

Effets stimulants respiratoires de l'acétazolamide en réanimation

Respiratory stimulant effects of acetazolamide in the intensive care unit

C. Faisy · N. Heming · S. Urien

Reçu le 24 septembre 2012 ; accepté le 6 décembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Les patients porteurs d'une bronchopneumopathie obstructive (BPCO) ont une évolution marquée par des décompensations respiratoires qui grèvent leur pronostic, en particulier lorsque l'assistance respiratoire invasive s'avère nécessaire. L'alcalose métabolique pure ou mixte est fréquente en réanimation, notamment chez les patients BPCO au cours du sevrage de la ventilation mécanique où l'on parle alors d'alcalose posthypercapnique. L'alcalose métabolique est associée aux difficultés de sevrage. L'acétazolamide, un inhibiteur non spécifique des anhydrases carboniques (AC), est proposé comme traitement de l'alcalose métabolique chez les patients BPCO sous assistance respiratoire, ce qui permettrait de faciliter leur sevrage. Ce médicament est généralement bien toléré et les effets indésirables rares. Cependant, l'effet stimulant respiratoire de l'acétazolamide est toujours un sujet de controverse en réanimation. La méconnaissance de la pharmacodynamie de ce médicament dans les conditions d'emploi particulières en réanimation et la compartimentalisation des AC expliquent probablement les résultats divergents des études cliniques. Des données récentes suggèrent que la posologie d'acétazolamide devrait être augmentée lorsque les patients BPCO développant une alcalose métabolique reçoivent des corticoïdes, du furosémide ou présentent une chlorémie élevée afin de provoquer une amélioration cliniquement pertinente des paramètres respiratoires. Finalement, l'effet de l'acétazolamide en termes de mortalité ou de durée de la ventilation mécanique demeure à déterminer. Des études randomisées utilisant des posologies efficaces d'acétazolamide sont nécessaires pour clore cette controverse.

Mots clés Acétazolamide · Anhydrase carbonique · Bronchopneumopathie chronique obstructive · Ventilation mécanique · Sevrage · Pharmacodynamie

Abstract Patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) present episodes of respiratory exacerbation, which may be severe and necessitate ventilatory support. Persistent failure to discontinue invasive mechanical ventilation is a major issue in patients suffering from COPD. Metabolic alkalosis is a common finding in the intensive care unit, associated with a worse outcome. In COPD patients, this condition is called post-hypercapnic alkalosis and represents a complication of mechanical ventilation. Reversal of metabolic alkalosis may facilitate weaning from mechanical ventilation of COPD patients. Acetazolamide, a non-specific carbonic anhydrase inhibitor, is one of the drugs used in the intensive care unit to reverse metabolic alkalosis. Acetazolamide is relatively safe. Its pharmacodynamics and compartmentalization of the different isoforms of carbonic anhydrase enzyme may in part explain the lack of evidence of acetazolamide's efficacy as respiratory stimulant. Recent findings have suggested that acetazolamide doses routinely used in the intensive care unit may be insufficient to significantly improve respiratory parameters in mechanically ventilated COPD patients, especially in the presence of high serum chloride levels or co-administration of systemic corticosteroids or furosemide. Randomized controlled trials using adequate doses of acetazolamide are required to address this issue.

Keywords Acetazolamide · Carbonic anhydrase · Chronic obstructive pulmonary disease · Mechanical ventilation · Weaning · Pharmacodynamics

Introduction

Le sulfanilamide, un des premiers antibiotiques synthétisés, fut mis sur le marché il y a plus de 70 ans. Il a été observé que ce médicament provoquait une acidose métabolique et

C. Faisy (✉) · N. Heming
Service de réanimation médicale, université Paris-Descartes,
Sorbonne Paris Cité, Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
hôpital européen Georges-Pompidou,
20, rue Leblanc, F-75908 Paris cedex 15, France
e-mail : christophe.faisy@egp.aphp.fr

S. Urien
Centre d'investigation clinique-0991 Inserm,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, EA-3620,
université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, France

une hyperventilation dues à l'inhibition de l'anhydrase carbonique (AC) d'origine rénale. La synthèse d'inhibiteurs plus puissants de l'AC permet ensuite le développement de l'acétazolamide [1]. Ce médicament est employé de nos jours dans les services de réanimation comme stimulant respiratoire [2]. L'acétazolamide semble en effet stimuler indirectement la commande respiratoire centrale et pourrait favoriser ainsi le sevrage de la ventilation mécanique, en particulier chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) développant une alcalose métabolique au cours de cette période. Il y a néanmoins peu de preuves de l'efficacité de l'acétazolamide dans cette indication, ce qui alimente une controverse sur son utilisation en réanimation. Nous aborderons d'abord les problèmes du sevrage ventilatoire liés aux troubles acidobasiques chez les patients BPCO puis nous détaillerons les propriétés pharmacologiques et les résultats cliniques de l'emploi de l'acétazolamide comme stimulant respiratoire avant d'envisager les perspectives d'emploi des inhibiteurs des AC en réanimation.

