

Voyages aériens et incidence des pneumothorax dans la lymphangioliomyomatose

Titre original: Air travel and incidence of pneumothorax in lymphangioliomyomatosis

Auteurs: Cynthia Gonano^{1*}, Jérôme Pasquier^{2*}, Cécile Daccord³, Simon Johnson⁴, Sergio Harari⁵, Violette Leclerc⁶, Lucy Falconer⁷, Eleonora Miano⁸, Jean-François Cordier⁹, Vincent Cottin⁹, Romain Lazor³

*ont contribué de manière égale à cet article

¹Service de médecine interne, Hôpital neuchâtelois, La Chaux-de-Fonds, Suisse.

²Institut de médecine sociale et préventive, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse.

³Service de pneumologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse.

⁴National Centre for Lymphangioliomyomatosis, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom.

⁵U.O. di Pneumologia e Terapia Semi-Intensiva Respiratoria, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Emodinamica Polmonare, Ospedale San Giuseppe, MultiMedica IRCCS, Milan, Italy.

⁶Association France Lymphangioliomyomatose (FLAM), Plouhinec, France.

⁷LAM Action, Nottingham, United Kingdom.

⁸Associazione Italiana Linfangioleiomiosomi (A.I.LAM-ONLUS), Arco, Italy.

⁹Centre national de référence des maladies pulmonaires rares, Université Claude Bernard Lyon 1, OrphaLung, UMR 754, Lyon, France.

Cet article est paru dans Orphanet Journal of Rare Diseases (2018). La version originale anglaise, publiée en ligne le 13 décembre 2018 (<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0964-6>), est parue sous licence Creative Commons Attribution 4.0 autorisant la libre utilisation, distribution et reproduction de ce texte, à condition de citer la source, d'indiquer les changements qui ont pu y être apportés, et de donner un lien vers la licence Creative Commons : (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>).

Rosemary et Paul Bissegger ont traduit l'essentiel de cette étude en janvier 2019, en renonçant à donner le détail des méthodes statistiques mises en œuvre ainsi que deux tables illustratives et l'apparat critique. Ces éléments sont aisément consultables sur la version originale. La traduction française a été révisée par le Dr R. Lazor.

Résumé

Contexte : La lymphangioléiomyomatose pulmonaire (LAM) est une maladie rare touchant les femmes, caractérisée par de multiples kystes pulmonaires pouvant entraîner une insuffisance respiratoire et de fréquents pneumothorax (PT). Les voyages aériens pourraient augmenter le risque de PT dans la LAM en favorisant la rupture de kystes sous-pleuraux induite par des changements de pression atmosphérique dans la cabine de l'avion. Pour déterminer si les voyages aériens augmentent le risque de PT, nous avons réalisé une enquête auprès d'associations européennes de patientes. Un PT lié à un vol aérien a été défini comme survenant dans les 30 jours après le vol.

Résultats : 145 femmes ont rapporté 207 PT. Chez 128 patientes dont les données étaient disponibles, l'incidence annuelle de PT était de 8% à partir des premiers symptômes de LAM, et de 5% à partir du diagnostic de la maladie, comparé à 0,006% dans la population générale féminine. Après une pleurodèse chirurgicale ou chimique, la probabilité de ne plus avoir de PT était respectivement de 82, 68 et 59 % après 1, 5 et 10 ans, alors qu'en l'absence de pleurodèse, cette probabilité n'était que de 55, 46 et 39% pour les mêmes délais. 70 patientes dont les données détaillées étaient disponibles ont fait 178 voyages en avion. 5 patientes ont présenté 6 PT liés à un voyage aérien. L'incidence de PT depuis les premiers symptômes de LAM étaient significativement plus élevée durant les 30 jours suivant un vol (22%) que lors de périodes sans déplacements en avion (6%, risque relatif 3,58, intervalle de confiance 1,40-7,45).

Conclusions : L'incidence de PT dans la LAM est environ 1000 fois supérieure à celle de la population générale féminine, et elle est encore multipliée par 3 après un voyage aérien. La pleurodèse chirurgicale ou chimique réduit partiellement le risque de PT dans la LAM.

Introduction

La lymphangioléiomyomatose pulmonaire (LAM) est une maladie rare touchant presque exclusivement des femmes en âge de reproduction. Elle est caractérisée par une prolifération anormale de cellules musculaires lisses (cellules LAM) dans les poumons et le système lymphatique, et est considérée comme une tumeur métastatique de bas grade (1-5). Dans les poumons, la prolifération de cellules LAM entraîne le développement de multiples kystes à parois minces et à la destruction progressive du parenchyme, ce qui provoque une dyspnée, un trouble ventilatoire obstructif, une diminution du coefficient de transfert du monoxyde de carbone, et une hypoxémie (6-10). Une autre caractéristique typique de la LAM est la survenue fréquente de pneumothorax (PT), qui touchent plus de la moitié des patientes durant leur maladie, avec de fréquentes rechutes (6-9).

