

Place du magnésium et de l'hélium dans la prise en charge de l'asthme aigu grave

Magnesium Sulfate and Helium–Oxygen for Severe Acute Asthma

H. Yonis · J.-C. Richard

Reçu le 4 septembre 2015 ; accepté le 6 novembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Le magnésium et l'hélium sont deux traitements adjuvants d'intérêt potentiel dans l'asthme aigu grave. L'objectif de cette revue est de définir leurs indications, sur la base des données les plus récentes de la littérature. Le magnésium a des propriétés bronchodilatatrices, anti-inflammatoires et un effet sur les récepteurs post-synaptiques à l'acétylcholine, qui en font une thérapeutique potentiellement intéressante dans l'asthme aigu grave. Le traitement par sulfate de magnésium IV permet d'améliorer de manière significative mais modeste les paramètres fonctionnels respiratoires et permettrait de diminuer le nombre d'hospitalisation au décours de la crise chez l'adulte et l'enfant. Le traitement par sulfate de magnésium inhalé n'a en revanche aucune efficacité chez l'adulte, mais pourrait améliorer les paramètres spirométriques chez l'enfant présentant une crise ayant débuté récemment et associée à une hypoxémie.

L'hélium peut être utilisé comme gaz propulseur pour améliorer l'efficacité des aérosols de bronchodilatateurs, ou comme gaz à inhaler pour diminuer les résistances bronchiques et le travail respiratoire de par ses propriétés physicochimiques particulières. Sur la base de la méta-analyse la plus récente, l'hélium utilisé comme gaz propulseur de la nébulisation des β_2 -mimétiques en ventilation spontanée semble avoir un effet significatif cliniquement pertinent sur les paramètres fonctionnels respiratoires lors des crises d'asthme aigu grave, sous réserve de modalités d'administration particulières. En revanche, les données sont clairement insuffisantes pour recommander son utilisation comme gaz à inhaler, que ce soit en ventilation spontanée ou sous ventilation mécanique.

Mots clés Asthme aigu grave · Sulfate de magnésium · Hélium · HélioX

H. Yonis · J.-C. Richard (✉)

Service de réanimation médicale et d'assistance respiratoire,
hôpital de la Croix-Rousse, F-69317 Lyon, France
e-mail : j-christophe.richard@chu-lyon.fr

Abstract Magnesium sulphate and helium oxygen are adjuvant therapy of potential interest in acute severe asthma. The purpose of this review is to identify their indications in acute severe asthma. Magnesium sulfate plays a role in smooth muscle relaxation, and has anti-inflammatory properties, thereby contributing to relief of airflow obstruction. Intravenous Magnesium sulphate weakly improves spirometric parameters during acute severe asthma, and may decrease subsequent hospitalization rate in both adults and children. Inhaled magnesium sulphate has no identified effect in adults, but may improve spirometric parameters in children with a short duration of severe asthma symptoms associated with hypoxia.

In acute severe asthma, helium-oxygen mixture may be used as a propellant gas to improve bronchodilator nebulization, or as an inhaled gas to take advantage of its physicochemical properties which have the potential to improve airway resistance and work of breathing. Helium-oxygen-driven β_2 -agonist nebulization improves spirometric parameters in acute asthma, provided specific administration modalities are applied. On the other hand, helium-oxygen mixture used as an inhaled gas should not be recommended in the treatment of severe acute asthma, due to the lack of evidence at this time.

Keywords Severe acute asthma · Magnesium sulfate · Helium · HelioX

Introduction

L'asthme est une maladie chronique qui représente un problème majeur de santé publique du fait d'une forte incidence et d'une prévalence sans cesse en augmentation. L'asthme aigu grave (AAG) est la forme la plus sévère de la crise d'asthme, à l'origine d'un taux annuel standardisé de mortalité de 1 pour 100 000 habitants environ en France en 2011 [1]. Sur la base des recommandations françaises réactualisées en 2002 [2], le traitement de première intention d'une crise d'AAG doit faire appel à un traitement par

β 2-mimétiques d'action rapide par voie inhalée (grade 1-a), associé à une corticothérapie systémique (grade 2-b), une oxygénothérapie (grade 2) et un traitement inhalé par anticholinergiques de synthèse (grade 3-c) [2]. Ces recommandations nationales sont en accord avec les recommandations internationales plus récentes [3,4]. Le sulfate de magnésium et l'hélium sont proposés en cas d'échec de ce traitement de première ligne. L'objectif de cette revue est de situer leur place dans la prise en charge de l'AAG au vu des données disponibles en 2015.

Place du sulfate de magnésium dans la prise en charge de l'AAG

Mode d'action du sulfate de magnésium

Le magnésium intervient dans les phénomènes de contraction-relaxation des cellules musculaires lisses par plusieurs mécanismes. Il bloque les canaux calciques voltage-dépendants et permet la relaxation de la cellule musculaire lisse bronchique, en diminuant la sortie de calcium du réticulum sarcoplasmique. Il intervient également dans la transformation de l'adénosine triphosphate en adénosine monophosphate cyclique. Enfin, il bloque la transmission neuromusculaire par inhibition de la libération d'acétylcholine et par diminution de la sensibilité des récepteurs musculaires postsynaptiques à l'acétylcholine.

