chez le sujet non immunodéprimé, mais ce traitement serait responsable d'une fréquence de rechute plus importante. Une durée de 9 mois est recommandée.

Chez ces patients infectés par le VIH, l'utilisation des associations de traitements antirétroviraux a compliqué la prise en charge de la tuberculose. En effet, la rifampicine augmente le métabolisme des antiprotéases dans une proportion qui varie avec différents produits. La rifabutine interfère également avec le métabolisme des antirétroviraux si bien que l'utilisation concomitante de ces médicaments ne se conçoit que sous couvert de dosage sérique à la fois des ansamycines et des antirétroviraux sous peine d'inefficacité. [9]

Dans tous les cas, la prudence est de mise et lorsque les taux de CD4 sont supérieurs à 200/mm³, il n'y a pas d'urgence à mettre un traitement antirétroviral en route ; il faut peser les risques et les avantages de ces associations.

Sujet âgé

Les interactions entre rifampicine et de nombreux médicaments posent plus de problèmes car ces sujets sont souvent polymédiqués (Tableau 5).

L'âge supérieur à 60 ans est associé à une fréquence accrue des effets secondaires. Le traitement systématique de l'infection tuberculeuse chez les patients présentant une intradermoréaction positive ou des séquelles de tuberculose semble de moins en moins rentable au fur et à mesure qu'on avance en âge. En effet, le risque de survenue d'une hépatite compense le bénéfice lié à la prévention du développement d'une tuberculose maladie. [11, 13]

BK résistant

En cas de suspicion de résistance aux antituberculeux, il peut s'agir d'une résistance secondaire, c'est-à-dire de la sélection d'un mutant résistant au cours d'un traitement antituberculeux mal suivi, ou résistance primaire, c'est-à-dire l'infection par un bacille d'emblée résistant à un ou plusieurs antituberculeux. Le traitement doit comporter au départ trois antituberculeux actifs a priori en tenant compte des facteurs de risque de résistance puis le traitement sera adapté en fonction de l'antibiogramme. En cas de résistance ou d'intolérance à l'isoniazide ou au pyrazinamide, le traitement sera prolongé pendant 9 mois. En cas de résistance à la rifampicine, le traitement sera prolongé 12 mois. [5, 12] D'une façon générale, les traitements courts supposent que l'on peut utiliser l'isoniazide et la rifampicine.

BK multirésistants

On définit comme multirésistante une tuberculose dont le BK est résistant à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine. En France la multirésistance primaire représente environ 0,5 % des tuberculoses et la résistance secondaire, quoique plus fréquente, est de l'ordre de 4 %. Ces tuberculoses multirésistantes sont beaucoup plus fréquentes dans les pays baltes et l'Asie du Sud-Est. Elles sont généralement la conséquence d'une non-standardisation du traitement de première intention. Chez les sujets jamais traités auparavant, elles représentent de 0 à 14 % des cas suivant les pays (Fig. 3). Elles peuvent atteindre 40 % chez les patients déjà traités. [14] Elles vont obliger à utiliser des antituberculeux de deuxième ligne : aminosides et polypeptides (streptomycine, kanamycine, amikacine, capréomycine), quinolones et autres antituberculeux (éthionamide, cyclosérine, acide para-amino-salicylique [PAS]). Le traitement n'est pas standardisé ; il dépend de l'antibiogramme. Il est instauré uniquement en milieu spécialisé. Ce traitement comportera trois à cinq antituberculeux non déjà utilisés dont un aminoside ou un polypeptide. La durée sera de 12 à 24 mois, la chirurgie des lésions tuberculeuses peut être nécessaire à la stérilisation dans ces cas. [5, 12]

TRAITEMENTS ASSOCIÉS

● Corticothérapie

Elle a peu de place dans le cadre de la tuberculose pulmonaire. Aucune donnée n'a prouvé l'efficacité des corticoïdes pour prévenir une sténose en cas de tuberculose endobronchique. Elle n'améliore pas l'évolution de la pleurésie

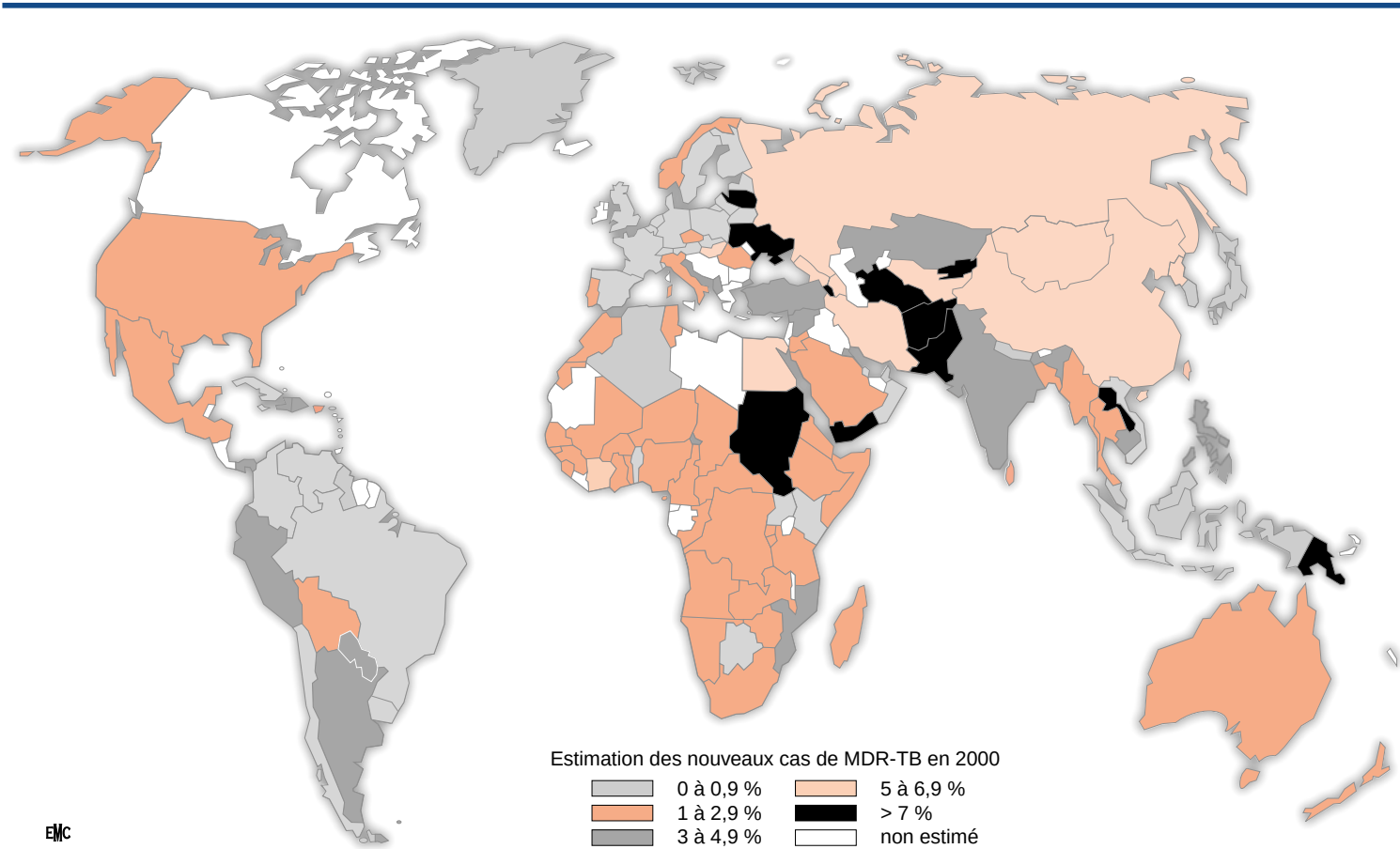


Figure 3 Estimation des nouveaux cas de tuberculose multirésistante en 2000. D'après [14]

Tableau 6. – Indications de la corticothérapie au cours de la tuberculose miliaire. D'après [15]

Tuberculose miliaire suffocante en association avec un traitement antituberculeux :

- méthylprednisolone intraveineuse : 120 mg/24 h pendant 1 semaine puis 60 mg/24 h pendant 1 semaine ;
- relais per os par 40 mg d'équivalent prednisone pendant 1 semaine, puis 20 mg pendant 1 semaine

tuberculeuse qui bénéficie, en revanche, d'une évacuation la plus complète possible au début de l'évolution. [15] Elle serait bénéfique à court terme au cours de la miliaire asphyxiante et des tuberculoses étendues cachectisantes, sans changer l'évolution à long terme (Tableau 6). [16]

CHIMIOPROPHYLAXIE

Elle concerne les sujets infectés par le BK mais asymptomatiques. Elle repose sur le principe que dans ces cas, la population bacillaire est faible et donc le risque de sélection de mutants résistants est nul. Elle a pour but d'éviter le développement d'une tuberculose maladie. Elle concerne les patients dont l'intradermoréaction à la tuberculine est devenue positive en dehors d'une vaccination par le BCG. Elle concerne également les patients présentant des

séquelles de tuberculose jamais traitée. Le traitement repose sur l'isoniazide seul à la dose de 5 mg/kg pendant 6 mois chez le sujet immunocompétent. Elle peut être remplacée par l'association rifampicine/isoniazide pendant 3 mois.

