

Monoxyde d'azote (NO)

Avec la participation de Martine Pennetier*, Véronique Bricard* et du Comité de Rédaction

* Service Pharmacie Centrale, CHU 44035 Nantes

** Service Pharmacie

Remerciements : D Payen (Paris), JC Mercier (Paris)

Le monoxyde d'azote (NO) ou oxyde nitrique est le premier gaz à usage médical à être pourvu d'une autorisation temporaire d'utilisation. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

L'endothélium libère à l'état basal un facteur soluble diffusible, l'Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF), assimilé à l'oxyde nitrique (NO), ou à un dérivé proche contenant de l'oxyde nitrique (EDRF/NO), qui semble jouer un rôle prépondérant dans la vasorelaxation. Sa demi-vie dans les milieux biologiques est extrêmement brève, de l'ordre de quelques secondes. Il stimule la guanylate cyclase soluble, ce qui provoque une augmentation intracellulaire de la concentration du guanosine monophosphate cyclique (GMPc) responsable dans la cellule musculaire lisse d'un relâchement des fibres musculaires induisant une vasodilatation, et au niveau des plaquettes d'une inhibition de leur agrégation. Il participe également à la neurotransmission non adrénérgique non cholinérgique. La perte du tonus vasodilatateur NO-dépendant pourrait être mise en cause dans un certain nombre de pathologies cardiovasculaires (athérosclérose, hypertension artérielle, lésions de reperfusion, pontage veineux, diabète, hémorragie subarachnoïdienne), d'atteintes pulmonaires sévères comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) de l'adulte, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) du nourrisson, le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP).

Le monoxyde d'azote se présente sous forme d'un mélange à basse teneur de NO, avec un gaz inerte - l'azote -, conditionné en bouteille de 20 l à 200 bars, aux concentrations de 225 et 450 ppm mole/mole par Air Liquide Santé, et en bouteille de 20 l à 150 bars à la concentration de 300 ppm mole/mole par Aga Médical. La circulaire DGS/DE/ n°96-72 du 6 février 1996 de la Direction Générale de la Santé précise les conditions de stockage, de prescription, de dispensation et de suivi du NO (permettant une traçabilité du médicament), dans les indications arrêtées dans les ATU.

Il exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte (6 à 10 secondes). Il est en effet rapidement inactivé par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire. Il semble ainsi dépourvu d'effets systémiques. Il diminue les résistances vasculaires pulmonaires et ne peut être efficace qu'en présence d'une vasoconstriction préalable dans la zone ventilée du poumon. Il améliore l'oxygénation artérielle. Il exerce également une action antitrophique et anti-agrégante plaquettaire.

La durée de vie du monoxyde d'azote, administré par voie inhalée, est très courte (6 à 10 secondes). Le gaz NO est administré à des patients particulièrement « graves » et son éventuelle toxicité ne doit pas être une limite à son utilisation.

L'effet indésirable du NO pouvant limiter son utilisation est la formation de méthémoglobinémie. Le NO₂ est plus toxique que le NO (toxicité bronchique).

Les indications thérapeutiques (ATU) sont :

- adulte et enfant : hypoxémie sévère ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës (ex SDRA),
- nouveau-né : hypoxémie réfractaire associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante,
- hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique,
- test de réversibilité au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère afin de guider l'attitude thérapeutique.

Mots clés : Gaz à usage médical, Endothelium Derived Relaxing Factor, Hypertension artérielle pulmonaire, Hypoxémie, Monoxyde d'azote, Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte,

INTRODUCTION

Le monoxyde d'azote (NO) ou oxyde nitrique est le premier gaz à usage médical à être pourvu d'une autorisation temporaire d'utilisation.

Les gaz à usage médical sont des médicaments, même s'ils n'ont pas encore d'AMM.

Le NO exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte. Il est en effet rapidement inactivé par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la membrane alvéolo-capillaire. Il semble ainsi dépourvu d'effets systémiques. Il est en cours d'expérimentation clinique dans le syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante chez le nouveau né ou après chirurgie cardiaque.

C'est un médicament à prescription restreinte. Des conditions particulières sont prévues dans l'ATU pour sa prescription, sa dispensation et son utilisation afin d'assurer des conditions optimales d'utilisation.

EDRF/NO

L'endothélium libère à l'état basal un facteur soluble diffusible, L'Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF), assimilé à l'oxyde nitrique (NO), ou à un dérivé proche contenant de l'oxyde nitrique (EDRF/NO), qui semble jouer un rôle prépondérant dans la vasorelaxation. Il est synthétisé dans les cellules endothéliales à partir de la L Arginine sous l'influence d'une NO-synthétase. Sa demi-vie dans les milieux biologiques est extrêmement brève, de l'ordre de quelques secondes.

Il stimule la guanylate cyclase soluble, ce qui provoque une augmentation intracellulaire de la concentration du guanosine monophosphate cyclique (GMPC) responsable dans la cellule musculaire lisse d'un relâchement des fibres musculaires induisant une vasodilatation, et au niveau des plaquettes d'une inhibition de leur agrégation.

Il participe également à la neurotransmission non adrénergique non cholinergique

■ Rappels physiologiques

Il a été montré en 1980 que l'acétylcholine provoque une vasodilatation endothélium dépendante par l'intermédiaire d'un facteur soluble diffusible (différent de la prostacycline puisque l'indométacine ne modifie pas son activité) : l'Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) ou facteur relaxant dérivé de l'endothélium (28).

Un autre type d'EDRF appelé Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) intervendrait en agissant sur les canaux calciques.

L'endothélium libère aussi à l'état basal des facteurs contractants appelés Endothelium Derived Contracting Factors (EDCFs).

1. Mise en évidence de l'EDRF

* EDRF

L'EDRF a été identifié en 1987. Il s'agit de l'oxyde nitrique (NO), ou d'un dérivé proche contenant de l'oxyde nitrique (76). Il semble jouer un rôle prépondérant dans la vasorelaxation et est symbolisé dans cet article par le sigle EDRF/NO.

* EDHF

L'EDHF agit au niveau de la membrane cellulaire sur la pompe Na/K, en augmentant l'entrée du potassium intracellulaire. Il entraîne ainsi une hyperpolarisation membranaire.

Sa structure chimique n'est pas encore connue. Son rôle physiologique exact n'est pas clairement établi (91, 100).

* EDCF_s

Les EDCF_s représentent en fait un groupe hétérogène de plusieurs substances dénommées EDCF₁, EDCF₂, EDCF₃.

- L'EDCF₁ serait soit un ion superoxyde, soit un dérivé de l'acide arachidonique.

- L'EDCF₂ non identifié semble libéré en cas d'hypoxie.

- L'EDCF₃ correspond au groupe des endothélines, polypeptides de 21 acides aminés, responsables d'une vasoconstriction lente et durable (106).

2. Biosynthèse de l'EDRF/NO

2.1. Synthèse

L'EDRF/NO endogène est synthétisé dans les cellules endothéliales à partir d'un acide aminé, la L-Arginine (68), qui se transforme en citrulline en libérant son groupement NO. Cette réaction s'effectue sous l'influence d'une NO-synthétase en présence d'oxygène moléculaire, de Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate sous forme réduite (NADPH), de Flavine Adénine Dinucléotide (FAD), de tétrahydrobioprotérine et de bradykinine (75, 77).

Cette biosynthèse est inhibée compétitivement par des analogues de la L-arginine comme la L-N-MonoMéthyl-Arginine (L-NMMA).

La L-NMMA, injectée par voie veineuse chez certaines espèces de rats, entraîne une hypertension notable, immédiatement réversible par un excès de L-Arginine (64, 77).

2.2. Les NO-synthétases (NOS)

La NOS est une enzyme voisine de la cytochrome P450 réductase (8).

Il existe 3 isoformes de NOS :

- neuronales et endothéliales, dites constitutives,
- macrophagiques, dites inductibles.

Ces enzymes sont ubiquitaires. Elles s'expriment non seulement dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, mais aussi dans les plaquettes, les macrophages, les lymphocytes, les cellules myocardiques, les cellules des systèmes nerveux central et périphérique (9, 32, 69, 72, 88, 92, 98).

*** NO-synthétases constitutives**

Les NOS constitutives sont calcium/calmoduline-dépendantes. Leur activité s'exprime en dehors de toute stimulation. Elles produisent pendant un temps très court mais de façon permanente, des picomoles de NO (56, 93). À cette libération s'ajoutent des sécrétions accrues de NO sous l'action d'un certain nombre d'agonistes

*** NO-synthétases inductibles**

Les NOS inductibles sont calcium /calmoduline-indépendantes. Leur activité ne s'exprime que sous l'influence de certains stimuli, comme l'action des cytokines ou des lipopolysaccharides. Elles entraînent la production de nanomoles de NO pendant un temps prolongé (17, 61).

3. Libération de l'EDRF/NO

De nombreux facteurs stimulent cette libération (26, 27, 102) :

- les médiateurs pharmacologiques circulants et les neuro-médiateurs (acétylcholine, arginine, vasopressine, catécholamines...),
- les produits de l'agrégation plaquettaire (adénosine diphosphate ou ADP, sérotonine) et la thrombine,
- les contraintes mécaniques ou forces de cisaillement (shear stress) endothéliales subies par la paroi vasculaire (augmentation du flux sanguin ou de la viscosité sanguine). Ces dernières sont prépondérantes car elles induisent la dilatation débit-dépendante permettant une adaptation vasculaire rapide en réponse aux soudaines variations de débit (89). La demi-vie de l'EDRF/NO dans les milieux biologiques est extrêmement brève, de l'ordre de quelques secondes.

