

## Le monoxyde d'azote : quelle place en réanimation ?\*

### Nitric oxide: role in the intensive care medicine?

D. Payen

Reçu le 19 novembre 2011 ; accepté le 21 novembre 2011  
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** Cette revue présente les points importants concernant l'utilisation du monoxyde d'azote (NO) inhalé en réanimation de l'adulte. Le rappel sur les effets physiologiques du NO inhalé rend compte de son utilisation à la fois dans la surcharge cardiaque droite liée à toute forme d'élévation de pression artérielle pulmonaire et dans les anomalies des rapports ventilation/perfusion. Cet effet dilatateur vasculaire pulmonaire sélectif a été utilisé comme traitement de l'hypoxémie sévère au cours de l'atteinte respiratoire aiguë, en particulier pour le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Malheureusement, les quatre essais thérapeutiques contrôlés réalisés dans le SDRA chez l'adulte n'ont pas montré de bénéfice sur la mortalité, limitant alors la place du NO inhalé aux seules formes extrêmes de cette atteinte respiratoire. Le coût élevé du médicament ainsi que sa complexité d'administration en termes de sécurité d'emploi ont stimulé la recherche de solutions alternatives. Parmi celles-ci, l'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase-5, enzyme recyclant la guanosine monophosphate cyclique (cGMP), second messenger du NO, semble engendrer des effets proches de ceux du NO inhalé. Cet article reprend les principales recommandations publiées par la Société européenne de réanimation (ESICM). *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

**Mots clés** Monoxyde d'azote · Syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) · Vasodilatation · Hypertension artérielle pulmonaire

**Abstract** This article reviews the most important issues regarding the use of inhaled nitric oxide (NO) therapy in

adult acute medicine. The physiological rationale on inhaled NO property as selective pulmonary vasodilating drug suggests its use in right ventricular overload caused by pulmonary hypertension. Therefore, this property has been used to improve the ventilation/perfusion mismatch and severe arterial hypoxemia in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Four randomized control trials have been performed but none showed any benefit for the patients final outcome, thereby limiting the use of inhaled NO as a rescue therapy. Its high cost and complexity of administration have led to the search for alternative strategies. Among them, the use of phosphodiesterase type 5, the enzyme recycling the cyclic guanosine monophosphate (cGMP), the second NO messenger, seems to result in similar effects to that of inhaled NO. This review summarizes the main recommendations published by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

**Keywords** Nitric oxide · Acute respiratory distress syndrome (ARDS) · Vasodilatation · Pulmonary arterial hypertension

### Étapes importantes de la découverte de la molécule au médicament

En 1996, Lou Ignarro, Bob Furchgott et Ferid Murad obtenaient le prix Nobel de médecine pour leur contribution dans la découverte du monoxyde d'azote (NO) [1,2]. Cette récompense se justifiait, en dehors de la découverte moléculaire elle-même comme premier gaz à action biologique, par l'ouverture majeure à de nouvelles idées et à de nouveaux médicaments, en particulier dans l'altération de l'érection d'origine vasculaire [3]. En effet, pour la première fois en biologie, un gaz était montré actif et fondamental pour la biologie cellulaire, avec une quasi-ubiquité et une biochimie complexe liée à la présence d'un électron instable, en faisant un radical réactif avec d'autres molécules elles-mêmes

---

D. Payen (✉)  
Service d'anesthésie-réanimation-Smur, hôpital Lariboisière,  
AP-HP, université Paris-VII-Denis-Diderot,  
2, rue Ambroise-Paré, F-75010 Paris, France  
e-mail : dpayen1234@orange.fr

\* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2012 dans la session : *Plein gaz*.

instables. À cet acquis fondamental, venaient s'ajouter les propriétés de ce gaz ubiquitaire, touchant donc quasiment tous les domaines de la médecine : la neurologie, le cardiovasculaire, l'inflammation, la coagulation, la néphrologie, la pneumologie, la gastroentérologie... Le rôle néfaste ou au contraire positif du NO devenait alors un axe de recherche fondamentale qui, en fonction des circonstances, conduisait à bloquer sa synthèse ou bien à en délivrer davantage. La biosynthèse complexe de ce gaz a permis de démembrer les circonstances où l'excès de NO méritait d'être bloqué, et celles où il y avait un déficit requérant l'apport de NO exogène, rendant cette molécule amplificatrice d'effets, sans effets propres nets [4].

