

Place de l'aspirine dans le traitement médicamenteux de l'accident de désaturation

Jacques Bessereau¹, Mathieu Coulange¹, Nicolas Genotelle², Alain Barthélémy¹, Pierre Michelet¹, Bernard Bruguerolle³, Djillali Annane² et Jean-Pierre Auffray¹

1 Pôle RUSH, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

2 Service de Réanimation Médicale et de Médecine Hyperbare, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

3 Service de Pharmacologie Clinique, CHU La Timone, Marseille, France

Texte reçu le 3 novembre 2008 ; accepté le 9 décembre 2008

Mots clés :

plongée sous-marine ;
accident de désaturation ;
traitement
médicamenteux ;
aspirine ;
antiagrégants
plaquettaires

Résumé – Objectif. Une grande partie du traitement médical adjuvant de l'accident de désaturation (ADD) repose sur l'administration d'aspirine, le plus précocement possible. Nous avons cherché sur quelles données s'appuyaient ces pratiques thérapeutiques et voulu connaître les habitudes des centres hyperbares français à ce sujet.

Méthodes. Enquête de pratique clinique de la prescription d'aspirine dans les centres hyperbares français dans le traitement médicamenteux adjuvant de l'ADD.

Résultats. La plupart des centres hyperbares français (77,5 %) prescrivent de l'aspirine aux plongeurs victimes d'ADD. Il existe pourtant peu de références justifiant cette pratique, souvent anciennes et trop rarement basées sur des preuves (Evidence-based Medicine).

Conclusion. Bien que largement utilisée en France, nous manquons de données scientifiques irréfutables pour justifier de l'utilisation de l'aspirine dans la prise en charge de l'ADD.

Keywords:

decompression
sickness;
aspirin;
anti-platelet agent;
adjuvant therapy;
diving

Abstract – Aspirin in Decompression Sickness. Objective. We have performed a survey on the use of aspirin in decompression sickness (DCS) treatment in French hyperbaric centers. We also conducted a review of literature to determine if aspirin was beneficial to treat human victims of DCS.

Methods. Prospective observational study investigating French hyperbaric centers' prescription of aspirin to DCS' divers victims. The question we asked by mail or phone to French hyperbaric centers was: Do you give some aspirin to a diver with DCS if this treatment has not been given yet (on the site of accident).

Results. A large majority of French hyperbaric centers (77.5%) consider aspirin in DCS treatment. However this practice is not consensual. There is no evidence from the literature to support the efficiency of aspirin in DCS.

Conclusions. Although aspirin is widely used for DCS treatment in France, more research is needed to determine if aspirin is useful.

1. Introduction

L'accident de désaturation (ADD) en plongée sous-marine fait suite à une décompression inadéquate qui entraîne la formation de bulles dans l'organisme. Il se manifeste dans ses formes les plus graves par des déficits neurologiques, d'origine cérébrale, médullaire ou cochléo-vestibulaire. Son traitement est une urgence médicale qui fait appel en premier lieu à l'oxygénothérapie normobare (dénitrogénéation), puis à la recompression thérapeutique en chambre hyperbare le plus rapidement possible. Un traitement adjuvant médicamenteux est souvent proposé, en par-

ticulier l'administration d'aspirine. L'accident de désaturation entraîne en fait 2 phénomènes. La bulle chemine avec le flux sanguin et vient initialement obstruer un vaisseau causant une ischémie d'aval. Cliniquement apparaissent des symptômes neurologiques ou vestibulaires en rapport avec le territoire ischémié. Nous savons depuis la fin des années 1960 que l'organisme réagit face à ce manchon bulleux intravasculaire avec l'apparition de réactions regroupées sous le terme de maladie de décompression (MDD).