Bronchopneumopathie chronique obstructive et alcalose métabolique en réanimation

Bronchopneumopathie chronique obstructive

La BPCO est une pathologie d'évolution progressive et irréversible [3]. Elle est définie par une limitation du flux expiratoire causée par une atteinte des petites voies aériennes et une destruction du parenchyme pulmonaire [4]. L'histoire naturelle de la maladie est marquée par des exacerbations respiratoires qui grèvent le pronostic [5]. La BPCO est une cause fréquente de consultations aux urgences ou d'hospitalisation en réanimation [6,7]. L'instauration d'une ventilation mécanique non invasive (VNI) chez les patients BPCO décompensés a été étudiée dans plusieurs essais contrôlés randomisés. Il a été montré de manière constante que la mise en route de la VNI est associée à des taux de succès lors du traitement de la décompensation de BPCO de l'ordre de 80 à 85 % [8–10]. Ces études ont également montré que la VNI améliorait l'acidose respiratoire, diminuait la fréquence respiratoire et la durée d'hospitalisation. Plus généralement, la VNI réduit également le taux de mortalité ou un de ses critères de substitution, le taux d'intubation [10,11]. Néanmoins, l'initiation d'une ventilation mécanique invasive peut s'avérer nécessaire chez ces patients, par exemple en cas d'échec de la VNI, et par ailleurs ces malades peuvent être ventilés de façon invasive pour un autre motif que la décompensation de leur BPCO. En réanimation, l'instauration d'une ventilation mécanique invasive chez des patients BPCO admis pour décompensation est associée à une mortalité intrahospitalière proche de 30 % [7,12]. Les patients

atteints de BPCO et intubés pour détresse respiratoire sont à fort risque de ventilation mécanique prolongée et à très fort risque d'échec persistant du sevrage de la ventilation mécanique [13]. La ventilation mécanique prolongée est associée à une augmentation de la mortalité hospitalière [14,15]. Une série de facteurs est associée à des échecs répétés du sevrage de la ventilation mécanique invasive chez les patients atteints de BPCO : l'âge, la sévérité de la maladie respiratoire chronique, l'insuffisance ventriculaire gauche préexistante, les troubles métaboliques, la polyneuromyopathie de réanimation et l'existence d'une pneumopathie acquise préalablement sous ventilation mécanique [13,15,16]. L'alcalose métabolique, un trouble métabolique fréquent chez les patients de réanimation, pourrait aussi être associée à des difficultés à obtenir un sevrage de la ventilation mécanique, particulièrement chez les patients atteints de BPCO [17,18]. La classification GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), basée sur les paramètres fonctionnels respiratoires, est la classification la plus employée pour mesurer la sévérité de la BPCO, pour la prise de décision thérapeutique et pour regrouper les patients au sein de groupes homogènes dans les essais thérapeutiques [4]. Cependant, il a récemment été souligné que le phénotype des patients BPCO pourrait également jouer un rôle important dans la maladie [19]. Ainsi, le développement de stratégies thérapeutiques axées sur le patient (notamment en cas de comorbidités importantes, de conditions ou coprescriptions particulières) plutôt que sur une entité nosologique générale pourrait avoir des retombées importantes dans la prise en charge de ces malades.

Alcalose métabolique

L'équilibre acidobasique est régulé chez le sujet sain par l'intermédiaire des poumons et des reins. La perturbation de cet équilibre peut être le fait d'une altération de la fonction respiratoire, causant une acidose ou une alcalose respiratoire par hypo- ou hyperventilation. Une altération de la fonction rénale peut aussi être responsable d'une acidose ou d'une alcalose métabolique [20,21]. L'acidose respiratoire et l'alcalose métabolique sont les deux principaux troubles acidobasiques rencontrés chez les patients souffrant de BPCO et admis en réanimation au cours des épisodes de décompensation. L'alcalose métabolique survient lorsque la concentration en protons H^+ dans le compartiment extracellulaire est diminuée consécutivement à la perte d'acide non carbonique ou au gain de métabolites alcalins. La diminution de l'hypercapnie du fait de la reventilation entraîne fréquemment dans un second temps une alcalose métabolique après retour de la $PaCO_2$ aux valeurs de base [17]. Des troubles acidobasiques mixtes (association d'une acidose respiratoire et d'une alcalose métabolique) peuvent également être observés. Des données récentes montrent que les troubles

acidobasiques les plus fréquemment observés au cours du sevrage de la ventilation mécanique chez les patients atteints de BPCO sont des troubles mixtes [22].