L'apport de cette découverte en réanimation a été considérable dans la compréhension de nombreux phénomènes, en particulier hémodynamique pulmonaire, inflammatoire aigu et d'activation de la coagulation, conduisant à une meilleure prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë [5]. Le développement du gaz NO, comme médicament inhalé, a constitué une « saga », dont la conclusion a été positive essentiellement en réanimation néonatale, les données chez l'adulte n'ayant pas permis de conclure à un effet positif sur la mortalité.

## Le NO est un gaz

Le NO est un gaz incolore et inodore et insoluble dans l'eau [6]. Du fait d'un électron non apparié, il peut réagir très vite avec d'autres radicaux, en particulier avec les radicaux oxygénés. Dans les milieux biologiques, le NO réagit avec peu de molécules et peut former des complexes avec des groupements thiols, des nitrites et des métaux transitionnels comme le cobalt, le zinc... [7]

La quantification du NO, comme pour les gaz en général, se fait par la notion de particules de ce gaz par « N » particules total. Ainsi, on compte la concentration du NO dans l'air en partie par billion (ppb), une concentration qui peut monter à des particules par million (ppm) quand le trafic est intense ou quand des fumeurs sont confinés dans une pièce, le NO étant produit à partir de la combustion du tabac. La concentration de NO inhalée par un fumeur peut atteindre jusqu'à 1 000 ppm. Quand il est inhalé avec de faibles niveaux d'oxygène, le NO se transforme en nitrite ( $\text{NO}_2$ ) puis en nitrate ( $\text{NO}_3$ ). Inhalé avec de fortes concentrations d'oxygène, le NO peut former avec les substances réactives de l'oxygène (ROS) d'autres molécules qui peuvent être très toxiques, comme le peroxy-nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ). Ces réactions chimiques rendent compte de la possible toxicité du NO, justifiant un emploi très encadré sur le monitoring de la dose administrée, la surveillance de la non-accumulation de  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$  formés. Le NO peut également se fixer dans les tissus biologiques aux acides aminés comme la tyrosine,

engendrant des nitrosations, des nitrosylations et des nitrations des protéines [8]. Ces modifications posttraductionnelles des protéines peuvent induire à leur tour des modifications de leurs effets, voire entraîner des effets contraires [9]. Cette fixation représente aussi une forme de stockage du NO, qui a été suggéré comme capable d'être libéré pour réguler par exemple la microcirculation [10].

Par voie inhalée, le NO est cependant rapidement fixé à l'hémoglobine par une réaction avec l'ion ferreux et ferrique de l'hème pour former de l'hémoglobine nitrosylée [11]. Le NO forme de la méthémoglobine et des nitrates en réagissant avec l'oxyhémoglobine, forme prédominante dans le poumon. Environ 70 % du NO inhalé est excrété sous forme de nitrate dans les urines pendant 48 heures [12].

## Effets cardiovasculaires physiologiques du NO inhalé

On peut résumer les effets du NO inhalé à une relaxation des vaisseaux pulmonaires entraînant une baisse des résistances pulmonaires, de la pression artérielle pulmonaire quand le débit pulmonaire ne change pas, et donc une réduction de la postcharge du ventricule droit [13–15]. Ces effets sont, par voie inhalée, « sélectifs » sur la circulation pulmonaire, du fait de la captation rapide par l'hémoglobine rendant le NO inactif. Si l'efficacité du NO sur la circulation pulmonaire par rapport à d'autres molécules vasodilatatrices comme la prostacycline ne semble pas supérieure, le caractère sélectif de l'action pulmonaire lui confère un gros avantage que n'ont pas les autres molécules. Il s'en est suivi un nombre considérable de publications utilisant ces effets dans des indications de réduction de postcharge du ventricule droit et de modification des rapports ventilation/perfusion. Le NO inhalé a ainsi été testé dans l'hypertension pulmonaire quel qu'en soit le mécanisme, dans le cadre de la chirurgie cardiaque, de l'embolie pulmonaire, de la transplantation pulmonaire, et bien sûr dans l'insuffisance respiratoire aiguë avec ou sans syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