4. Mode d'action cellulaire de l'EDRF/NO

Figure 1

L'EDRF/NO pénètre dans sa cellule cible (cellule musculaire lisse, plaquette...) où il stimule la guanylate cyclase soluble. Il y a augmentation du taux de GMPc intra-cellulaire, qui entraîne la phosphorylation des chaînes légères de myosine grâce à l'action d'une protéine kinase GMPc dépendante. Cette dernière est inhibée par le bleu de méthylène et tout agent capable d'inhiber la formation de la guanylate cyclase (36, 63) (Figure 1).

Dans la cellule musculaire lisse, cette augmentation du GMPc provoque un relâchement des fibres musculaires induisant une vasodilatation des vaisseaux constrictés uniquement.

L'augmentation du GMPc intraplaquettaire est également responsable d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire par effet feed-back négatif en rapport avec le relargage d'EDRF (60, 61).

5. Rôles de l'EDRF/NO

L'EDRF/NO participe :

- au contrôle du tonus vasculaire et de l'hémostase,
- aux processus immunologique, bactéricide, antitumoral et inflammatoire par l'intermédiaire de l'action cytotoxique des macrophages activés (43),

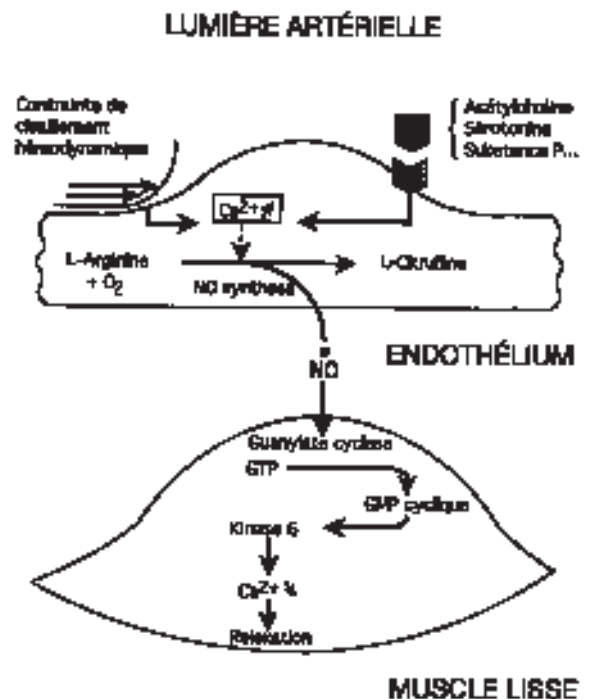


Figure 1 : Mécanisme de la relaxation de la cellule musculaire à partir des signaux perçus par l'endothélium.

- à la neurotransmission non adrénérgique non cholinérgique (en médiant l'action de certains neuromédiateurs tels que la substance P ou le VIP : vasoactive intestinal peptide) au niveau des muscles lisses du tractus gastro-intestinal, des viscères pelviens et des voies aériennes (32).

■ Rappels sur les pathologies impliquant l'EDRF/NO (45)

La perte du tonus vasodilatateur NO-dépendant pourrait être mise en cause dans un certain nombre de :

- pathologies cardiovasculaires : athérosclérose, hypertension artérielle, lésions de reperfusion, pontage veineux, diabète, hémorragie subarachnoïdienne,
- atteintes pulmonaires sévères comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) de l'adulte, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) du nourrisson, le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP).

1. L'EDRF/NO endothélial et les pathologies cardiovasculaires

La perte du tonus vasodilatateur NO-dépendant pourrait être mise en cause dans un certain nombre d'hypertensions et de spasmes vasculaires.

Des lésions endothéliales extensives, soit par athérosclérose, soit par ischémie, entraînent des perturbations de la synthèse de NO, non seulement au niveau des gros vaisseaux, mais aussi de la microcirculation (42, 95).

1.1. EDRF/NO et athérosclérose

Un dysfonctionnement endothélial précoce se produit au cours de la maladie athéroscléreuse.

Les relaxations dépendantes de l'endothélium sont très altérées, ce qui se traduit par une vasoconstriction anormale à certains stimuli.

Il est observé une diminution de l'EDRF/NO dans l'athérome coronarien et chez les personnes âgées ; cette diminution est retrouvée au niveau des modèles d'angor spastique reproduisant une sténose coronarienne (65, 96, 97).

Ce dysfonctionnement est présent chez des patients hypercholestérolémiques à coronarographie normale (108).

1.2. EDRF/NO et hypertension artérielle

Le mécanisme de dilatation dépendant de l'EDRF/NO semble être anormal chez les patients hypertendus.

L'injection d'un inhibiteur des NO-synthétases (L-NMMA) entraîne une diminution du débit sanguin moins importante chez les patients hypertendus que chez les sujets dont l'hypertension est contrôlée par un traitement classique.

Le NO endogène ayant un effet protecteur important, singulièrement au niveau splanchnique (11, 32), pourrait permettre de maintenir l'activité des NO-synthétases constitutives chez l'hypertendu.

La fonction protectrice de l'endothélium, vis-à-vis de l'adhésion plaquettaire et des contractions provoquées par les substances libérées lors de l'activation plaquettaire, est diminuée chez l'hypertendu.

Or, la détérioration des interactions endothélium/plaquettes peut favoriser la survenue d'accidents cérébro-vasculaires ischémiques, d'infarctus du myocarde et de maladies vasculaires périphériques.

1.3. EDRF/NO et lésions de reperfusion

Lors de la reperfusion, après une ischémie myocardique, la libération du NO par les phénomènes de shear-stress vient combattre les effets d'une production de radicaux libres superoxydes. Or, un dysfonctionnement endothélial précoce survient dans les minutes qui suivent la reperfusion. L'absence de NO permet alors l'action de ces substances oxygénées réactives, qui engendrent une vasoconstriction très importante et une adhésion des polynucléaires neutrophiles, dont la migration vers le sous endothélium contribue aux lésions tissulaires de reperfusion (14, 57, 62).

1.4. EDRF/NO et pontage veineux

Les différents greffons vasculaires utilisés dans les pontages aorto-coronariens présentent une longévité variable.

Les pontages mammaires ont une perméabilité beaucoup plus longue que les pontages veineux, pour différentes raisons (32, 41, 59) :

- une libération accrue de NO, du fait de l'augmentation de la vitesse sanguine dans ces pontages, entraînant une vasodilatation des artères mammaires,
- une hypertrophie pariétale des pontages veineux liée à une contrainte pariétale beaucoup plus élevée sur ces vaisseaux, s'accompagnant de vitesses circulatoires plus faibles,
- le développement rapide d'une athérosclérose.

1.5. EDRF/NO et diabète

De nombreuses anomalies de la paroi vasculaire sont décrites au cours du diabète.

Elles seraient responsables d'une diminution de la vasodilatation endothélium-dépendante (EDRF/NO), mais aussi d'une altération de la vasodilatation endothélium-indépendante (66, 101).

1.6. EDRF/NO et hémorragie subarachnoïdienne

Une altération de la paroi des artères cérébrales peut résulter de la présence de vasospasmes, dus notamment à :

- une diminution de l'activation de la guanylate cyclase du muscle lisse,
- et/ou une diminution de la quantité d'EDRF/NO atteignant le muscle lisse du fait de l'inhibition de l'EDRF/NO par l'hémoglobine de l'hémorragie (47, 48, 50).

2. L'EDRF/NO endothélial et les pathologies pulmonaires

2.1. Rôle physiologique de l'EDRF/NO dans la circulation pulmonaire

* Chez l'adulte

Chez le sujet normal, les pressions pulmonaires sont environ six fois plus basses que les pressions systémiques alors que les débits sont strictement identiques entre le flux pulmonaire et le flux aortique. Cela signifie que les résistances pulmonaires sont égales au 1/6 des résistances périphériques.

Les cellules endothéliales pulmonaires synthétisent et relarguent de l'EDRF/NO. Elles représentent 30 % des cellules pulmonaires totales.

En condition de normoxie, chez l'homme sain, une production basale et continue d'EDRF/NO contribue au maintien de régime à basse pression, caractéristique de la circulation pulmonaire (21).

Lors d'une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, celle-ci voit son intensité modulée par le relargage de NO dans le même territoire, ce qui permet de réduire l'intensité de la vasoconstriction hypoxique (90).

* Chez le fœtus

Chez le fœtus, la circulation pulmonaire ne reçoit que 10 à 15 % du débit cardiaque ; le régime de pression est voisin de celui de la circulation systémique.

Au moment de la naissance, les mécanismes impliqués dans la production d'EDRF/NO sont la ventilation, l'augmentation de la pression en oxygène (PaO₂) et l'augmentation du débit et des forces de cisaillement dans la circulation pulmonaire (13).

2.2. Dysfonctionnement endothélial et pathologie pulmonaire

Un dysfonctionnement endothélial pulmonaire et des modifications anatomiques vasculaires accompagnent les atteintes pulmonaires sévères comme :

- le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA),
- la bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) de l'adulte, et la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) du nourrisson,
- le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP).