L'acidose respiratoire peut être aiguë ou chronique, dépendant de l'adaptation rénale. Chez les patients BPCO, l'hypercapnie induit une acidification du compartiment extracellulaire, une diminution du pH artériel et un excès de bicarbonates sériques. L'alcalose métabolique est un trouble fréquent chez les patients de réanimation, car couramment associé à d'autres anomalies métaboliques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie et hypoalbuminémie) [23,24]. L'alcalose métabolique chez les patients BPCO diminuerait l'activité de la commande respiratoire centrale et le débit cardiaque [25,26]. En réanimation, il a été montré que l'alcalose métabolique inhibe la dissociation de l'oxyhémoglobine et favorise aussi l'hypokaliémie et l'hypophosphatémie [25,26]. Il a également été suggéré que l'alcalose métabolique prolongerait la durée du sevrage de la ventilation mécanique et augmenterait la morbidité chez les patients de réanimation, notamment les patients BPCO [17,18,27]. L'alcalose métabolique est fréquemment d'origine iatrogénique, en particulier lors de l'administration de diurétiques ou de corticostéroïdes, mais est également liée à la ventilation mécanique dite protectrice (petits volumes courants) favorisant l'hypercapnie (et donc l'hypercarbonatémie) ou à des troubles digestifs tels les vomissements ou l'aspiration nasogastrique [17]. L'alcalose métabolique peut être traitée, après correction d'une hypokaliémie ou d'une hypovolémie préexistante, par l'administration d'acétazolamide ou de sels de chlore [28]. La correction de l'alcalose métabolique pourrait induire une augmentation de la ventilation minute et une amélioration de l'oxygénation tissulaire, ce qui faciliterait le sevrage de la ventilation mécanique [29,30].

Mécanismes d'action

Les AC sont des métalloenzymes présents à la fois dans le règne végétal et le règne animal [31]. L'enzyme catalyse une réaction physiologique essentielle, l'interconversion entre le dioxyde de carbone et le bicarbonate [31]. L'ion zinc de l'AC joue un rôle majeur dans ce processus (Fig. 1). Chez les vertébrés, la famille des AC est constituée par 16 isoformes enzymatiques. Ces isoformes sont largement répandues à travers tout l'organisme [32–34]. Par ailleurs, la répartition cellulaire des différentes isoformes est relativement mal connue. L'enzyme joue un rôle important dans le transport alvéolocapillaire du CO_2 , dans la régulation de l'équilibre acidobasique et hydroélectrolytique mais aussi dans le contrôle de la respiration [35]. Le Tableau 1 résume la localisation (notion de compartimentalisation) des isoformes de l'AC ayant un intérêt dans le traitement des patients BPCO.

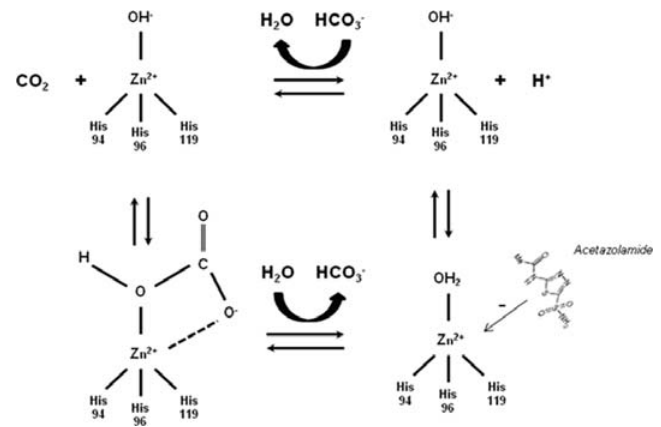


Fig. 1 Mécanisme d'action de l'anhydrase carbonique et site d'action de l'acétazolamide (adapté de Pastorekova et al. [31]). His : résidu histidine ; Zn : zinc

La famille des inhibiteurs de l'AC comprend l'acétazolamide ainsi qu'un petit nombre de produits développés plus récemment [36]. Ces médicaments sont utilisés dans des situations cliniques variées telles que les traitements de l'hypertension artérielle, du glaucome, du diabète ou de certains cancers [31]. Ces inhibiteurs ont en commun la présence d'un groupement *zinc binding group* qui interagit avec l'ion zinc de l'enzyme cible (Fig. 1). L'acétazolamide est un inhibiteur non sélectif de l'AC. La forme active de l'AC est la forme basique de l'enzyme possédant un radical hydroxyle lié à l'ion zinc. La forme active de l'enzyme ayant une forte activité nucléophile, elle attaque la molécule de CO_2 , ce qui forme une molécule de bicarbonate coordonnée avec l'ion zinc (Fig. 1). Cette molécule de bicarbonate est libérée dans le milieu après avoir été secondairement remplacée par une molécule d'eau.

La BPCO est caractérisée par une augmentation des niveaux de CO_2 artériels, en particulier lors des épisodes de décompensation. Les isoformes de l'AC d'intérêt dans cette pathologie seraient donc l'AC II (située dans les poumons et les érythrocytes et jouant un rôle dans la régulation des échanges gazeux) ainsi que l'AC IV (située dans les poumons et les reins et jouant un rôle dans la réabsorption des bicarbonates mais aussi dans la régulation des échanges gazeux) [31]. Par ailleurs, l'acétazolamide pourrait moduler indirectement l'activité de certains récepteurs impliqués dans le contrôle de la respiration. Ainsi, les *slowly adapting pulmonary stretch receptors* (SAR) localisés sur les extrémités nerveuses qui tapissent abondamment la surface des bronches (fibres cholinergiques et non adrénergiques–non cholinergiques) jouent un rôle clé dans le contrôle de la fréquence respiratoire et du volume courant [37]. En effet, ces récepteurs sont impliqués dans les réflexes de Hering–Breuer qui sont caractérisés par une fin précoce de l'inspiration lorsque les poumons sont distendus au cours d'une inspiration profonde et par une