Les voyages aériens sont une source de préoccupation pour les patientes atteintes de LAM (11). Durant les vols commerciaux, l'altitude de croisière varie entre 4'534 et 14'630 m, et la cabine de l'avion est pressurisée à environ 565 mmHg (ce qui correspond environ à la pression atmosphérique qui règne à une altitude de 2438 m). La baisse de pression partielle d'oxygène qui en résulte peut aggraver une hypoxémie préexistante chez des patients souffrant d'insuffisance respiratoire. En outre, conformément à la loi de Boyle, lorsque la pression barométrique diminue durant l'ascension, l'air piégé dans un espace clos tel qu'un kyste pulmonaire peut augmenter son volume initial de 30% et conduire à une distension et une rupture, provoquant ainsi un PT (12-14). La survenue d'un PT durant un vol peut avoir de graves conséquences pour les patients à fonction pulmonaire diminuée,

et le traitement dans ces circonstances peut être retardé. Dans 2 enquêtes rétrospectives étudiant la question des voyages aériens dans la LAM, la fréquence de PT après un voyage aérien a été estimée à respectivement 2,2% et 1,1% par vol (11-15). Toutefois, ces études n'ont pas déterminé si le voyage aérien constituait en lui-même un facteur de risque de PT.

Pour étudier cette question, nous avons réalisé une enquête parmi des patientes atteintes de LAM dans divers pays européens. Les objectifs principaux étaient de calculer l'incidence annuelle de PT dans la LAM, et de déterminer si le voyage aérien augmente le risque de PT chez ces patientes.

Méthodes

Les patientes atteintes de LAM ont été recrutées par le biais d'associations de patientes en France, Allemagne, Italie, Espagne, et Royaume-Uni, et grâce à un registre de maladies pulmonaires rares en Suisse. Des patientes isolées d'autres pays ont également été incluses sur une base individuelle. Les données ont été collectées au moyen d'un questionnaire, disponible dans la langue de chaque pays. Les participantes ont donné leur consentement éclairé à cette recherche.

Collecte des données

Les patientes ont été priées de fournir des informations détaillées relatives à la date des premiers symptômes de LAM, la date du diagnostic, leur volume expiré maximal par seconde (VEMS) actuel s'il était connu, ainsi que la date d'une éventuelle transplantation pulmonaire. On leur a également demandé de rapporter en détail chaque épisode de PT survenu depuis les premiers symptômes de LAM, avec la date du PT, le côté atteint, et le traitement reçu selon des catégories pré-définies (résolution spontanée, aspiration à l'aiguille, drainage pleural, ou encore pleurodèse chirurgicale ou chimique). Les patientes ont également été incitées à rapporter le plus précisément possible les 4 premiers voyages aériens survenus depuis le début des symptômes de LAM, y compris la date, les lieux de départ et de destination, et la survenue éventuelle d'un PT durant ou après le vol, en précisant si le PT était survenu sur un poumon précédemment traité pour PT. L'association France Lymphangioliomyomatose (FLAM) a collecté et saisi les données dans un fichier informatique. Une base de données anonymisée a été transmise aux investigateurs. Les patientes identifiées comme ayant eu un PT moins de 30 jours après un voyage aérien ont reçu un second questionnaire pour s'assurer que leur PT avait été diagnostiqué par un médecin et par radiographie thoracique, et pour préciser les dates des PT et des vols aériens, ainsi que les traitements reçus.

Analyse des données

Dans une première série d'analyses, nous avons déterminé l'incidence globale des PT dans la population étudiée. Le début de la période à risque de PT a été défini comme celui de l'apparition des premiers symptômes de LAM puis, dans une autre analyse, celui de la date du diagnostic de LAM. La fin de la période à risque de PT a été définie comme la date de fin de l'enquête. *(Les choix scientifiques et statistiques retenus par les auteurs peuvent être consultés dans le texte original en ligne).*

Une deuxième série d'analyses a cherché à déterminer si la pleurodèse réduisait le risque de PT dans la population étudiée. Pour cela, nous avons comparé le taux de récurrence de PT après traitement (résolution spontanée, aspiration à l'aiguille, drainage pleural) et après une pleurodèse chirurgicale ou médicale à la suite d'un premier épisode de PT. Chaque poumon a été considéré de manière indépendante. Ont été retirées de l'analyse les patientes pour lesquelles il manquait des données, notamment la date ou le côté atteint, ou celles qui n'avaient jamais souffert de PT.