Le mécanisme de dilatation dépendant du NO devient anormal chez les patients hypertendus pulmonaires. Une réduction de la vasodilatation endothélium-dépendante médiée par le NO est maintenant clairement démontrée dans la circulation pulmonaire, au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire, qu'elle soit secondaire à un shunt gauche/droit chez l'enfant, ou primitive.

Une inflammation aiguë ou une infection pulmonaires peuvent altérer la fonction endothéliale.

Remarque : En contre-partie, l'augmentation de l'activité EDRF/NO est à la base de nombreux tableaux pathologiques : asthme, colite, cardiomyopathie, cancer, rejet de greffe, et les grandes quantités de NO expliquent l'hypotension majeure de certains chocs septiques (73).

LE MONOXYDE D'AZOTE (NO)

Le monoxyde d'azote (NO) ou oxyde nitrique est le premier gaz à usage médical à être pourvu d'une autorisation temporaire d'utilisation. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

Il se présente sous forme d'un mélange à basse teneur de NO, avec un gaz inerte - l'azote -, conditionné en bouteille de 20 l à 200 bars, aux concentrations de 225 et 450 ppm mole/mole par Air Liquide Santé, et en bouteille de 20 l à 150 bars à la concentration de 300 ppm mole/mole par Aga Médical.

Chaque bouteille est munie d'un certificat de contrôle de qualité où figurent notamment le numéro de lot, le titre en NO et la date de péremption.

La circulaire DGS/DE/ n°96-72 du 6 février 1996 de la Direction Générale de la Santé précise les conditions de stockage, de prescription, de dispensation et de suivi (permettant une traçabilité du médicament), dans les indications arrêtées dans les ATU accordés aux laboratoires Air liquide Santé et Aga Médical.

■ Renseignements généraux et galéniques

Le monoxyde d'azote (NO) a longtemps été un gaz industriel, non médicamenteux.

Les laboratoires pharmaceutiques Air Liquide Santé (anciennement CFPO) viennent d'obtenir une ATU (13 février 1996) pour les formes à 225 (ATU 589 057-6) et 450 ppm (ATU 589 055-3), et les laboratoires Aga Médical pour la forme à 300 ppm (ATU 589 068-8).

Cette ATU est assortie d'un suivi thérapeutique et de pharmacovigilance. Une circulaire de la Direction Générale de la Santé (Circulaire DGS/DE/ n°96-72 du 6 février 1996 relative aux conditions de prescription, de dispensation et d'administration du MONOXYDE D'AZOTE dans les établissements de santé publics et privés) précise les conditions de prescription, de délivrance et de suivi.

Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

1. Synthèse

La synthèse du NO (10) se fait à partir de solutions d'acide sulfurique et de nitrite de sodium dans de l'eau (stockées dans des cuves de polypropylène). Elle conduit à la formation d'un mélange comportant 95 % de NO et 5 % de NO₂. Les impuretés principales résultant de cette synthèse sont : N₂, N₂O et CO₂.

2. Conditionnement

Le conditionnement (10) des mélanges à basse teneur de NO dans l'azote se fait à partir du NO pur de qualité N30 (pureté globale supérieure ou égale à 99,8 %), et de l'azote de qualité N50 (pureté globale supérieure ou égale à 99,999 %), dans des bouteilles préalablement étuvées, de type B20 (capacité en eau 20 litres), à 200 bars de pression.

À titre d'exemple, la présentation de concentration 225 ppm est obtenue en ajoutant de l'azote à 225 cm³ de NO jusqu'à l'obtention d'un mélange mole pour mole des 2 gaz de 1 m³ pour une pression de 200 bars.

La quantité de gaz contenue dans chaque bouteille est de 4 m³

La bouteille est identifiable par les couleurs conventionnellement utilisées : corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes, avec la mention " gaz à usage médical". Elle est munie d'un robinet en acier inoxydable avec raccord de sortie.

3. Contrôle

Le contrôle se fait sur chaque bouteille (10).

Chaque bouteille est munie d'un certificat de contrôle de qualité se présentant sous forme d'une étiquette autocollante blanche à cadre rouge collée sur le corps de la bouteille, où figurent :

- le numéro de lot,
- le numéro de la bouteille,
- les spécifications de fabrication,
- le titre en NO,
- le titre en oxydes supérieurs d'azote (NO_x),
- la date de l'analyse,
- la date de péremption.

L'analyse par chimiluminescence est la méthode de référence (mentionnée dans l'ATU) donnant la meilleure précision dans la mesure des impuretés du NO en oxydes supérieurs (inférieure au ppm).

Les mélanges étalons de référence sont soit des mélanges produits sur le site de fabrication, soit des mélanges garantis par le National Institute of Standards and Technology (NIST) à ± 1 % en valeur relative. Une étude de conservation du mélange a été effectuée : la durée de péremption est fixée à 3 ans. La tolérance de réalisation, représentée par l'écart entre la concentration en NO nominale et la concentration mesurée par chimiluminescence dans chaque bouteille est de ± 7,5 %, ce qui est beaucoup. La précision d'analyse représentant l'incertitude de mesure de la concentration réalisée est de ± 1 %.

4. Conservation

La conservation est de 6 mois sous réserve de validité de la réépreuve.

Les bouteilles doivent être stockées en position verticale, et arrimées solidement pour éviter les chutes et les chocs.

En cas de fuite, la conduite à tenir n'est pas spécifique :

- fermer la bouteille (la fermeture complète des robinets actuels est difficile à obtenir),
- aérer la pièce,
- soustraire éventuellement la personne évanouie...

4.1. Stockage dans le service de pharmacie

La conservation des bouteilles doit se faire à des températures comprises entre - 10° et + 50°C, à l'écart de toute source de chaleur, d'ignition, à l'abri de l'humidité, des matières combustibles et dans des locaux bien ventilés, réservés au stockage des gaz à usage médical et fermant à clé.

4.2. Stockage dans le service de soins

Dans les services, les bouteilles doivent être, soit fixées au mur avec une chaîne et deux crochets, soit positionnées sur un chariot à bouteilles, muni d'une sangle ou d'une chaîne.

Remarque. La réalisation de circuit d'adduction de monoxyde d'azote à l'aide d'installation centralisée avec centrale de bouteilles, de canalisations fixes et prises au lit du patient est interdite.

5. Mode d'emploi

- Utiliser un raccord spécifique de type C, conforme à la Norme NF E 29-650, et un manodétendeur pouvant admettre une pression au moins égale à 1,5 fois la pression maximale de service de la bouteille.
- Utiliser pour le circuit de dispensation une tubulure souple de faible section, une pièce en T sur le circuit patient,
- Utiliser des manodétendeurs-débitmètres en acier inoxydable et des canalisations en polytétrafluoroéthylène (P.T.F.E.)
- À chaque nouvelle utilisation, purger à 3 reprises le manodétendeur-débitmètre par le mélange monoxyde d'azote-azote,
- Ne pas effectuer de branchement en «Y» permettant de traiter deux patients en même temps.
- Évacuer les gaz expirés à l'extérieur (en évitant les lieux où ils pourraient s'accumuler).
- Le monoxyde d'azote étant incolore et inodore, la présence d'un système permettant de détecter sa présence dans l'air ambiant est préconisé dans tous les lieux d'utilisation et de stockage.
- La valeur limite d'exposition (valeur moyenne d'exposition) pour l'exposition du personnel au monoxyde d'azote est fixée à 25 ppm pendant 8 heures (30 mg/m³) par la législation du travail. La valeur correspondante pour le dioxyde d'azote sur les lieux de travail est de 3 ppm (6mg/m³). Il conviendra de mesurer régulièrement la teneur atmosphérique en monoxyde d'azote sur les lieux d'utilisation.

6. Prescription

La prescription du monoxyde d'azote est réservée à l'usage hospitalier, aux spécialistes qualifiés en anesthésie réanimation, en anesthésiologie-réanimation chirurgicale, en chirurgie vasculaire, en chirurgie générale, en chirurgie thoracique et cardiovasculaire, en cardiologie et médecine des affections vasculaires, en pathologie cardiovasculaire et en pneumologie, exerçant dans les services d'anesthésie, de réanimation chirurgicale ou médicale adulte et pédiatrique, de chirurgie cardiovasculaire, de cardiologie et de pneumologie d'établissement de santé publics ou privés.

7. Traçabilité

Un système de traçabilité ou de suivi des bouteilles de NO doit être établi au sein des établissements de santé publique.

La circulaire de la Direction Générale de la Santé prévoit que :

- les prescriptions nominatives doivent être rédigées sur des fiches individuelles de prescription, de dispensation et de suivi fournies par l'établissement pharmaceutique (où figurent notamment l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament est prescrit et le numéro de lot de la bouteille),
- la dispensation du médicament est individuelle et est accompagné des annexes de l'ATU ainsi que de la fiche individuelle de prescription, de dispensation et de suivi, et fait l'objet d'une transcription sur l'ordonnancier où le pharmacien doit inscrire le numéro de lot de la bouteille dispensée,
- la bouteille de monoxyde d'azote à l'arrêt du traitement est rendue à la pharmacie où la durée de traitement est reportée sur la fiche individuelle de prescription et de suivi,
- la dose administrée et l'heure d'administration sont enregistrées sur un document conservé dans le dossier médical du patient,
- toute administration chez le nourrisson et l'enfant est mentionnée de façon détaillée dans son carnet de santé,
- une fiche individuelle de recueil des effets indésirables est mise à disposition du prescripteur par l'établissement pharmaceutique.