Du fait de l'inhibition de toutes les réactions médiées par l'acétylcholine, le magnésium diminue aussi la quantité d'histamine libérée par diminution de la dégranulation des mastocytes [5]. Enfin, le magnésium a un effet d'atténuation du *burst* oxydatif dans les polynucléaires neutrophiles [6], impliqué dans les phases précoces de la crise d'asthme. Toutes ces propriétés font du sulfate de magnésium une molécule potentiellement intéressante dans le traitement de l'AAG.

Données de la littérature médicale sur l'utilisation de sulfate de magnésium au cours de l'AAG

Depuis 2000, huit méta-analyses se sont intéressées au sulfate de magnésium dans la prise en charge de l'AAG (Tableau 1) [7-14]. Les résultats sont parfois contradictoires, non seulement car les études les plus récentes intègrent des données nouvelles, mais aussi parce que les populations ciblées étaient différentes (adultes vs enfants, services d'urgences vs toutes structures), parfois hétérogènes (adultes et enfants analysés ensemble), que les critères de définition de la gravité étaient hétérogènes et aussi parce que certaines méta-analyses se sont limitées à une voie d'administration (intraveineuse [IV] ou inhalée). Par ailleurs, la quasi-

totalité de ces méta-analyses ont inclus des études ne se limitant pas aux formes graves de l'asthme.

Sulfate de magnésium par voie intraveineuse

Chez l'adulte, la méta-analyse la plus récente, exclusivement centrée sur le sulfate de magnésium IV, est celle ayant inclus le plus grand nombre de patients [14]. Cette étude retrouve un effet bénéfique d'un bolus de sulfate de magnésium à la dose de 1,2 à 2 g, administré en 15 à 30 minutes chez les patients adultes se présentant aux urgences avec un diagnostic d'exacerbation de maladie asthmatique de gravité variable. Dans cette méta-analyse, le traitement par sulfate de magnésium IV permettait de diminuer significativement le risque d'hospitalisation (odds ratio : 0,75, soit un intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] entre 0,60 et 0,92), ce qui se traduit par une épargne de 7 hospitalisations pour 100 adultes traités. Ce traitement améliorait aussi de façon modeste mais significative le débit expiratoire de pointe (DEP) de 4, 8 % (en pourcentage de la valeur théorique), critère dont la pertinence clinique semble discutable [15]. Aucune différence d'efficacité thérapeutique n'était retrouvée lorsque l'analyse était stratifiée dans trois sous-groupes de gravité, et la méta-analyse n'objectivait pas d'argument en faveur d'un biais de publication ou d'une hétérogénéité significative entre les études. Toutefois, la limite principale de cette méta-analyse est qu'environ la moitié des patients inclus sont issus de la même étude (3Mg Trial) [16]. Cet essai randomisé multicentrique a comparé trois stratégies thérapeutiques chez les patients adultes présentant un AAG, après instauration du traitement standard : traitement par 2 g de sulfate de magnésium IV, traitement par sulfate de magnésium inhalé et double placebo (IV, inhalé). Cette étude, incluant plus de 1 000 patients, était négative pour ses deux critères de jugements principaux (pourcentage d'hospitalisation et échelle visuelle de dyspnée) et n'a objectivé qu'une diminution non significative du risque d'hospitalisation dans le groupe sulfate de magnésium IV en comparaison avec le groupe placebo (odds ratio : 0,73 [IC 95 % : 0,51-1,04] ; $p = 0,083$). Les analyses en sous-groupes, prévues a priori, n'ont pas identifié d'effet significatif du sulfate de magnésium IV chez les patients les plus sévères. Cette étude de grande ampleur, bien conduite, n'a pas apporté d'argument à l'utilisation du sulfate de magnésium IV. Toutefois, les patients présentant un risque vital immédiat ($SpO_2 < 92$ %, silence auscultatoire, cyanose, signes d'épuisement respiratoire, troubles du rythme cardiaque et hypotension, troubles neurologiques) ont été exclus, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats de l'étude à cette population. Par ailleurs, elle pourrait avoir inclus principalement des patients avec des crises d'asthme de gravité modérée (DEP moyen à la randomisation supérieure à 50 % de la valeur prédite).

Tableau 1 Méta-analyses sur le magnésium dans l'asthme modéré à sévère				
Auteur (année de publication)	Voie d'administration	Nombre d'études/ nombre de patients	Population	Résultats principaux
Kew et al. (2014) [14]	IV	14 ERC/n = 2 313	Adultes aux urgences pas de notion de gravité de la crise	Diminution du nombre d'hospitalisations Amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires
Shan et al. (2013) [13]	IV et inhalé	25 ERC/n = 1 754	Adultes/enfants Crise modérée à sévère	– Adultes IV : amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires – Adultes inhalé : amélioration paramètres fonctionnels respiratoires et diminution des hospitalisations – Enfants IV : amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires et diminution des hospitalisations
Powell et al. (2012) [12]	inhalé	16 ERC/n = 896	Adultes/enfants Crise de gravité variable	Pas de bénéfice
Mohammed et Goodacre (2007) [11]	IV et inhalé	24 ERC/n = 1669	Adultes/enfants Crise de gravité variable	Adultes IV et inhalé : pas de bénéfice Enfants IV : amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires et diminution des hospitalisations Enfants inhalé : pas de bénéfice
Cheuk et al. (2005) [10]	IV	5 ERC/n = 182	Enfants Crise de gravité modérée à sévère	Diminution du nombre d'hospitalisations Amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires
Alter et al. (2000) [9]	IV	9 ERC/n = 859	Adultes/enfants présentant un bronchospasme de gravité modérée à sévère	Augmentation du DEP de 17 %
Rowe et al. (2000) [8]	IV	7 ERC/n = 665	Adultes/enfants Crise de gravité variable	Pas de bénéfice sur le DEP sauf chez les patients les plus graves Pas de bénéfice sur le risque d'hospitalisation
Rodrigo et al. (2000) [7]	IV et inhalé	5 ERC/ n = 374	Adultes Crise de gravité modérée à sévère	Pas de bénéfice

DEP : débit expiratoire de pointe ; ERC : études randomisées contrôlées.