Chez le sujet séropositif pour le VIH ayant une intradermoréaction positive, l'administration d'isoniazide est recommandée pendant 12 mois, tandis que le sujet séropositif dont l'intradermoréaction est négative ne semble pas bénéficier d'une chimioprophylaxie. [5, 9]

VACCINATION PAR LE BCG

C'est essentiellement le dépistage et le traitement précoce des patients susceptibles d'être contagieux qui permettent d'éviter la dissémination de la maladie ; en revanche, l'impact de la vaccination est controversé. Elle permettrait surtout d'éviter les formes graves de la maladie : miliaire ou méningite. Son taux de protection est d'environ 50 %. Son intérêt a diminué avec la décroissance de l'incidence de la tuberculose et serait négligeable quand l'incidence approche 10/100 000.

Le BCG a l'inconvénient de rendre l'intradermoréaction difficilement interprétable. Au mieux, la vaccination est réalisée après 6 mois et avant 10 ans, mais la vaccination s'effectue avant en cas de population à risque ; en revanche, chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte, l'efficacité de la vaccination est mal connue. Les réactions tuberculiques sont contrôlées 3 à 12 mois après la vaccination. En cas de réaction négative, on recommande une revaccination par voie intradermique mais des réactions négatives ne signifient pas l'absence de protection. Il n'y a pas de parallélisme entre ces deux éléments. [5]

M.-C. Dombret

Adresse e-mail: marie-christine.dombret@bch.ap-hop-paris.fr
Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M.-C. Dombret. Tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 6-0740, 2004, 7 p

R É F É R E N C E S

- [1] Global tuberculosis control *WHO report* 2001
- [2] Auregan G. Les indicateurs épidémiologiques de la tuberculose. *Cah Santé* 1997; 7: 97-102
- [3] Marchal G. La réponse immunitaire au cours de la tuberculose. *Méd Thé* 1995; 1: 19-29
- [4] Huchon G. Infection tuberculeuse et tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Rev Mal Respir* 1997; 14 suppl5: S49-S59
- [5] Conférence de consensus du 15 décembre 1994. La tuberculose : comment arrêter l'épidémie actuelle? *Rev Mal Respir* 1995; 12: R132-R157
- [6] Guide pratique à l'usage du médecin généraliste pour reconnaître, traiter et prévenir la tuberculose. 2BR éditions 1990; et A.FOR.CO.PI
- [7] Gulbaran Z, Pretet S, Dusser D. Du premier symptôme au diagnostic et du diagnostic au traitement de la tuberculose : un délai qui reste long. *Rev Pneumol Clin* 1996; 52: 20-25
- [8] Dombret MC, Hafi L, Carbone A, Aubier M. Usefulness of urine culture in patients suspected of tuberculous infection. An university hospital experience. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A180 [abstract]
- [9] Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-373
- [10] Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-161
- [11] Janssens J, Zellweger JP. Épidémiologie clinique et traitement de la tuberculose chez les personnes âgées. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 80-89
- [12] Jouveshomme S, Dautzenberg B. La chimiothérapie antituberculeuse. *Rev Mal Respir* 1997; 14 suppl5: S88-S104
- [13] Rifadine voie orale *Dictionnaire Vidal* 2000
- [14] The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world.
- [15] Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleuresy. *Chest* 1996; 110: 333-338
- [16] Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 872-887

VENTILATION À DOMICILE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

A CUVELIER, JF MUIR

Initialement représentée par la ventilation à l'embout buccal et la ventilation par trachéotomie (VMT), la ventilation à domicile (VAD) connaît un essor très important depuis la fin des années 1980, en raison de la diffusion des techniques de ventilation non invasive (VNI) par masque nasal. Les meilleures indications actuelles de la VAD sont représentées par les insuffisances respiratoires restrictives, et tout particulièrement les déformations thoraciques, les séquelles de tuberculose et les maladies neuromusculaires. La VNI est en cours d'évaluation chez les patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive hypercapnique. Elle paraît intéressante en cas de dilatations des bronches évoluées et en cas de mucoviscidose, en attente d'une transplantation pulmonaire. La technologie des ventilateurs barométriques a beaucoup progressé grâce à la mise au point de turbines de plus en plus performantes et les ventilateurs volumétriques ne constituent plus aujourd'hui qu'une faible proportion des appareils de VAD. Les prochaines années devraient continuer à voir se développer la VAD dont l'efficacité s'appuie sur les réseaux de soins à domicile : le plus important en France est celui de la Fédération ANTADIR (Association nationale pour le traitement à domicile de l'insuffisance respiratoire) qui traite actuellement près de 50 000 malades. Le médecin généraliste est l'un des principaux acteurs de ce réseau en assurant la coordination des soins, la surveillance des éventuelles complications, le soutien psychologique indispensable et le suivi médicosocial.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : ventilation à domicile, insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive, maladies neuromusculaires, maladies respiratoires restrictives, trachéotomie, ventilation non invasive.

DÉFINITIONS

La ventilation à domicile (VAD) est définie par l'utilisation diurne et/ou nocturne, intermittente (au moins 3 h/j) ou continue, d'une ventilation mécanique réalisée par l'intermédiaire d'un embout buccal, d'un masque nasal ou d'un masque facial (ventilation non invasive [VNI]) ou réalisée de façon invasive par l'intermédiaire d'une canule de trachéotomie (ventilation mécanique trachéale, ventilation par trachéotomie [VMT]).

La VAD s'effectue aujourd'hui par l'intermédiaire de ventilateurs à pression positive. La ventilation en pression négative n'est plus utilisée en France que de façon anecdotique et ne sera pas traitée dans ce chapitre.

La VAD indiquée pour le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique doit être distinguée de la pression positive continue (PPC) indiquée pour la prise en charge du syndrome des apnées du sommeil. Cette dernière est une assistance respiratoire mais pas stricto sensu une technique de ventilation puisqu'elle ne modifie pas ou peu la ventilation alvéolaire des patients hypercapniques.

HISTORIQUE

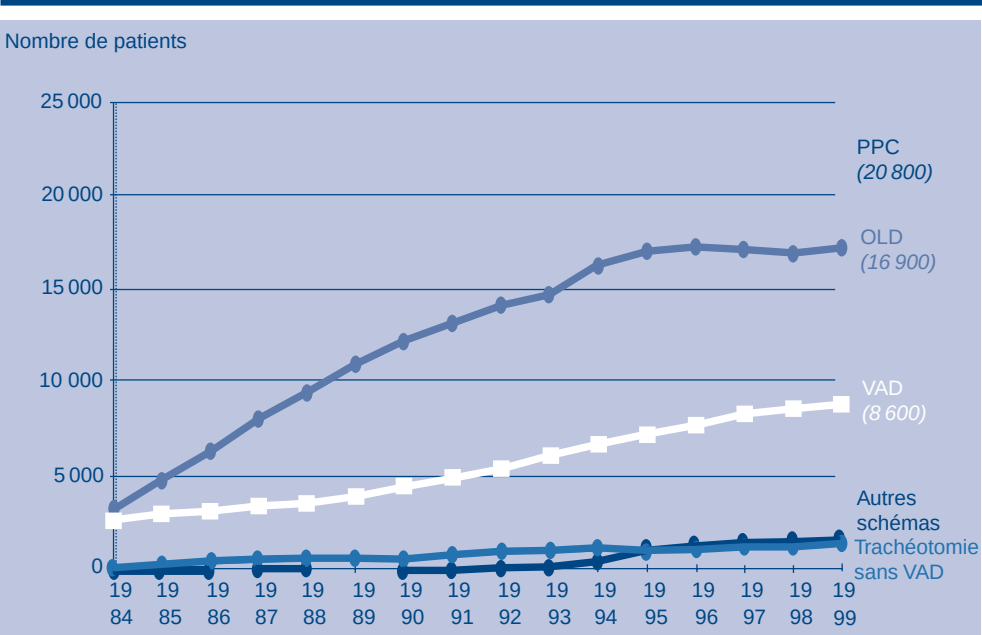
La prise en charge ventilatoire des patients touchés par l'épidémie de poliomyélite antérieure aiguë en Europe et aux États-Unis dans les années 1950 a stimulé la recherche et le développement des techniques de ventilation en pression négative (ventilation périthoracique par poumon d'acier). Depuis cette période, nous avons été confrontés à l'émergence des cas d'insuffisance respiratoire chronique (IRC) d'origine parenchymateuse ou pariétale, en particulier dans les suites de tuberculose. Les techniques ventilatoires se sont déplacées vers la ventilation endotrachéale par trachéotomie. Au début des années 1970, l'intérêt s'est ensuite porté vers la ventilation par embout buccal des patients atteints de bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) qui sera remplacée au début des années 1980 par l'oxygénothérapie de longue durée après les études favorables du Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) et du Medical Research Council (MRC).