Cette MDD est liée aux interactions entre le « corps étranger » bulleux et l'endothélium vasculaire à son contact. Ceci entraîne

des lésions endothéliales à l'origine d'une agrégation plaquettaire, d'une activation des leucocytes et des facteurs du complément, de la libération de cytokines et de médiateurs de l'inflammation. Les conséquences sont, en dehors d'une fuite plasmatique, une majoration de l'obstruction vasculaire par un agglomérat de fibrine, de plaquettes et de substances pro-inflammatoires.

L'essentiel du traitement de l'ADD repose sur la réhydratation et surtout sur l'oxygène, au mieux hyperbare. Des traitements adjuvants ont été logiquement proposés depuis la mise en évidence de la MDD comme les antiagrégants plaquettaires, les anti-inflammatoires, les anticoagulants.^[1,2] Alors que l'oxygénothérapie est consensuellement recommandée, la place du traitement adjuvant médicamenteux fait l'objet d'une discordance entre les recommandations des sociétés savantes et les réalités pratiques quotidiennes, déjà anciennes.

En effet, l'aspirine est largement utilisée en France depuis les années 1970 bien qu'aucune étude n'ait réellement prouvé son efficacité, tant chez l'homme que chez l'animal. L'aspirine est même devenue rapidement la part essentielle du traitement médicamenteux de l'ADD alors que les seules études supportant cette attitude peinaient à montrer un bénéfice en traitement préventif, mais en aucun cas en traitement curatif de l'ADD. Ainsi, l'utilisation de l'aspirine est très large et parfaitement rentrée dans les habitudes des plongeurs eux-mêmes. Il existe même une dérive qui entraîne des plongeurs à repousser certaines limites (profondeur de plongée, temps de plongée, yoyo) sous couvert de cette thérapeutique qui prend parfois des airs de produit dopant. Paradoxalement, l'aspirine n'est quasiment pas utilisée par les médecins hyperbares anglo-saxons.^[3] En effet, les preuves de son efficacité manquent encore et des doutes existent sur sa propriété à favoriser un saignement en cas d'ADD cérébraux ou vestibulaires.

Nous avons donc cherché à savoir si l'aspirine était administrée par les médecins hyperbares français selon que les patients en avaient reçu ou pas sur les lieux mêmes de l'accident de plongée.

2. Méthodes

Cette enquête de pratique clinique a été menée auprès de l'ensemble des centres hyperbares français. Ce travail a été réalisé par questionnaire écrit et envoyé à l'ensemble des médecins référents des caissons civils et militaires français pendant le mois de juillet 2008. En cas de non-réponse au questionnaire écrit, les médecins (réfèrent ou collaborateur) ont été joints par téléphone durant le mois d'août 2008.

Les niveaux de preuve scientifique (NP) apportés par les études sur l'aspirine dans l'ADD ont été établis suivant les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS).^[4]

3. Résultats

On compte en France métropolitaine 26 centres hyperbares répartis sur l'ensemble du territoire, 22 civils et 4 militaires. En dehors de la métropole, il existe un caisson sur les îles de la Réunion, de la Guadeloupe, de la Martinique et deux autres en Nouvelle-Calédonie et Polynésie française.

Tous les centres ont pu être interrogés : 24 des 31 (77,5 %) centres hyperbares français prescrivent de l'aspirine à l'admission d'un plongeur accidenté s'il n'en a pas reçu auparavant sur le lieu de la plongée ou pendant son transport vers le caisson. Un seul de ces 24 caissons restreint (protocole de service) le délai d'administration à la première heure après l'accident, ce qui limite donc à chaque fois son utilisation (délai d'admission moyen au centre hyperbare de 2 heures). Les autres sont beaucoup plus larges dans leurs indications de prescription de l'aspirine sans vraiment définir de délai à partir duquel ils n'en prescrivent plus (posologie variable de 250, 300 ou 500 mg selon les centres et les médecins y travaillant, en moyenne 3,5 à 7 mg/kg). Deux centres (6,5 %) n'ont aucune opinion quant à l'utilisation de l'aspirine dans cette pathologie.