Chez l'enfant, la méta-analyse la plus récente publiée en 2013 a mis en évidence un effet bénéfique significatif du sulfate de magnésium IV sur le risque d'hospitalisation avec un risque relatif de 0,70 (IC 95 % : 0,54–0,91 ; $p = 0,008$), similaire à l'effet observé chez l'adulte [13]. Ce résultat ne repose cependant que sur trois études randomisées contrôlées de faible effectif totalisant 55 patients

traités [17–19]. Les doses utilisées variaient de 25 à 75 mg/kg. Cette méta-analyse objectivait aussi une amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires associée à l'utilisation du sulfate de magnésium IV, reposant sur quatre études et 65 patients traités, mais d'interprétation difficile dans la mesure où les paramètres respiratoires mesurés différaient selon les études.

En ce qui concerne la tolérance du sulfate de magnésium IV, les inquiétudes principales viennent de l'hypothétique survenue d'une défaillance respiratoire liée à l'effet du magnésium sur les muscles respiratoires et la genèse d'une vasodilatation secondaire à l'action du magnésium sur la cellule musculaire lisse vasculaire. L'étude 3Mg Trial a identifié un pourcentage d'effets indésirables significativement plus élevé dans le groupe traité par sulfate de magnésium IV par rapport au placebo (odds ratio : 1,68 [IC 95 % : 1,07-2,63] ; $p = 0,014$), mais sans véritable gravité (principalement des bouffées de chaleur, fatigue, nausées, céphalées et hypotension) [16]. En raison de la mauvaise qualité du recueil, les effets indésirables n'ont pas été analysés dans la méta-analyse la plus récente [14]. Chez l'enfant, des doses élevées (50-75 mg/kg en dose de charge suivi de 40 mg/kg par heure en entretien pendant quatre heures) ont été testées dans une étude cas-témoin réalisée en réanimation et n'ont pas été associées à la survenue d'effets indésirables graves, mais uniquement à une symptomatologie mineure (nausées, vomissements, douleur au site d'injection, bouffées de chaleur) [20].

Au total, ces données suggèrent que le traitement par sulfate de magnésium IV est un traitement relativement bien toléré aux posologies testées dans les études, que ce traitement améliore de façon significative mais modeste les paramètres fonctionnels respiratoires et pourrait permettre de diminuer le nombre d'hospitalisations.

Les données disponibles ont abouti à une recommandation d'utilisation du sulfate de magnésium IV par la majorité des sociétés savantes en cas d'AAG après échec d'un traitement de première ligne. Les recommandations françaises, non réactualisées depuis 2002, positionnaient le sulfate de magnésium IV chez les patients présentant un DEP inférieur à 30 % et/ou n'ayant pas répondu au traitement initial bien conduit (grade 3-b) [2]. La British Thoracic Society, dans des recommandations datant de 2014 ayant donc intégré les essais randomisés les plus récents, propose de considérer le recours au sulfate de magnésium IV chez les adultes avec DEP inférieur à 50 % à la prise en charge (grade B) et chez l'enfant en deuxième ligne en alternative au salbutamol IV (non gradé) [3]. Le GINA (Global Initiative for Asthma), formé d'experts internationaux, préconise dans ses recommandations de 2015 le recours au sulfate de magnésium IV dans les formes graves (VEMS < 25-30 % de la valeur prédite à la prise en charge chez l'adulte, VEMS < 60 % de la valeur prédite après une heure de prise en charge adaptée chez l'enfant) et en deuxième ligne en cas de persistance de l'hypoxémie, quel que soit l'âge (grade A) [4].

Sulfate de magnésium par voie inhalée

L'utilisation du sulfate de magnésium inhalé est potentiellement intéressante dans l'AAG, car elle permet de s'affran-

chir de l'abord veineux périphérique qui peut être problématique chez l'enfant, et pourrait limiter les risques théoriques liés à l'administration systémique du magnésium. Deux méta-analyses publiées en 2012 et 2013 sur la base d'études identiques ont abouti à des résultats opposés. La méta-analyse de Powell et al., spécifiquement centrée sur le sulfate de magnésium inhalé, a inclus plus de 800 patients adultes et pédiatriques issus de 16 études et n'a pas retrouvé de supériorité de ce traitement par rapport au traitement standard dans les populations adultes ou pédiatriques [12]. La méta-analyse de Shan et al., ciblant à la fois le sulfate de magnésium inhalé et IV lors des crises d'asthme de gravité modérée à sévère, a objectivé chez l'adulte une amélioration significative des paramètres fonctionnels respiratoires et une réduction du risque d'hospitalisation avec un odds ratio de 0,63 (IC 95 % : 0,43-0,92 ; $p = 0,02$), sur la base de huit études totalisant 507 patients [13]. Aucune conclusion n'a pu être tirée chez l'enfant, étant donné qu'une seule étude sur le sulfate de magnésium inhalé était disponible.