Une troisième série d'analyses visait à déterminer si les voyages aériens augmentent le risque de PT dans la LAM. Arbitrairement, avant le début de l'étude, il a été fixé qu'un PT était lié au vol s'il

survenait jusqu'à 30 jours après le voyage aérien. Bien que la rupture de kyste due aux variations de pression barométrique survienne vraisemblablement durant le voyage, le PT qui en résulte, c'est-à-dire la fuite d'une quantité significative d'air à partir de ce kyste jusque dans la cavité pleurale, peut prendre un certain temps, comme suggéré dans une autre maladie kystique pulmonaire, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) (17). Dans le BHD, un intervalle allant jusqu'à 30 jours a en effet aussi été observé dans les cas de PT survenant après un voyage aérien (18). Il a aussi été tenu compte du fait qu'une patiente souffrant de symptômes respiratoires modérés pouvait ne consulter qu'après plusieurs jours. Compte-tenu de précédentes études (19) et de nos propres observations (cf. plus bas) montrant que la pleurodèse n'était que partiellement efficace à réduire le risque de PT, les poumons traités par pleurodèse ont été considérés comme étant toujours à risque de PT.

Le voyage aérien a été défini comme comportant un trajet aller et un trajet retour, chacun pouvant impliquer une ou plusieurs escales, c'est-à-dire plusieurs épisodes d'ascension et descente. L'intervalle entre l'aller et le retour n'a pas été relevé, mais les statistiques européennes montrent que 94% des voyages durent moins de 14 jours (21). Ainsi, un délai de 30 jours après le trajet aller semblait approprié pour étudier la survenue d'un PT.

Pour déterminer si le voyage aérien augmente le risque de PT, nous avons comparé l'incidence de PT durant les 30 jours suivant un vol à l'incidence de PT durant les autres périodes, c'est-à-dire avant le voyage, et plus d'un mois après le voyage (22).

Résultats

Population étudiée

145 formulaires remplis étaient disponibles. Tous les patients étaient des femmes provenant de France (31,7%), Allemagne (23,4%), Royaume-Uni (17,2%), Italie (15,2%), Espagne (5,5%), Suisse (4,1%), Autriche (0,7%), Belgique (0,7%), Irlande (0,7%) et Turquie (0,7%). Le taux de réponses, disponible pour l'association française FLAM, était de 51%. L'âge moyen au moment de l'enquête était de 47 (± 12) ans. L'âge moyen lors des premiers symptômes attribuables à la LAM était de 36 (± 11) ans, et il était de 41 (± 11) ans lors du diagnostic. Le VEMS moyen au moment de l'enquête était à 58% (± 24) du prédit.

Incidence du pneumothorax dans la LAM

Parmi les 145 patientes, la date d'apparition des premiers symptômes de LAM était manquante pour 6 d'entre elles, et 11 avaient une ou plusieurs dates de PT manquantes. Chez les 128 patientes restantes, la durée moyenne de suivi depuis l'apparition des premiers symptômes de LAM était de 11,4 ans, et la durée de suivi cumulée de 1454 patients-années. La durée moyenne de suivi à partir du diagnostic de LAM était de 6,4 ans, avec une durée de suivi cumulée de 817 patients-années.

Les 145 patientes ont rapporté un total de 207 PT. 83 patientes (57%) avaient eu au moins un PT, et 56 (39%) en avaient eu 2 ou plus. Parmi les 137 patientes pour lesquelles le côté affecté par chaque PT était déterminé, le nombre moyen de PT par poumon était de 1,8.

Pour les 128 patientes avec des données disponibles, le taux d'incidence annuel de PT depuis les premiers symptômes de LAM et depuis le diagnostic de la maladie, a été analysé au moyen de trois modèles statistiques. Comme le nombre de PT variait grandement selon les patientes, il est apparu que le troisième modèle paraissait le plus approprié. Avec ce modèle, le taux d'incidence annuel de PT était de 8% depuis les premiers symptômes de LAM et 5% depuis le diagnostic. Les deux autres modèles montraient des taux plus élevés.

Efficacité de la pleurodèse dans la prévention des récurrences de PT

La probabilité de ne pas avoir de récurrence de PT en l'absence de pleurodèse était de 55% après une année, 46% après 5 ans, et 39% après 10 ans, après le PT initial. Avec pleurodèse, ces chiffres s'élevaient respectivement à 82%, 68% et 59%. Aucune différence significative n'a été observée entre les pleurodèses chimique et chirurgicale. Dans la mesure où l'effet protecteur de la pleurodèse n'était que partiel, et dans le but de calculer le risque de PT après un voyage aérien, nous avons considéré qu'un poumon traité par pleurodèse était toujours à risque de récurrence de PT.