Tableau 1 Distribution tissulaire des isoformes de l'anhydrase carbonique ayant un intérêt dans la prise en charge des patients présentant un bronchopneumopathie chronique obstructive (adapté de Pastorekova et al. et de Supuran [31,36])

Isoformes	Tissu d'expression	Localisation cellulaire	Rôle putatif
AC I	Érythrocytes	Cytosol	Échange gazeux
AC II	Rein Cerveau Poumon	Cytosol	Acidification de l'urine Sécrétion du LCR Échange gazeux
AC III	Érythrocytes	Cytosol	Échange gazeux
AC IV	Muscle squelettique Rein Poumon Cerveau	Membrane cellulaire	Métabolisme des acides gras Réabsorption des bicarbonates Échange gazeux Flux sanguin cérébral
AC V	Rein	Mitochondrie	Détoxification de l'ammonium
AC XII	Épithélium rénal	Membrane cellulaire	Réabsorption des bicarbonates
AC XIII	Rein Cerveau Poumon	Cytosol	Régulation du pH Régulation du pH Régulation du pH
AC XIV	Rein	Membrane cellulaire	Réabsorption des bicarbonates

AC : anhydrase carbonique ; LCR : liquide céphalorachidien.

prolongation de la pause expiratoire quand une insufflation prolongée est maintenue à la fin de l'inspiration [37]. Une inhibition de l'activité des SAR est provoquée par l'inhalation de CO₂ [38,39]. L'administration d'acétazolamide atténue ou bloque l'effet inhibiteur du CO₂ et pourrait ainsi moduler l'activité des SAR [37,40].

L'acétazolamide est employé comme stimulant respiratoire chez les patients BPCO mais également comme moyen de prévention du mal des montagnes (accélération de l'acclimatation) [35,41,42]. Dans ces indications, l'action de l'acétazolamide s'effectue classiquement via l'inhibition de l'AC rénale, qui à son tour induit une diminution de la concentration plasmatique de bicarbonates et du pH sérique. L'acidose métabolique qui en résulte induit une stimulation des chémorécepteurs périphériques (situés sur les artères carotidiennes) et centraux (via une acidification du liquide céphalorachidien) ayant pour conséquence une augmentation de la ventilation minute. Cependant, le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'AC sur la réponse ventilatoire est probablement plus complexe [35]. En effet, à des doses faibles (4 mg/kg), l'acétazolamide inhibe préférentiellement l'AC localisée dans les muscles respiratoires, alors qu'à des doses plus fortes (7–12 mg/kg) l'acétazolamide inhibe l'activité de l'AC des globules rouges, des chémorécepteurs périphériques, des reins, des muscles périphériques et des cellules endothéliales. D'autres phénomènes pourraient intervenir. Par exemple, l'effet exact de l'acétazolamide sur l'activité des SAR demeure inconnu chez l'homme. La modulation de l'activité des SAR par l'acétazolamide pourrait théoriquement induire un effet stimulant respiratoire, en

augmentant à la fois la fréquence respiratoire et le volume courant. La compartimentalisation tissulaire des isoformes de l'AC et la faible sélectivité de l'acétazolamide rendent compte de la complexité de l'effet de ce médicament sur la réponse ventilatoire chez les patients BPCO [35,43]. Cette complexité et la compartimentalisation des AC pourraient aussi expliquer pourquoi l'efficacité observée de l'acétazolamide semble médiocre chez les patients de réanimation.

Étant donné que l'acétazolamide est un inhibiteur non spécifique de l'AC, son administration est susceptible d'induire un grand nombre de réponses, notamment sur la conduction nerveuse, le contrôle de la ventilation, le transport de l'oxygène et la diurèse. L'acétazolamide semble également avoir un effet inhibiteur sur le plan neuromusculaire. Kiwull-Schone et al. ont montré, dans un modèle animal en condition hypercapnique, qu'une stimulation neuronale accrue était nécessaire pour maintenir un volume courant constant après administration d'acétazolamide [33]. De même, chez des sujets sains, Brechue et al. ont rapporté que l'acétazolamide inhibait le réflexe ostéotendineux achilléen et la force isométrique associée [44]. Ces données suggèrent que l'acétazolamide pourrait inhiber la force musculaire des muscles respiratoires accessoires ou même du diaphragme chez les BPCO décompensés en réanimation.

Pharmacologie

L'acétazolamide, administré à des doses variant de 250 à 500 mg (3,5 à 7 mg/kg), induit une augmentation de la