Les différences de résultats entre ces deux méta-analyses découlent principalement d'une hétérogénéité majeure dans la méthodologie, les définitions, le type d'intervention et les critères de jugement des études incluses, ce qui fait douter de la pertinence de « l'exercice méta-analytique ». Par ailleurs, la plupart des études « méta-analysées » incluaient des formes non graves d'asthme et n'utilisaient pas d'anticholinergiques de synthèse en traitement adjuvant.

Trois études randomisées multicentriques de grande ampleur, publiées après ces méta-analyses, apportent des éléments beaucoup plus intéressants pour juger de la pertinence du sulfate de magnésium inhalé dans l'AAG.

L'étude 3Mg Trial précitée, qui a inclus plus de 1 000 patients adultes, n'a pas mis en évidence d'effet du sulfate de magnésium inhalé par rapport au placebo sur les deux principaux critères de jugement (risque d'hospitalisation : odds ratio = 0,96 [IC 95 % : 0,65-1,40] ; $p = 0,82$; amélioration d'une échelle visuelle de dyspnée (-2,6 mm [IC 95 % : 7,0-1,8] ; $p = 0,25$) ou en termes d'amélioration du DEP ($p = 0,65$) [16]. Dans cette étude, le sulfate de magnésium inhalé était administré à la dose de 1,5 g en trois nébulisations séparées de 20 minutes, et 98 % des patients ont effectivement reçu la dose prévue.

Chez l'enfant, l'étude MAGNETIC est une étude randomisée contrôlée multicentrique récente, testant l'effet du sulfate de magnésium inhalé vs placebo au cours de l'AAG, en échec du traitement conventionnel [21]. La dose totale de sulfate de magnésium administrée était de 450 mg en trois nébulisations. Cette étude a inclus plus de 500 patients et a objectivé une amélioration significative d'un score de gravité de l'asthme spécifique à l'enfant (le Yung Asthma Severity Score [ASS], gradé de 0 à 9 (9 signifiant une sévérité plus élevée), utilisé comme critère de jugement principal. La différence ajustée entre le groupe placebo et le groupe

sulfate de magnésium inhalé ($-0,25$ [IC 95 % : $-0,48$ à $-0,02$] ; $p = 0,03$), une heure après la randomisation, était toutefois en dessous de la significativité clinique fixée a priori à $-0,5$ par les auteurs, et aucune différence significative sur les critères de jugement secondaires n'était mise en évidence. Toutefois, les analyses en sous-groupes prévues a priori objectivaient un effet significativement plus important (et cliniquement pertinent) sur l'amélioration du score ASS chez les patients les plus hypoxémiques (définis par une $SpO_2 < 92$ % : $-0,06$ [IC 95 % : $-0,11$ à $-0,02$] ; $p = 0,010$) et chez les patients présentant une crise d'asthme depuis moins de six heures ($-0,79$ [IC 95 % : $-1,58$ à $-0,00$] ; $p = 0,049$). L'efficacité préférentielle du sulfate de magnésium sur les crises d'asthme récentes a été rattachée à une base physiopathologique, puisque les crises récentes seraient dépendantes d'une phase neutrophilique accessible au traitement par magnésium [6]. Ces données méritent évidemment d'être confirmées, puisque issues d'une analyse de sous-groupes.

La troisième étude randomisée contrôlée, réalisée chez 400 enfants présentant des crises d'asthme modérées à sévères se présentant aux urgences n'a pas retrouvé d'efficacité du sulfate de magnésium inhalé sur la durée de séjour aux urgences, y compris dans le sous-groupe d'asthme sévère [22]. La dose totale de sulfate de magnésium administrée était de 800 mg en trois nébulisations. Les limites de cette étude sont une proportion importante de patients exclus après randomisation (8 %) et la faible proportion d'AAG (12 %).

En ce qui concerne la tolérance du sulfate de magnésium inhalé, aucun surrisque de survenue d'effet indésirable grave n'était identifié dans la méta-analyse de Powell et al., mais sur de faibles effectifs ne permettant pas de conclusions fiables [12]. Dans l'étude 3Mg Trial, une augmentation significative des effets indésirables liés au sulfate de magnésium inhalé était observée chez l'adulte en comparaison avec le placebo, mais sans gravité et similaire en nombre et en type par rapport au groupe recevant le sulfate de magnésium par voie IV [16]. Aucune différence significative dans la fréquence de survenue des effets indésirables par rapport au placebo n'était observée chez l'enfant [21].

En conséquence, la British Thoracic Society a statué en 2014 contre le recours au sulfate de magnésium par voie inhalée chez l'adulte dans tous les cas, ainsi que chez l'enfant présentant une crise d'asthme légère à modérée (grade A) [3]. L'utilisation du sulfate de magnésium inhalé est toutefois considérée chez les enfants présentant une crise ayant débuté moins de six heures auparavant avec hypoxémie ($SpO_2 < 92$ %) [grade C]. Le GINA a considéré en 2015 que le recours au sulfate de magnésium par voie inhalée était possible chez les patients les plus sévères (grade B) [4].