## Utilisation du NO inhalé en réanimation

Les premières études faites dans l'insuffisance respiratoire aiguë humaine liée à un SDRA remontent aux années 1991–1992. Rapportées pour la première fois au congrès de la Société européenne de réanimation (ESICM) à Barcelone, elles montraient des résultats très similaires entre la Boston Harvard Medical School et l'hôpital Lariboisière à Paris, avec l'utilisation de 18 ppm de NO inhalé. Le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (P/F) augmentait de façon spectaculaire avec une baisse de la pression artérielle pulmonaire, sans signe d'intolérance, en particulier sur la circulation gauche,

confirmant le caractère sélectif du NO inhalé [16]. Le gain en PaO<sub>2</sub> était d'autant plus important que le niveau de départ était bas et que la vasoconstriction hypoxique était la plus intense. Un engouement énorme a suivi ces travaux avec, parmi les milliers de publications, la réalisation de quatre essais randomisés dans le SDRA de l'adulte contre placebo ou contre une molécule vasodilatatrice pulmonaire reconnue comme la prostacycline [17–20]. Aucun d'entre eux n'a pu démontrer le moindre bénéfice sur la mortalité des patients, malgré un effet transitoire sur le rapport P/F. Ces résultats ont conduit à ne pas recommander l'utilisation du NO inhalé comme agent thérapeutique dans le SDRA chez l'adulte. Ce résultat venait corroborer le fait que les patients pouvaient décéder avec un SDRA mais pas à cause du SDRA.

La défaillance droite, en particulier postopératoire de chirurgie cardiaque, a été et reste une cible du NO inhalé importante, dès lors qu'il y a une élévation des résistances pulmonaires. Aucun essai randomisé n'est venu confirmer les données provenant des nombreuses études isolées. Dans le cas de l'embolie pulmonaire grave, le NO inhalé peut améliorer considérablement l'hémodynamique de ces patients, confirmant en cela la présence en sus de l'obstruction, d'une élévation des résistances par constriction contributive par ailleurs à l'insuffisance ventriculaire droite. Ce même bénéfice a été observé dans les hypertensions pulmonaires primitives ou secondaires de causes diverses [21]. L'effet au cours des bronchopneumopathies obstructives est plus complexe [22]. En effet, si le gain sur l'oxygénation est modeste, ce sont les patients ayant un retentissement droit qui peuvent bénéficier du NO inhalé pour son effet sur les résistances pulmonaires et la dysfonction droite. Le risque de rebond à l'arrêt du NO inhalé conduit cependant à une certaine prudence.

La transplantation pulmonaire est associée à un syndrome d'ischémie-reperfusion avec un stress oxydatif intense, entraînant une forte morbidité et mortalité. Des études sur de petites séries sur le NO inhalé ont suggéré des propriétés préventives ou limitantes de ce syndrome. Un essai randomisé contrôlé contre placebo portant sur 84 transplantés, avec du NO démarré dix minutes après la reperfusion et poursuivi pendant six heures, n'a pas démontré de bénéfices en termes d'oxygénation, de délai à l'extubation et de mortalité à 30 jours [23].

## Recommandations d'experts sous l'égide de l'ESICM

En 2005, ont été publiées les recommandations du groupe d'experts mandatés par l'ESICM sur l'utilisation du NO inhalé chez l'adulte [24]. Elles se résument comme suit :

Sur la pharmacologie, le monitoring et la toxicité :