ventilation minute de 10 à 20 % chez le sujet sain au niveau de la mer, au repos et à l'exercice et une augmentation de la saturation en oxygène de l'hémoglobine de 3 à 6 % chez les sujets souffrant d'hypoxémie [26,35,45], alors que l'abaissement du pH provoqué par la baisse des bicarbonates et l'effet Bohr devraient théoriquement diminuer la saturation en oxygène de l'hémoglobine. Cette apparente discordance entre effets observés et effets attendus provient probablement de la compartimentalisation tissulaire des isoformes de l'AC en particulier au niveau érythrocytaire où leur modulation par l'acétazolamide n'est pas bien connue chez l'homme. L'acétazolamide induit une diurèse alcaline en réduisant la réabsorption tubulaire de bicarbonates et en inhibant la sécrétion distale d'ions H^+ . Après administration d'acétazolamide, 30 % des bicarbonates filtrés sont éliminés dans les urines, alors que le transport transépithélial des bicarbonates est réduit de 70 à 100 % [46,47]. La diurèse alcaline induite par l'acétazolamide est maximale au bout de 24 heures et a pour conséquence une diminution du pH artériel de 0,05 à 0,1 unité. L'acidose métabolique qui en résulte stimule les chémorécepteurs centraux et périphériques et induit une augmentation de la ventilation minute. Cette réponse respiratoire induit une chute de la $PaCO_2$ de 5 à 6 mmHg [35]. D'après le modèle de Stewart, l'effet de l'acétazolamide est induit par une rétention de chlore et en conséquence une diminution du *strong ion difference* (SID), définie par l'équation : $SID_{\text{apparent}} = ([Na^+] + [K^+] + [Mg^{++}] + [Ca^{++}]) - ([Cl^-] + [lactates^-])$ [48]. Le SID est un des paramètres qui gouverne la dissociation de l'eau et donc la concentration sérique d'ions H^+ . La demi-vie plasmatique de l'acétazolamide se situe entre quatre et huit heures chez le sujet sain [49]. L'absorption digestive du médicament est également rapide chez le sujet sain. L'acétazolamide est éliminé par le foie et les reins. Une toxicité médicamenteuse est donc possible en cas de dysfonction hépatique ou rénale [50]. Le furosémide et les corticoïdes diminuent l'efficacité de l'acétazolamide. En effet, ces deux médicaments induisent une alcalose métabolique en stimulant la sécrétion tubulaire distale d'ions H^+ [17]. De plus, l'acétazolamide et le furosémide empruntent le même transporteur pour passer du plasma à leur site d'action situé dans la lumière des tubules rénaux [51]. In vitro, le furosémide interagit avec l'AC sur un site d'action différent du groupement zinc de l'enzyme et cette interaction va gêner la liaison entre l'acétazolamide et le groupement zinc [32]. Cela peut poser un problème chez les patients présentant une BPCO au moment du sevrage de la ventilation mécanique puisqu'une publication récente a montré que près de 50 % de ces patients recevaient du furosémide lors du sevrage [22].

L'acétazolamide est à l'origine de relativement peu d'effets indésirables sévères. Les effets indésirables majeurs rapportés sont l'hypersensibilité, les troubles hématologiques (anémie, agranulocytose, leucopénie, thrombocyto-

pénie), les dysthyroïdies et les crises de goutte. Ces effets secondaires, bien que potentiellement sévères, sont rares ou exceptionnels [52]. Il faut retenir que l'acétazolamide administré à des patients cirrhotiques est susceptible d'induire ou d'aggraver une encéphalopathie hépatique [50]. Une autre complication potentielle de l'administration de l'acétazolamide est l'aggravation d'une hypercapnie due à l'inhibition des AC érythrocytaires et à des anomalies du transport du CO_2 [53]. Si les contre-indications du médicament sont respectées, le seul vrai problème que les praticiens sont susceptibles de rencontrer en réanimation est l'hypokaliémie. Une surveillance régulière du ionogramme sanguin est de ce fait nécessaire en cas d'administration répétée du médicament chez des patients de réanimation.

Données cliniques

Vos et al. ont montré que l'administration d'acétazolamide à des patients BPCO améliore les paramètres des gaz du sang sans modifier de manière significative la ventilation minute [54]. Swenson et Teppema et Dahan ont montré que l'acétazolamide augmentait la ventilation minute en diminuant l'excès de base chez les sujets sains [35,43]. Il a également été rapporté que les non-répondeurs à l'acétazolamide (définis par une réduction de la $PaCO_2 < 5$ mmHg) auraient une limitation des débits expiratoires plus importante que les répondeurs [55], alors qu'une étude plus récente ne va pas dans ce sens [22].

Mazur et al. ont étudié l'effet de deux régimes distincts d'acétazolamide (500 mg par jour versus 250 mg \times 4 par jour) sur les variations de bicarbonates durant 72 heures chez 38 patients BPCO ventilés de manière invasive et ayant développé une alcalose métabolique pure [56]. Ces auteurs rapportent une baisse statistiquement significative du taux de bicarbonates au cours du temps dans les deux groupes de patients. Ces résultats suggèrent que l'effet de l'acétazolamide dure plus longtemps que sa demi-vie plasmatique chez les patients BPCO présentant une alcalose métabolique pure. Néanmoins, il n'a pas été évalué d'objectif d'intérêt clinique dans ce travail. Il faut également noter que peu de patients de réanimation développent dans les faits une alcalose métabolique pure [22]. En effet, certains patients ont une acidose respiratoire compensée sans véritable alcalose métabolique (il vaudrait mieux parler d'alcalémie), reflétant la variabilité des désordres de l'équilibre acide-base retrouvée chez les patients BPCO ventilés mécaniquement [22]. À notre connaissance, les variations de pH n'ont pas été rapportées comme influençant l'inhibition de l'AC par l'acétazolamide. Une étude plus ancienne menée en réanimation chirurgicale chez des patients en alcalose métabolique pure avait donné des résultats similaires à celle de Mazur et al. avec des doses d'acétazolamide administrées de 500 mg par jour [56]. Hormis ces deux