Place de l'hélium dans l'AAG

Mode d'action de l'hélium

L'hélium est un gaz rare, inodore, incolore et inerte. Il est dépourvu de propriété pharmacologique ou biologique et n'a aucune activité bronchodilatatrice ou anti-inflammatoire. Il possède une densité très faible (0,179 g/l pour l'hélium contre 1,293 g/l pour l'air) et une solubilité très faible, mais sa conductivité thermique et sa viscosité sont élevées [23]. En raison de sa basse densité, le mélange hélium-oxygène (héliox) permet de diminuer les résistances au niveau des voies aériennes en favorisant notamment un régime d'écoulement laminaire, ce qui permet potentiellement une diminution du travail respiratoire dans les pathologies respiratoires obstructives [24]. Par ailleurs, le CO_2 diffuse quatre à cinq fois plus vite dans un mélange composé d'hélium que dans l'air, ce qui pourrait permettre de limiter la survenue de l'hypercapnie. Enfin, en modifiant le régime d'écoulement gazeux dans les voies aériennes transformant les flux turbulents en flux laminaires, l'utilisation du mélange hélium-oxygène favoriserait le dépôt des médicaments nébulisés dans des zones plus distales que ne le ferait l'air ou l'oxygène [25,26].

Contraintes liées à l'utilisation d'hélium dans l'AAG

L'héliox ne peut être utilisé chez des patients très hypoxiques, car la densité du mélange augmente au-delà d'une FiO_2 de 40 %, limitant l'intérêt clinique du mélange gazeux inhalé. La plupart des mélanges hélium-oxygène utilisés dans la littérature sont des mélanges contenant 70 à 80 % d'hélium pour 30 à 20 % d'oxygène. De plus, du fait de la diffusibilité importante de l'hélium, des systèmes d'administration particulièrement étanches sont nécessaires. En ventilation mécanique, l'utilisation de l'héliox peut perturber le fonctionnement normal des ventilateurs (valves inspiratoires et expiratoires, monitoring du débit et des volumes à l'origine de volumes courants délivrés supérieurs à ceux affichés sur le respirateur, fonctionnement des triggers, compensation des fuites...), avec des conséquences parfois non prévisibles, justifiant de tester sur banc d'essai les effets de ce mélange [27]. Par ailleurs, en raison de la conductivité thermique élevée de l'héliox, il existe un risque théorique d'hypothermie, principalement chez le nouveau-né. Enfin, le coût journalier d'un traitement par héliox est important, de l'ordre de 600 euros en traitement continu en ventilation spontanée [28] et de 69 dollars américains en traitement discontinu [29]. La pertinence médicoéconomique de ce traitement ne serait vraiment justifiée que si elle était associée à un effet franc sur la mortalité ou à une réduction des coûts liés à une diminution de la durée de séjour ou du taux de recours à la ventilation mécanique invasive.

Application clinique de l'hélium dans l'AAG

Les premières utilisations de l'hélium, et notamment dans l'asthme, datent des années 1930 [30]. L'hélium peut être utilisé de deux façons différentes : comme un « gaz à inhaler » pour réduire les résistances des voies aériennes et de ce fait diminuer le travail respiratoire ou comme un « gaz propulseur » pour optimiser l'administration des médicaments inhalés. Depuis les années 2000, quatre méta-analyses ont été publiées sur ce sujet (Tableau 2) [31–34], dont trois ont le même premier auteur [31,33,34].

Hélium utilisé comme gaz propulseur pour nébulisation

Modalités pratiques

En ventilation spontanée, l'administration d'héliox en utilisant un système clos avec réservoir de gaz est probablement requise, car l'utilisation de systèmes de nébulisation ouverts est associée à une concentration d'hélium insuffisante pour modifier significativement la densité du mélange inhalé, en raison de la dilution de l'héliox avec l'air [35,36]. L'ajustement du débit de nébulisation doit être réalisé, car il doit être plus élevé avec l'héliox qu'avec l'oxygène ou l'air pour générer des particules inhalées de taille optimale et optimiser la masse inhalée [37]. Cet ajustement est critique, car une augmentation de 24 % [IC 95 % : 11–37] du DEP a été identifiée dans les études ayant optimisé le débit de nébulisation de l'héliox utilisé comme gaz propulseur de bronchodilatateur au cours de crises d'asthme, par rapport aux études

ayant utilisé des débits conventionnels [34]. Un débit de nébulisation d'au moins 15 l/min doit probablement être utilisé.

En ventilation mécanique, la masse inhalée du produit nébulisé est significativement plus élevée avec l'héliox qu'avec l'air ou l'oxygène, lorsque des aérosols doseurs sont utilisés, en raison d'une diminution de la déposition de l'aérosol dans la chambre d'inhalation et la sonde d'intubation [38]. En revanche, la masse inhalée s'effondre lorsque l'aérosol est généré par nébulisation si un débit de nébulisation standard (6 l/min) est utilisé avec l'héliox comme gaz propulseur, et il est nécessaire d'augmenter ce débit de façon importante (15 l/min) pour obtenir une nébulisation d'efficacité comparable [38]. Enfin, la masse inhalée est considérablement améliorée lorsque l'hélium est utilisé comme gaz à inhaler, conjointement avec la nébulisation [38].