Ce n'est finalement qu'au début des années 1980 que la VAD va commencer à prendre le visage que nous lui connaissons aujourd'hui. La France développe un réseau associatif permettant la prise

en charge des patients insuffisants respiratoires chroniques (IRC) à domicile, sous l'égide de l'ANTADIR (Association nationale de traitement à domicile de l'insuffisance respiratoire). Celle-ci prend en charge un nombre croissant de patients, d'autant que la VNI par masque nasal est introduite au début des années 1980 après les travaux princeps de Rideau à Poitiers chez les myopathes. Initialement indiquée dans les pathologies restrictives (déformations thoraciques et maladies neuromusculaires), les indications de la VAD se sont modifiées ces dernières années avec un nombre étendu de nouvelles indications : le syndrome obésité-hypoventilation (avec ou sans syndrome d'apnée du sommeil [SAS]), suite à l'épidémie d'obésité qui touche les pays occidentaux^[12], et les BPCO en échec ou en insuffisance de traitement par oxygénothérapie seule, malgré l'absence de validation clinique encore étayée à ce jour^[8].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le nombre de patients traités par VAD augmente en France de façon exponentielle depuis le début des années 1990. En 2001, la fédération ANTADIR,



1 Évolution du nombre de patients traités par ventilation à domicile (VAD) au sein de la fédération ANTADIR [3]. PPC : pression positive continue ; OLD : oxygénothérapie de longue durée.

Tableau I. – Principales pathologies restrictives relevant d’une ventilation à domicile (VAD).

Déformations de la paroi thoracique
- (Cypho-) scoliose idiopathique ou secondaire
- Séquelles de tuberculose : thoracoplastie, pachypleurite
- Pectus excavatum
- Spondylarthrite ankylosante
Maladies neuromusculaires
- Traumatisme médullaire cervical (> C4)
- Pathologies du cordon antérieur de la moelle : séquelles de poliomyélite, sclérose latérale amyotrophique, atrophie spinale
- Myopathies : maladie de Duchenne de Boulogne, dystonies musculaires, myopathies métaboliques
- Neuropathies : sclérose en plaques
- Paralysie diaphragmatique
Anomalies du contrôle ventilatoire central
- Hypoventilation alvéolaire centrale
- Syndrome obésité-hypoventilation (SOH)

à laquelle sont affiliés la majorité (environ 50 000) des patients français traités par assistance ventilatoire au domicile, a publié des données de son observatoire [4]. Presque 9 000 malades sont traités par VAD (VNI ou VMT), sans compter un nombre non négligeable de patients trachéotomisés non ventilés ou bénéficiant d’autres schémas thérapeutiques dont la ventilation à l’embout buccal (fig 1).

La situation en Europe est beaucoup plus contrastée puisque les patients sont pris en charge de façon très hétérogène d’une région européenne à l’autre. Par ailleurs, les matériels et les pratiques sont également très variables. Une enquête organisée sous l’égide de la Communauté européenne sera prochainement publiée [10]. Elle témoigne que la prévalence de la VAD est très variable d’un pays à un autre mais est très élevée en France (20/100 000 h) où les patients sont mieux identifiés et disposent d’un réseau de soins efficace afin de limiter la durée des séjours hospitaliers. La situation est très différente dans d’autres régions européennes comme en Hollande où seuls quatre centres très spécialisés prennent en charge la totalité des insuffisants respiratoires du pays. Cette organisation

ne peut être appliquée à d’autres régions comme la Norvège, où l’étendue du pays impose au contraire de délocaliser les centres de prise en charge. En France, les associations à but non lucratif (ANTADIR et hors ANTADIR) et quelques entreprises commerciales prennent en charge la totalité des patients et se font rembourser par la Sécurité sociale sur la base d’un forfait (tarif interministériel des prestations sanitaires [TIPS]). En Angleterre, de tels prestataires n’existent pas et c’est l’hôpital qui organise le retour à domicile avec son personnel et ses moyens. Cette photographie de la VAD en Europe permettra par ailleurs de diffuser recommandations et consensus d’experts afin d’harmoniser les pratiques et élever le niveau de soins, à l’image de ce que fait la fédération ANTADIR en France depuis 1981.

INDICATIONS DE LA VENTILATION À DOMICILE

La VAD est indiquée pour le traitement au long cours de l’insuffisance respiratoire chronique restrictive et/ou obstructive où elle est le plus

souvent définitive. Toutefois, il convient de réévaluer régulièrement l’indication et l’intérêt clinique de la VAD [3, 6, 7]. Ne sont pas évoquées ici les indications d’une VAD temporaire, prescrite à titre préventif dans le cadre d’une préparation à un geste chirurgical.

● **Pathologies ventilatoires restrictives (tableau I)**

Les pathologies associées à une diminution de la compliance thoracique constituent la meilleure indication de la VAD avec des résultats très proches en termes de survie que ce soit en VNI ou en VMT. Au cours de la maladie de Duchenne, la VNI au long cours a permis d’améliorer la survie moyenne des patients et peut être désormais poursuivie jusqu’à des degrés avancés de la maladie. Cependant, lorsque les durées de ventilation dépassent 15 h/j, il est préférable, pour des raisons de tolérance, de confort et de sécurité, de recourir à la VMT. À noter que les essais de ventilation précoce se sont révélés inefficaces pour enrayer la dégradation de la fonction ventilatoire de ces patients.

La VAD à l’aide du masque nasal apparaît prometteuse pour la prise en charge de l’insuffisance respiratoire chronique secondaire à une obésité majeure (syndrome obésité-hypoventilation associé ou non à un syndrome des apnées du sommeil). Dans cette indication, la trachéotomie a été très largement supplantée par la VNI en mode barométrique. Les pneumopathies interstitielles évoluées (pneumoconioses, fibroses) ne relèvent pas, en principe, de la VAD.

Au cours des pathologies restrictives, la VAD est indiquée en présence de signes cliniques d’hypoventilation alvéolaire chronique, en association avec une PaCO₂ diurne > 45 mmHg et/ou une hypoventilation alvéolaire nocturne (établie sur la sévérité des épisodes de désaturation nocturne). Au cours des pathologies neuromusculaires, une capacité vitale forcée (CVF) inférieure à 50 % ou une pression maximale inspiratoire (Pi_{max}) inférieure à 60 cmH₂O reflètent le déficit de la force musculaire inspiratoire et indiquent la nécessité d’un recours à la VAD. D’autres paramètres plus fiables sont en cours de validation comme la pression inspiratoire nasale lors d’un effort de reniflement maximum (*Sniff test*).

● **Pathologies respiratoires obstructives**

La VAD est volontiers prescrite au cours des BPCO évoluées en échec de l’oxygénothérapie au long cours. Si la VNI est aujourd’hui essentielle dans la prise en charge des BPCO en insuffisance respiratoire aiguë, les effets au long cours de la ventilation demeurent controversés. Trois études contrôlées et randomisées récentes ne retrouvent pas d’augmentation de la survie par rapport à une oxygénothérapie seule mais un bénéfice réel en diminuant le nombre d’hospitalisations non programmées et le nombre d’exacerbations [2, 5, 13]. La BPCO constitue aujourd’hui en Europe une des premières étiologies de mise en route d’une VAD.

L’insuffisance respiratoire chronique secondaire aux bronchectasies est une mauvaise indication de

Tableau II. – Critères de mise en route d’une ventilation à domicile (VAD) selon le consensus d’experts internationaux ^[6]. $P_{i_{max}}$: pression inspiratoire maximale ; CVF : capacité vitale forcée ; SLA : sclérose latérale amyotrophique.

Pathologies restrictives	Pathologies obstructives
Symptômes d’hypoventilation alvéolaire clinique (fatigue, dyspnée, céphalées matinales, etc) et l’un des éléments suivants : - $PaCO_2 > 45$ mmHg ; - Oxymétrie nocturne témoignant de désaturations ($SaO_2 < 88\%$ pendant au moins 5 min consécutives) ; - pour les pathologies rapidement progressives comme la SLA : $P_{i_{max}} < 60$ cmH ₂ O ou CVF < 50 % des valeurs théoriques.	Symptômes d’hypoventilation alvéolaire clinique (fatigue, dyspnée, céphalées matinales, etc) et : - $PaCO_2 > 55$ mmHg ; - ou $PaCO_2$ entre 50 et 54 mmHg, en association avec des désaturations nocturnes ($SaO_2 < 88\%$ pendant au moins 5 min consécutives) ; - ou $PaCO_2$ entre 50 et 54 mmHg en cas de nombre important d’hospitalisations pour insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique (deux épisodes dans l’année qui précède)

la VMT, en raison des difficultés liées à l’importance de l’hypersécrétion bronchique. En revanche, la VNI, associée à la kinésithérapie de drainage, a montré quelques bénéfices, au moins à court terme ^[1]. On peut en rapprocher les résultats encourageants obtenus chez les enfants atteints de mucoviscidose, particulièrement dans l’attente d’une transplantation pulmonaire.