Risque de pneumothorax après un voyage aérien

Sur les 145 patientes étudiées, 83 (57%) avaient voyagé en avion. La date du vol était manquante dans 3 cas, et dans 3 autres cas, la date du PT ne figurait pas. Par ailleurs, chez 4 patientes, on ne connaissait pas le côté affecté par le PT. Enfin, dans un cas, un PT a été signalé le jour même du vol, mais cet événement n'a pas été pris en compte car tous les voyages aériens (au nombre de 4) et tous les PT (au nombre de 3) rapportés chez cette patiente étaient datés du 1^{er} janvier, ce qui paraissait très peu probable. Enfin, pour 4 patientes la date des premiers symptômes était manquante, ou elles n'ont pas voyagé en avion après les premiers symptômes de LAM. Après élimination de ces 13 cas, il restait donc une population de 70 patientes pour déterminer le risque de PT associé aux voyages aériens après les premiers symptômes de LAM. Ces 70 patientes ont rapporté un total de 178 voyages aériens. En considérant chaque poumon comme une observation indépendante, ce sont donc 140 poumons qui ont effectué au total 356 voyages aériens. Après le diagnostic de LAM, 57 patientes ont effectué 139 vols, donc 114 poumons ont fait 278 vols.

Dans les 30 jours suivant un vol, 6 PT sont survenus chez 5 patientes (un PT bilatéral est survenu chez l'une d'entre elles, révélant ainsi la maladie). Pour 4 patientes, il s'agissait du premier PT. Une autre avait eu 3 PT auparavant, et a eu une rechute de PT du même côté à l'occasion du vol, malgré une pleurodèse chimique. 3 autres patientes ont mentionné un PT après un vol mais les dates de PT et voyages aériens n'étant pas concordants, ces PT n'ont pas été pris en compte. Dans l'ensemble, la fréquence de PT dans les 30 jours après un vol était de 2,8% par patiente et 1,7% par poumon après les premiers symptômes de LAM. Après le diagnostic de la LAM, la fréquence de PT dans les 30 jours après un voyage aérien était de 2,2% par patiente et 1,1% par poumon.

L'incidence des PT dans les 30 jours après un vol a été comparée à celle de périodes sans voyage aérien, depuis les premiers symptômes et depuis le diagnostic de LAM, respectivement. En prenant les premiers symptômes de LAM comme le début de la période à risque, une incidence significativement augmentée de PT a été observée durant les 30 jours après un voyage aérien (22,3%, intervalle de confiance 8,9% – 45,3%), en comparaison aux périodes sans vol (6,2%, intervalle de confiance 5,2% – 7,5%), avec un risque relatif de 3,58 (intervalle de confiance 1,4 – 7,45). En prenant la date du diagnostic de LAM comme début de la période à risque, l'incidence de PT était aussi augmentée durant les 30 jours qui suivaient un voyage en avion (14,3%, intervalle de confiance 3,5% – 37,0%) comparés aux périodes sans vol (4,4%, intervalle de confiance 3,2% – 5,9%), mais la différence n'est pas statistiquement significative (risque relatif 3,25 ; intervalle de confiance 0,79 – 8,93).

Discussion

Dans cette étude, nous avons déterminé pour la première fois l'incidence de PT dans la LAM, qui s'avère environ 1000 fois supérieure à celle de la population générale féminine. Une autre découverte est que l'incidence de PT est triplée après un vol comparée à l'incidence basale, suggérant qu'un voyage aérien pourrait être un facteur de risque de la survenue d'un PT dans la LAM. Nous

confirmons aussi des données antérieures montrant que la pleurodèse est partiellement efficace pour réduire le taux de récurrence de PT dans la LAM (19).

Plusieurs études ont montré que 50-80% des patientes atteintes de LAM présentaient un PT au cours de leur maladie (6-9), mais l'incidence de PT dans la LAM n'avait encore jamais été déterminée auparavant. En nous basant sur la grande variation interindividuelle du nombre de PT observée dans la présente étude, nous avons considéré que le risque de PT serait variable d'une patiente à l'autre et comme la médiane est plus robuste vis-à-vis des valeurs extrêmes que la moyenne, le modèle 3 a été considéré comme le plus approprié. Selon ce modèle, l'incidence de PT dans la LAM était de 8% par année à partir des premiers symptômes, et de 5% par année à partir du diagnostic. En comparaison, l'incidence de PT spontané dans la population générale féminine est de 1 à 6 sur 100'000 par année, ou 0,001% à 0,006% (23). En utilisant l'estimation la plus prudente, l'incidence de PT chez les patientes atteintes de LAM est donc environ 1000 fois supérieure à celle de la population générale.

