

Effets cardiovasculaires de l'hydrogène sulfuré*

Cardiovascular effects of hydrogen sulfide: a review

J. Boisramé-Helms · P. Asfar · P. Radermacher · F. Meziani

Reçu le 19 septembre 2011 ; accepté le 1^{er} novembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'hydrogène sulfuré (H₂S) est un gaz incolore, toxique pour l'environnement et malodorant. Il est cependant synthétisé en faible quantité dans l'organisme des mammifères et constitue un gazotransmetteur endogène, jouant un rôle important en physiopathologie. On lui attribue des propriétés vasodilatatrices : il participerait au contrôle de la pression artérielle, aux lésions d'ischémie–reperfusion cardiaques et jouerait un rôle dans l'inflammation. Au cours des dernières années, l'H₂S, les donneurs et inhibiteurs de l'H₂S ont ainsi suscité un intérêt grandissant, notamment en réanimation, et ont été étudiés sur différents modèles animaux. Les effets de l'H₂S restent pourtant en partie débattus, puisqu'il peut tantôt revêtir les caractéristiques d'une molécule au potentiel thérapeutique intéressant, tantôt se distinguer par ses effets délétères. Ce travail constitue une mise au point sur les différentes propriétés de l'H₂S pour tenter d'identifier un éventuel intérêt de ce gaz en réanimation.

Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).

Mots clés Hydrogène sulfuré · Hémodynamique · Antioxydant · Ischémie–reperfusion · Réanimation

J. Boisramé-Helms · F. Meziani
Réanimation médicale NHC,
hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

UMR 7213 CNRS, faculté de pharmacie,
université de Strasbourg, Illkirch, France

P. Asfar
Département de réanimation médicale,
laboratoire HIFIH, UPRES EA 3859,
PRES l'UNAM, IFR 132, CHU d'Angers, université d'Angers,
Angers, France

P. Radermacher (✉)
Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und
Verfahrensentwicklung, Klinik für Anästhesiologie,
Universitätsklinikum, Parkstrasse 11, Ulm, D-89073, Germany
e-mail : peter.radermacher@uni-ulm.de

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

Abstract Hydrogen sulfide (H₂S) is a gaseous mediator, which has an important role in pathophysiology. It is a vasodilator gas, taking part in particular in the regulation of blood pressure, in the cardiac response to ischemia/reperfusion injury, and in inflammation. In recent decades, H₂S and its donors/inhibitors have therefore been studied with growing interest in intensive care units and tested in various animal models; the roles of H₂S are still a matter of debate, as it can be considered either a molecule with potential beneficial effect or deleterious. This review summarizes the different properties of H₂S in order to point its potential value in intensive care. **To cite this journal: Réanimation 21 (2012).**

Keywords Hydrogen sulfide · Hemodynamic · Antioxidant · Ischemia–reperfusion · Intensive care

Introduction

L'hydrogène sulfuré (H₂S) est un gaz incolore, inflammable et soluble dans l'eau, synthétisé et caractérisé pour la première fois en 1777 par un chimiste suédois, Carl Wilhelm Scheele. Il s'agit d'un gaz toxique pour l'environnement et avec une odeur d'œuf pourri caractéristique. Cependant, l'H₂S est présent en faible quantité dans l'organisme des mammifères. Il traverse facilement les membranes et est décrit comme le troisième gazotransmetteur endogène [1], à côté du monoxyde d'azote (NO) et du monoxyde de carbone, et intervient dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques et pathologiques : neuromodulation, hypertension, inflammation, œdème, choc hémorragique, perception douloureuse, intégrité de la muqueuse gastrique et tonus vasculaire [2]. Les inhibiteurs de la production d'H₂S, les « donneurs » d'H₂S (le sulfure de disodium, Na₂S, et l'hydrogénosulfure de sodium, NaHS, sont des sels de sulfure, qui plongés dans l'eau se dissocient en H₂S [3,4]) et l'H₂S inhalé lui-même ont depuis plusieurs années suscité un grand intérêt pour la réanimation, notamment sur le plan expérimental, et ont été étudiés dans de nombreux modèles

(choc hémorragique, ischémie–reperfusion, endotoxémie et sepsis d'origine bactérienne).

Chez les mammifères dans les conditions physiologiques, l' H_2S est présent à des concentrations micromolaires au niveau plasmatique et l'anion HS^- est le sulfure prédominant ; à noter que l' H_2S et le SH^- peuvent tous les deux être responsables des effets biologiques de l' H_2S [3,4]. La forme S^{2-} est quant à elle négligeable [2]. L' H_2S est synthétisé à partir de L-cystéine, un acide aminé soufré issu de l'alimentation, grâce à deux enzymes, la cystathionine β -synthase (CBS) et la cystathionine γ -lyase (CSE) ; la CBS prédomine au niveau cérébral et a une activité 30 fois plus importante que la CSE, exprimée principalement dans les tissus périphériques [5]. La CBS condense une homocystéine avec une sérine pour générer du thiol éther cystathionine, que la CSE hydrolyse en cystéine, avec comme produits dérivés de l' α -kétobutyrate et de l'ammoniaque. La CBS catalyse ensuite le remplacement de la cystéine (Cy-SH) par un radical thiol (R-SH) pour générer de l' H_2S et le thiol éther correspondant (R-S-Cy), et la CSE catalyse l'élimination de la cystine (Cy-S-S-Cy) via une réaction avec différents thiols pour générer de l' H_2S et le disulfure correspondant (R-S-S-Cy) [5]. Une synthèse non enzymatique est également possible, mais celle-ci reste relativement peu importante [5].