Au cours des pathologies obstructives, la VAD est indiquée en présence de valeurs de $PaCO_2$ diurnes nettement plus élevées (plus de 55 mmHg) qu’en cas de pathologies restrictives (tableau II). Toutefois, il convient de réserver cette prise en charge aux patients instables cliniquement, avec en particulier une fréquence élevée d’hospitalisations pour exacerbation.

OBJECTIFS ET BÉNÉFICES
DU TRAITEMENT PAR VENTILATION
À DOMICILE

Les bénéfices immédiats de la mise en route d’une VAD sont la correction de l’hypoventilation alvéolaire et l’amélioration des symptômes ^[6]. L’hypercapnie est un bon marqueur de l’hypoventilation alvéolaire mais ne constitue pas le seul critère pour évaluer l’efficacité du traitement. Si les bénéfices de la VAD sont largement démontrés dans les populations de patients restrictifs, il ne sont retrouvés que dans une sous-population de patients BPCO répondeurs. Les caractéristiques de ce sous-groupe de patients ne sont pas encore identifiées à ce jour.

● Amélioration des échanges gazeux

L’intérêt de la VAD nocturne sur les échanges gazeux est attesté par l’amélioration rapide de la PaO_2 (ΔPaO_2 = environ 10-20 mmHg) et de la $PaCO_2$ ($\Delta PaCO_2$ = environ 10-15 mmHg) mesurés dans la journée, en ventilation spontanée ^[9, 17]. Cette amélioration se maintient au long cours, est progressive et souvent dépendante du nombre d’heures de ventilation quotidienne ^[9, 17]. La normalisation complète de la $PaCO_2$ est rarement obtenue en présence d’anomalies sévères de la mécanique ventilatoire et n’est probablement pas nécessaire en l’absence de signes cliniques d’hypoventilation alvéolaire. La VMT permet une correction plus rapide et plus complète des valeurs de la $PaCO_2$ diurne. On suppose que l’amélioration des gaz du sang par la VAD est pour une grande part secondaire à la normalisation de la sensibilité des centres respiratoires au CO_2 .

La correction de l’hématose implique parfois l’addition d’oxygène sur le circuit du ventilateur, voire une oxygénothérapie lors des périodes de ventilation spontanée. La nécessité d’une oxygénothérapie est plus fréquente chez les patients BPCO, mais les débits nécessaires excèdent rarement 3 à 4 L/min.

● Amélioration de la qualité du sommeil

La VAD permet une correction durable des événements respiratoires du sommeil rencontrés chez les patients insuffisants respiratoires chroniques, pour peu que ces événements aient été correctement identifiés lors de la prise en charge initiale. La VAD améliore le sommeil, tant sur le plan objectif (augmentation de la durée totale et de l’efficacité du sommeil) que sur le plan subjectif (correction de l’hypersomnolence diurne, amélioration du bien-être et de la qualité de vie). Ces effets bénéfiques ont été confirmés par la récurrence des événements respiratoires nocturnes dès les deux premières semaines après arrêt d’une VAD. Curieusement, l’amélioration subjective de la qualité du sommeil est observée aussi bien en cas de VAD nocturne que de VAD diurne exclusive.

● Amélioration des muscles respiratoires et de la capacité à l’exercice

La théorie ancienne voulant que la VAD favorise la mise au repos des muscles respiratoires est actuellement très controversée. En effet, l’amélioration de divers paramètres fonctionnels respiratoires (capacité vitale, capacité résiduelle fonctionnelle) ou de la force musculaire respiratoire n’est retrouvée que de façon très inconstante, aussi bien chez les restrictifs que chez les obstructifs. Il n’est pas impossible que l’amélioration de ces paramètres objectifs ne soit d’ailleurs que la conséquence de l’amélioration des échanges gazeux. Quelques patients traités par VAD augmentent leur capacité à l’exercice, ainsi qu’en atteste parfois l’amélioration de la distance parcourue lors d’une épreuve de marche de 6 min. Toutefois, les données de la littérature dans ce domaine sont pauvres et discordantes.

● Impact sur la qualité de vie

La qualité de vie n’a jamais été réellement étudiée chez les patients trachéotomisés au long cours. La VNI à domicile est en revanche indiscutablement associée à une amélioration de la qualité de vie ^[15], même si les outils de mesure actuels (questionnaire de l’Hôpital Saint Georges, SF-36) n’ont pas été

construits ni validés pour ces populations de patients. Il est probable que l’amélioration de la qualité de vie soit liée à l’amélioration de la qualité du sommeil. Divers questionnaires font aussi état d’une amélioration de la dyspnée, d’une amélioration de la qualité du sommeil, d’une moindre sensation de fatigue et parfois d’une meilleure insertion sociale chez les patients traités par VNI à domicile, même dans le cadre de pathologies rapidement progressives comme la myopathie de Duchenne ^[16]. Rappelons que, d’une façon générale, les équipes soignantes sous-estiment très régulièrement la qualité de vie de leurs patients par rapport au jugement des patients eux-mêmes.

● Impact sur la survie

L’espérance de vie des patients restrictifs au stade d’hypercapnie diurne est significativement réduite. À l’inverse des patients BPCO, l’oxygénothérapie au long cours n’est pas ici une solution thérapeutique. La VAD est la seule thérapeutique qui a permis d’améliorer la survie des patients restrictifs hypercapniques ^[14]. Les études de Léger et de Simonds ^[9, 17] n’étaient pas des études randomisées mais ont montré de façon définitive que la probabilité de poursuivre la VNI à 5 ans était meilleure que la survie des patients sous oxygène seul. Chez les patients BPCO, trois études contrôlées et randomisées n’ont pas permis de montrer l’intérêt sur la survie de la VNI par rapport à l’oxygénothérapie seule ^[2, 5, 13].

● Impact sur le nombre d’hospitalisations

Les effets bénéfiques de la VAD incluent une diminution du nombre d’hospitalisations non programmées et du nombre de jours passés à l’hôpital pour exacerbation. Ce dernier est divisé par 3 à 5 dans des populations de patients restrictifs ^[9] mais aussi de façon significative chez les patients BPCO ^[13]. De tels chiffres témoignent de la stabilisation des patients après la mise en route de la VAD, mais aussi des économies qui sont enregistrés par la Sécurité sociale.

● Rôle propre de la trachéotomie

La trachéotomie au long cours autorise un accès direct aux voies aériennes, facilitant le désencombrement bronchique voire une éventuelle ventilation mécanique. Elle permet aussi de protéger les voies aériennes en cas de troubles de déglutition. Sur le plan fonctionnel, la trachéotomie réduit l’espace mort anatomique, les résistances des voies

Tableau III. – Ventilateurs de domicile utilisables en France en 2003.

Ventilateurs volumétriques (débit prérégulé)	Ventilateurs barométriques (pression prérégulée)		Ventilateurs mixtes (débit prérégulé et pression prérégulée)
	Ventilateurs avec circuit doté d'une valve expiratoire	Ventilateurs avec circuit doté de fuites intentionnelles Smartair (Airox)*	
Achieva (Tyco)** Companion 2801 (Tyco) Eole 2 (Saime)** Eole 3 (Saime)** Home 1 (Airox)** Home 2 (Airox)** LTV 900 (Pulmonetic - Breas Medical) Monnal D (Taema) Monnal DCC (Taema) PVL 102 (Respironics) PV 501 (Breas Medical)**	Helia S (Saime)* Onyx Plus (Tyco)* PV 401 (Breas Medical)** VS Integra (Saime)*	BiPAP Harmony ST (Respironics)* PV 102 (Breas Medical)* Quantum PSV (Respironics)* Respicare CV (Airox)* BiPAP ST (Respironics)* BiPAP STD30 (Respironics)* BiPAP Synchrony (Respironics)* VPAP II ST (ResMed)* VS (Saime)* VS Integra (Saime)*	Achieva PS (Tyco)** Helia (Saime)* LTV 1000 (Pulmonetic - Breas Medical)* Neftis (Taema)* PV 403 (Breas Medical)** Twinair (Airox)* VS Ultra (Saime)*

Les relaxateurs de pression et les appareils sans fréquence de sauvegarde ne sont pas des ventilateurs de VNI. Seuls les ventilateurs signalés en gras sont commercialisés. Les autres peuvent être disponibles, en fonction des prestataires à domicile. Noter que la VS Integra® est le seul ventilateur barométrique disposant à la fois des deux caractéristiques de fonctionnement de cette classe. L'appellation VNDP (pour ventilation nasale à deux niveaux de pression) est désuète et inadaptée. BiPAP® est un terme déposé par Respironics et ne peut être utilisé que pour dénommer les ventilateurs de ce constructeur.
* Générateur : turbine ; ** Générateur : soufflet.