Une seule enquête rétrospective avait précédemment examiné l'efficacité de la pleurodèse pour prévenir la récurrence de PT dans la LAM (19). Sur 301 épisodes de premier PT chez 193 patientes, le taux de récurrence était de 66% après traitement conservateur, 27% après pleurodèse chimique et 32% après pleurodèse chirurgicale (19). Dans la présente étude, nous confirmons que la pleurodèse réduit significativement le risque de récurrence de PT dans la LAM (*figure 1 de l'article original*). La pleurodèse chimique et la pleurodèse chirurgicale sont d'efficacité similaire. Cependant, le risque de récurrence après pleurodèse reste bien plus élevé que dans le PT spontané primaire, où le taux de récurrence est de 0 à 3,2% après pleurodèse chirurgicale, et 2,5 à 10% après poudrage au talc (24). Ces résultats montrent que les patientes atteintes de LAM ayant subi une pleurodèse restent à risque de PT après un voyage aérien, et nous n'avons pas exclu ces cas des analyses statistiques. En effet, parmi les 5 patientes qui ont présenté un PT dans les 30 jours après un voyage aérien, l'une avait eu une pleurodèse préalable du même côté.

L'incidence de PT à bord des vols commerciaux dans la population générale est inconnue, mais probablement très faible. Seuls 0,003% des passagers ont durant le vol un problème médical nécessitant une intervention urgente (25), et le PT n'est habituellement pas mentionné dans les études relatives aux urgences médicales en vol (25-27). Plusieurs cas de PT survenus en vol ont néanmoins été rapportés (14, 25, 28-30). De plus, une relation entre variations de pression atmosphérique et survenue de PT spontanés a été démontrée dans plusieurs études (31-34). Un cas de PT survenu lors d'une ascension de 350 m dans un ascenseur à grande vitesse a également été rapporté (35). Chez le personnel de l'US Air Force, l'incidence de PT spontané était de 47/100'000 par année (36), c'est-à-dire 4 fois plus élevée que dans la marine US (36) ou dans la population générale masculine (23). Dans leur ensemble, ces données suggèrent que les variations de pression atmosphérique durant un vol aérien peuvent déclencher un PT. Si ce risque semble très faible dans la population générale, il peut être plus élevé chez des sujets prédisposés aux PT, tels que les patientes atteintes de LAM. Il a aussi été montré que les tests de fonctions pulmonaires peuvent être un facteur déclenchant de PT chez les patientes atteintes de LAM, avec une incidence de 0,02 à 0,04 pour 100 tests (37), ce qui est certainement bien plus élevé que dans la population générale. A notre connaissance, et malgré l'usage très fréquent de ces tests, seuls trois cas de PT après un test de fonction pulmonaire sont rapportés dans la littérature (38-40).

Deux études précédentes ont examiné la survenue de PT en lien avec les voyages aériens chez les patientes atteintes de LAM (11, 15). La première était une enquête parmi des patientes membres de la *LAM Foundation* américaine et le registre anglais de la *LAM Action* ayant voyagé en avion. Le taux de PT était estimé à 4% par patiente et 2,2% par vol (11). Une autre étude portant sur des patientes américaines atteintes de LAM qui se rendaient aux *National Institutes of Health*, le taux de PT était de 2,9% par patiente et 1,1% par vol, comparés à seulement 1,3% par patiente et 0,5% par voyage pour les déplacements au sol (15). Les taux de PT mis en évidence dans l'étude présentée ici (2,8% par

patiente et 1,7% par poumon et par voyage) concordent avec les données précédentes (11-15) et renforcent ainsi la validité de nos observations. Toutefois, les études précédentes ne fournissaient aucune information sur une possible relation causale entre PT et voyage en avion, parce qu'aucune comparaison n'a été faite entre les patientes ayant voyagé par avion, et celles qui ne volaient pas.