■ Propriétés physicochimiques

Le NO est un radical possédant un électron non apparié. Il réagit très rapidement avec l'anion superoxyde et l'oxygène pour former l'anion peroxy-nitrique qui se transforme en nitrate en milieu acide, mais peut se décomposer en radical hydroxyle et en ion nitrosonium (99).

Le NO inhalé se dissout dans les milieux biologiques. Il se complexe avec les protéines héminiques comme la guanylate cyclase, l'hémoglobine et certaines protéines contenant du fer et du soufre. Il est très diffusible (7) et possède des solubilités dans l'eau et les lipides comparables à celles du monoxyde de carbone (CO) et à l'oxygène (15).

■ Toxicologie (20)

1. Toxicité du NO

1.1. Toxicité aiguë

Chez l'animal (chien et rat), le NO inhalé à des concentrations supérieures ou égales à 200 - 500 ppm est léthal par méthémoglobinémie et œdème pulmonaire (96).

L'inhalation de 1000 ppm pendant 30 minutes et de 320 ppm pendant 8 heures a entraîné une mortalité de 50 % respectivement chez le rat et la souris.

1.2. Toxicité chronique

La plupart des études montrent que l'exposition de façon continue d'animaux à une atmosphère contenant du monoxyde d'azote (1 à plusieurs ppm) pendant plusieurs mois entraîne des modifications histologiques à type d'hyperplasie épithéliale bronchique.

1.3. Tératogénèse, mutagénèse, cancérogénèse

- Les effets du monoxyde d'azote sur les fonctions de reproduction n'ont pas été évalués chez l'animal.

- Dans tous les modèles étudiés (bactéries et cellules de mammifères), le monoxyde d'azote s'est révélé mutagène. Il agit par déamination de l'ADN.

Les composés secondaires N-nitroso à fort pouvoir mutagène, formés après administration de monoxyde d'azote, ne sont à l'heure actuelle pas tous connus.

- Aucune étude de cancérogénèse n'a été menée.

1.4. Toxicité cellulaire (40)

- Le NO est un des effecteurs de la cytotoxicité des macrophages.

- Sa réactivité avec l'anion superoxyde conduit à un oxydant puissant responsable d'une peroxydation lipidique et d'une altération du surfactant.

2. Toxicité du NO₂

La toxicité du NO₂ est supérieure à celle du NO.

Elle dépend du temps de contact du NO avec l'oxygène et de la FiO₂ (19), de la concentration en NO mais aussi de la température, du pH et du degré d'hygrométrie.

Chez le chien, des études ont montré l'apparition d'un œdème alvéolaire, réversible après 7 jours (80).

La toxicité aiguë se traduit par une augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire, une hyperréactivité bronchique et une susceptibilité accrue aux infections virales.

Sa toxicité chronique est comparable à celle de l'oxygène ou de l'ozone : emphysème, augmentation de la taille des cavités.

De jeunes rats, exposés à des concentrations de 17 ppm de NO₂ pendant un an, ont présenté des lésions histologiques pulmonaires précoces mais résolutive en quelques semaines. Par contre, des lapins respirant pendant 6 jours 3,6 ppm de NO₂ et 40 ppm de NO n'ont présenté aucune anomalie histologique pulmonaire (1).

■ Propriétés pharmacologiques

La durée de vie du monoxyde d'azote, administré par voie inhalée, est très courte (6 à 10 secondes). Après avoir franchi la barrière alvéolo-capillaire, il réagit pratiquement instantanément avec l'oxygène dissout pour former des nitrites, ou se fixe sur le groupement hémique de l'hémoglobine circulante produisant rapidement méthémoglobine et nitrates.

Il exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte. Il est en effet rapidement inactivé par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire. Il semble ainsi dépourvu d'effets systémiques.

Il diminue les résistances vasculaires pulmonaires et ne peut être efficace qu'en présence d'une vasoconstriction préalable dans la zone ventilée du poumon.

Il améliore l'oxygénation artérielle. Il exerce également une action antitrophique et anti-agrégante plaquettaire.

1. Pharmacocinétique

Après avoir franchi la barrière alvéolo-capillaire, le NO inhalé réagit pratiquement instantanément avec l'oxygène dissout pour former des nitrites, ou se fixe sur le groupement hémique de l'hémoglobine circulante avec une grande affinité (mille fois celle du CO), produisant rapidement méthémoglobine et nitrates.

À 25 ppm, l'inhalation de NO est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques de nitrates et de méthémoglobine. La concentration de 10 ppm est la limite à ne pas dépasser pour éviter cette augmentation (105).

Cette réaction est très rapide. De ce fait, son action reste locale et se limite aux vaisseaux pulmonaires en regard des alvéoles ventilées (31, 46). Son absorption est de 80 %.

Cette fixation est altérée en cas de déficit en G6PD et méthémoglobine réductase.

Les nitrates sont éliminés en majorité par voie urinaire et la méthémoglobine est métabolisée en plusieurs heures en hémoglobine par les réductases endogènes.

La demi-vie du NO est très brève : 6 à 10 secondes.

Différentes formes de transport du NO ont été proposées comme formes de stockage du NO : les complexes fer-nitrosyl et les S-nitrosothiols (formes réduites plasmatiques de NO). Leur demi-vie est également très brève.

3. Mécanisme d'action :

cf p 7 : 1.3. Mode d'action cellulaire de l'EDRF/NO

4. Actions du NO inhalé

Le NO inhalé est un vasodilatateur sélectif de la circulation artérielle pulmonaire vasoconstricte.

Il relaxe le muscle lisse vasculaire pulmonaire selon le même mécanisme que l'EDRF/NO endogène.

Contrairement aux vasodilatateurs pulmonaires classiques administrés par voie intraveineuse, le NO inhalé ne semble pas avoir d'action systémique. Sa durée de vie très courte semble liée à sa rapide inactivation par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire, bien qu'il ne soit pas noté la plupart du temps d'augmentation de la méthémoglobinémie ni de la concentration en nitrites et nitrates.

4.1. Action sur la circulation pulmonaire

Le NO inhalé est un vasodilatateur artériel et veineux. Cependant, il existe des patients dits « répondeurs au NO » et d'autres dits « non répondeurs au NO » (80, 81).

L'absence de réponse au NO peut avoir différentes causes :

- l'absence de vasoconstriction artérielle pulmonaire,
- un recrutement alvéolaire insuffisant,
- une modification anatomique de l'endothélium vasculaire,
- un dysfonctionnement cardiaque associé.

Alors que l'EDRF/NO endogène exerce un effet vasodilatateur permanent, le NO inhalé ne dilate que les vaisseaux pulmonaires constricte. Il est sans effet sur une circulation pulmonaire normale (23, 34).

4.2. Action sur l'oxygénation artérielle

Le NO inhalé améliore l'oxygénation artérielle car il favorise la redistribution du débit sanguin pulmonaire de la zone non ventilée vers la zone ventilée.

N'ayant pas d'effet systémique, il n'entraîne pas d'augmentation du débit cardiaque, à l'inverse des autres vasodilatateurs.

L'effet sur la PaO₂ du NO peut être amplifié plus ou moins par d'autres déterminants de la PaO₂ (80).

4.3. Autres actions bénéfiques potentielles

* Action antitrophique (29)

Le NO endogène, synthétisé à l'état basal, exerce un effet antitrophique permanent sur les cellules musculaires lisses sous-jacentes. Cet effet pourrait disparaître lorsqu'il y a atteinte endothéliale.

Le NO exogène administré par inhalation au long cours pourrait rétablir cet effet antitrophique, contribuant ainsi à diminuer les résistances vasculaires et l'hypertension pulmonaire.

* Action anti-agrégante plaquettaire locale (44)

L'augmentation du GMPc intraplaquettaire induite par le NO est responsable d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Par cette action, le NO inhalé pourrait s'opposer à la formation de microthromboses dans les vaisseaux pulmonaires. Un allongement du temps de saignement a été décrit.

■ Propriétés thérapeutiques et études cliniques

Des études multicentriques randomisées sont en cours aux USA et en Europe, notamment en France afin de :

- apprécier le bénéfice de l'administration du NO sur la morbidité et la mortalité des maladies pulmonaires,
- démontrer l'efficacité clinique et la sélectivité pulmonaire du gaz NO inhalé sur de courtes périodes, et/ou sur des périodes plus longues,
- définir un suivi le plus précis possible des concentrations en oxydes supérieurs toxiques dans diverses situations pathologiques pulmonaires.

Elles portent sur le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né, l'hypertension artérielle pulmonaire en péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardiothoracique, et sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte.

Les résultats obtenus avec l'inhalation de NO sont encourageants. Cependant, il reste à évaluer la potentielle toxicité à long terme et les raisons des non-réponses.

1. Introduction

Du fait de sa diffusion dans les territoires alvéolaires ventilés, le monoxyde d'azote inhalé réduit les zones de bas rapport ventilation/perfusion par redistribution du débit sanguin pulmonaire des zones non ventilées vers les zones ventilées, respectant ainsi la vasoconstriction pulmonaire hypoxique des territoires non ventilés et diminuant par conséquent l'effet shunt et améliorant ainsi l'oxygénation artérielle. L'effet du NO inhalé est dépendant du recrutement alvéolaire.

De nombreuses études cliniques préliminaires ont été menées, principalement dans les pays anglo-saxons et en France. Elles sont pour la plupart non contrôlées, non randomisées et portent toujours sur un nombre réduit de patients.