L' H_2S est rapidement oxydé, principalement dans les mitochondries, en thiosulfate ; une thiosulfate cyanide sulfure-transférase catalyse la conversion du thiosulfate en sulfite et/ou sulfate. L' H_2S peut également être méthylé par la thiol-S-méthyltransférase dans le cytosol, en méthanthiol et diméthyl sulfure ou être lié par l'hémoglobine et former la sulfhémoglobine [2].

Effets toxiques de l' H_2S

Chez l'homme, les effets toxiques de l' H_2S apparaissent pour des concentrations inférieures à 100 ppm (irritation oculaire, gorge sèche, vertiges, nausées, dyspnée, douleur thoracique). L'exposition à des concentrations supérieures à 1 000 ppm peut être responsable de troubles de la conscience, dépression respiratoire, voire décès par paralysie des muscles respiratoires et œdème pulmonaire lésionnel. Le mécanisme de toxicité principal de l' H_2S implique l'inhibition réversible de la cytochrome-c-oxydase au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale [6–8]. Les concentrations plasmatique et urinaire de thiosulfate peuvent être mesurées en cas de suspicion d'empoisonnement au sulfure d'hydrogène [9].

Rôle de l' H_2S dans l'hypométabolisme induit

Au cours des états de choc, la consommation en oxygène est plus importante qu'à l'état basal ; plutôt que d'augmen-

ter l'apport en oxygène pour répondre à cette demande accrue, la diminution de la consommation énergétique, en induisant un état d'hypométabolisme, permettrait de réduire le déséquilibre entre l'apport et la consommation d'oxygène et donc de limiter la défaillance d'organes au cours de pathologies aiguës, comme le sepsis. Ainsi, l'hypothermie induite, en diminuant le métabolisme, permet d'améliorer le pronostic neurologique après un arrêt cardiorespiratoire ou de préserver les tissus des lésions hypoxiques au cours des chirurgies cardiaque ou de transplantation [10,11].

L' H_2S peut induire un état réversible d'hypothermie et d'hypométabolisme (*suspended animation*), notamment chez les rongeurs. L'effet de l' H_2S comme inducteur d'hibernation a initialement été mis en évidence chez les espèces inférieures, notamment chez les nématodes [12,13]. L' H_2S inhibe la respiration mitochondriale, en entrant en compétition avec l'oxygène au niveau de la cytochrome-c-oxydase, réduisant la consommation cellulaire d'oxygène. Blackstone et al. [14] ont montré que des souris exposées à des concentrations non toxiques d' H_2S inhalé diminuent rapidement leur température corporelle et leur métabolisme basal ; cet effet est réversible à l'arrêt de l'administration d' H_2S , et les souris ne présentent pas de troubles fonctionnels ou comportementaux à court et moyen termes. Une étude de la même équipe [15] chez des souris, montre qu'une courte exposition (20 minutes) à de l' H_2S par voie inhalée, suivie d'une période d'hypoxie, réduit la demande en oxygène et permet aux souris de survivre à des fractions inspirées en oxygène extrêmement basses pendant plus de six heures et demie contre une vingtaine de minutes pour les souris témoins. L' H_2S pourrait donc permettre de prévenir les lésions tissulaires liées à l'hypoxie. Une partie de ses effets protecteurs pourrait être liée à l'hypothermie induite, celle-ci conférant en effet une résistance à l'hypoxie chez les souris [16]. Dans un modèle porcin d'occlusion aortique, Simon et al. ont montré qu'un prétraitement par H_2S diminue les lésions d'ischémie–reperfusion et la dysfonction rénale par une diminution de l'inflammation et du stress oxydant [17]. L' H_2S pourrait ainsi être utilisé comme agent protecteur au cours de pathologies responsables d'ischémie locale ou systémique.

Enfin, alors que certaines études rapportent que l'hypothermie spontanée et le contrôle de la fièvre peuvent aggraver le pronostic du sepsis [18], d'autres décrivent une diminution de l'inflammation [19] et une survie augmentée après une hypothermie induite dans le sepsis [20]. Chez des souris anesthésiées subissant une opération chirurgicale, l'inhalation d' H_2S ou l'hypothermie seule diminuent de façon comparable la libération de cytokines pro-inflammatoires dans le tissu pulmonaire. La combinaison de l'inhalation d' H_2S et de l'hypothermie diminue significativement l'expression d'interleukine-6 [21].

Cependant, l'effet bénéfique de l' H_2S en tant qu'inducteur d'hypothermie et d'hypométabolisme est actuellement remis en question. Haouzi [22] a ainsi relevé l'incohérence à comparer un modèle murin, dans lequel il a été décrit un effet bénéfique de l' H_2S [14], et les plus gros mammifères, dont l'homme : en réponse à l'hypoxie, les petits mammifères sont en effet capables d'abaisser leur métabolisme basal, sans aucune intervention pharmacologique. Par ailleurs, les souris ont un métabolisme 15 à 20 fois supérieur au métabolisme basal de l'homme, en raison notamment d'une importante production d'énergie par la thermogénèse non induite par les frissons (*nonshivering thermogenesis*) liée à l'activité des protéines découplantes. Ce mécanisme est nécessaire au maintien de l'homéothermie chez le petit mammifère, mais n'existe pas chez les plus gros animaux ou chez l'homme adulte. Par conséquent, l' H_2S ne pourrait avoir d'effet métabolique direct chez le gros mammifère [22–24].