Tableau IV. – Caractéristiques comparées des modes de ventilation pour le domicile.

Ventilateurs barométriques	Ventilateurs volumétriques
Pression prérégulée Possibilité de fixer la pression inspiratoire maximale	Pressions moyennes un peu supérieures dans les voies aériennes. Explique, au moins en partie, la moindre tolérance de ces appareils
En règle légers et maniables, plus silencieux (variable selon les modèles)	En règle plus volumineux et plus lourds, volontiers bruyants
Pression expiratoire positive (PEP) disponible sur les ventilateurs à deux niveaux de pression (VDNP) et pas sur l'appareil à un niveau de pression (PV 401)	PEP rarement disponible (parfois remplacée par un frein expiratoire)
Le débit inspiratoire (facteur de tolérance à la ventilation) est réglé indirectement (et sur certains appareils seulement) par le temps de montée en pression	Possibilité sur certains appareils de régler la valeur du débit inspiratoire (facteur de tolérance à la ventilation)
Bonne compensation des fuites	Pas de compensation des fuites
Le volume courant délivré varie en fonction des résistances des voies aériennes et de la compliance pulmonaire. Il n'est pas assuré	Permet d'être assuré de la délivrance d'un volume courant constant, quelles que soient les résistances des voies aériennes et la compliance pulmonaire

aériennes supérieures et inférieures avec réduction conjointe du travail respiratoire. Toutefois, la réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle liée à la présence de la trachéotomie peut entraîner des effets délétères du fait de l'inhibition de la respiration à lèvres pincées qu'adoptent les patients obstructifs les plus sévères.

VENTILATEURS POUR LA VENTILATION
À DOMICILE (tableau III)

Sur un plan historique, les premiers ventilateurs disponibles pour le domicile étaient des ventilateurs volumétriques à piston puis à soufflet. Depuis le début des années 1990 sont apparus sur le marché les ventilateurs barométriques dont la BiPAP ST (Respironics, USA) était le chef de file. Il s'agit d'appareils à turbine dont la facilité d'emploi, la tolérance, le coût et les dimensions ont facilité l'extension au point que les ventilateurs barométriques sont de loin les plus utilisés aujourd'hui. L'apparition récente de ventilateurs appelés « mixtes » constitue la dernière étape de développement de ces appareils. Architecturés autour d'une turbine, ils délivrent au patient une ventilation en mode barométrique ou en mode volumétrique. Les d'appareils de domicile disponibles en France en 2003 sont rapportés dans le tableau III.

Les ventilateurs de domicile ne doivent pas être confondus avec les relaxateurs de pression, caractérisés par une interruption du cycle inspiratoire dès que le niveau de pression prérégulée est atteint. Aucun volume courant n'est garanti par ce type d'appareillage qui est donc inapte pour le traitement de l'hypoventilation alvéolaire. Les relaxateurs de pression sont utilisés aujourd'hui comme adjuvants de la kinésithérapie de désencombrement et du traitement par aérosols bronchodilatateurs.

De la même façon, les ventilateurs n'offrant pas la possibilité de réglage d'une fréquence minimale ne peuvent pas être considérés comme des ventilateurs proprement dits puisque, là aussi, la correction d'une hypoventilation alvéolaire n'est pas garantie. Leur utilisation est donc limitée aux patients ayant conservé une ventilation spontanée intacte, typiquement dans le cadre du syndrome des apnées du sommeil.

● Ventilateurs barométriques

Le principe des ventilateurs barométriques est de délivrer au patient une pression inspiratoire prérégulée, constante d'un cycle à l'autre. Dans cette configuration, le débit inspiratoire varie selon les caractéristiques physiopathologiques du patient. Lorsque les résistances des voies aériennes sont élevées (encombrement bronchique, syndrome obstructif sévère) ou lorsque que la compliance

thoracopulmonaire est faible, le volume courant effectivement délivré est insuffisant. On comprend dès lors la principale limitation de ce type de ventilateurs (tableau IV). L'une des façons de gérer cette difficulté est de surveiller la valeur du volume courant estimé fourni par certains ventilateurs barométriques ou, mieux, de la mesurer à l'aide d'un dispositif externe.

Afin d'alléger le dispositif à domicile, les ventilateurs barométriques disposent d'un circuit unique dans lequel expire le patient après chaque insufflation. Le risque de réinhalation du CO₂ expiré (phénomène dit de *rebreathing*) est donc un problème majeur. L'élimination du *rebreathing* s'effectue différemment selon deux classes de ventilateurs barométriques :

- ventilateurs barométriques avec valve expiratoire : avec ce type d'appareillage, l'élimination du CO₂ expiré se fait par une valve expiratoire, située le plus près possible du masque du patient et qui s'ouvre au début de l'expiration ;
- ventilateurs barométriques avec fuite intentionnelle : l'évacuation des gaz expirés s'effectue par l'intermédiaire d'une fuite intentionnellement maintenue sur le circuit ou sur le masque de VNI du patient. Afin de forcer les gaz expirés à être évacués par cette fuite, les ventilateurs maintiennent une pression expiratoire positive (PEP), variant selon les modèles de ventilateurs (et le type

de fuites) de + 2 à + 4 cmH₂O. Signalons que cette PEP n'est d'aucun bénéfice pour le patient et peut même, en théorie, avoir des effets délétères chez certains.

Les ventilateurs barométriques peuvent être utilisés en mode assisté, assisté-contrôlé ou contrôlé. Pour des raisons de tolérance, on utilise fréquemment le mode assisté-contrôlé qui autorise au patient une fréquence respiratoire supérieure à un seuil minimal fixé par le pneumologue.

Les différences entre les ventilateurs barométriques disponibles aujourd'hui portent essentiellement sur les réglages offerts : certains ventilateurs offrent plusieurs modes différents, la possibilité de limiter les pressions maximales et/ou le temps de montée en pression et/ou le délai de montée en pression et/ou différents critères de fin du temps inspiratoire et/ou la sensibilité du déclenchement expiratoire et/ou un temps inspiratoire maximal. L'intérêt de ces réglages en pratique clinique n'est pas évalué. Ils doivent être utilisés au cas par cas, en fonction de la tolérance des patients.

● Ventilateurs volumétriques

Sous cette appellation sont classés les ventilateurs à débit d'insufflation préréglé sur lesquels on règle à la fois un volume courant et une fréquence respiratoire. Tous les ventilateurs volumétriques disponibles en France sont aujourd'hui architecturés autour d'un soufflet en silicone, beaucoup plus confortable que les anciens ventilateurs à piston. Les appareils peuvent être dotés d'un circuit unique et d'une valve expiratoire ou d'un circuit double branche permettant un retour des gaz expirés vers le ventilateur et une mesure objective du volume courant expiratoire. Toutefois le marché de ces appareils se rétrécit et, si des appareils anciens sont encore disponibles auprès des prestataires, seulement trois appareils sont encore commercialisés aujourd'hui (tableau III).

Les réglages habituels d'un ventilateur volumétrique sont les suivants :

- volume courant insufflé de 8-10 mL/kg chez un patient trachéotomisé avec ballonnet gonflé, 10-15 mL/kg chez un patient trachéotomisé qui ventile avec une canule sans ballonnet (donc ventilation à fuites), 10-15 mL/kg chez un patient traité par VNI au masque nasal ou facial (ventilation à fuites) ;
- fréquence du ventilateur de 8 à 15/min chez l'adulte, à adapter selon le chiffre souhaité de PaCO₂ et la pathologie du patient (8-12 mL/kg chez un obstructif, 12-15 mL/kg chez un restrictif) ;
- FiO₂ ajustée pour obtenir une PaO₂ supérieure à 60 mmHg ou une SaO₂ supérieure à 90 % ;
- un temps expiratoire plus prolongé en cas de pathologie obstructive qu'en cas de pathologie restrictive ;
- un mode assisté-contrôlé, permettant au patient de déclencher les insufflations du ventilateur en réponse à ses propres efforts inspiratoires.

La pression maximale résultante dans les voies aériennes culmine à 30-40 cmH₂O en ventilation à ballonnet étanche et entre 10 et 20 cmH₂O en VNI.