Des études multicentriques randomisées sont en cours aux USA et en Europe, notamment en France. Elles concernent soit l'hypertension pulmonaire artérielle (HTPA), soit le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA).

Elles ont pour but de :

- apprécier le bénéfice de l'administration du NO sur la morbidité et la mortalité des maladies pulmonaires,
- démontrer l'efficacité clinique et la sélectivité pulmonaire du gaz NO inhalé sur de courtes périodes, et/ou sur des périodes plus longues,
- définir un suivi le plus précis possible des concentrations en oxydes supérieurs toxiques dans diverses situations pathologiques pulmonaires (SDRA, HTAPPN...) (18, 37).

Les indices de gravité de la maladie pulmonaire ne sont pas prédictifs de l'efficacité du gaz NO.

2. Syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né

2.1. Rappels physiopathologiques et thérapeutiques

L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) complique souvent une insuffisance respiratoire aiguë sévère (58, 85, 86, 103, 104, 107).

Elle est associée à de nombreuses maladies cardiopulmonaires d'origines diverses : inhalation de méconium, sepsis à Streptocoques du groupe B, hernie congénitale diaphragmatique, ou d'autres causes indéterminées (idiopathiques).

Ces maladies s'accompagnent d'une non diminution des résistances vasculaires pulmonaires. Elles entraînent un shunt extrapulmonaire droit-gauche de sang désoxygéné à travers le canal artériel et le *foramen ovale*. Ceci entraîne une hypoxémie critique.

Les thérapeutiques habituelles visant à réduire cette hypertension pulmonaire comprennent l'hyperventilation mécanique, l'alcalose, l'hyperoxie, les médicaments cardiotoniques (noradrénaline, dobutamine...) et les vasodilatateurs (prostacyclines...) (74).

L'hyperoxie peut provoquer des lésions pulmonaires et l'hyperventilation un barotraumatisme aggravant l'HTAPP, mettant en jeu le pronostic vital des nouveau-nés (51).

Le seul moyen de briser ce cercle vicieux est de placer l'enfant en circulation extracorporelle (CEC).

2.2. Études cliniques

Tableau I

* Études anglosaxones

Le gaz NO permet d'obtenir une vasodilatation pulmonaire spécifique, d'augmenter la perfusion pulmonaire, et de diminuer la post-charge ventriculaire droite.

Les doses utilisées vont de 6 à 30 ppm. Au delà de 40 ppm, la formation de NO₂ et de méthémoglobine doit impérativement être monitorée (2, 25, 37, 52, 53, 88).

* Études du Groupe français pédiatrique d'étude du NO inhalé (67)

Les études entreprises par le Groupe français pédiatrique d'étude du NO inhalé concernent les syndromes d'hypoxémie sévère du nouveau-né d'origine diverse (index d'oxygénation = 15-40) :

- Maladie des Membranes Hyalines (MMH), alvéolite infectieuse, poumon de choc septique, non améliorés après administration de surfactant exogène,
- persistance de la circulation foetale (PCF),
- sepsis,
- inhalation de liquide méconial (ILM),
- souffrance foetale aiguë,
- aspirations trachéales méconiales.

Les posologies initiales de NO sont de 10 ppm ; elles sont diminuées à 5 ppm au bout de 4 heures.

Une détermination de la méthémoglobinémie est effectuée à la 2^{ème} heure de traitement puis toutes les 12 heures.

La posologie est réduite, si la méthémoglobinémie est supérieure à 3 %. Le traitement est arrêté si elle est supérieure à 5 %.

Tableau I : Études cliniques du NO dans le traitement de l'HTAPPN

Réf	Protocole	Nombre de patients (Âge)	Critères d'inclusion	Critères d'évaluation	Résultats
53	Étude ouverte Posologie du NO : 10 - 20 ppm par cycle de 15 min pdt 4 h avec un maximum de 24 h Monitoring par chimiluminescence Durée de l'étude : NR	9 (39 sem)	- Hypoxémie réfractaire avec critères AREC/ECMO - Circulations extra-corporelles - PaO ₂ sous-ductale ≤ 40 mm Hg (5,33 KPa)	- PaO ₂ - Index d'oxygénation	- Augmentation de la PaO ₂ dès 6 ppm - Diminution de l'index d'oxygénation (< 20 %) - Pas d'AREC/ECMO pour 6 patients sur 9
87	Étude ouverte Posologie du NO : - 80 ppm pdt 10 min - puis 20 ppm en discontinu pdt 30 min/j (23 j dans 1 cas) Monitoring par chimiluminescence pour le NO et le NO ₂ Durée de l'étude : NR	6 (Nouveau-né)	- Hypoxémie réfractaire malgré un traitement ventilatoire conventionnelle - PaO ₂ sous-ductale ≤ 40 mm Hg (5,33 KPa)	- SpO ₂ sus-ductale - SpO ₂ sous-ductale - PaO ₂ sous-ductale - Methémoglobinémie	- Augmentation de la SpO ₂ sus-ductale (p < 0,05) - Augmentation de la SpO ₂ sous-ductale (p < 0,05) - Augmentation de la PaO ₂ sous-ductale (p < 0,05) - Methémoglobinémie ≤ 2,3 %
37	Étude pilote française Posologie du NO : 32 ± 2,5 ppm Durée de l'étude : NR	26 (38 ± 4 sem)	Hypoxémie réfractaire avec critères AREC/ECMO	- PaO ₂ - Index d'oxygénation	- Augmentation de la PaO ₂ - Diminution de l'index d'oxygénation

Une étude française (62) est en cours de réalisation : essai multicentrique, randomisé, non-aveugle, comparatif à un traitement ventilatoire conventionnel (VEM/PEP ou VHF) ; NO : 10 ppm puis 5 ppm ; nouveau-nés de moins de 7 j ; durée de suivi 24 mois ; critères d'inclusion : diagnostic pulmonaire, MMH, PCF, ILM, index d'oxygénation ; critère d'évaluation : OI, FiO₂, PAM, PaO₂.

Abréviations : cf glossaire page 32

**** Étude pilote (67)**

Une étude pilote multicentrique française de phase II, regroupant 15 services de réanimation pédiatrique et néonatale, a été réalisée pour évaluer l'efficacité du gaz NO chez des nouveau-nés avec HTAPP résistante, candidats à une oxygénation extracorporelle :

- soit veino-artérielle : Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

L'ECMO consiste en une adaptation avec des canulations extrathoraciques, des circulations extracorporelles utilisées en chirurgie cardiaque ; le sang est drainé au niveau de l'oreillette droite par canulation de la veine jugulaire interne et réinjecté dans la circulation systémique par une canule carotidienne droite dans l'aorte ; il est fait appel à une pompe occlusive, à un oxygénateur à membrane et à un réchauffeur, interposés sur le circuit veino-artériel (12) ;

- soit veino-veineuse : Assistance Respiratoire Extra Corporelle (AREC)

Le principe de l'AREC est de dissocier l'épuration du CO₂ ; la ventilation spontanée est arrêtée par une curarisation associée à des morphiniques ; le transfert d'oxygène est assuré par la technique d'oxygénation apnéique ; les alvéoles sont maintenues ouvertes par une valve de PEP ; il est créé des conditions de quasi apnée et l'épuration du CO₂ est assurée par un poumon connecté sur un circuit extra corporel veino-veineux ; le sang est drainé par une canule introduite dans l'oreillette droite, puis poussé à travers une pompe non occlusive dans un poumon artificiel à membrane où il est oxygéné et décarboxylé, il est ensuite réinjecté par la même canule veineuse (12).

Ces techniques de CEC obligent à une héparinothérapie exposant à des hémorragies, notamment crâniennes, et nécessitent des transfusions de sang, de plasma frais congelé et de plaquettes en quantités importantes.

Elles sont de plus coûteuses, invasives et associées à des séquelles neurologiques.

**** Étude randomisée (en cours)**

Une étude multicentrique (28 centres français + 9 belges), randomisée (NO contre traitement conventionnel), non aveugle, a été entreprise en Février 1995.

À ce jour, 100 patients ont été inclus.

Le traitement médical conventionnel fait appel à la Ventilation Mécanique (VM) en utilisant soit un Ventilateur néonatal à débit continu (VEM-PEP), soit par un Ventilateur Haute Fréquence (VHF).

**** Résultats**

La réponse au NO dépend du diagnostic associé au syndrome d'HTAPPN. Elle est :

- excellente en cas de pathologie alvéolaire pure (MMH),
- excellente en cas de pathologie vasculaire pure (HTAPPN idiopathique),
- moins bonne en cas de sepsis (choc septique associé), ou d'inhalation méconiale,
- faible en cas de hernie diaphragmatique congénitale.

La survie globale obtenue avec le NO (environ 80 %) est aussi bonne que celle obtenue après CEC (dans les pathologies «répondant» au NO). D'ailleurs, l'association du NO à différentes thérapies (généralisation de la corticothérapie anté-natale, généralisation de l'emploi du surfactant exogène, ventilation mécanique à haute fréquence respiratoire) a permis de réduire d'environ 80 % le nombre de CEC réalisées dans cette indication en France.

Les résultats obtenus avec l'inhalation de NO sont donc encourageants. Cependant, il reste à évaluer la potentielle toxicité à long terme, les raisons des non-réponses, le rôle de la ventilation haute fréquence... et l'intérêt comparé du NO.