études, peu de données sont disponibles sur le dosage optimal de l'acétazolamide chez les patients de réanimation. Les dosages usuels varient donc de 250–500 mg administrés une fois par jour [2,56] à 250–500 mg administrés toutes les six à huit heures [30,57]. Une étude cas-témoins récente publiée par notre groupe a montré que l'acétazolamide administré à une dose de 500 mg une fois par jour chez des patients BPCO développant une alcalose métabolique pure ou mixte au cours du sevrage de la ventilation mécanique augmentait le ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [22]. Ce résultat pourrait être la conséquence de l'effet diurétique, même modeste, de l'acétazolamide. Cependant, aucun effet significatif sur les paramètres ventilatoires comme la ventilation minute, le volume courant ou la fréquence respiratoire n'a été observé dans cette étude [22]. Par ailleurs, nous avons bien observé une diminution statistiquement significative du taux de bicarbonates sériques provoquée par l'acétazolamide mais l'amplitude de cette diminution demeurait cliniquement non pertinente (< 4 mmol/l) [22]. De plus, les patients dans le groupe témoin présentaient une légère décroissance spontanée de la concentration sérique de bicarbonates durant la période de sevrage ventilatoire. Ces résultats complètent ceux de l'étude de Mazur et al. et les différences entre ces travaux sont probablement dues à la gravité clinique et aux perturbations biologiques plus importantes de nos patients ainsi qu'à la coadministration fréquente de furosémide au cours du sevrage de la ventilation mécanique. Cet effet très modeste de l'acétazolamide sur la décroissance du taux de bicarbonates rend compte de la faible efficacité du médicament sur la réduction de la PaCO_2 . La faible efficacité de l'acétazolamide dans cette situation pourrait s'expliquer par la pharmacodynamie du médicament qui demeure pratiquement inconnue chez le malade réanimé, en particulier les patients présentant une BPCO en cours de sevrage de la ventilation mécanique. C'est pourquoi, notre groupe a récemment modélisé l'effet de l'acétazolamide sur la concentration plasmatique de bicarbonates à partir d'une cohorte de 68 patients BPCO en cours du sevrage [58]. Ce modèle pharmacodynamique montre qu'une dose d'acétazolamide de 117 ± 21 mg entraîne 50 % de la réponse maximale sur le taux de bicarbonates sériques. Cette modélisation prédit donc qu'une dose supérieure à 500 mg d'acétazolamide administrée deux fois par jour est nécessaire pour faire diminuer la concentration de bicarbonates sériques de plus de 5 mmol/l en présence d'une chlorémie élevée (> 100 mmol/l) ou d'une coadministration de furosémide ou de corticoïdes, en accord avec les données expérimentales [51] et le modèle de Stewart. Un score de gravité (SAPS II) > 50 à l'admission en réanimation diminue aussi l'efficacité de l'acétazolamide lors du sevrage de la ventilation mécanique chez les patients BPCO présentant une alcalose métabolique [58]. En effet, le score SAPS II prend en compte la concentration sanguine de bicarbonates à l'admission en réanimation [59]. Cependant, il est plus probable que les patients BPCO les plus graves à l'admission en réani-

mation aient une composante d'acidose respiratoire plus importante à l'origine de leur alcalémie au moment du sevrage [22], limitant l'effet des doses usuelles (500 mg) d'acétazolamide. Notre groupe vient de finaliser la modélisation de l'effet de l'acétazolamide sur la ventilation minute et la PaCO_2 des patients BPCO développant une alcalose métabolique pure ou impure lors du sevrage de la ventilation mécanique et les résultats de cette modélisation confirment que des doses d'acétazolamide supérieures à 500 mg deux fois par jour sont nécessaires pour induire une augmentation substantielle de la ventilation minute et donc une baisse cliniquement pertinente [55] de la PaCO_2 (données actuellement soumises à publication). Ce dernier travail montre aussi que l'augmentation de la ventilation minute après administration d'acétazolamide est davantage due à l'accroissement de la fréquence respiratoire que du volume courant quel que soit le mode ventilatoire employé et que l'acétazolamide serait plus efficace (gain de 10 % de la ventilation minute) chez les patients BPCO assistés avec un mode en ventilation spontanée avec aide inspiratoire (VS-AI) par rapport à ceux assistés en ventilation assistée contrôlée. Si ces résultats sont confirmés, il y aurait un intérêt à étudier dans le futur les effets de l'acétazolamide en fonction du niveau d'aide inspiratoire en VS-AI. Pourtant, en augmentant la fréquence respiratoire, l'acétazolamide serait susceptible d'augmenter le travail respiratoire et d'induire une fatigue musculaire chez ces patients [60]. En effet l'atrophie des muscles squelettiques existe déjà chez les patients BPCO et la ventilation mécanique est susceptible d'induire par elle-même une atrophie diaphragmatique [61,62]. Finalement, l'augmentation de la fréquence respiratoire pourrait diminuer le temps expiratoire, aggravant ainsi l'hyperinflation dynamique [63].