● Ventilateurs mixtes

Depuis l'année 2000, des ventilateurs mixtes, c'est-à-dire permettant une ventilation en mode barométrique ou en mode volumétrique avec le même ventilateur à domicile, sont disponibles sur le marché français. Achieva PS (Tyco) et PV403 (Breas Medical) sont architecturés autour d'un soufflet mais le PV403 ne dispose pas de pression expiratoire positive. Les appareils mixtes les plus récents (Neftis [Taema], Twinair [Airox]) sont architecturés autour d'une turbine. Globalement, ces appareils sont plus volumineux, plus coûteux et pour certains plus bruyants que les appareils barométriques ou volumétriques. Pour l'instant, il n'apportent pas de bénéfice démontré pour une utilisation au domicile et trouveront probablement mieux leur place dans les unités de soins intensifs et/ou d'appareillage-sevrage.

● Comparaison des modes barométriques et volumétriques

Il existe des avantages et des inconvénients théoriques pour ces deux modes de ventilation. Ceux-ci sont résumés dans le tableau IV. Toutefois, en pratique, les deux modes de ventilation ont une efficacité clinique et gazométrique similaire à court et à moyen terme. Les ventilateurs volumétriques assurent une mise au repos plus complète des muscles respiratoires mais au prix d'un inconfort un peu plus important. Le choix du ventilateur et du mode de ventilation est détaillé ci-dessous.

CONNEXIONS AUX VENTILATEURS DE VENTILATION À DOMICILE

Le choix de la connexion est essentiel au succès du traitement, en termes de confort et de tolérance de la VNI [6]. En matière de VNI, la mise sur le marché de masques commerciaux très acceptables a permis de limiter à de rares patients la nécessité de masques individualisés (masques moulés). Le choix des masques varie beaucoup en fonction de la tolérance du patient et aucun choix ne peut être recommandé sur d'autres critères que celle-ci, après des essais répétés. Il est possible et peut-être souhaitable d'alterner les types de masque en fonction de leurs avantages et inconvénients.

● Masque nasal

Le choix varie selon les habitudes du prescripteur, du prestataire, du confort du patient et des résultats gazométriques obtenus. Une éducation du patient est nécessaire lors des essais des masques et de leur harnais afin d'éviter des réactions d'intolérance cutanée. L'utilisation du masque nasal permet de limiter les sensations de claustrophobie, de faciliter la parole. Ce type de masque comporte un faible espace mort et est facile à détacher rapidement. À l'inverse, il est moins bien toléré en cas d'obstruction nasale et peut occasionner des conjonctivites, des érosions cutanées, voire une ulcération de l'arête nasale. Son usage peut aussi induire une obstruction nasale, un dessèchement ou, au contraire, une rhinorrhée qui s'améliore volontiers après

humidification de l'air inspiré. En cas de mauvaise adaptation, il convient de contrôler soigneusement les fuites en évitant l'erreur de trop serrer le harnais de fixation.

● Masque facial

Ce type de masque recouvre à la fois la bouche et le nez et permet un meilleur contrôle des fuites surtout la nuit, au cours du sommeil. Son indication est souvent celle de l'insuffisance respiratoire aiguë aux soins intensifs ou en réanimation. Toutefois, ce type de masque est associé à un plus grand espace mort, un risque accru d'effets secondaires cutanés en raison de la surface du masque. Il y a également un risque accru de claustrophobie et d'aérogastrie.

● Masque narinaire

Le masque narinaire évite l'appui d'un masque nasal sur l'arête narinaire et peut être utilisé en cas d'intolérance cutanée. Il améliore les sensations de claustrophobie et représente le seul type de masque compatible avec les lunettes de vue. Toutefois, cette interface est nettement moins stable que les masques nasaux ou faciaux et l'efficacité/tolérance nocturne est souvent moindre.

● Embout buccal

Il est utilisé avec succès au cours des maladies neuromusculaires, en prises itératives de quelques minutes toutes les heures. L'embout buccal évite le port d'un harnais, d'un enfermement dans un masque et n'interfère pas avec la parole ou les repas. Il peut s'agir d'une alternative pour les patients dont les fuites buccales sont difficilement contrôlées lors d'une ventilation au masque nasal. Toutefois, on peut être confronté ici à des fuites nasales. Les pièces buccales peuvent induire une hypersialorrhée et l'adaptation est parfois difficile chez certains patients.

● Canules de trachéotomie

Les canules de trachéotomie, en PVC ou en silicone, sont pour leur grande majorité constituées d'une chemise interne qui coulisse à l'intérieur d'une chemise externe. Le rôle de la chemise interne est de collecter les sécrétions qui peuvent obstruer les voies aériennes. Elle est nettoyée au minimum une fois par jour. La chemise externe doit être changée tous les 10 à 15 jours. Habituellement, les patients disposent de deux jeux de canules identiques qu'il convient d'alterner trois ou quatre fois par mois, la canule non utilisée étant conservée dans une solution de désinfection. Si une ventilation sans fuites est nécessaire, les canules peuvent être munies d'un ballonnet basse pression comme les canules Shiley® ou Tracheoflex®. Si la ventilation en fuite est efficace, des canules sans ballonnet sont mieux adaptées et permettent une phonation de bonne qualité. Une phonation quasi normale est permise grâce à un obturateur muni d'une valve expiratoire placé sur l'orifice de la canule [11].

Avant leur retour à domicile, les patients font l'objet d'une « éducation » préalable qui doit leur permettre de se prendre en charge aussi complètement que possible en ce qui concerne les changements de canules chaque jour, leur

nettoyage et les aspirations pluriquotidiennes indispensables. Celles-ci peuvent être effectuées par l'entourage immédiat du patient sous couvert d'une formation au soin. À noter qu'une humidification à l'aide d'un humidificateur chauffant est obligatoire chez ce type de patients.

CHOIX DU VENTILATEUR DE VENTILATION À DOMICILE ET DE SA CONNEXION

À ce jour, il n'existe que peu de critères consensuels permettant de choisir un ventilateur et surtout le mode de ventilation pour une VAD. Selon les avis d'experts le choix doit être fait sur un ensemble de critères qu'il convient d'identifier au moment de la prescription :

- le degré de dépendance ventilatoire c'est-à-dire une VAD inférieure ou supérieure à 12 heures par jour, ce chiffre étant celui retenu par le TIPS (cf infra) ;
- la capacité de l'appareillage à corriger les manifestations de l'insuffisance respiratoire chronique sous-jacente ;
- les diverses caractéristiques techniques offertes par le ventilateur : type de connexion au ventilateur, les paramètres et réglages offerts par le ventilateur (tolérance), même si l'intérêt pratique de certains réglages n'est pas établi ;
- la nécessité de protéger les voies aériennes supérieures en présence de troubles de déglutition (qui impose alors une ventilation par trachéotomie) ;
- l'étiologie de l'insuffisance respiratoire chronique à corriger mais ce critère n'est probablement pas le plus déterminant aujourd'hui ;
- la familiarité du prescripteur avec l'équipement. Mieux vaut un petit nombre de ventilateurs bien maîtrisés qu'un grand nombre d'appareils mal employés ;
- le coût de l'appareillage. Un appareil de domicile coûteux en raison de fonctionnalités inutiles ne se justifie pas dans le cadre d'une rationalisation des dépenses de santé.

● **Ventilation non invasive moins de 12 heures par jour**

Il s'agit de patients chez lesquels l'objectif de la VNI est de corriger ou de diminuer l'hypoventilation alvéolaire et d'améliorer l'oxygénation au cours du sommeil, entraînant de ce fait une amélioration de l'hypercapnie et une augmentation de la capacité à l'exercice diurnes. Il s'agit en règle générale de patients BPCO ou atteints de pathologies restrictives diverses (pathologies pariétales, syndrome d'obésité-hypoventilation), voire certaines pathologies neuromusculaires lentement évolutives. L'utilisation d'un ventilateur barométrique avec fuites intentionnelles est ici le ventilateur de choix. Chez ces patients, l'acceptabilité d'un ventilateur volumétrique est moindre, peut-être en raison d'une pression moyenne un peu plus élevée dans les voies aériennes et aussi de l'impossibilité de faire varier le débit inspiratoire à la demande du patient.

Selon les règles mentionnées dans le TIPS, la prise en charge d'un patient ventilé de façon non invasive moins de 12 heures par jour (forfait TIPS #6) peut

être effectuée avec un ventilateur dépourvu de batterie interne et dépourvu d'alarmes (seule l'alarme de débranchement est ici obligatoire). Le prestataire doit effectuer des visites régulières au domicile tous les 2 à 4 mois, contrôler le fonctionnement et les réglages du dispositif tous les 3 à 6 mois et réparer ou remplacer un matériel défectueux dans un délai de 24 heures.

Dans cette situation, le ventilateur choisi en première intention sera en règle générale un ventilateur barométrique avec fuites intentionnelles. Seule la tolérance du patient et la possibilité d'affiner les réglages dictent le choix d'un ventilateur barométrique par rapport à un autre barométrique. En cas d'inefficacité ou d'intolérance, le ventilateur barométrique doit être changé pour un ventilateur volumétrique.