Effets cardiovasculaires de l' H_2S

H_2S , un facteur vasorelaxant ?

Le NO est connu pour des propriétés de facteur relaxant dérivé de l'endothélium (*endothelial derived relaxing factor* [EDRF]), responsable de la vasorelaxation des vaisseaux sanguins induite par l'acétylcholine [25], décrite par Furchgott et Zawadzki en 1980 [25]. De la même façon, l' H_2S est un facteur vasorelaxant endogène, via l'activation des canaux potassiques ATP-dépendants et l'hyperpolarisation de la membrane des cellules musculaires lisses [26]. L'ouverture des canaux potassiques est secondaire à la sulphydratation d'une des neuf cystéines qu'il comporte (cystéine 43). Les canaux potassiques sont physiologiquement activés par la liaison de la phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate (PIP2) ; cette liaison est inhibée dans les cellules déficientes en CSE ou contenant une enzyme catalytique inactivatrice, tandis que les donneurs d' H_2S la stimulent [5].

L'injection intraveineuse d' H_2S provoque une diminution de la pression artérielle chez le rat, sans modification significative de la fréquence cardiaque ; l' H_2S agirait donc spécifiquement au niveau du muscle lisse vasculaire [26]. Physiologiquement, l' H_2S endogène n'aurait pas un rôle vasodilatateur direct, mais jouerait un rôle dans la régulation de la production vasculaire et l'activité du NO [27,28]. Ainsi, la combinaison de NaHS avec un donneur de NO inhibe l'effet vasorelaxant de l'acétylcholine et de l'histamine sur des anneaux d'aorte de rats. L'injection intraveineuse de NaHS chez des rats anesthésiés est responsable d'une augmentation significative de la pression artérielle moyenne ; cette réponse pressive est réduite en présence d'un inhibiteur de la NO synthétase (L-NAME). L' H_2S et le NO pourraient former un produit ayant peu ou pas d'activité

vasculaire in vitro ou in vivo ; Whiteman et al. ont proposé qu'il s'agissait d'un nitrothiol [29].

L' H_2S endogène pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie du choc. Ainsi, des niveaux excessifs d' H_2S semblent contribuer à l'hypotension artérielle caractéristique du sepsis ; Hui et al. ont montré que la production d' H_2S est significativement augmentée dans les artères de rats en choc septique et endotoxinémiques ; les taux d' H_2S et de NO endogènes sont, par ailleurs, inversement corrélés à la pression artérielle, la fonction cardiaque et le degré d'hypoglycémie [30]. De même, dans un modèle de choc hémorragique chez le rat, des niveaux élevés d' H_2S sont observés de façon prolongée ; des inhibiteurs de la CSE permettent une restauration partielle de la pression artérielle des rats en choc, de manière temps-dépendante : un prétraitement par inhibiteur de la CSE augmente la pression artérielle après 60 minutes, suggérant que l' H_2S n'est pas impliqué dans la réponse immédiate au choc hémorragique, mais intervient dans la régulation plus tardive. L'AERN messager de la CSE était significativement augmenté au niveau hépatique après 60 minutes [31]. L' H_2S est donc impliqué dans la régulation de la contractilité du muscle lisse vasculaire et aurait des propriétés vasodilatatrices, indépendantes de l'endothélium [27]. Ainsi, si l' H_2S est le plus souvent considéré comme un vasodilatateur endogène, certaines études lui attribuent cependant un rôle vasoconstricteur. L'effet vasodilatateur de l' H_2S est observé pour des concentrations de 200 mM, alors que les concentrations sanguines ou plasmatiques physiologiques pourraient être de l'ordre de 10 à 300 μM , voire indétectable [32] ; à faibles concentrations (10 à 100 μM), Ali et al. ont montré que l' H_2S exerce un effet vasoconstricteur sur des aortes de rats. Dombkowski et al. rapportent qu'il peut être responsable d'une vasodilatation ou d'une vasoconstriction, selon les espèces et les organes considérés [33]. De plus, l'effet vasoactif de l' H_2S pourrait dépendre de la concentration en oxygène [3]. En effet, dans des aortes de rats, Koenitzer et al. ont montré que l' H_2S entraîne une rapide contraction artérielle en présence d'une concentration en oxygène élevée et une rapide relaxation à des concentrations en oxygène plus faibles. À des concentrations d' H_2S et d'oxygène physiologiques, l' H_2S aurait un effet vasorelaxant [34].

En pathologie également, les données de la littérature sont contradictoires : dans un modèle de choc hémorragique, Mok et al. rapportent que des rats traités par des bloqueurs de la synthèse d' H_2S augmentent la pression artérielle moyenne, tandis que Morrison et al. rapportent les effets bénéfiques de l' H_2S en termes de survie chez des rats soumis à un choc hémorragique non ressuscité [35], et Ganster et al. ont montré des effets hémodynamiques bénéfiques lors d'un syndrome d'ischémie–reperfusion chez des rats retransfusés après un choc hémorragique [36]. Enfin, Derwall et al. ont montré que l'administration de 300 ppm d' H_2S , via une

membrane d'oxygénation pulmonaire extracorporelle à des brebis anesthésiées, est responsable d'une vasoconstriction pulmonaire dose-dépendante avec hypertension artérielle pulmonaire, d'une hypoxémie et d'une vasodilatation systémique majeure [23].