— 3. HTAP en péri-opératoire dans le cadre de la — chirurgie cardiothoracique (3, 4, 33, 35, 49, 83, 84, 94)

Tableau II

L'intérêt du gaz NO a été évalué chez des greffés cardiaques (adultes et enfants), en post-opératoire, présentant une insuffisance ventriculaire droite.

Son inhalation permet d'obtenir un effet vasodilatateur puissant, localement, sans effet systémique ni tachyphylaxie. Il en résulte une amélioration des échanges gazeux, de l'index cardiaque et de la fonction ventriculaire droite.

Le traitement de l'HTAP par le NO améliore de façon significative le rapport PaO₂ /FI_O₂ (fraction inspirée d'oxygène) chez les patients répondeurs.

Les doses utilisées sont en moyenne actuellement de 20 ppm avec un maximum de 30 ppm pendant une demi-heure.

Le gaz NO est aussi utilisé lors des tests de réversibilité des HTAP, au même titre que la prostacycline.

— 4. Syndrome de détresse — respiratoire aigu de l'adulte (5, 6, 24, 30, 38, 39, 54, 78, 79)

4.1. Rappels physiopathologiques et thérapeutiques

Le Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) a été décrit en 1967 par Ashbaugh, comme un œdème pulmonaire lésionnel.

Tableau II : Études cliniques du NO en péri-opératoire dans la cadre de la chirurgie cardiothoracique

Réf	Protocole	Nombre de patients (Âge)	Critères d'inclusion	Critères d'évaluation	Résultats
83	Étude ouverte <i>versus</i> surfactant exogène (chaque patient est son propre contrôle) 3 phases : avant, pendant et après administration de NO Posologie du NO : 20 ppm pdt 6 min Durée de l'étude : NR	25 (60 ± 4 ans)	- Remplacement mitral ou pontage	- PAP - PAM - RVP - PaO ₂ - Methémoglobinémie	Avant et après NO - Diminution de la PAP (p < 0,05) - Augmentation de la PAM (p < 0,05) - Diminution de la PVR (p < 0,05) - Augmentation de la PaO ₂ (p < 0,05) - Methémoglobinémie : 0,5 ± 0,1
49	Étude ouverte <i>versus</i> nitroprussiate et prostacycline (après randomisation chez 4 patients) (chaque patient est son propre contrôle) Posologie du NO : 20, 40, 80 ppm pdt 6 min Durée de l'étude : NR	6 (NR)	- Candidat à la greffe cardiaque - RVP > 2,5 WU	- PAM - RVP	- Diminution de la PAM sous nitroprussiate et prostacycline - Diminution de la RVP plus importante sous NO que sous prostacycline dès 20 ppm (p < 0,05)
3	Étude ouverte <i>versus</i> : traitement ventilatoire (VHF) et PGE ₁ pour 3 nouveau-nés porteurs d'hernie diaphragmatique avec HTAP et surfactant exogène pour un nouveau-né Posologie du NO : 40 à 80 ppm, puis soit diminution jusqu'à 3 ppm, soit arrêt Monitoring par chimiluminescence Durée de l'étude : NR	4 (37 ± 2 sem)	Hypoxie réfractaire persistante malgré un traitement ventilatoire et l'administration de PGE ₁ (0,05 µg/kg/min en dose d'entretien)	- Oxymétrie de pouls sus et sous-ductale - SpO ₂ - PaCO ₂ - FiO ₂ - PaO ₂ /FiO ₂	- Augmentation de la SpO ₂ sus-ductale (p < 0,01) - Augmentation de la SpO ₂ sous-ductale (p < 0,01) - Diminution de la PaCO ₂ (p < 0,01) - Augmentation de la FiO ₂ (p < 0,01) - Augmentation du rapport PaO ₂ /FiO ₂ (p < 0,01) NO ₂ : 0,3 ppm

Abréviations : cf glossaire page 32

Une défaillance multiviscérale est souvent observée. La mortalité liée à cette pathologie est d'environ 50 %, quel que soit le traitement. Elle est le plus souvent due, non pas à l'insuffisance respiratoire, mais à d'autres défaillances viscérales. Si l'apport du NO est admis pour améliorer l'oxygénation, son impact sur la morbidité et la mortalité respiratoires du SDRA reste à établir.

* Physiopathologie

Le SDRA peut d'une part résulter d'agressions pulmonaires directes comme :

- l'inhalation du contenu gastrique, de gaz toxiques,
- un épisode de noyade,
- une pneumopathie infectieuse,
- une oxygénation prolongée.

Il peut d'autre part résulter d'une atteinte pulmonaire indirecte secondaire liée à une pathologie souvent multiviscérale, comme :

- un choc septique,
- un choc hémorragique prolongé,
- une embolie graisseuse ou amniotique,
- une pancréatite,
- une péritonite,
- un polytraumatisme,
- mais aussi des polytransfusions, une CEC...

L'atteinte respiratoire est caractérisée par des altérations alvéolaires diffuses se traduisant par :

- le développement d'un œdème pulmonaire non cardiogénique,
- une hypoxie souvent associée à une HTAP potentiellement source de dysfonctionnement ventriculaire droit par accumulation d'eau extra-vasculaire intrapulmonaire.

Dans les formes graves de SDRA, plus de 50 % du parenchyme pulmonaire peut devenir inaccessible à la ventilation avec création d'un shunt intrapulmonaire, c'est à dire d'une zone où la ventilation pulmonaire est nulle.

Par ailleurs, il faut tenir compte de l'existence d'un espace mort (physiologique ou non physiologique), dans lequel il existe des zones de parenchymes ventilées mais non perfusées. Le NO améliore le rapport ventilation/perfusion.

* Diagnostic

Le diagnostic du SDRA repose sur l'existence (71) :

- d'une hypoxémie persistante, $PaO_2/FiO_2 < 100$ mm Hg, malgré l'apport d'oxygène à fortes concentrations,
- d'un niveau de pression de fin d'expiration élevé,
- d'une réduction de la compliance pulmonaire et de condensations alvéolaires bilatérales (infiltrats diffus) à la radiographie pulmonaire,

- d'un profil hémodynamique (Swann Ganz) à type d'hypovolémie, et de l'absence d'insuffisance ventriculaire gauche,
- d'un Lung injury score > 25 .

4.2. Traitement

Aucun traitement n'est spécifique de la vascularisation pulmonaire y compris le gaz NO.

Le NO est un traitement d'un des symptômes majeurs du SDRA, l'hypoxémie.

* Traitement conventionnel

Le traitement conventionnel fait d'abord appel à la Ventilation Mécanique (VM) qui peut conduire à des FI_{O_2} et des niveaux de Pression Expiratoire Positive (PEP) trop élevés.

De nombreux traitements pharmacologiques ont été proposés :

- les médicaments vasodilatateurs (prostaglandines) ou vasoconstricteurs (almitrine) selon les cas ne sont utilisés que sur des indications hémodynamiques rigoureuses (cf infra),
- le surfactant exogène est peu efficace,
- les corticoïdes utilisés pour diminuer une fibrose pulmonaire associée au SDRA ; ils sont déconseillés tant qu'une éventuelle origine infectieuse n'est pas éliminée ; leur efficacité n'a pas été prouvée bien que parfois retrouvée,
- le gaz NO améliore la PaO_2 .

* Traitement par le gaz NO

** Généralités

L'administration à de très faibles concentrations (quelques ppm) de gaz NO améliore les conditions de charge du ventricule droit, en dépit de l'HTAP.

Le gaz NO améliorerait les échanges gazeux dès 100 ppb, et diminuerait les pressions pulmonaires vers 2-3 ppm, avec un plateau des effets vers 20 ppm.

L'effet du gaz NO se traduirait par une redistribution du débit sanguin intrapulmonaire des zones non ou mal ventilées vers les zones ventilées.

Les doses moyennes utilisées sont de 2 à 5 ppm, sur plusieurs jours, en général moins de 5 jours.

Elles sont légèrement augmentées (5 à 10 ppm) en cas de choc septique associé.

** Traitements associés

Diverses associations avec le gaz NO sont actuellement utilisées.

- Almitrine injectable

L'almitrine, à faible dose (10 µg/kg), améliore les paramètres gazométriques par stimulation des chémorécepteurs périphériques aortiques et carotidiens, sans modifier la ventilation externe.

Son association au gaz NO permet d'obtenir, chez les patients «répondeurs», une amélioration de l'oxygénation et de réduire le shunt intrapulmonaire.

En effet, si l'almitrine renforce la vasoconstriction pulmonaire hypoxique dans la zone non ventilée du poumon, alors que le NO vasodilate les vaisseaux pulmonaires de la zone ventilée, leur association devrait potentialiser la redistribution du débit sanguin pulmonaire des zones non ventilées vers les zones ventilées.

Les faibles doses d'almitrine (4 à 16 µg/kg/min) réduisent le risque d'hypertension artérielle pulmonaire que fait courir ce médicament, ainsi que celui de survenue de neuropathie périphérique (a). Cette association serait réservée aux cas d'hypoxémie les plus sévères.

- Hypercapnie permissive

Dans les formes graves de SDRA, plus de 50 % du parenchyme pulmonaire peut être condensé et inaccessible au mélange gazeux. Dans les zones restant ventilées, il se forme des espaces morts alvéolaires avec constitution d'un gradient alvéolo-artériel en CO₂.

Pour maintenir la normocapnie, des volumes courants supérieurs à 10 ml/kg deviennent alors nécessaires et risquent de provoquer un barotraumatisme pulmonaire à l'origine d'une aggravation de l'insuffisance respiratoire aiguë.