● **Ventilation non invasive plus de 12 heures par jour**

Selon les règles mentionnées dans le TIPS, la prescription d'une VNI pour une durée supérieure ou égale à 12 heures par jour (forfait TIPS #5) oblige à choisir un ventilateur muni d'alarmes, d'une batterie de secours (interne ou externe) et d'un monitoring minimal. Tous les constructeurs ne proposent pas de batteries pour leur modèle et celles qui sont fournies sont volontiers volumineuses et lourdes. L'appareil doit être muni d'un dispositif de contrôle de l'observance du traitement (souvent un compteur horaire). L'humidification peut être assurée par un filtre humidificateur et, en fonction d'éventuels symptômes cliniques, d'un humidificateur chauffant. L'humidification froide n'est pas efficace chez ces patients.

Tous les patients dont la durée de ventilation quotidienne est supérieure à 16 heures sont équipés au domicile d'un second ventilateur, branché en permanence sur le secteur afin de tenir la batterie interne en charge. De principe, ces patients sont signalés auprès d'EDF afin d'éviter toute coupure de courant intempestive. En règle générale, seuls les ventilateurs volumétriques disposent des caractéristiques de sécurité signalées ci-dessus.

● **Ventilateur par trachéotomie**

À l'inverse de la ventilation au masque, la VMT est une ventilation souvent sans fuites et le ventilateur adéquat dans ce genre de situation est un ventilateur doté de capacités de monitoring et d'alarmes. On se rapproche ici de la ventilation endotrachéale. Chez ces patients, lorsque la dépendance ventilatoire est élevée, la déconnexion du ventilateur ou l'obstruction de la canule de trachéotomie ou une dysfonction du ventilateur peuvent s'accompagner de conséquences graves pour le patient^[11].

Selon les règles mentionnées dans le TIPS, la prise en charge ventilatoire d'un patient trachéotomisé (forfait TIPS #4) nécessite que le ventilateur choisi soit muni d'alarmes, de capacités de monitoring et de batteries de secours, internes ou externes. Cela exclut d'emblée la quasi-totalité des ventilateurs barométriques, d'autant que le volume courant n'est

pas garanti avec ces appareils. Le TIPS exige également que le ventilateur soit équipé d'un dispositif de contrôle de l'observance du traitement (compteur horaire le plus souvent).

Pour les patients dont la prescription de ventilation est supérieure à 16 heures par jour, un second ventilateur doit être laissé en permanence au domicile du patient (ventilateur de secours). Ce matériel fait l'objet d'une surveillance technique tous les 2 à 4 mois par le prestataire au domicile. De principe, les patients ventilés plus de 20 h/j sont signalés auprès d'EDF afin d'éviter toute coupure de courant intempestive.

Chez un patient trachéotomisé, le ventilateur choisi est donc en règle un ventilateur volumétrique, équipé préférentiellement mais non obligatoirement d'un circuit en double branche afin d'optimiser le monitoring^[11].

● **Ventilateur sur fauteuil roulant**

Dans l'objectif d'augmenter l'autonomie et la mobilité de certains patients trachéotomisés ou traités par VNI, il est parfois souhaitable de fixer le ventilateur sur un fauteuil roulant. Il convient alors de ne pas modifier les structures de ce dernier et de l'équiper d'un premier support spécifique au ventilateur et d'un second support pour le bloc d'alimentation électrique. En effet, sur fauteuil roulant, les batteries internes du ventilateur ne doivent être utilisées qu'en dernier recours, ce qui implique obligatoirement l'utilisation d'un bloc d'alimentation externe. Le poids des dispositifs embarqués ne doit pas excéder 20 kg. Le ventilateur doit pouvoir fonctionner en toute sécurité, sans risque d'arrachement du circuit de ventilation et quelle que soit la position du dossier. Les écrans de contrôles doivent être toujours visibles et les commandes toujours accessibles. Enfin, le ventilateur doit être placé dans une position interdisant tout dépassement (ainsi que les accessoires) en dehors du gabarit du fauteuil. Dans cette situation, le choix du ventilateur est prioritairement celui d'un appareil doté d'une bonne autonomie. En pratique, les déplacements en fauteuil roulant avec un ventilateur obligent à faire le choix d'un ventilateur volumétrique.

● **Choix en fonction de la pathologie sous-jacente**

Contrairement à ce qu'il est souvent pensé, le choix du type d'appareillage dépend moins du type de pathologie rencontrée que des modalités et de la durée de la ventilation quotidienne, c'est-à-dire de la sévérité de l'IRC sous-jacente.

Pour les pathologies restrictives, une ventilation nocturne est souvent suffisante et un ventilateur barométrique en première intention est probablement le meilleur choix. Il faut s'assurer de la bonne synchronisation avec le patient et de la présence d'une fréquence de sauvegarde. Lorsque la dépendance ventilatoire augmente, les patients sont mieux pris en charge avec des ventilateurs volumétriques, en raison de meilleures capacités d'alarmes et de monitoring, de la possibilité de

disposer de batteries internes et externes et de la capacité d'installer éventuellement le ventilateur sur un fauteuil roulant.

Pour les pathologies obstructives, les deux classes de ventilateurs de domicile ont des caractéristiques qui autorisent en théorie leur prescription chez les patients BPCO. La capacité de compensation des fuites est un élément en faveur des barométriques mais la capacité à maintenir un volume courant, quelles que soient les résistances pulmonaires, est un élément clé en faveur des volumétriques. Au total, les deux modes peuvent être utilisés puisque les études cliniques actuellement publiées n'ont pas prouvé l'avantage d'un mode par rapport à un autre. Toutefois, le choix d'un ventilateur barométrique en première intention apparaît un choix raisonnable, parce que la tolérance apparaît meilleure. En cas d'efficacité insuffisante, il convient, dans un second temps, de passer à un ventilateur volumétrique.

MISE EN PLACE ET SURVEILLANCE DE LA VENTILATION À DOMICILE

● Quand démarrer la ventilation à domicile ?

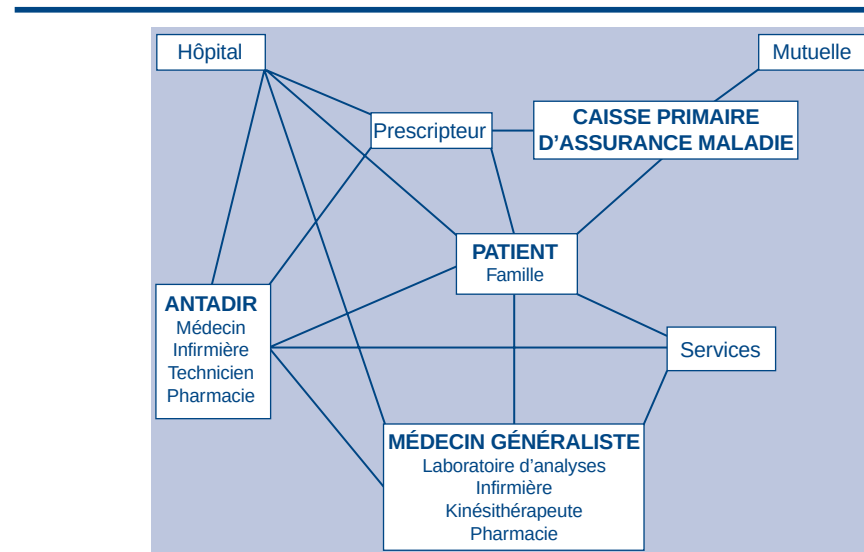
Chez le restrictif, la VAD est volontiers instaurée en dehors d'une décompensation respiratoire, dans le cadre d'une Unité de Soins Intensifs ou d'appareillage. La VNI est utilisée en première intention mais une trachéotomie peut être discutée « à froid », en cas d'insuffisance ou d'échec des approches non invasives. Chez l'obstructif, la VAD vit des échecs de l'oxygénothérapie au long cours et est souvent instaurée au décours immédiat d'un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë, dans le contexte d'un sevrage impossible ou difficile^[6]. La coexistence d'une obésité doit faire objectiver la présence éventuelle d'apnées nocturnes obstructives (enregistrement polysomnographique) constituant alors l'*overlap syndrome*. L'association BPCO + obésité pourrait représenter un sous-groupe de malades susceptibles de tirer bénéfice d'une VNI dont les modalités sont encore mal étayées.

● Mise en place

L'instauration d'une VAD demande schématiquement (quel que soit le ventilateur utilisé) le réglage de quatre ou cinq paramètres. Ces réglages sont effectués au mieux au cours d'une hospitalisation de quelques jours, permettant au patient et à son entourage de se familiariser avec l'appareillage et son entretien. Le but des séances d'appareillage est d'obtenir une bonne adaptation du patient au ventilateur, attestée par des pressions d'insufflation basses, inférieures à 40 cmH₂O lors de la VMT sans fuites et inférieures à 20 cmH₂O en cas de ventilation en fuites (canule de trachéotomie sans ballonnet ou masque de VNI). Par ailleurs, le volume courant expiré doit être supérieur à 50 % du volume insufflé chez les patients trachéotomisés sans fuites.