4. Discussion

4.1. Pharmacologie

L'aspirine ou acide acétylsalicylique est le médicament le plus utilisé dans le monde. Ses propriétés antiagrégantes plaquettaires sont connues depuis les années 1970.^[5] Il inhibe rapidement et irréversiblement la cyclo-oxygénase (COX) par acétylation d'un acide aminé, la sérine. À faible posologie (30 à 300 mg/jour), l'aspirine bloque la COX plaquettaire (COX-1) et donc la formation de thromboxane A₂ (TXA₂), puissant agent vasoconstricteur et proagrégant plaquettaire.^[6,7] À des posologies plus élevées (> 2 g/jour) en revanche, l'aspirine inhibe la COX endothéliale (COX-2) et donc la formation de prostacycline (PGI₂, agent vasodilatateur et antiagrégant), limitant de fait son effet antiagrégant plaquettaire mais produisant un effet antalgique et anti-inflammatoire.^[8]

L'aspirine ingérée *per os* est rapidement absorbée par l'estomac et l'intestin grêle (pic sanguin après 30-40 min, biodisponibilité d'environ 40 à 50 %). La demi-vie d'élimination est d'environ 15 à 20 minutes dans le sang. Malgré cela, l'aspirine bloque irréversiblement la COX-1 pendant toute la durée de vie de la plaquette (7-10 jours), cet effet n'étant levé que par le renouvellement des plaquettes. Néanmoins, la prise unique d'une dose d'aspirine (à dose antiagrégante) ne permet pas d'inhiber complètement l'agrégation plaquettaire qui survient en moins d'une heure (dose de 330 mg). Seules des doses quotidiennes répétées

Tableau I. Synthèse chronologique des études existantes sur l'utilisation de l'aspirine dans l'ADD.

Auteur	Traitement préventif (durée exposition pré-plongée)	Traitement curatif	Dose administrée	Niveau de preuve ^[4]
Bennet ^[18]	+ (1 heure)	-	100 mg/kg/j (rat)	3
Broussolle ^[10]	+	+	20 mg/kg/j (rat)	3
Popovic ^[17]	+ (30 jours)	-	55 mg/kg/j (rat)	2
Montcalm-Smith ^[19]	+ (3 jours)	-	100 mg/kg × 3/j (rat)	2

ADD : accident de désaturation.

permettent de bloquer durablement jusqu'à 95 % de l'activité enzymatique de la COX.

La plupart des études expérimentales retrouvées concernent le rat (tableau I). Les doses d'aspirine administrées sont très différentes de celles administrées normalement chez l'homme. Les équivalents de dose entre le rat et l'homme sont différents selon l'effet pharmacologique recherché mais il semble que la posologie nécessaire à l'antiagrégation plaquettaire soit 3 à 5 fois supérieure chez le rat.

4.2. Aspirine, plaquettes et MDD

L'agrégation plaquettaire autour de la bulle est un phénomène bien décrit depuis les années 1970. Bloquer cette agrégation devrait permettre de limiter la taille du manchon bullaire et donc de limiter l'ischémie tissulaire, et *in fine* de limiter les symptômes cliniques.

Plusieurs auteurs ont décrit une diminution du nombre de plaquettes circulantes au décours de l'ADD, reflet très probable de l'agrégation plaquettaire induite par les bulles gazeuses dans l'organisme humain ou animal. Broussolle a démontré qu'il existait très souvent une chute importante du nombre de plaquettes (51 % des cas) chez le rat victime d'accident de décompression en raison d'agrégats plaquettaires diffus, et cela même après une décompression lente non génératrice d'accident (15 % des cas).^[9] Chez l'homme aussi, Martin a rapporté une chute plaquettaire après la décompression pouvant atteindre 25-30 % à 24-48 heures.^[10] Cependant, il a aussi été décrit une chute plaquettaire après simple immersion en eau froide, sans qu'il y ait d'accident de plongée.^[11]