Conclusion et perspectives

L'effet stimulant respiratoire de l'acétazolamide, en particulier chez les patients BPCO décompensés, est toujours un sujet de controverse en réanimation [64]. La méconnaissance de la pharmacodynamie de ce médicament dans les conditions d'emploi particulières en réanimation explique probablement les résultats contradictoires des études cliniques. Si son utilisation a un intérêt dans le sevrage de la ventilation mécanique sur ce terrain particulier, la posologie d'acétazolamide devrait être augmentée lorsque les patients BPCO développant une alcalose métabolique reçoivent des corticoïdes, du furosémide ou présentent une chlorémie élevée afin de provoquer une baisse cliniquement pertinente du taux de bicarbonates [22]. Finalement, l'effet de l'acétazolamide en termes de mortalité ou de durée de la ventilation mécanique demeure à déterminer. Des études randomisées sont nécessaires pour y répondre. Au moins trois essais randomisés contrôlés sont en cours pour répondre à cette question

(NCT01131377, NCT01499485 et NCT01627639 obtenus via <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>). D'un point de vue clinique, la compartimentalisation des AC est un sujet prometteur pour le développement de nouvelles molécules spécifiques modulant ces enzymes notamment au niveau des voies aériennes, des érythrocytes et du diaphragme.

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

Références

- Swenson ER, Teppema LJ. Prevention of acute mountain sickness by acetazolamide: as yet an unfinished story. *J Appl Physiol* 2007;102:1305–7
- Marik PE, Kussman BD, Lipman J, Kraus P (1991) Acetazolamide in the treatment of metabolic alkalosis in critically ill patients. *Heart Lung* 20:455–9
- Decramer M, Janssens W, Miravittles M (2012) Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 379:1341–51
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al (2007) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176:532–55
- Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al (2005) Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 26:234–41
- Moran JL, Green JV, Homan SD, et al (1998) Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and mechanical ventilation: a reevaluation. *Crit Care Med* 26:71–8
- Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al (1995) Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 274:1852–57
- Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS (2003) Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 326:185
- Meyer TJ, Hill NS (1994) Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 120:760–70
- Brochard L, Mancebo J, Wisoky M, et al (1995) Non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333:817–22.
- Plant PK, Owen JL, Elliott MW (2000) Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 355:1931–5
- Rivera-Fernandez R, Navarrete-Navarro P, Fernandez-Mondejar E, et al (2006) Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 34:2317–24
- Gursel G (2005) Determinants of the length of mechanical ventilation in patients with COPD in the intensive care unit. *Respiration* 72:61–7
- Nevins ML, Epstein SK (2001) Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 119:1840–9
- Menzies R, Gibbons W, Goldberg P (1989) Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 95:398–405
- Quinnell TG, Pilsworth S, Shneerson JM, Smith IE (2006) Prolonged invasive ventilation following acute ventilatory failure in COPD: weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation. *Chest* 129:133–9
- Webster NR, Kulkarni V (1999) Metabolic alkalosis in the critically ill. *Crit Rev Clin Lab Sci* 36:497–510
- Gallagher TJ (1979) Metabolic alkalosis complicating weaning from mechanical ventilation. *South Med J* 72:786–7
- Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, et al (2010) Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 36:531–9
- Gluck SL (1998) Acid-base. *Lancet* 352:474–9
- Rose B (1984) Clinical physiology of acid-base and electrolytes disorders. McGraw-Hill, New York
- Faisy C, Mokline A, Sanchez O, et al (2010) Effectiveness of acetazolamide for reversal of metabolic alkalosis in weaning COPD patients from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 36:859–63
- Wilson RF, Gibson D, Percinel AK, et al (1972) Severe alkalosis in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 105:197–203
- Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM (1980) Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. *Crit Care Med* 8:725–8
- Krintel JJ, Haxholdt OS, Berthelsen P, Brockner J (1983) Carbon dioxide elimination after acetazolamide in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic alkalosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 27:252–4
- Berthelsen P (1982) Cardiovascular performance and oxyhemoglobin dissociation after acetazolamide in metabolic alkalosis. *Intensive Care Med* 8:269–74
- Holland AE, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT (2003) Metabolic alkalosis contributes to acute hypercapnic respiratory failure in adult cystic fibrosis. *Chest* 124:490–3
- Khanna A, Kurtzman NA (2001) Metabolic alkalosis. *Respir Care* 46:354–65
- Brimioulle S, Berre J, Dufaye P, et al (1989) Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis associated with respiratory acidosis. *Crit Care Med* 17:232–6
- Berthelsen P, Gothgen I, Husum B, Jacobsen E (1985) Oxygen uptake and carbon dioxide elimination after acetazolamide in the critically ill. *Intensive Care Med* 11:26–9
- Pastorekova S, Parkkila S, Pastorek J, Supuran CT (2004) Carbonic anhydrases: current state of the art, therapeutic applications and future prospects. *J Enzyme Inhib Med Chem* 19:199–229
- Temperini C, Cecchi A, Scozzafava A, Supuran CT (2009) Carbonic anhydrase inhibitors. Comparison of chlorthalidone, indapamide, trichloromethiazide, and furosemide X-ray crystal structures in adducts with isozyme II, when several water molecules make the difference. *Bioorg Med Chem* 17:1214–21
- Kiwull-Schone HF, Teppema LJ, Kiwull PJ (2001) Low-dose acetazolamide does affect respiratory muscle function in spontaneously breathing anesthetized rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 163:478–83
- Sterling D, Alvarez BV, Casey JR (2002) The extracellular component of a transport metabolon. Extracellular loop 4 of the human AE1 Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger binds carbonic anhydrase IV. *J Biol Chem* 277:25239–46
- Swenson ER (1998) Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur Respir J* 12:1242–7
- Supuran CT (2008) Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat Rev Drug Discov* 7:168–81