● Règles générales d'une prescription de ventilation à domicile

En dehors d'une minorité de patients totalement dépendants de leur ventilateur, les séances de VAD



2 Organisation en réseau pour la prise en charge à domicile de l'insuffisance respiratoire chronique grave. Exemple de la fédération ANTADIR représentée au niveau régional par l'une de ses 26 associations. Ce réseau est très proche de celui organisé par les autres prestataires français, appartenant tant au système public que privé.

sont au mieux réalisées durant la nuit avec, selon les cas, des séances de 2 à 3 heures complémentaires durant la journée. Le reste du temps peut être souvent passé, chez les restrictifs, en ventilation spontanée sous air ou sous oxygène. L'adjonction d'un débit d'oxygène sur le circuit du ventilateur est souvent nécessaire en cas de pathologie pulmonaire intriquée et de BPCO. Elle n'est en général pas nécessaire en cas de pathologie neuromusculaire. Un humidificateur chauffant est utilisé chez les trachéotomisés ventilés, un nez artificiel étant suffisant chez le patient ventilé par voie nasale. Un aspirateur de sécrétions bronchiques est obligatoire à domicile chez les patients trachéotomisés au long cours.

La prescription d'un appareillage de VAD est soumise à entente préalable auprès de la Sécurité sociale. Cette entente préalable requiert de fournir un diagnostic précis de l'affection respiratoire, un bilan fonctionnel et gazométrique et une description précise de l'appareillage prescrit avec ses réglages. Les patients sont pris en charge à 100 % dans le cadre des affections de longue durée.

● Surveillance clinique

Elle est fondée sur le suivi de paramètres simples^[6] : tolérance cardiaque, recherche de signes d'encombrement, de surinfection, de décompensation cardiaque droite, d'encéphalopathie débutante, évaluation de la tolérance cutanée des masques. L'apparition d'une désadaptation ou d'un autre problème aigu (accès dyspnéique, détérioration rapide d'un état respiratoire jusque-là stabilisé) doit faire rechercher en premier lieu un problème technique lié au ventilateur (réglage inadapté, fuite ou dysfonctionnement du circuit patient) ou à la prothèse de raccordement (obstruction par défaut d'entretien de la canule de trachéotomie), puis une cause pathologique (pneumothorax sous machine, atélectasie par

encombrement ou sténose trachéale). Les soins généraux associent un nursing attentif chez les patients les plus fragiles, une alimentation équilibrée proscrivant toute surcharge en hydrates de carbone et une kinésithérapie respiratoire et générale visant à réadapter le malade aux efforts de la vie quotidienne^[6].

● Surveillance technique

La technicité requise pour la mise en place d'une VAD suppose l'appui logistique d'une structure de soins à domicile fonctionnant en étroite connexion avec le prescripteur et la structure d'hospitalisation. Une organisation en réseau, comme celle réalisée par l'ANTADIR a grandement amélioré la qualité et le développement de la VAD en France, et a été rejointe, ces dernières années, par quelques réseaux privés d'assistance respiratoire à domicile (fig 2). La réglementation forfaitaire selon le TIPS a uniformisé depuis début 1999 toutes les tarifications des services d'assistance respiratoire, tant publics que privés. Le contrôle régulier du bon fonctionnement de l'équipement est assuré par les techniciens du prestataire et, de plus en plus aujourd'hui, par des infirmières qui se déplacent au domicile.

● Surveillance en milieu spécialisé

Les bilans hospitaliers sont effectués selon une fréquence variable selon les centres, tous les 3 à 6 mois en règle générale. Outre les éléments précédemment cités, ils permettent de contrôler l'évolution clinique du patient et de réajuster les paramètres du ventilateur en fonction de la clinique et des gaz du sang. Des contrôles de routine (radiographie du thorax, bilans sanguins, épreuve fonctionnelle respiratoire, électrocardiogramme, échographie cardiaque) sont réalisés en parallèle mais constituent les éléments de surveillance habituels de tout insuffisant respiratoire chronique.

CONCLUSION

La situation particulière des patients trachéotomisés et des patients avec dépendance ventilatoire élevée conduit à privilégier le choix d'un ventilateur de type volumétrique. En ce qui concerne les autres patients (la majorité des cas), le choix doit se porter en première intention vers des ventilateurs barométriques, en raison d'une meilleure tolérance a priori. Toutefois, cette tolérance doit être réévaluée

en même temps que l'efficacité clinique du traitement et il doit toujours être possible de modifier le choix initial. À l'intérieur de chaque classe de ventilateur (volumétrique et barométrique), le choix doit se faire en fonction des capacités de réglage et de la tolérance des patients.

Aucune évaluation comparative des ventilateurs de domicile n'est actuellement disponible dans la littérature. En 2002, plus de 75 % des patients ventilés à domicile par l'intermédiaire de la Fédération ANTADIR bénéficiaient de ventilateurs

barométriques. L'intérêt des ventilateurs mixtes n'est pas démontré à ce jour dans le cadre du domicile.

Même s'il intervient peu dans le choix et le réglage des techniques ventilatoires, le médecin généraliste est un des principaux acteurs du réseau de soins à domicile. Sa présence permet le retour du patient chez lui en assurant la coordination des soins, la surveillance des éventuelles complications, le soutien psychologique indispensable et le suivi médico-social.

Antoine Cuvelier : Praticien hospitalier universitaire.

Jean-François Muir : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de pneumologie, hôpital de Bois-Guillaume, CHU de Rouen, 76031 Rouen cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Cuvelier et JF Muir. Ventilation à domicile au cours de l'insuffisance respiratoire chronique. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0982, 2003, 8 p*

RÉFÉRENCES

- [1] Benhamou D, Muir JF, Raspaud C, Cuvelier A, Girault C, Portier F et al. Long-term efficiency of home nasal mask ventilation in patients with diffuse bronchiectasis and severe chronic respiratory failure: a case-control study. *Chest* 1997 ; 112 : 1259-1266
- [2] Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000 ; 118 : 1582-1590
- [3] Chabot F, Cornette A, Robert V, Vial B, Polu JM. Home ventilation after intensive care. *Rev Mal Respir* 2001 ; 18 : 267-282
- [4] Chailleux E, Veale D, Binet F, Muir J, Dautzenberg B, Roque d'Orbcastel O. Observatoire des insuffisants respiratoires graves gérés par l'association nationale pour le traitement à domicile de l'insuffisance respiratoire (ANTADIR). *Bull Epidemiol Hebd n°4* : 2001 ; 78-83
- [5] Clini E, Vitacca M, Bianchi L, Porta R, Ambrosino N. Long-term tracheostomy in severe COPD patients weaned from mechanical ventilation. *Respir Care* 1999 ; 44 : 415-420
- [6] Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999 ; 116 : 521-534
- [7] Cuvelier A, Muir JF. Mechanical ventilation at home. *Rev Prat* 2001 ; 51 : 1086-1093
- [8] Cuvelier A, Muir JF. Noninvasive ventilation and obstructive lung diseases. *Eur Respir J* 2001 ; 17 : 1271-1281
- [9] Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994 ; 105 : 100-105
- [10] Lloyd-Owen S, Wedzicha J, on behalf of the European Union Concerted Action on Home Respiratory Ventilation. A Survey of home mechanical ventilation in Europe. *Eur Respir J* 2003
- [11] Muir J, Cuvelier A. The indications for and management of tracheostomy in COPD. In : Similowski T, Whitelaw WA, Derenne J eds. Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. New York : Marcel Dekker, 2002 : 849-869
- [12] Muir JF, Cuvelier A, Bota S, Portier F, Benhamou D, Onea G. Modalities of ventilation in obesity. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998 ; 53 : 556-559
- [13] Muir JF, Cuvelier A, De la Salmonière P, and the European Task Force on mechanical ventilation and COPD. Long-term home nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) + oxygen therapy (LTOT) versus LTOT alone in severe hypercapnic COPD. 2003
- [14] Muir JF, Girault C, Cardinaud JP, Polu JM. Survival and long-term follow-up of tracheostomized patients with COPD treated by home mechanical ventilation. A multicenter French study in 259 patients. French cooperative study group. *Chest* 1994 ; 106 : 201-209
- [15] Perrin C, El Far Y, Vandenbos F, Tamié R, Dumon MC, Lemoigne F et al. Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 2835-2839
- [16] Raphael J, Dazord A, Jaillard P, Andronikof-Sanglade A, Benony H, Kovess V et al. Assessment of quality of life for home ventilated patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rev Neurol* 2002 ; 158 : 453-460
- [17] Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995 ; 50 : 604-609