Effets inotropes et chronotropes négatifs de l'H₂S

Au niveau cardiaque, le NaHS, un « donneur » d'H₂S, exerce un effet inotrope négatif concentration-dépendant dans les cœurs isolés perfusés de rats et dans des modèles de rats *in vivo* [37] ; cet effet passerait par l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants avec une hyperpolarisation de la membrane cellulaire ou le blocage des canaux calciques de type L, une diminution de l'entrée de calcium et de la contractilité [38].

Le NaHS a également des propriétés chronotropes négatives concentration-dépendantes, sur des cœurs isolés de rats ; cet effet est lié à une augmentation de l'influx potassique via les canaux potassiques ATP-dépendants au niveau des cellules pacemaker du cœur [39,40].

H₂S, un protecteur myocardique

L'H₂S exerce une protection myocardique dans des myocytes en culture, des cœurs perfusés isolés et dans différents modèles animaux de ligature coronaire et reperfusion [41]. Ces effets pourraient en partie s'expliquer par la capacité de l'H₂S à activer les canaux potassiques ATP-dépendants myocardiques, l'inhibition de ces canaux, dans les cellules et chez l'animal, se traduisant par une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'H₂S [42,43]. Les voies ERK et de la PI3-kinase/Akt pourraient également être impliquées dans les mécanismes de cardioprotection [41].

L'H₂S exogène réduit la mortalité et améliore la fonction cardiaque sur des cœurs de rats soumis à une nécrose pharmacologiquement induite [44]. Johansen et al. ont montré que l'H₂S exogène limite la taille de l'infarctus après ischémie-reperfusion de cœurs de rats, de façon concentration-dépendante, via l'activation des canaux potassiques ATP-dépendants [45]. Il permettrait également de diminuer l'incidence et la sévérité des troubles du rythme secondaires à l'ischémie-reperfusion, sur des cœurs de rats isolés [46].

L'H₂S exogène est donc cardioprotecteur, mais le rôle de l'H₂S endogène dans l'ischémie-reperfusion myocardique n'est pas clairement établi [27]. L'ouverture de pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) est un élément clé de la physiopathologie des lésions cellulaires liées à la reperfusion ; si celui-ci est maintenu fermé au moment de la reperfusion, les lésions cellulaires sont considérablement réduites. Les effets bénéfiques du pré- et du postconditionnement impliquent la régulation de l'ouverture de ce pore via une cascade de signalisation de « sauvetage », composée de

kinases protectrices (*reperfusion injury salvage kinases* [RISKS]) : PI3-kinase/Akt et ERK, protéine-kinase C (PKC). Les effets cardioprotecteurs de l'H₂S pourraient initier la voie des RISKS [47]. Par ailleurs, sur un modèle d'ischémie-reperfusion sur des cœurs de rats isolés et perfusés avec une association de NaHS, Yong et al. ont montré que l'H₂S pouvait être impliqué dans l'augmentation de la production de NO, pivot de la cascade de « sauvetage » et donc de la cardioprotection, en stimulant l'activité de la eNOS [48].

Par ailleurs, chez des souris surexprimant la CSE myocardique et dont la production endogène d'H₂S était de ce fait multipliée par deux par rapport aux souris témoins, Elrod et al. ont pu observer une diminution de 47 % de la taille de l'infarctus après 45 minutes d'occlusion de la coronaire gauche et 72 heures de reperfusion [49]. L'augmentation de la production endogène d'H₂S serait donc bénéfique en termes de protection myocardique, tandis que l'inhibition de la CSE serait au contraire délétère [42]. En résumé, l'administration d'H₂S exogène ou l'augmentation de la synthèse endogène d'H₂S permettrait de limiter les lésions d'ischémie-reperfusion myocardique. L'administration d'H₂S exogène, principalement via le NaHS, est cardioprotectrice, mais cet effet est concentration-dépendant. Le NaHS est instable et ne constitue donc pas un donneur d'H₂S fiable. D'autres thiols, qui libèrent de l'H₂S plus lentement, ou de la L-cystéine (substrat de la CSE) le seraient davantage [27]. Le rôle de l'H₂S endogène dans le pré- et le postconditionnement ischémique nécessite encore des investigations [27].

Effets antioxydants de l'H₂S

L'H₂S peut également avoir un effet bénéfique dans l'ischémie-reperfusion en réagissant et neutralisant les espèces réactives de l'oxygène. Dans un modèle murin de choc hémorragique ressuscité, un bolus intraveineux de NaHS immédiatement avant la retransfusion du sang perdu améliore l'hémodynamique précoce et limite les conséquences de l'ischémie-reperfusion en réduisant le stress oxydatif, en diminuant notamment l'expression de la iNOS et la production de NO et de radicaux libres [36]. Enfin, expérimentalement à concentration physiologique, l'H₂S constitue un agent *scavenger* du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) [50], mais aussi du peroxyde d'azote (ONOO⁻), inhibant leur toxicité [51,52]. L'H₂S est capable de générer, au niveau de certaines cellules qui contiennent des peroxydases, des radicaux thiyls HS[•] et S[•]. Ses effets au niveau neuronal seraient associés à une production de glutathion réduit intracellulaire, un puissant antioxydant [53,54] et par conséquent à une limitation des processus d'apoptose impliquant le stress oxydatif radicalaire [55,56].