- il n'y pas de toxicité directe aux doses cliniques ;
- la méthémoglobine doit cependant être mesurée toutes les quatre heures à l'initiation du traitement et tous les jours après ;
- le NO inhalé se transforme en NO<sub>2</sub>, une substance potentiellement toxique ;
- lors d'une administration prolongée, tous les efforts doivent être faits pour réduire la dose au maximum ;
- le NO doit être délivré par un système approuvé, capable de délivrer des doses constantes et de générer le moins possible de NO<sub>2</sub> ;
- un monitoring continu est recommandé avec alarmes pour le NO et le NO<sub>2</sub> ;
- un système de secours doit être prévu pour les dysfonctionnements, afin d'éviter les rebonds ;
- le NO inhalé induit de façon concentration-dépendante et immédiate une vasodilatation sélective ;
- le rationnel pour utiliser le NO inhalé avec d'autres thérapeutiques est la possibilité d'obtenir un effet additif pour baisser le tonus vasculaire pulmonaire, conduisant dès lors à améliorer les rapports ventilation/perfusion et l'hypoxémie ;
- de nombreux articles rapportent la synergie d'effet de médicaments avec le NO inhalé ;
- seule l'association de NO inhalé et de prostacycline nébulisée a montré, sur un nombre limité de patients, un effet positif sur l'hypertension pulmonaire et les échanges gazeux. Le bénéfice de cette association reste néanmoins à confirmer ;
- les publications sur l'association de NO à d'autres thérapeutiques concernent des populations de faible effectif ou ont des méthodologies inadéquates ;
- les études dose-réponse du NO inhalé seul ou en association sont incomplètement définies ;
- les mécanismes moléculaires d'interaction entre le NO et ces médicaments ne sont que très partiellement compris et expliqués ;
- l'interprétation des données cliniques individuelles et des articles doit de ce fait être précautionneuse, et ces associations ne peuvent être recommandées.

Les indications du NO ont donc été limitées chez l'adulte, en particulier dans l'insuffisance respiratoire aiguë, en dehors de traitements de « sauvetage ».

## Alternatives au NO inhalé et médicaments associés

### Autres vasodilatateurs inhalés

Chez l'adulte, l'alternative la plus fréquemment étudiée a été l'époprosténol, également un dérivé produit par

l'endothélium. Donné par inhalation, ce médicament a des effets hémodynamiques et d'oxygénation proche du NO inhalé dans le SDRA [25], le sepsis [26], ou l'insuffisance cardiaque, avec une durée d'action plus longue. L'association de NO inhalé avec la prostacycline est synergique, après transplantation pulmonaire [27]. La prostacycline a aussi été utilisée seule, également avec des effets similaires au NO inhalé.

### Thérapeutiques additionnelles au NO inhalé

Le second messager du NO et de la prostacycline est le 3'-5'-monophosphate et l'adénylate monophosphate cyclique (AMPC), molécules inactivées par les phosphodiesterase-5 et -3. L'administration orale du sildénafil, inhibiteur de la phosphodiesterase-5, est un vasodilatateur pulmonaire relativement sélectif, du fait de son expression forte dans le poumon [28]. Le zaprinast, autre inhibiteur de la phosphodiesterase-5, provoque de surcroît une inhibition de la vasoconstriction hypoxique [29]. Il est donc plutôt indiqué dans l'hypertension pulmonaire que dans l'hypoxémie sévère.

L'almitrine est un activateur de la vasoconstriction hypoxique, du fait d'une action dépendante du potentiel redox des muscles lisses vasculaires pulmonaires. L'addition au NO inhalé induit une potentialisation souvent spectaculaire avec une augmentation de l'oxygénation [30–32]. Sa toxicité, quand il est administré sur plusieurs jours, a limité ses indications [33].

L'association du NO inhalé aux autres mesures capables d'améliorer l'oxygénation, comme le décubitus ventral, la PEP, et toute manœuvre permettant le recrutement pulmonaire, améliore les effets sur l'oxygénation [34].

### Conclusion

Le NO est bien un vasodilatateur pulmonaire sélectif qui améliore les rapports ventilation/perfusion dans l'insuffisance respiratoire aiguë et réduit la postcharge du ventricule droit. L'échec à montrer un bénéfice de son administration sous forme inhalée sur la mortalité dans le SDRA de l'adulte, son coût et ses impératifs de sécurité d'administration ont motivé la restriction de ses indications aux cas extrêmes et la recherche de médicaments alternatifs. Il faut cependant rappeler que les patients souffrant de SDRA ou d'atteinte pulmonaire aiguë meurent avec ce syndrome mais pas à cause du syndrome. Le décès est, en effet, plus souvent lié à la défaillance multiviscérale qu'à l'hypoxémie. Ainsi, le NO inhalé n'est pas recommandé dans l'insuffisance respiratoire aiguë. Pour l'hypertension pulmonaire aiguë, avec ou sans défaillance droite, le NO inhalé reste utilisé chez l'adulte, dans la mesure où aucun essai randomisé contrôlé n'a été réalisé.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