À l'inverse, 2 études concluent qu'une thrombocytose expérimentale favoriserait l'apparition d'accidents myo-articulaires.^[12,13] Pour certains auteurs, l'aspirine ne parvient pas à s'opposer à la chute plaquettaire.^[14,15] *A contrario*, dans une étude clinique randomisée (faible échantillon de 24 plongeurs), Philp n'a pas observé de réduction de la chute plaquettaire au décours d'une plongée à saturation après l'administration préalable pendant 2 jours d'aspirine à la dose de 325 mg (3 fois

par jour) par rapport au placebo (NP de grade 2).^[16] Parallèlement, Broussolle a montré qu'un autre antiagrégant plaquettaire (SE2574, analogue de la persantine) administré préventivement s'opposait complètement à la chute plaquettaire, ce qui n'a pas permis pour autant de diminuer le nombre d'ADD mais leur sévérité.^[15]

4.3. Aspirine en traitement préventif de l'ADD

En traitement préventif, Popovic a montré que l'administration orale régulière d'aspirine le mois précédant une décompression rapide (étude sur 202 rats) permettait de diminuer de façon significative l'incidence des ADD (40 % des animaux du groupe contrôle *versus* 22 % pour les rats traités par aspirine) et la mortalité (31 % dans le groupe contrôle *versus* 12 % dans le groupe traité par aspirine) [NP de grade 2].^[17] En revanche, l'aspirine administrée en dose unique une heure avant une décompression rapide, ne permettait pas de diminuer significativement l'incidence des ADD chez le rat (NP de grade 3).^[18]

Une très récente étude expérimentale randomisée chez le rat n'a pas non plus prouvé l'effet bénéfique de l'aspirine (NP de grade 2).^[19] Les résultats opposés entre les 2 plus récentes études pourtant bien menées s'expliquent peut-être par la différence de posologie de l'aspirine et par le temps d'exposition préalable à la décompression causant l'ADD.

4.4. Aspirine en traitement curatif de l'ADD

Il n'existe que deux études évaluant l'intérêt de l'aspirine en traitement curatif de l'ADD constitué : celle de Broussolle qui continue d'administrer de l'aspirine aux rats pendant 3 jours après la décompression (NP de grade 3).^[10] Les résultats n'ont montré aucun bénéfice de l'aspirine. Une étude clinique rétrospective de Fructus montre un bénéfice chez le plongeur de l'association aspirine par voie intraveineuse (IV), corticostéroïdes et dextran mais ne permet pas de conclure à un intérêt de l'aspirine seule (NP de grade 4).^[20]

En ce qui concerne les autres antiagrégants plaquettaires, aucune étude n'a évalué la ticlopidine ou les anti-GpIIb-IIIa. Ces derniers ne sont pas recommandés dans la prise en charge des accidents vasculaires aigus ischémiques (augmentation de la mortalité), en tout cas aux doses utilisées dans les syndromes coronaires aigus.^[21,22] Aucune donnée dans l'ADD n'a été publiée à ce jour. L'utilisation du clopidogrel est anecdotique et a été récemment citée dans un « case report » (NP de grade 4).^[23]

Par extrapolation de tous ces résultats, l'aspirine a été préconisée dès le début de l'accident. Très rapidement, le message du traitement de l'ADD par aspirine s'est généralisé au grand public, la Fédération Française d'Étude et de Sports Sous-Marins (FFESSM) encourage très largement son utilisation depuis lors.^[24] Certains plongeurs s'autorisent même des plongées « à risque » sous couvert de la prise d'aspirine, se croyant protégés.^[25]

4.5. Risques potentiels et effets indésirables de l'aspirine

Les opposants à l'aspirine discutent du risque majoré de saignement des lésions neurologiques centrales et vestibulaires.^[3] Le risque d'ostéonécrose dysbarique est augmenté en cas d'association aux anticoagulants d'après Stegall.^[26]

L'aspirine a par ailleurs une toxicité gastro-duodénale dose-dépendante lors de son utilisation au long cours qui pourrait concerner le plongeur utilisant l'aspirine à titre prophylactique. La prise unique d'aspirine en traitement curatif de l'ADD n'a par ailleurs aucune toxicité digestive décrite s'il n'existe pas d'ulcère gastro-duodénal évolutif.