Rôle de l'H₂S dans l'inflammation

L'H₂S exercerait à la fois des effets pro-inflammatoires et anti-inflammatoires [36,49,57–62]. Certaines études mettent ainsi en évidence le rôle anti-inflammatoire de l'H₂S. Un des événements les plus précoces dans l'inflammation est l'adhérence des leucocytes à l'endothélium vasculaire, puis leur migration dans les tissus sous-jacents. Des inhibiteurs de la CSE augmentent significativement l'adhérence des leucocytes à l'endothélium, de même que l'infiltration leucocytaire [61], tandis que les « donneurs » d'H₂S diminueraient l'inflammation médiée par les leucocytes. De plus, dans un modèle de lésions pulmonaires aiguës chez la souris, le traitement par H₂S diminue la concentration tissulaire d'IL-1 β et augmente celle d'IL-10, diminue l'oxydation des protéines dans le poumon et augmente la survie des souris [59]. De même, chez des rongeurs ayant subi des lésions pulmonaires induites par la ventilation (*ventilator-induced lung injury* [VILI]), le NaHS diminue l'influx des neutrophiles au niveau pulmonaire et la production de cytokines pro-inflammatoires ; ces effets pourraient au moins être partiellement indépendants de l'hypothermie induite par le NaHS [62,63]. Par ailleurs, l'H₂S aurait d'autres propriétés intéressantes dans le choc septique ; ainsi, dans un modèle de choc septique par péritonite bactérienne chez la souris, Spiller et al. ont montré que l'H₂S restaure la capacité de migration des neutrophiles vers le site infectieux et augmente la survie dans le sepsis sévère par un mécanisme dépendant des canaux potassiques ATP-dépendants [64].

D'autres équipes montrent en revanche un effet pro-inflammatoire de l'H₂S. Ainsi, des études utilisant un inhibiteur de l'H₂S endogène, comme le PAG (DL-propargylglycine), mettent en évidence que celui-ci atténue les lésions d'organe, inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires, diminue l'activité des myéloperoxydases dans le poumon et le foie, inhibe l'activation des leucocytes dans les modèles d'endotoxémie induite par le LPS [60,65] ou de choc septique par péritonite bactérienne [66–71]. De même, le NaHS aggrave significativement l'inflammation systémique [60,66–71]. L'H₂S induirait également la formation de cytokines pro-inflammatoires via l'activation du NF- κ B, sur des monocytes humains en culture [72]. Enfin, Whiteman et al. suggèrent que les effets de l'H₂S sur l'inflammation pourraient aussi dépendre du choix du donneur d'H₂S et de la vitesse de formation de l'H₂S ; ainsi, une libération prolongée de faibles quantités d'H₂S serait plus efficace en termes de réduction de l'inflammation, qu'une libération massive et courte [73]. Les disparités entre les résultats observés sont probablement attribuables à des différences méthodologiques (modèles animaux différents, voies, modes et doses d'administration de l'H₂S

différents) et ne permettent pas de conclure sur ces rôles pro- et/ou anti-inflammatoires de l'H₂S [74].

Rôle de l'H₂S dans l'apoptose

Enfin, plusieurs études rapportent les effets proapoptotiques de l'H₂S, en particulier sur des cellules musculaires lisses humaines. Le S-diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien libérant de l'H₂S, inhibe ainsi la prolifération des cellules musculaires lisses de l'aorte in-vitro, diminue la survie des cellules et augmente l'apoptose [75]. L'H₂S exogène induit l'apoptose de façon dose-dépendante via l'activation de la voie des *mitogen activated protein kinase, extracellular signal-regulated kinases* (MAPK-ERK) [76], ce qui pourrait être surprenant, puisque l'activation d'ERK est généralement associée à un signal prolifératif, antiapoptotique. L'H₂S endogène a également des effets proapoptotiques au niveau des cellules musculaires lisses surexprimant la CSE [77]. Cet effet proapoptotique de l'H₂S trouve toute son importance dans la prévention de la prolifération cellulaire dans l'athérosclérose, les occlusions vasculaires de greffon ou les resténoses après angioplastie par hyperplasie néo-intimale [78]. Les mécanismes par lesquels l'H₂S affecte la croissance et la fonction cellulaire restent mal connus. Baskar et al. ont mis en évidence que le traitement de fibroblastes pulmonaires humains avec le donneur d'H₂S, NaHS, provoque des lésions de l'ADN dose-dépendantes et un arrêt du cycle cellulaire (phase G1) initié par la stabilisation de la protéine p53, facteur de transcription impliqué notamment dans les processus d'apoptose [79]. Certaines études, là encore, sont en désaccord avec ces résultats : l'H₂S pourrait être neuroprotecteur en limitant les processus d'apoptose impliquant le stress oxydatif radicalaire [55,56].

Conclusion

L'H₂S est identifié comme un troisième gazotransmetteur ; ses propriétés sont complexes et encore mal connues. Il présente de nombreuses facettes et intervient notamment dans la modulation des fonctions cardiaques et vasculaires (Fig. 1) dans l'inflammation et le stress oxydant. Son usage en tant que thérapeutique au cours des états de choc, ou pour induire une hypothermie dans le but d'une neuroprotection ne sont qu'au stade de l'expérimentation cellulaire et animale et encore bien loin d'une application chez le patient de réanimation. Les questions de « dose efficace » et voie d'administration ne sont pas non plus claires, et des investigations supplémentaires nécessiteront d'être menées avant un quelconque usage chez l'homme.