37. Schelegle ES, Green JF (2001) An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol* 125:17–31
38. Ravi K (1985) Effect of carbon dioxide on the activity of slowly and rapidly adapting pulmonary stretch receptors in cats. *J Auton Nerv Syst* 12:267–77
39. Sant'Ambrogio G, Miserocchi G, Mortola J (1974) Transient responses of pulmonary stretch receptors in the dog to inhalation of carbon dioxide. *Respir Physiol* 22:191–7
40. Matsumoto S, Okamura H, Suzuki K, et al (1996) Inhibitory mechanism of CO₂ inhalation on slowly adapting pulmonary stretch receptors in the anesthetized rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 279:402–9
41. Basnyat B, Murdoch DR (2003) High-altitude illness. *Lancet* 361:1967–74
42. Leaf DE, Goldfarb DS (2007) Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 102:1313–22
43. Teppema LJ, Dahan A (1999) Acetazolamide and breathing. Does a clinical dose alter peripheral and central CO₂ sensitivity? *Am J Respir Crit Care Med* 160:1592–7
44. Brechue WF, Koceja DM, Stager JM (1997) Acetazolamide reduces peripheral afferent transmission in humans. *Muscle Nerve* 20:1541–8
45. Swenson ER, Maren TH (1978) A quantitative analysis of CO₂ transport at rest and during maximal exercise. *Respir Physiol* 35:129–59
46. Cogan MG, Maddox DA, Warnock DG, et al (1979) Effect of acetazolamide on bicarbonate reabsorption in the proximal tubule of the rat. *Am J Physiol* 237:F447–F54
47. Lucci MS, Warnock DG, Rector FC (1979) Carbonic anhydrase-dependent bicarbonate reabsorption in the rat proximal tubule. *Am J Physiol* 236:F58–F65
48. Moviat M, Pickkers P, Van der Voort PH, Van der Hoeven JG (2006) Acetazolamide-mediated decrease in strong ion difference accounts for the correction of metabolic alkalosis in critically ill patients. *Crit Care* 10:R14
49. Kassamali R, Sica DA (2011) Acetazolamide: a forgotten diuretic agent. *Cardiol Rev* 19:276–8
50. Posner JB, Plum F (1960) The toxic effects of carbon dioxide and acetazolamide in hepatic encephalopathy. *J Clin Invest* 39:1246–58
51. Uwai Y, Saito H, Hashimoto Y, Inui KI (2000) Interaction and transport of thiazide diuretics, loop diuretics, and acetazolamide via rat renal organic anion transporter rOAT1. *J Pharmacol Exp Ther* 295:261–5
52. Tzanakis N, Metzidaki G, Thermos K, et al (1998) Anaphylactic shock after a single oral intake of acetazolamide. *Br J Ophthalmol* 82:588
53. Palmer BF, Alpern RJ (1997) Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 8:1462–9
54. Vos PJ, Folgering HT, De Boo TM, et al (1994) Effects of chlorzadine, acetazolamide and oxygen on awake and asleep gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 7:850–5
55. Skatrud JB, Dempsey JA (1983) Relative effectiveness of acetazolamide versus medroxyprogesterone acetate in correction of chronic carbon dioxide retention. *Am Rev Respir Dis* 127:405–12
56. Mazur JE, Devlin JW, Peters MJ, et al (1999) Single versus multiple doses of acetazolamide for metabolic alkalosis in critically ill medical patients: a randomized, double-blind trial. *Crit Care Med* 27:1257–61
57. Dickinson GE, Myers ML, Goldbach M, Sibbald W (1981) Acetazolamide in the treatment of ventilatory failure complicating acute metabolic alkalosis. *Anesth Analg* 60:608–10
58. Hemming N, Faisy C, Urien S (2011) Population pharmacodynamic model of bicarbonate response to acetazolamide in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Crit Care* 15:R213
59. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957–63
60. Yang KL, Tobin MJ (1991) A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 324:1445–50
61. Gosselink R, Troosters T, Decramer M (1996) Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153:976–80
62. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358:1327–35
63. Laghi F, Goyal A (2012) Auto-PEEP in respiratory failure. *Minerva Anestesiol* 78:201–21
64. Heming N, Urien S, Faisy C (2012) Acetazolamide: a second wind for a respiratory stimulant in the intensive care unit? *Crit Care* 16:318