Parallèlement à ces risques potentiels, certains auteurs ont décrit des effets plus inattendus de l'aspirine chez le rat en diminuant l'intensité de la narcose et en protégeant l'organisme dans certaines limites contre la neurotoxicité de l'oxygène.^[18]

4.6. Recommandations et pratiques actuelles

Dans les conférences européennes de consensus de 1994 et de 1996, l'usage de l'aspirine est considéré comme un traitement optionnel (recommandation de type 3) à la dose de 500 mg *per os* ou par voie intraveineuse.^[27,28] Ce caractère optionnel a été confirmé lors de la dernière conférence de consensus de 2004.^[29]

La plupart des équipes soignantes françaises utilisent l'aspirine à la dose de 5 mg/kg/jour, soit 250 à 500 mg, administrés (*per os* ou par voie intraveineuse) le plus précocement possible (idéalement avant 1 heure) et en l'absence d'allergie connue ou de saignement.^[30,31]

Les médecins hyperbares français sont presque les seuls à utiliser l'aspirine dans le traitement de l'ADD, ce qui contraste

fortement avec nos collègues anglo-saxons qui n'utilisent presque jamais ce produit.^[3]

5. Conclusion

Les plaquettes semblent jouer un rôle important dans la physiopathologie des ADD. Cependant, les antiagrégants plaquettaires n'ont jamais pu montrer un réel bénéfice dans le traitement de l'ADD. Chez l'animal, il existerait peut-être une action de l'aspirine quand elle est administrée avant la plongée mais ces résultats ne sont pas retrouvés chez l'homme. En l'état actuel des connaissances, il n'existe aucun argument fort pour recommander l'administration de l'aspirine, que ce soit en prévention des ADD, comme pour leur traitement bien qu'elle soit très largement utilisée. Il faut attendre une étude randomisée humaine contre placebo pour, peut-être, modifier ces recommandations. Le nombre de sujets nécessaires afin d'analyser l'influence de l'aspirine rend néanmoins très improbable la faisabilité d'une telle étude.

Références

1. Barthélémy L. Blood coagulation and chemistry during experimental dives and the treatment of diving accidents with heparin. Proc. 2nd Symp Underwater Physiol 1963; Nat Acad Sci NRC Publ 1181: 46-56
2. Pauley SM, Cockett ATK. Role of lipids in decompression sickness. Aerospace Med 1970; 41: 56-60
3. Hopson ASM. Adjuncts to the treatment of decompression illness: an audit of practice in British hyperbaric association hyperbaric units and review of the evidence. Eur J Underwater Hyperbaric Med 2007; 8: 65-70
4. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. ANAES, service des recommandations professionnelles, janvier 2000. <http://www.has-sante.fr>
5. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature 1971; 231: 235-7
6. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res 2003; 110: 255-8
7. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 2005; 353: 2373-83
8. Cipollone F, Patrignani P, Greco A, et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. Circulation 1997; 96: 1109-16
9. Martin KJ, Nichols G. Observations on platelet changes in man after simulated diving. Aerosp Med 1972; 43: 827-30
10. Broussolle B, Stoltz JF, Verry M, et al. Blood platelets and decompression accidents in the rat. Therapeutic trials. Thromb Diath Haemorrh 1975; 34: 554
11. Bosco G, Yang ZJ, Savini F, et al. Environmental stress on diving-induced platelet activation. Undersea Hyper Med 2001; 28: 207-11
12. Clark ML, Philp RB, Gowdey CW. Changes in platelet and lipids in experimental aeroembolism and bends. Aerospace Med 1969; 40: 1094-8
13. Philp RB, Gowdey CW. Platelets as an etiological factor in experimental decompression sickness. J Occup Med 1969; 11: 257-8
14. Chateau J, Hugon M, Méliet JL, et al. Accidents de décompression : clinique et thérapeutique. In: Broussolle B. Physiologie et Médecine de la Plongée. Paris: Ellipses, 1982: 369-423