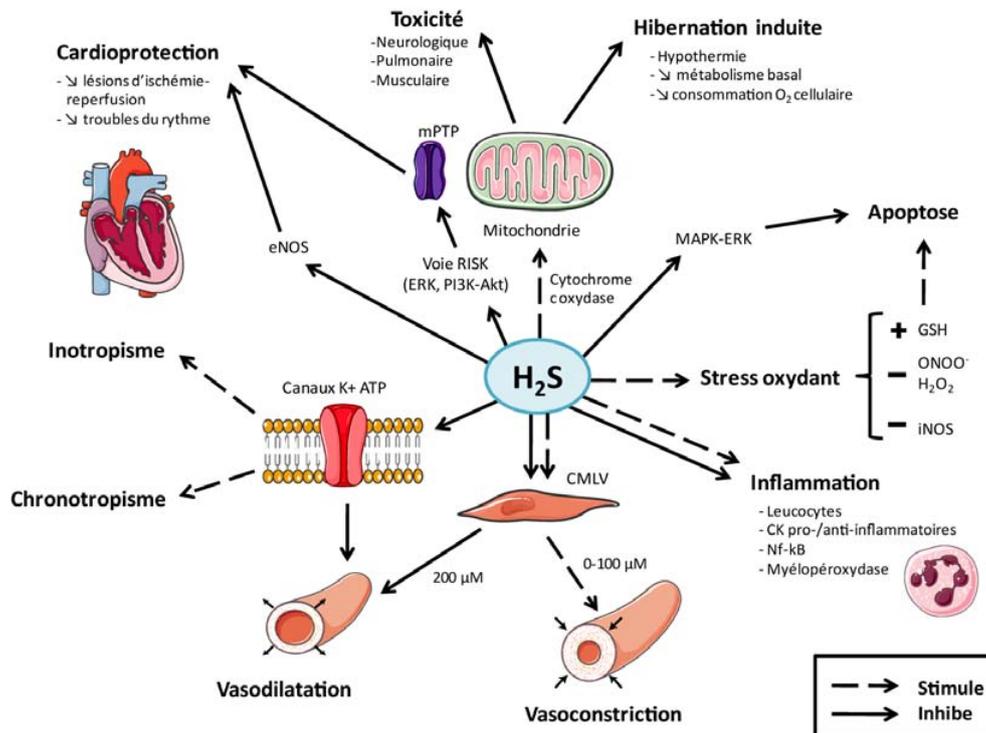


Fig. 1 Rôle de l'hydrogène sulfuré dans la modulation des fonctions cardiaques et vasculaires, dans l'inflammation et le stress oxydant (CK : cytokine ; CMLV : cellule musculaire lisse vasculaire ; eNOS : NO synthétase endothéliale ; ERK : *extracellular signal-regulated kinases* ; GSH : glutathion réduit ; H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène ; H_2S : hydrogène sulfuré ; iNOS : NO synthétase inducible ; MAPK : *mitogen-activated protein kinase* ; mPTP : *mitochondrial permeability transition pore* ; Nf- κ B : *nuclear factor kappa B* ; ONOO $^-$: peroxynitrite ; PI3K : *phospho-inositol 3 kinase* ; RISK : *reperfusion injury salvage kinase*).

Conflit d'intérêt : le professeur Radermacher a perçu des bourses de recherche d'Ikaria Inc, Seattle WA, une entreprise qui est impliquée dans le développement des stratégies thérapeutiques basées sur l'hydrogène sulfuré.

Références

- Wang R (2002) Two's company, three's a crowd: can H_2S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J* 16:1792–8
- Caliendo G, Cirino G, Santagada V, Wallace JL (2010) Synthesis and biological effects of hydrogen sulfide (H_2S): development of H_2S -releasing drugs as pharmaceuticals. *J Med Chem* 53:6275–86
- Olson KR (2011) The therapeutic potential of hydrogen sulfide: separating hype from hope. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301:R297–R312
- Hughes MN, Centelles MN, Moore KP (2009) Making and working with hydrogen sulfide: the chemistry and generation of hydrogen sulfide in vitro and its measurement in vivo: a review. *Free Radic Biol Med* 47:1346–53
- Gadalla MM, Snyder SH (2010) Hydrogen sulfide as a gasotransmitter. *J Neurochem* 113:14–26
- Reiffenstein RJ, Hulbert WC, Roth SH (1992) Toxicology of hydrogen sulfide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 32:109–34
- Cooper CE, Brown GC (2008) The inhibition of mitochondrial cytochrome-oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance. *J Bioenerg Biomembr* 40:533–9
- Dorman DC, Moulin FJ, McManus BE, et al (2002) Cytochrome-oxidase inhibition induced by acute hydrogen sulfide inhalation: correlation with tissue sulfide concentrations in the rat brain, liver, lung, and nasal epithelium. *Toxicol Sci* 65:18–25
- Kage S, Nagata T, Kudo K (1991) Determination of polysulphides in blood by gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 564:163–9
- The hypothermia after cardiac arrest study group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549–56
- Polderman KH (2008) Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 371:1955–69
- Padilla PA, Roth MB (2001) Oxygen deprivation causes suspended animation in the zebrafish embryo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:7331–5
- Moore PK, Bhatia M, Mochhala S (2003) Hydrogen sulfide: from the smell of the past to the mediator of the future? *Trends Pharmacol Sci* 24:609–11
- Blackstone E, Morrison M and Roth MB (2005) H_2S induces a suspended animation-like state in mice. *Science* 308:518
- Blackstone E, Roth MB (2007) Suspended animation-like state protects mice from lethal hypoxia. *Shock* 27:370–2
- Minard FN, Grant DS (1982) Hypothermia as a mechanism for drug-induced resistance to hypoxia. *Biochem Pharmacol* 31:1197–203