La réduction du volume courant (au niveau de la respiration artificielle), avec pour corollaire obligatoire la survenue d'une hypercapnie dite «permissive» et d'une acidose respiratoire sont toutes deux responsables d'une hypertension pulmonaire, qui peut entraîner une insuffisance ventriculaire droite (87).

L'adjonction de gaz NO lors de l'hypercapnie permissive permet de diminuer en partie l'hypertension artérielle pulmonaire induite et d'améliorer l'oxygénation artérielle (75).

(a) Des cas de neuropathies périphériques imputables à l'almitrine ont été décrits chez l'insuffisant respiratoire chronique après administration au long cours. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

** Étude cliniques

Tableau III

- Une étude multicentrique (21 centres), en double aveugle, randomisée chez l'adulte, prévue sur 2 ans, a débuté en novembre 1994 (67).

À ce jour, 126 (sur 200 prévus) patients ont été inclus.

Le NO est administré par l'intermédiaire d'un cathéter, placé lui-même dans la sonde intratrachéale afin de :

- éviter tout traumatisme,
 - réduire le temps de contact avec l'oxygène et ainsi diminuer la formation d'oxydes supérieurs.
- Aucun monitoring n'est réalisé.

- Une autre étude multicentrique (19 centres) a débuté en octobre 1995, dans le SDRA (32).

5. Conclusion

En pratique clinique, le rôle positif du NO inhalé dans le SDRA est admis.

Chez le nouveau-né, la combinaison corticothérapie - surfactant - ventilation haute fréquence (avec prise en charge du barotraumatisme) et NO a transformé le pronostic des enfants atteints de HTAP et a permis de diminuer de 80 % les indications de l'ECMO.

Dans le SDRA, l'importance de la pathologie sous-jacente et des anomalies associées risque de rendre difficile l'évaluation du NO.

Au mieux, grâce à l'inhalation de NO et à une meilleure stratégie respiratoire, le taux d'hypoxémie réfractaire devrait-il diminuer.

Des études multicentriques sont en cours. Elles ont pour objectif de déterminer si le gaz NO inhalé modifie la morbidité et/ou la mortalité de l'insuffisance respiratoire aiguë.

L'administration de longue durée du gaz NO semble mettre au repos certains systèmes enzymatiques ce qui fait courir le risque de survenue d'un effet rebond.

Un sevrage progressif avec administration de L-arginine et de sydnonymines est réalisé.

Remarque. Grâce à un éventuel effet bactériostatique «intrinsèque» et à son effet vasodilatateur diminuant l'œdème pulmonaire, le NO permet une meilleure diffusion des antibiotiques.

Tableau III : Études cliniques du NO dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA)

Réf	Protocole	Nombre de patients (Âge)	Critères d'inclusion	Critères d'évaluation	Résultats
88	Étude ouverte <i>versus</i> traitement ventilatoire avec PEP ± NO <i>versus</i> prostacycline Posologie : - NO : . 18 ou 36 ppm pdt 40 min . ou 5 à 20 ppm en continu (7/10) . pdt 3 à 53 j - Prostacycline 4 ng/kg/min (chaque patient est son propre contrôle) Durée de l'étude : 8 mois	10 (17 à 46 ans)	Score de Murray ≥ 3,2 à 4 (6 patients sous ECMO)	- PAP - PaO ₂ /FiO ₂ - Qs/Qt - RVP	- NO 18 ppm/traitement ventilatoire : . Diminution de la PAP (p < 0,008) . Augmentation du rapport PaO ₂ /FiO ₂ (p < 0,008) . Diminution du rapport Qs/Qt (p < 0,008) . Diminution des RVP (p < 0,01) - NO 18 ppm/prostacycline . Augmentation du rapport PaO ₂ /FiO ₂ (p < 0,01) . Diminution du rapport Qs/Qt (p < 0,01) . Diminution des RVP (p < 0,05) 2 décès
82	Étude prospective, ouverte, <i>versus</i> traitement ventilatoire ; 4 phases : normocapnie sans NO, normocapnie avec NO, hypercapnie permissive sans NO, hypercapnie permissive avec NO, (chaque patient est son propre contrôle) Posologie du NO : 2 ppm Monitoring par chimiluminescence Durée de l'étude : 8 mois	11 (59 ± 22 ans) 9 hommes 2 femmes	- Score de Murray > 2,5 - Les patients sont considérés comme répondeurs si la diminution de la PAPM obtenue est ≤ 2 mm Hg et l'augmentation de la PaO ₂ ≥ 40 mm Hg	- PAPM - RVP - PaO ₂ - FiO ₂ - Qs/Qt ou shunt intrapulmonaire	- Diminution de la PAPM (p < 0,01) - Diminution des RVP (p < 0,01) - Augmentation de PaO ₂ (p < 0,01) - Augmentation de FiO ₂ (p < 0,01) - Diminution du rapport Qs/Qt (p < 0,001) (en normocapnie uniquement) - Diminution des territoires alvéolaires de bas rapport ventilation/perfusion (p < 0,05) NO ₂ : 0,005 ± 0,003 ppm

Abréviations : cf glossaire page 32

Tableau III : Études cliniques du NO dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) (suite)

Réf	Protocole	Nombre de patients (Âge)	Critères d'inclusion	Critères d'évaluation	Résultats
	Une étude (Groupe GENOA) est en cours de réalisation : multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparative à un traitement ventilatoire conventionnel ; NO/N ₂ : 10 ppm ; 200 patients ; durée de suivi 24 mois ; critères d'inclusion : $2 \leq$ score de Murray $\leq 2,5$ ou score de Murray $\geq 2,5$; critères d'évaluation : index d'oxygénation, mortalité, durée de séjour en réanimation.				
	Une autre étude (étude Sirano) est en cours de réalisation : multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparative à un traitement ventilatoire conventionnel ; NO/N ₂ : 5 à 10 ppm ; 120 patients ; durée de suivi 12 mois ; critères d'inclusion : patients considérés comme répondeurs en cas d'amélioration de 20 % du rapport PaO ₂ /FiO ₂ dans les 8 h, PaO ₂ \leq 60 mm Hg, $6 \leq$ PEEP \leq 10 cmH ₂ O, $130 \leq$ PaO ₂ /FiO ₂ \leq 200 ; critères d'évaluation : score de Murray à 24 h puis chaque jour, durée de ventilation, étude de la mortalité, durée de séjour en réanimation, suivi à un mois.				

Abréviations : cf glossaire page 32

■ Effets indésirables

Le gaz/NO est administré à des patients particulièrement «graves» et son éventuelle toxicité ne doit pas être une limite à son utilisation.

L'effet indésirable du NO pouvant limiter son utilisation est la formation de méthémoglobinémie.

Le NO₂ est plus toxique que le NO (toxicité bronchique).

Le gaz NO est administré à des patients particulièrement «graves» et son éventuelle toxicité ne doit pas être une limite à son utilisation.

1. Toxicité du NO (22)

- Méthémoglobinémie dose-dépendante majorée en cas de déficit en G6PD, en méthémoglobine réductase, et chez les prématurés.

- Possibilité d'augmentation du temps de saignement par inhibition de l'agrégation plaquettaire.

- Risque de lésions locales lors de l'administration de monoxyde d'azote au contact direct de la muqueuse respiratoire.

- Les effets bronchodilatateurs retrouvés chez l'animal (16) ne sont pas démontrés chez l'homme.

A long terme, en clinique, les effets toxiques restent à évaluer.

Remarque. Le gaz NO est connu dans la littérature comme étant un polluant atmosphérique. La fumée d'une cigarette contient 100 à 250 ppm de NO.

2. Toxicité du NO₂

Le NO₂ en présence d'eau forme du NO et du HNO₃. Le potentiel toxique du NO₂ est cinq fois supérieur à celui du NO.

* Toxicité bronchique

In vitro, le NO₂ entraîne une constriction des bronches humaines.

Le NO₂ commence à induire des altérations cellulaires dans les poumons à des doses de quelques ppm. Lors d'expositions prolongées (plusieurs jours) de l'ordre de 10 ppm, le NO₂ peut attaquer le surfactant.

Chez le volontaire sain, l'exposition à des concentrations de NO₂ de 0,1 ppm pendant 3 heures est responsable d'une hyperréactivité bronchique.

Chez les sujets asthmatiques, des concentrations de NO₂ aussi faibles que 0,3 ppm potentialisent le bronchospasme induit par l'exercice musculaire.

* Infections virales

Le NO₂ entraîne une susceptibilité aux infections virales par diminution de l'activité phagocytaire macrophagique.

3. Concentrations toxiques de NO et NO₂

Chez le volontaire sain, l'inhalation de NO à la concentration de 30 ppm est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques de nitrates et de méthémoglobine. La détoxification de la méthémoglobine formée en présence de fortes concentrations de NO nécessite plusieurs heures.

La toxicité du NO inhalé est liée à la toxicité propre du NO et à celle du NO₂, formé en présence de NO et d'oxygène, notamment au niveau du circuit d'inhalation.

En France :

- la Valeur Moyenne d'Exposition (VME) pour le gaz NO est de 25 ppm (30 mg/m³), 8h par jour, 5 jours d'affilée,
- la valeur limite d'exposition pour le NO₂ est de 3 ppm (6 mg/m³) pendant 15 minutes (Fiche 133 INRS sur les NO_x-Institut National de Recherche Scientifique).