15. Broussolle B, Hyacinthe R, Mainart G, *et al.* Utilisation des anti-agrégants plaquettaires dans la thérapeutique des accidents de décompression chez le rat. *J Physiol* 1973; 67: 334A
16. Philp RB, Bennet PB, Andersen JC, *et al.* Effects of aspirin and dipyridamole on platelet function, hematology and blood chemistry of saturation divers. *Undersea Biomed Res* 1979; 6: 127-46
17. Popovic P, Popovic V, Honeycutt C. Levodopa and aspirin pretreatment beneficial in experimental decompression sickness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 169: 140-3
18. Bennet PB, Brock AJ. Action of selected drugs on decompression sickness in rats. *Aerosp Med* 1969; 40: 607-10
19. Montcalm-Smith EA, Fahlman A, Kayar SR. Pharmacological interventions to decompression sickness in rats: comparison of five agents. *Aviat Space Environ Med* 2008; 79: 7-13
20. Fructus X. Treatment of serious decompression sickness. In Davis JC (ed): Treatment of serious decompression illness and arterial gas embolism: Proceedings of the 20th Undersea Medical Society Workshop. Bethesda, Undersea Medical Society 1979: 37-43
21. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist tirofiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 399-406
22. Mandava P, Thiagarajan P, Kent TA. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute ischaemic stroke: current status and future directions. *Drugs* 2008; 68: 1019-28
23. Pontier JM, Simon O, Gemp E, *et al.* Intérêt du clopidogrel dans le traitement médicamenteux de l'accident de désaturation : à propos d'une observation clinique. Communication orale, journée de printemps MEDSUBHYP, 2006
24. Annexe III-17 (contenu de la trousse de secours) de l'arrêté du 22 juin 1998 modifié par l'arrêté du 28 février 2008 (An. A322-72 et A322-78) relatif aux règles techniques et de sécurité dans les établissements organisant la pratique et l'enseignement des activités sportives et de loisir en plongée autonome à l'air. http://ctn.ffessm.fr/text_regl.htm et <http://www.legifrance.gouv.fr>
25. Fraisse T, Balmes N, de Wazières B. Evaluation of self-medication by scuba divers. *Thérapie* 2005; 60: 409-12
26. Stegall P, Slichter S, Smith K, *et al.* Antithrombotic therapy and osteonecrosis. *Circulation* 1974; 49(Suppl.3): 286
27. Proceedings de la 1^{re} Conférence européenne de Consensus sur la Médecine Hyperbare, Lille, septembre 1994
28. Proceedings de la 2^e Conférence européenne de Consensus sur le traitement des accidents de décompression de la plongée de loisir, Marseille, mai 1996
29. Proceedings de la 7^e Conférence européenne de Consensus sur la Médecine Hyperbare, Lille, décembre 2004
30. Seyer J. Prise en charge pré-hospitalière des accidents de décompression. In: Wattel F, Mathieu D. *Traité de Médecine Hyperbare*. Paris: Ellipses 2002: 172-6
31. Coulange M, Hugon M, Blateau JE. Prise en charge préhospitalière des accidents de plongée : de l'alerte à l'admission. In: Broussolle B, Méliet JL, Coulange M. *Physiologie et médecine de la plongée*. Paris: Ellipses 2006: 417-24

Correspondance et offprints : Jacques Bessereau, SAMU 13, CHU La Timone, 264 rue St-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5, France.
E-mail : jacques.bessereau@ap-hm.fr