17. Simon F, Scheuerle A, Gröger M, et al (2011) Effects of intravenous sulfide during porcine aortic occlusion-induced kidney ischemia/reperfusion injury. *Shock* 35:156–63
18. Remick DG, Xia H (2006) Hypothermia and sepsis. *Front Biosci* 11:1006–13
19. Hagiwara S, Iwasaka H, Matsumoto S, Noguchi T (2007) Changes in cell culture temperature alter release of inflammatory mediators in murine macrophagic RAW264.7 cells. *Inflamm Res* 56:297–303
20. L'Her E, Amerand A, Vettier A, Sebert P (2006) Effects of mild induced hypothermia during experimental sepsis. *Crit Care Med* 34:2621–3
21. Wagner F, Wagner K, Weber S, et al (2011) Inflammatory effects of hypothermia and inhaled H₂S during resuscitated, hyperdynamic murine septic shock. *Shock* 35:396–402
22. Haouzi P (2011) Murine models in critical care research. *Crit Care Med* 39:2290–3
23. Derwall M, Francis RC, Kida K, et al (2011) Administration of hydrogen sulfide via extracorporeal membrane lung ventilation in sheep with partial cardiopulmonary bypass perfusion: a proof of concept study on metabolic and vasomotor effects. *Crit Care* 15:R51
24. Wagner K, Georgieff M, Asfar P, et al (2011) Of mice and men (and sheep, swine, etc.): the intriguing hemodynamic and metabolic effects of hydrogen sulfide (H₂S). *Crit Care* 15:146
25. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373–6
26. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R (2001) The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J* 20:6008–16
27. Elsej DJ, Fowkes RC, Baxter GF (2010) Regulation of cardiovascular cell function by hydrogen sulfide (H(2)S). *Cell Biochem Funct* 28:95–106
28. Ali MY, Ping CY, Mok YY, et al (2006) Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br J Pharmacol* 149:625–34
29. Whiteman M, Li L, Kostetski I, et al (2006) Evidence for the formation of a novel nitrosothiol from the gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulphide. *Biochem Biophys Res Commun* 343:303–10
30. Hui Y, Du J, Tang C, et al (2003) Changes in arterial hydrogen sulfide (H(2)S) content during septic shock and endotoxin shock in rats. *J Infect* 47:155–60
31. Mok YY, Atan MS, Yoke Ping C, et al (2004) Role of hydrogen sulphide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis. *Br J Pharmacol* 143:881–9
32. Whitfield NL, Kreimier EL, Verdial FC, et al (2008) Reappraisal of H₂S/sulfide concentration in vertebrate blood and its potential significance in ischemic preconditioning and vascular signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294:R1930–R7
33. Dombkowski RA, Russell MJ, Schulman AA, et al (2005) Vertebrate phylogeny of hydrogen sulfide vasoactivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R243–R52
34. Koenitzer JR, Isbell TS, Patel HD, et al (2007) Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O₂-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H1953–H60
35. Morrison ML, Blackwood JE, Lockett SL, et al (2008) Surviving blood loss using hydrogen sulfide. *J Trauma* 65:183–8
36. Ganster F, Burban M, de la Bourdonnaye M, et al (2010) Effects of hydrogen sulfide on hemodynamics, inflammatory response and oxidative stress during resuscitated hemorrhagic shock in rats. *Crit Care* 14:R165
37. Geng B, Yang J, Qi Y, et al (2004) H₂S generated by heart in rat and its effects on cardiac function. *Biochem Biophys Res Commun* 313:362–8
38. Cole WC, McPherson CD, Sontag D (1991) ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res* 69:571–81
39. Ji Y, Pang QF, Xu G, et al (2008) Exogenous hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 587:1–7
40. Xu M, Wu YM, Li Q, et al (2008) Electrophysiological effects of hydrogen sulfide on pacemaker cells in sinoatrial nodes of rabbits. *Sheng Li Xue Bao* 60:175–80
41. Szabo C (2007) Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 6:917–35
42. Sivarajah A, McDonald MC, Thiernemann C (2006) The production of hydrogen sulfide limits myocardial ischemia and reperfusion injury and contributes to the cardioprotective effects of preconditioning with endotoxin, but not ischemia in the rat. *Shock* 26:154–61
43. Pan TT, Feng ZN, Lee SW, et al (2006) Endogenous hydrogen sulfide contributes to the cardioprotection by metabolic inhibition preconditioning in the rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 40:119–30
44. Geng B, Chang L, Pan C, et al (2004) Endogenous hydrogen sulfide regulation of myocardial injury induced by isoproterenol. *Biochem Biophys Res Commun* 318:756–63
45. Johansen D, Ytrehus K and Baxter GF (2006) Exogenous hydrogen sulfide (H₂S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury-evidence for a role of K⁺ ATP channels. *Basic Res Cardiol* 101:53–60
46. Bian JS, Yong QC, Pan TT, et al (2006) Role of hydrogen sulfide in the cardioprotection caused by ischemic preconditioning in the rat heart and cardiac myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 316:670–8
47. Hu Y, Chen X, Pan TT, et al (2008) Cardioprotection induced by hydrogen sulfide preconditioning involves activation of ERK and PI3K/Akt pathways. *Pflugers Arch* 455:607–16
48. Yong QC, Lee SW, Foo CS, et al (2008) Endogenous hydrogen sulphide mediates the cardioprotection induced by ischemic postconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295:H1330–H40
49. Elrod JW, Calvert JW, Morrison J, et al (2007) Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:15560–5
50. Lu M, Hu LF, Hu G, Bian JS (2008) Hydrogen sulfide protects astrocytes against H₂O₂-induced neural injury via enhancing glutamate uptake. *Free Radic Biol Med* 45:1705–13
51. Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, et al (2004) The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'? *J Neurochem* 90:765–8
52. Whiteman M, Cheung NS, Zhu YZ, et al (2005) Hydrogen sulphide: a novel inhibitor of hypochlorous acid-mediated oxidative damage in the brain? *Biochem Biophys Res Commun* 326:794–8
53. Kimura Y, Kimura H (2004) Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J* 18:1165–7
54. Kimura Y, Goto Y, Kimura H (2010) Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxid Redox Signal* 12:1–13
55. Kimura Y, Dargusch R, Schubert D, Kimura H (2006) Hydrogen sulfide protects HT22 neuronal cells from oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 8:661–70
56. Tan BH, Wong PT, Bian JS (2010) Hydrogen sulfide: a novel signaling molecule in the central nervous system. *Neurochem Int* 56:3–10
57. Sivarajah A, Collino M, Yasin M, et al (2009) Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R. *Shock* 31:267–74