En revanche, et pour la première fois, nous avons comparé l'incidence de PT après un voyage en avion à l'incidence basale dans la LAM, afin de quantifier le risque imputable au vol aérien. Nous avons observé que l'incidence de PT dans un délai de 30 jours après un vol était 3 fois plus élevée en comparaison aux périodes sans voyage en avion (22% comparé à 6% par année, soit un rapport de risque significatif de 3,58) en prenant la date des premiers symptômes comme début de la période à risque. Un risque similaire a été observé en prenant la date du diagnostic pour définir le début de la période à risque (14% contre 4% par année, rapport de risque de 3,25), même si la différence n'était pas statistiquement significative en raison du plus faible nombre de patientes. Nous pensons cependant que la date des premiers symptômes de LAM est plus pertinente que la date du diagnostic pour définir la période à risque dans la LAM, puisqu'un PT est le premier symptôme de LAM dans la moitié des cas, et que le diagnostic est souvent retardé de plusieurs années (6-7). En effet, dans la présente étude, l'âge moyen lors des premiers symptômes était de 36 ans, alors que l'âge moyen au diagnostic était de 41 ans. Ignorer la période située entre les premiers symptômes et le diagnostic aurait donc conduit à méconnaître un intervalle durant lequel les patientes sont déjà exposées au risque de PT et à sous-estimer le nombre d'événements. Dans l'ensemble, nos observations suggèrent pour la première fois que le voyage aérien en lui-même pourrait être un facteur de risque de survenue de PT dans la LAM.

Les directives 2010 de la *Société Respiratoire Européenne* sur la LAM ont fourni des recommandations relatives aux voyages en avion (41). Les patientes atteintes de LAM et ayant des manifestations respiratoires légères n'ont pas été découragées de voyager en avion, à moins d'avoir de nouveaux symptômes respiratoires qui n'ont pas encore été évalués par un médecin. Les patientes ayant un PT connu non traité ou traité depuis moins d'un mois, ont été incitées à renoncer à un voyage aérien. Nous estimons qu'il n'y a pas lieu de changer ces recommandations, puisque le risque supplémentaire de PT lié au voyage aérien est bien plus faible que le risque général pour les patientes atteintes de LAM. Toutefois, les patientes devraient être informées de ce risque supplémentaire.

Récemment, Johannesma et al. ont évalué par questionnaires le risque de PT spontané chez des patients atteints du syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD), une maladie génétique autosomique provoquant des lésions cutanées, des tumeurs rénales et des kystes pulmonaires (11, 15, 15). Sur 145 patients ayant voyagé en avion, 13 ont présenté un PT confirmé par examen radiologique moins d'un mois après le vol. Le risque était de 0,63% par vol, c'est-à-dire plus faible que dans la LAM (11, 15, 18, et l'étude présente). De manière concordante, la fréquence de PT au cours du BHD (35-38%) est plus faible que dans la LAM (50-80%) (6-9, 19, 37, 42, 43), une différence qui pourrait être expliquée par un nombre moins élevé de kystes pulmonaires, ou des kystes moins enclins à se rompre (18).

Cette étude a plusieurs points forts. Nous avons étudié une cohorte relativement importante de patientes atteintes de LAM issues de divers pays. Nous avons considéré chaque poumon comme une observation indépendante, ce qui a permis de prendre en compte des situations particulières, comme un PT bilatéral. L'analyse a été limitée aux cas parfaitement documentés, en excluant les données partielles ou douteuses, même si un PT était évoqué sous forme de commentaire libre dans les 30 jours suivant un voyage en avion. En optant pour un intervalle de 30 jours après le vol, nous avons pris en compte le fait que la survenue d'un PT et son diagnostic, peuvent être retardés, comme rapporté précédemment (17).

Ce travail a aussi quelques limites. Comme il s'agissait d'une enquête auprès de patientes, nous n'avons pas vérifié la précision du diagnostic. Cependant, comme les patientes étaient membres

d'associations LAM, nous avons admis que ce diagnostic était correct dans tous les cas. Comme les participantes à cette étude n'avaient pas de formation médicale, on pourrait arguer qu'elles ne disposaient pas des connaissances nécessaires pour remplir correctement les questionnaires. Toutefois, les participantes n'étaient pas un simple échantillon de la population générale, mais de jeunes adultes atteintes d'une maladie rare et membres d'associations qui fournissent à leurs membres des sessions régulières d'informations sur la LAM. Ces patientes étaient par conséquent bien informées des mécanismes du PT, de ses symptômes, du diagnostic et du traitement. Nous avons enregistré un maximum de 4 voyages aériens et 4 épisodes de PT, ce qui peut avoir conduit à sous-estimer le nombre d'événements. Toutefois, le nombre de patientes ayant 4 PT du même côté était faible (10 patientes), et nous estimons ne pas avoir manqué un nombre important d'événements. Des biais de mémorisation et des erreurs en remplissant le questionnaire ont pu survenir. Nous avons cependant contrôlé par un second questionnaire la validité des données relatives au PT après un voyage aérien.