Données de la littérature sur l'utilisation d'héliox dans l'AAG

La seule méta-analyse s'étant exclusivement intéressée à l'hélium comme gaz vecteur pour la nébulisation de β_2 -mimétiques a été récemment publiée et a inclus 11 études, totalisant 697 patients enfants ou adultes, se présentant aux urgences pour une crise d'asthme de gravité variable [34]. Le critère de jugement principal était un critère spirométrique chez l'adulte et un score composite de sévérité dans les études pédiatriques. Chez les patients adultes, cette méta-analyse objectivait une augmentation significative du DEP de 17,2 % (IC 95 % : 5,2–29,2 ;

Tableau 2 Méta-analyses sur l'hélium dans l'asthme modéré à sévère				
Auteur (année de publication)	Type d'utilisation de l'hélium	Nombre d'études/ nombre de patients (n)	Population	Résultats
Rodrigo et Castro-Rodriguez (2014) [34]	Gaz propulseur pour nébulisation	10 ERC/n = 697	Adultes/enfants	– amélioration des critères spirométriques avec augmentation du DEP de 17,3 % – amélioration des symptômes – diminution des hospitalisations
Rodrigo et al. (2006) [33]	Gaz propulseur et gaz inhalé	10 ERC/n = 544	Adultes/enfants	pas de bénéfice sauf chez les patients les plus graves
Ho et al. (2003) [32]	Gaz propulseur et gaz inhalé	15 études dont 4 ERC ayant inclus 278 patients	Adultes/enfants	pas de bénéfice sauf chez les patients les plus graves avec DEP < 43 %
Rodrigo et al. (2003) [31]	Gaz propulseur et gaz inhalé	7 études/n = 392	Adultes/enfants	pas de bénéfice

AAG : asthme aigu grave ; ERC : études randomisées contrôlées ; DEP : débit expiratoire de pointe

$p = 0,005$) avec l'héliox, correspondant à une augmentation de 20 l/min en valeur absolue. L'ampleur de cette augmentation semble cliniquement pertinente, dans la mesure où une augmentation minimale du DEP de plus de 18,8 l/min (ou plus de 5,3 % d'augmentation) semble requise pour être associée à une amélioration de la symptomatologie ressentie par les patients [15]. Toutefois, l'analyse en sous-groupe retrouvait surtout un bénéfice chez les patients présentant des crises sévères (définies par un DEP inférieur à 50 % de la valeur théorique), avec une augmentation de 25 % du DEP par rapport au groupe témoin dans cette population. Par ailleurs, l'héliox permettait de diminuer significativement le taux d'hospitalisation (odds ratio : 0,77 [IC 95 % :0,67–0,98] ; $p = 0,03$), soit la nécessité de traiter neuf patients par héliox pour éviter une hospitalisation. Chez l'enfant, une amélioration significative de la symptomatologie clinique était observée chez les patients ayant reçu de l'héliox comparativement à ceux ayant reçu de l'oxygène. Néanmoins, cette méta-analyse n'est pas dépourvue de biais pouvant affecter ses résultats, principalement l'hétérogénéité dans le design, les modalités de nébulisation, les populations incluses présentant des crises d'asthme de gravité variable et les critères de jugement.

Le risque d'hypoxie est le principal effet indésirable attendu lors de l'utilisation de l'héliox comme gaz propulseur au cours de l'AGG, en raison de la limitation requise de la FiO_2 à 40 %. Les seules données de sécurité vraiment sérieuses dont on dispose viennent de la méta-analyse de Rodrigo et Castro-Rodriguez, qui n'a pas objectivé de surrisque d'événements indésirables graves sur la base de l'analyse de huit études totalisant 282 patients traités [34]. Toutefois, 36 % des patients inclus dans cette analyse étaient issus d'une étude randomisée ayant inclus des patients avec des crises d'asthme légères à modérées, ce qui en limite fortement la pertinence [39].

À ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à l'effet clinique de l'héliox utilisé comme gaz propulseur sous ventilation mécanique (invasive ou non invasive) au cours de l'asthme aigu grave (AAG). Par ailleurs, on ne dispose d'aucune étude médicoéconomique évaluant le rapport coût/efficacité de cette technique.

Hélium utilisé comme gaz à inhaler

Modalités pratiques

En ventilation spontanée, on peut administrer l'héliox en utilisant un masque à haute concentration. L'adjonction d'oxygène additionnelle est possible par des lunettes à oxygène ou une sonde nasopharyngée, en sachant qu'elle risque de minimiser les effets physiologiques de l'héliox si la FiO_2 dépasse 40 %. Toutefois, cette approche est suboptimale, puisque associée à une contamination importante par l'air

ambiant, à l'origine de concentration intratrachéale d'hélium inférieure à 50 %, ce phénomène étant aggravé par l'hyperventilation [40,41]. L'utilisation d'un masque d'anesthésie couplé à un circuit d'anesthésie avec réservoir et une valve expiratoire unidirectionnelle permet d'administrer une concentration d'hélium supérieure, mais la tolérance clinique de cette approche pourrait être problématique en cas d'administration prolongée [40]. L'utilisation de masques spécifiquement dédiés à l'administration d'hélium (Héliox21, Intersurgical™) ou minimisant la contamination de l'héliox à la phase initiale de l'inspiration (Hi-Ox, Viasys™) permet d'obtenir des concentrations intratrachéales d'hélium significativement supérieures à celles obtenues avec un masque haute concentration standard [41]. L'utilisation d'un système semi-clos a été proposée, avec l'avantage de réduire la consommation d'héliox, mais cette approche n'est véritablement intéressante sur le plan médicoéconomique que si la technique est largement diffusée, compte tenu du surcoût en matériel [42]. Enfin, le débit d'héliox doit être suffisamment élevé pour être au moins égal à la demande ventilatoire du patient et limiter la contamination par l'air ambiant, et cela est assuré en réglant le débit d'héliox de façon à maintenir pleine la réserve du masque.