58. Hu LF, Wong PT, Moore PK, Bian JS (2007) Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in microglia. *J Neurochem* 100:1121–8
59. Esechie A, Kiss L, Olah G, et al (2008) Protective effect of hydrogen sulfide in a murine model of acute lung injury induced by combined burn and smoke inhalation. *Clin Sci (Lond)* 115:91–7
60. Li T, Zhao B, Wang C, et al (2008) Regulatory effects of hydrogen sulfide on IL-6, IL-8 and IL-10 levels in the plasma and pulmonary tissue of rats with acute lung injury. *Exp Biol Med (Maywood)* 233:1081–7
61. Zanardo RC, Brancalione V, Distrutti E, et al (2006) Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J* 20:2118–20
62. Aslami H, Heinen A, Roelofs JJ, et al (2010) Suspended animation inducer hydrogen sulfide is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med* 36:1946–52
63. Faller S, Ryter SW, Choi AM, et al (2010) Inhaled hydrogen sulfide protects against ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology* 113:104–15
64. Spiller F, Orrico MI, Nascimento DC, et al (2010) Hydrogen sulfide improves neutrophil migration and survival in sepsis via K⁺ATP channel activation. *Am J Respir Crit Care Med* 182:360–8
65. Collin M, Anuar FB, Murch O, et al (2005) Inhibition of endogenous hydrogen sulfide formation reduces the organ injury caused by endotoxemia. *Br J Pharmacol* 146:498–505
66. Zhang H, Bhatia M (2008) Hydrogen sulfide: a novel mediator of leukocyte activation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 30:631–45
67. Zhang H, Hegde A, Ng SW, et al (2007) Hydrogen sulfide up-regulates substance P in polymicrobial sepsis-associated lung injury. *J Immunol* 179:4153–60
68. Zhang H, Moochhala SM, Bhatia M (2008) Endogenous hydrogen sulfide regulates inflammatory response by activating the ERK pathway in polymicrobial sepsis. *J Immunol* 181:4320–31
69. Zhang H, Zhi L, Moochhala S, et al (2007) Hydrogen sulfide acts as an inflammatory mediator in cecal ligation and puncture-induced sepsis in mice by upregulating the production of cytokines and chemokines via NF-kappaB. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L960–L71
70. Zhang H, Zhi L, Moochhala SM, et al (2007) Endogenous hydrogen sulfide regulates leukocyte trafficking in cecal ligation and puncture-induced sepsis. *J Leukoc Biol* 82:894–905
71. Zhang H, Zhi L, Moore PK, Bhatia M (2006) Role of hydrogen sulfide in cecal ligation and puncture-induced sepsis in the mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290:L1193–L201
72. Zhi L, Ang AD, Zhang H, et al (2007) Hydrogen sulfide induces the synthesis of proinflammatory cytokines in human monocyte cell line U937 via the ERK-NF-kappaB pathway. *J Leukoc Biol* 81:1322–32
73. Whiteman M, Li L, Rose P, et al (2010) The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages. *Antioxid Redox Signal* 12:1147–54
74. Wagner F, Asfar P, Calzia E, et al (2009) Bench-to-bedside review: Hydrogen sulfide—the third gaseous transmitter: applications for critical care. *Crit Care* 13:213
75. Baskar R, Sparatore A, Del Soldato P, Moore PK (2008) Effect of S-diclofenac, a novel hydrogen sulfide releasing derivative inhibit rat vascular smooth muscle cell proliferation. *Eur J Pharmacol* 594:1–8
76. Yang G, Sun X, Wang R (2004) Hydrogen sulfide-induced apoptosis of human aorta smooth muscle cells via the activation of mitogen-activated protein kinases and caspase-3. *FASEB J* 18:1782–4
77. Yang G, Wu L, Wang R (2006) Pro-apoptotic effect of endogenous H₂S on human aorta smooth muscle cells. *FASEB J* 20:553–5
78. Meng QH, Yang G, Yang W, et al (2007) Protective effect of hydrogen sulfide on balloon injury-induced neointima hyperplasia in rat carotid arteries. *Am J Pathol* 170:1406–14
79. Baskar R, Li L, Moore PK (2007) Hydrogen sulfide-induces DNA damage and changes in apoptotic gene expression in human lung fibroblast cells. *FASEB J* 21:247–55