Les patientes qui ont répondu à l'enquête ne sont peut-être pas entièrement représentatives de l'ensemble de la population atteinte de LAM. En effet, celles qui ont ressenti des symptômes durant un voyage aérien ou qui craignaient la survenue d'un PT ont pu être davantage motivées que d'autres à répondre au questionnaire. Le nombre d'événements était faible et un plus grand échantillon serait nécessaire pour mesurer précisément le risque de survenue d'un PT après un voyage aérien. Nous admettons aussi que, bien que déjà utilisé dans une précédente étude sur la fréquence des PT dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (18), un délai de 30 jours après le vol est arbitraire. Toutefois, des délais plus courts auraient conduit à une diminution du nombre d'événements, et donc une analyse de moindre puissance statistique, tandis que des délais plus longs auraient caché les PT dus aux vols parmi d'autres PT spontanés. Enfin, d'autres causes de diminution de la pression atmosphérique, tels que des changements météorologiques ou des ascensions en montagne n'ont pas été pris en compte. Malgré ces limitations méthodologiques, nous estimons que notre approche fournit des indications nouvelles et précieuses sur un phénomène encore peu étudié.

Conclusion

L'incidence annuelle de PT dans la population atteinte de LAM est de 8% par année à partir des premiers symptômes, et de 5% par année depuis la date du diagnostic, c'est dire un risque environ 1000 fois plus élevé que dans la population générale féminine. Une pleurodèse après le premier PT diminue partiellement mais significativement le risque de récurrence de PT. La probabilité d'un PT dans les 30 jours après un vol en avion est 3 fois plus grande que durant les périodes sans vol. Ceci suggère que le voyage en avion est en lui-même un facteur de risque de PT dans la LAM. Cette étude illustre également le rôle précieux des associations de patientes dans la recherche sur les maladies rares.

Abréviations : BHD : Syndrome de Birt-Hogg-Dubé, VEMS : volume expiré maximal par seconde, PT : Pneumothorax.

Cet article, accepté le 26 novembre 2018, a été publié en ligne, dans sa version originale, le 13 décembre 2018.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient D. Faure, S. Geiling, V. Reptova, A. Valdevieso, J. Lacronique, T. Nicolosi, T. Urban, et Junior Trad (Institut supérieur d'interprétation et de traduction, Paris), pour leur contribution à la réédition, traduction et diffusion du questionnaire de cette étude, et N. Bacco pour le travail administratif. Les patientes qui ont répondu au questionnaire sont aussi chaleureusement remerciées. Les entités suivantes ont participé au recrutement des patientes : Association France Lymphangioléiomyomatose (FLAM), 4, rue des Vieux Moulins, 56690, Plouhinec, France ; LAM-Selbsthilfe Allemagne, Wartenberger Str. 24, 13053 Berlin, Allemagne ; LAM Action, Centre d'Action Volontaire de Nottingham, 7 Mansfield Road, Nottingham NG1 3FB, Royaume-Uni ; Association italienne de la lymphangioléiomyomatose (A.I.LAM-ONLUS), Via A. F. Santoni 16/18 – 38062 Arco (TN) - Italie ; Association espagnole de la lymphangioléiomyomatose (AELAM), C./ La Fragua 16, SP 28260 - Galapagar, Madrid, Espagne ; pneumologues suisses participants au registre suisse des maladies interstitielles et orphelines pulmonaires. Cette étude est dédiée à M. Goncalves (décédée) et C. Durand (décédée), les deux premières présidentes de FLAM.

L'article original présente les informations suivantes, que l'on trouvera aisément en ligne: Financement de l'étude par ressources internes. Lieu de dépôt des données originales. Contributions respectives des auteurs. Approbation éthique et accord des patientes. Conflits d'intérêts. Note de l'éditeur : Springer Nature dégage sa responsabilité juridique. Détails relatifs aux auteurs.

REFERENCES

1. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1354-66.
2. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7:249-57.
3. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2016;37:389-403.
4. Krymskaya VP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: A Monogenic Model of Malignancy. *Annu Rev Med*. 2017;68:69-83.
5. Daccord C, Nicod LP, Lazor R. Cystic Lung Disease in Genetic Syndromes with Deficient Tumor Suppressor Gene Function. *Respiration*. 2017;94:467-85.
6. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med*. 1990;323:1254-60.
7. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERMOP). Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:321-37.
8. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000;55:1052-7.
9. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:105-11.
10. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERMOP). Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2004;98:536-41.
11. Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, Johnson SR, Sullivan E, McCormack FX. Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax*. 2007;62:176-80.
12. Baumann MH. Pneumothorax and air travel: lessons learned from a bag of chips. *Chest*. 2009;136:655-6.
13. Bunch A, Duchateau FX, Verner L, Truwit J, O'Connor R, Brady W. Commercial air travel after pneumothorax: a review of the literature. *Air Med J*. 2013;32:268-74.
14. Hu X, Cowl CT, Baqir M, Ryu JH. Air travel and pneumothorax. *Chest*. 2014;145:688-94.
15. Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, Fontana JR, Gochuico BR, Avila NA, et al. Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest*. 2009;136:665-70.