Sous ventilation mécanique, l'héliox peut être administré avec certains respirateurs dont l'absence de perturbation du fonctionnement avec héliox a été vérifiée sur banc d'essai, sous réserve d'une adaptation des volumes courants délivrés au moyen d'abaques [27]. Certains respirateurs commercialisés offrent la possibilité de l'administrer de façon fiable.

Données de la littérature sur l'utilisation d'héliox en ventilation spontanée

À la suite de plusieurs petites séries non contrôlées suggérant l'intérêt de l'inhalation d'héliox dans l'AAG, la première étude randomisée contrôlée dans cette indication a été réalisée sur 11 enfants et étudiait l'administration d'héliox en comparaison avec le traitement standard sur deux périodes consécutives de 15 minutes [43]. Aucune différence significative n'était identifiée sur les paramètres spirométriques, cliniques, ou le score de dyspnée, mais seulement 50 % des patients présentaient un DEP inférieur à 50 %. Des résultats opposés ont été identifiés dans une autre étude randomisée contrôlée réalisée sur 18 enfants avec AAG, dans laquelle l'administration d'héliox était associée à une réduction significative du pouls paradoxal et de la dyspnée, par rapport au groupe témoin, suggérant que le bénéfice de l'administration d'héliox dans l'asthme pourrait être restreint aux formes graves [44].

Chez l'adulte, la seule étude randomisée contrôlée publiée a été réalisée sur 23 patients, non intubés, présentant un AAG aux urgences [45]. Une amélioration significative du DEP (> 25 %) était observée après 20 minutes chez 82 % des

patients recevant l'héliox et chez 17 % des patients du groupe témoin. Cette amélioration était associée à une réduction significative d'un score de dyspnée et de la fréquence respiratoire.

Une étude multicentrique randomisée contrôlée a inclus 203 patients avec AAG dans le contexte préhospitalier et a objectivé une diminution significative du taux d'intubation (1 % dans le groupe héliox vs 7 % dans le groupe témoin), mais cette étude n'a été publiée que sous forme d'abstract.

La méta-analyse de ces études s'est avérée négative, avec la limite qu'ont été mélangées les indications d'héliox en tant que gaz propulseur et gaz à inhaler [33].

Données de la littérature sur l'utilisation d'héliox sous ventilation mécanique

Les données de la littérature médicale sur l'utilisation d'héliox en ventilation invasive au cours de l'AAG reposent sur un petit nombre d'études, toutes non contrôlées déjà anciennes. Sur une série non contrôlée de sept patients intubés avec AAG, Gluck et al. ont observé une réduction significative de la PaCO₂ en 20 minutes (-36 mmHg en moyenne) et des pressions de crête (-33 cmH₂O en moyenne), avec la réserve que les réglages du respirateur étaient constamment modifiés pour optimiser la ventilation [46]. Sur une série de 11 adultes et enfants intubés pour AAG, l'administration d'héliox a permis de réduire de façon significative le gradient alvéoloartériel en oxygène, sans toutefois modifier significativement la PaCO₂ par rapport à un groupe témoin historique [47].

Aucune étude testant l'intérêt de l'héliox en VNI au cours de l'AAG n'est disponible dans la littérature, alors que trois études randomisées ont montré la faisabilité de cette approche chez le bronchopathe chronique en insuffisance respiratoire aiguë [29,48,49] et que des effets bénéfiques en termes de réduction du travail respiratoire et d'amélioration de l'hématose ont été identifiés dans le même contexte [50]. En l'état, cette approche ne semble pas recommandable dans le contexte de l'AAG, en dehors de l'inclusion dans des essais cliniques.

Recommandations

En 2002, la conférence de consensus française n'émettait aucune recommandation sur la place de l'hélium dans l'AAG [2]. La British Thoracic Society a statué en défaveur de l'utilisation d'héliox dans la prise en charge de l'AAG, en dehors de l'inclusion dans des essais cliniques (grade B) [3]. Le GINA a statué sur une utilisation possible de l'héliox chez les patients les plus sévères qui n'ont pas répondu au traitement standard, avec les limites liées au coût et aux problèmes techniques de son administration [4].

Conclusion

Le traitement par sulfate de magnésium IV permet d'améliorer de manière significative mais modeste les paramètres fonctionnels respiratoires et permettrait de diminuer le nombre d'hospitalisations au décours de la crise chez l'adulte et l'enfant. Le traitement par sulfate de magnésium inhalé n'a en revanche aucune efficacité chez l'adulte, mais pourrait améliorer les paramètres spirométriques chez l'enfant présentant une crise de durée récente, associée à une hypoxémie.

L'hélium, utilisé comme gaz propulseur de la nébulisation des β_2 -mimétiques en ventilation spontanée, semble avoir un effet significatif cliniquement pertinent sur les paramètres fonctionnels respiratoires lors des crises d'AAG, sous réserve de modalités d'administration particulières. En revanche, les données sont clairement insuffisantes pour recommander son utilisation comme gaz à inhaler, que ce soit en ventilation spontanée ou sous ventilation mécanique.

Liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Surveillance épidémiologique de l'asthme en France/Asthme/Maladies chroniques et traumatismes/Dossiers thématiques/Accueil. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>
2. L'Her E (2002) Revision of the 3rd consensus conference in intensive care and emergency medicine in 1988: management of acute asthmatic crisis in adults and children (excluding infants). *Rev Mal Respir* 19:658-65
3. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2014) British guideline on the management of asthma. *Thorax* 69:1-192
4. Global Initiative for Asthma (GINA) (2015) Global strategy for asthma management and prevention. Disponible : http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf
5. Rolla G, Bucca C, Bugiani M, et al (1987) Reduction of histamine-induced bronchoconstriction by magnesium in asthmatic subjects. *Allergy* 42:186-8
6. Cairns CB, Kraft M (1996) Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Acad Emerg Med* 3:1093-7
7. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O (2000) Efficacy of magnesium sulfate in acute adult asthma: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med* 18:216-21
8. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al (2000) Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001490
9. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM (2000) Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 36:191-7
10. Cheuk DKL, Chau TCH, Lee SL (2005) A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 90:74-7

11. Mohammed S, Goodacre S (2007) Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 24:823–30
12. Powell C, Dwan K, Milan SJ, et al (2012) Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD003898
13. Shan Z, Rong Y, Yang W, et al (2013) Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 107: 321–30
14. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI (2014) Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD010909
15. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, et al (1999) What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 14:23–7
16. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, et al (2013) Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg Trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 1:293–300
17. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW (1996) Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 129:809–14
18. Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, et al (2000) A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med* 36:572–8
19. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S (2000) Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154:979–83
20. Egelund TA, Wassil SK, Edwards EM, et al (2013) High-dose magnesium sulfate infusion protocol for status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. *Intensive Care Med* 39:117–22
21. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, et al (2013) Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (magnetic): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 1:301–8
22. Alansari K, Ahmed W, Davidson BL, et al (2015) Nebulized magnesium for moderate and severe pediatric asthma: a randomized trial. *Pediatr Pulmonol* [in press]
23. Berganza CJ, Zhang JH (2013) The role of helium gas in medicine. *Med Gas Res* 3:18
24. Diehl J-L, Peigne V, Guérot E, et al (2011) Helium in the adult critical care setting. *Ann Intensive Care* 1:24
25. Darquenne C, Prisk GK (2004) Aerosol deposition in the human respiratory tract breathing air and 80:20 heliox. *J Aerosol Med* 17:278–85
26. Katz I, Pichelin M, Montesantos S, et al (2014) Using helium-oxygen to improve regional deposition of inhaled particles: mechanical principles. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 27:71–80
27. Tassaux D, Jolliet P, Thouret JM, et al (1999) Calibration of seven ICU ventilators for mechanical ventilation with helium-oxygen mixtures. *Am J Respir Crit Care Med* 160:22–32
28. Jurickova I, Roubík K, Muller M (2015) Delivery of heliox with a semi-closed circuit during spontaneous breathing: a comparative economic theoretical study. *BMC Pulm Med* 15:65
29. Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, et al (2003) Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 31:878–84
30. Barach AL, Eckman M (1936) The effects of inhalation of helium mixed with oxygen on the mechanics of respiration. *J Clin Invest* 15:47–61
31. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, et al (2003) Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 123:891–6
32. Ho AM-H, Lee A, Karmakar MK, et al (2003) Heliox vs air-oxygen mixtures for the treatment of patients with acute asthma: a systematic overview. *Chest* 123:882–90
33. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, et al (2006) Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002884
34. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA (2014) Heliox-driven β -agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112:29–34
35. Kress JP, Noth I, Gehlbach BK, et al (2002) The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1317–21
36. Stillwell PC, Quick JD, Munro PR, et al (1989) Effectiveness of open-circuit and oxyhood delivery of helium-oxygen. *Chest* 95:1222–4
37. Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, et al (1999) The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest* 115:184–9
38. Goode ML, Fink JB, Dhand R, et al (2001) Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163:109–14
39. Henderson SO, Acharya P, Kilagbhan T, et al (1999) Use of heliox-driven nebulizer therapy in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 33:141–6
40. Standley TDA, Smith HL, Brennan LJ, et al (2008) Room air dilution of heliox given by facemask. *Intensive Care Med* 34:1469–76
41. Roche-Campo F, Vignaux L, Galia F, et al (2011) Delivery of helium-oxygen mixture during spontaneous breathing: evaluation of three high-concentration face masks. *Intensive Care Med* 37:1787–92
42. Roubík K, Zazula R, Strnadová A, et al (2012) Spontaneous breathing of heliox using a semi-closed circuit: a bench study. *Int J Artif Organs* 35:466–70
43. Carter ER, Webb CR, Moffitt DR (1996) Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. a randomized crossover trial. *Chest* 109:1256–1
44. Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, et al (1997) Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* 130: 217–24
45. Kass JE, Terregino CA (1999) The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest* 116:296–300
46. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R (1990) Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 98:693–8
47. Schaeffer EM, Pohlman A, Morgan S, et al (1999) Oxygenation in status asthmaticus improves during ventilation with helium-oxygen. *Crit Care Med* 27:2666–70
48. Maggiore SM, Richard J-CM, Abroug F, et al (2010) A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Crit Care Med* 38:145–51
49. Jolliet P, Besbes L, Abroug F, et al (2015) An international phase III randomised trial on the efficacy of helium/oxygen during spontaneous breathing and intermittent non-invasive ventilation for severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (the e.c.h.o.icu trial). *Intensive Care Med Exp* 3:A422
50. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, et al (2000) Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1191–200