### Références

1. Furchgott R, Zawadzki J (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373–6
2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84:9265–9
3. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al (1992) Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 326:90–4
4. Pastor CM, Payen DM (1994) Effect of modifying nitric oxide pathway on liver circulation in a rabbit endotoxin shock model. *Shock* 2:196–202
5. Griffiths MJ, Evans TW (2005) Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 353:2683–95
6. Drapier J, Payen D, Verrechia C (1996) Monoxyde d'azote, un gaz à facettes. *Biofutur* 153:25–30
7. Stamler J, Singel D, Loscalzo J (1992) Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 258:1898–902
8. Blanchard B, Dendane M, Gallard JF, et al (1997) Oxidation, nitrosation, and nitration of serotonin by nitric oxide-derived nitrogen oxides: biological implications in the rat vascular system. *Nitric Oxide* 1:442–452
9. Ducrocq C, Dendane M, Laprevote O, et al (1998) Chemical modifications of the vasoconstrictor peptide angiotensin II by nitrogen oxides (NO, HNO<sub>2</sub>, HOONO): evaluation by mass spectrometry. *Eur J Biochem* 253:146–53
10. Crimi E, Ignarro LJ, Napoli C (2007) Microcirculation and oxidative stress. *Free Radic Res* 41:1364–75
11. Pryor WA, Squadrito GL (1995) The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 268:L699–L722
12. Wang X, Tanus-Santos JE, Reiter CD, et al (2004) Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:11477–82
13. Frostell C, Blomqvist H, Hedenstierna G, et al (1993) Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 78:427–35
14. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al (1991) Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction [published erratum appears in *Circulation* 1991;84(5):2212]. *Circulation* 83:2038–47
15. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al (1991) Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 338:1173–4
16. Rossaint R, Falke K, Lopez F, et al (1993) Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328:399–405
17. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al (1998) Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group* [see comments]. *Crit Care Med* 26:15–23
18. Lundin S, Mang H, Smithies M, et al (1999) Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *Intensive Care Med* 25:911–9

19. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al (2004) Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1603–9
20. Payen D, Vallet B, Group ENOA (1999) Results of the French prospective multicentric randomized double blind placebo controlled trial on inhaled NO in ARDS. *Intensive Care Med* 25:S166 (Abst)
21. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al (2002) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347:322–9
22. Barbera JA, Roger N, Roca J, et al (1996) Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 347:436–40
23. Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, et al (2003) A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1483–9
24. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, et al (2005) Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med* 31:1029–41
25. Zwissler B, Kemming G, Habler O, et al (1996) Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1671–7
26. Eichelbronner O, Reinelt H, Wiedeck H, et al (1996) Aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock: different effects on splanchnic oxygenation? *Intensive Care Med* 22:880–7
27. Rocca GD, Coccia C, Pompei L, et al (2001) Hemodynamic and oxygenation changes of combined therapy with inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:224–7
28. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, et al (2002) Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124:628–9
29. Adrie C, Holzmann A, Hirani WM, et al (2000) Effects of intravenous zaprinast and inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics and gas exchange in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 93:422–30
30. Payen DM, Gatecel C, Plaisance P (1993) Almitrine effect on nitric oxide inhalation in adult respiratory distress syndrome [letter]. *Lancet* 341:1664
31. Payen D, Muret J, Beloucif S, et al (1998) Inhaled nitric oxide, almitrine infusion, or their coadministration as a treatment of severe hypoxemic focal lung lesions. *Anesthesiology* 89:1157–65
32. Gallart L, Lu Q, Puybasset L, et al (1998) Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The NO Almitrine Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1770–7
33. B'chir A, Mebazaa A, Losser MR, et al (1998) Intravenous almitrine bismesylate reversibly induces lactic acidosis and hepatic dysfunction in patients with acute lung injury. *Anesthesiology* 89:823–30
34. Guinard N, Beloucif S, Gatecel C, et al (1997) Interest of a therapeutic optimization strategy in severe ARDS. *Chest* 111:1000–7