16. Thomsen JL, Parner ET. Methods for analysing recurrent events in health care data. Examples from admissions in Ebeltoft Health Promotion Project. *Fam Pract*. 2006;23:407-13.
17. Postmus PE, Johannesma PC, Menko FH, Paul MA. In-flight pneumothorax: diagnosis may be missed because of symptom delay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:704-5.
18. Johannesma PC, van de Beek I, van der Wel JW, Paul MA, Houweling AC, Jonker MA, et al. Risk of spontaneous pneumothorax due to air travel and diving in patients with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Springerplus*. 2016;5:1506.
19. 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.
20. Eurostat: Products Statistics in Focus: Tourism in Europe: Results for 2011 - Issue number 28/2012. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/products-statistics-in-focus/-/KS-SF-12-028>
21. Eurostat. Trips made by EU-28 residents by duration, destination and purpose, 2015. Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Trips_made_by_EU-28_residents_by_duration,_destination_and_purpose,_2015.png
22. R Core Team. R: A language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2016. Available from: <https://www.R-project.org>
23. Gupta D, Hansell A, Nichols T, Duong T, Ayres JG, Strachan D. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax*. 2000;55:666-71.
24. Hallifax RJ, Yousuf A, Jones HE, Corcoran JP, Psallidas I, Rahman NM. Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: a systematic review. *Thorax*. 2016;72:1121-31.
25. Speizer C, Rennie CJ, 3rd, Breton H. Prevalence of in-flight medical emergencies on commercial airlines. *Ann Emerg Med*. 1989;18:26-9.
26. Cummins RO, Schubach JA. Frequency and types of medical emergencies among commercial air travelers. *JAMA*. 1989;261:1295-9.
27. Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, Tobias AZ, McCarthy CE, Harrington ST, et al. Outcomes of medical emergencies on commercial airline flights. *N Engl J Med*. 2013;368:2075-83.
28. Amdur RD. Recurrent spontaneous pneumothorax caused by aerial flight; report of case. *J Aviat Med*. 1956;27:456-9.
29. Flux M, Dille JR. Inflight spontaneous pneumothorax: a case report. *Aerosp Med*. 1969;40:660-2.
30. Neidhart P, Suter PM. Pulmonary bulla and sudden death in a young aeroplane passenger. *Intensive Care Med*. 1985;11:45-7.
31. Bense L. Spontaneous pneumothorax related to falls in atmospheric pressure. *Eur J Respir Dis*. 1984;65:544-6.

32. Scott GC, Berger R, McKean HE. The role of atmospheric pressure variation in the development of spontaneous pneumothoraces. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:659-62.
33. Bulajich B, Subotich D, Mandarich D, Kljajich RV, Gajich M. Influence of atmospheric pressure, outdoor temperature, and weather phases on the onset of spontaneous pneumothorax. *Ann Epidemiol.* 2005;15:185-90.
34. Alifano M, Forti Parri SN, Bonfanti B, Arab WA, Passini A, Boaron M, et al. Atmospheric pressure influences the risk of pneumothorax: beware of the storm! *Chest.* 2007;131:1877-82.
35. Araki K, Okada Y, Kono Y, To M, To Y. Pneumothorax recurrence related to high-speed lift. *Am J Med.* 2014;127:e11-2.
36. Fuchs HS. Incidence of spontaneous pneumothorax in apparently healthy aircrew. *Riv Med Aeronaut Spaz.* 1979;42:428-42.
37. Taveira-DaSilva AM, Julien-Williams P, Jones AM, Moss J. Incidence of pneumothorax in patients With lymphangioleiomyomatosis undergoing pulmonary function and exercise testing. *Chest.* 2016;150:e5-8.
38. Finegan BA, McFarlane HJ. Unusual complication of pulmonary function testing. *Anaesthesia.* 1983;38:178-9.
39. Manco JC, Terra-Filho J, Silva GA. Pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema following the measurement of maximal expiratory pressure in a normal subject. *Chest.* 1990;98:1530-2.
40. Araujo MS, Fernandes FL, Kay FU, Carvalho CR. Pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, and pneumothorax after a pulmonary function testing in a patient with bleomycin-induced interstitial pneumonitis. *J Bras Pneumol.* 2013;39:613-9.
41. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35:14-26.
42. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet.* 2008;45:321-31.
43. Gupta N, Seyama K, McCormack FX. Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dube syndrome. *Fam Cancer.* 2013;12:387-96.