Aux États-Unis, l'agence américaine de la protection de l'environnement recommande pour :

- le NO, un taux moyen de 25 ppm, à raison de 8 h par jour, 5 jours sur 7, avec des pics de 100 ppm admis,
- le NO₂, un taux moyen de 3 ppm pendant une durée maximale de 15 min.

■ Utilisations cliniques

Indications thérapeutiques (ATU) :

- adulte et enfant : hypoxémie sévère ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës (ex : SDRA),
- nouveau-né : hypoxémie réfractaire associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante,
- hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique,
- test de réversibilité au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère afin de guider l'attitude thérapeutique.

En l'état actuel des connaissances, le monoxyde d'azote peut être administré :

- chez l'adulte et l'enfant en traitement de l'**hypoxémie sévère** (PaO₂/FiO₂ < 150) ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës tel le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- chez le nouveau né en traitement de l'**hypoxémie réfractaire** (index d'oxygénation > 40) associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante.
- Remarque 1 : l'index d'oxygénation est défini par la pression aérienne moyenne x FiO₂/ PaO₂ sous ductale
- Remarque 2 : il conviendra d'éliminer un canal artériel "malin" gauche-droit qui peut être responsable d'hypertension artérielle pulmonaire et que l'inhalation de monoxyde d'azote peut aggraver.

- en traitement des poussées d'**hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire** dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique (cardiopathies, transplantation cardiaque et pulmonaire).

- comme **test de réversibilité** au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère afin de guider l'attitude thérapeutique.

Les données ne sont pas suffisantes pour recommander l'administration du monoxyde d'azote par voie inhalée dans d'autres indications hors du cadre d'un essai thérapeutique.

■ Modalités d'administration et de contrôle

1. Chez les patients ventilés

Le NO est administré au patient en mélange avec l'air ou l'oxygène de façon à réaliser des concentrations de NO situées entre 5 et 40 ppm.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de système homologué de délivrance du monoxyde d'azote.

Deux types de ventilateurs sont utilisés :

- chez le nouveau-né, un ventilateur à débit continu (conventionnel ou à haute fréquence oscillatoire) qui assure une concentration en NO proportionnelle à la fois au débit de NO et au débit en air ou en oxygène du ventilateur,
- chez l'adulte et l'enfant, un ventilateur volumétrique à débit discontinu, assurant par intermittence la délivrance d'un bolus de NO.

Afin de diminuer le temps de contact entre le NO et l'oxygène et de réduire la formation de dérivés d'oxydation NO_x, il est préconisé d'administrer le NO au niveau de la branche inspiratoire ou sur la pièce en Y du ventilateur.

Le NO est administré en aval de l'humidificateur.

Le débit de NO à la sortie de la bouteille doit être ajusté à l'aide d'un manodétendeur limité à 1,5 l afin d'éviter l'administration des posologies excessives involontaires.

Le manodétendeur est muni d'un débitmètre précis et millimétré, permettant l'administration de doses inférieures à 0,1 ppm.

Le NO est utilisé au lit du patient en administration continue et/ou chronique.

Le plus souvent, il est administré en aval du respirateur. Selon les études cliniques, la durée d'administration varie de 5 minutes à un maximum de 53 jours.

1.1. Techniques les plus consensuelles

* Chez l'adulte et le grand enfant

Le gaz NO est utilisé au lit du patient par l'intermédiaire d'un manodétendeur-débitmètre de type MINIBLOC azote délivrant un débit de 0,2 à 1,5 l/min.

Une purge de ce détendeur-débitmètre s'impose avant toute mise en service d'une bouteille neuve ou après démontage du détendeur, afin d'éviter de mettre en contact l'air contenu dans la chambre de détente avec le NO (risque d'oxydation du détendeur).

Le gaz est injecté dans le circuit insufflatoire du patient, après la sortie de l'humidificateur, au niveau de la pièce en Y (quelques centimètres en amont).

Le débit du gaz NO est ainsi synchronisé au débit du ventilateur et un mélange aussi homogène que possible NO - oxygène, ou air, est inhalé.

Des systèmes permettant l'administration séquentielle du gaz NO pendant la seule phase inspiratoire (détendeurs électroniques avec valve inspiratoire) sont à l'essai et devraient permettre à la fois une meilleure fiabilité (la quantité de NO reçue par le patient serait plus fiable, au ppm près) et une économie de gaz NO (70). Il s'agit de :

- OPTI-NO (CFPO),
- NO-Domo (Draëgger),
- NOMIUS,
- Prototype Servo-300 (Siemens).

De tels systèmes ne suppriment pas la nécessité de réaliser un monitoring.

* En néonatalogie

Le ventilateur à débit continu assure des concentrations inspiratoires de NO et d'oxygène (FiO₂) directement proportionnelles à la concentration de NO dans la bouteille et au rapport des deux débits.

Un faible débit de gaz NO, de concentration suffisante par rapport au débit continu délivré par le ventilateur, est nécessaire afin de minimiser la diminution de la FiO₂ induite chez le nouveau-né.

De même, le ventilateur doit délivrer un débit continu suffisant (≥ 10 l/min), afin de réduire le temps de contact du gaz NO avec l'oxygène et ainsi éviter la formation de NO₂ dont la cinétique dépend de la FiO₂ et du carré de la concentration en NO.

Les ventilateurs à débit continu privilégient le maintien de la pression ou du débit à une valeur donnée, et modifient peu la concentration finale de gaz NO.

Cependant, il existe encore des ventilateurs à débits intermittents et plus faibles qui exposent à des concentrations de NO et de NO₂ beaucoup plus élevées et pas toujours prédictibles (67).

1.2. Autres techniques

- Pour minimiser la formation de NO₂, deux mesures peuvent être envisagées :

. rendre le plus bref possible le contact du gaz NO avec l'oxygène,

. faire passer le gaz sur de la chaux sodée qui absorbe le NO₂, immédiatement avant son inhalation (18, 96) ; cette procédure est anglo-saxonne ; elle minimise les concentrations de NO₂ inhalées par le volontaire ou patient. Elle est rarement utilisée en France.

- Certains cliniciens ont recours à une administration intratrachéale directe de NO ; ils utilisent pour l'injection du gaz des sondes de charrière adaptée qui peuvent être introduites dans la sonde endotrachéale, en particulier dans le SDRA de l'adulte.

Le monitoring dans ce cas est impossible. En cas de mauvais positionnement du cathéter (dépassement de l'extrémité distale de la sonde endotrachéale), persiste le risque que le mélange (NO, O₂) ne soit pas homogène, le gaz NO se trouvant en contact direct avec la muqueuse trachéale. Cette technique est aujourd'hui proscrite du fait du risque de lésions locales au contact de la muqueuse.

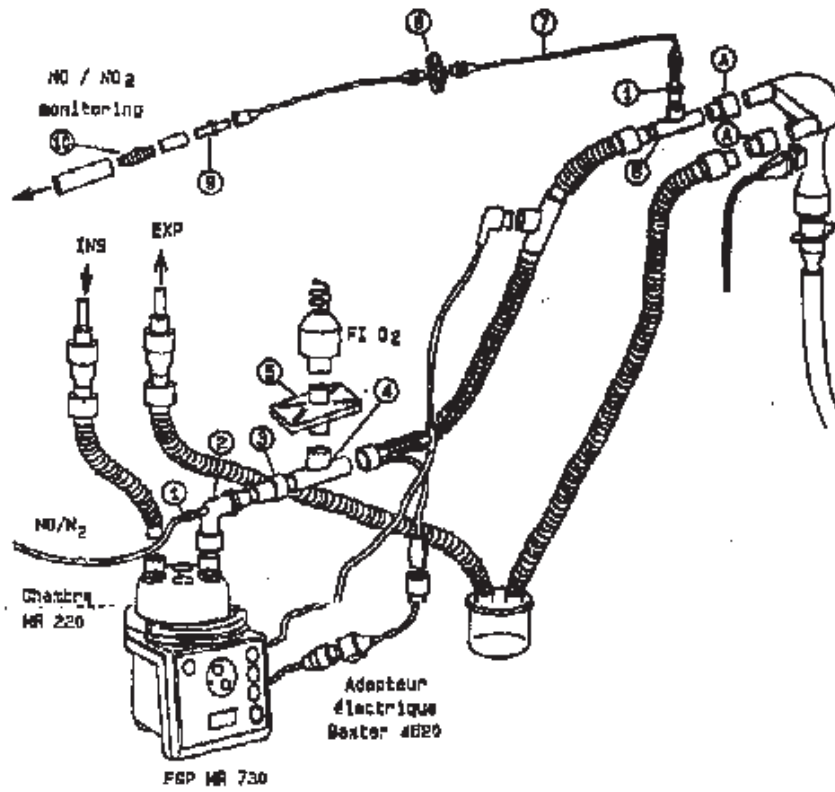
Remarque. Au cours du transport intra ou interhospitalier des malades sous monoxyde d'azote, l'administration devra s'effectuer selon les modalités les plus voisines possibles de celles de l'hôpital et utiliser les mêmes systèmes d'administration.

2. Chez les patients non ventilés

Chez les patients non ventilés dans le cadre du test de réversibilité, un mélange air/oxygène est administré à un débit de l'ordre de 10 l/min dans un circuit inspiratoire comportant un ballon de 5 litres faisant office de chambre de mélange.

L'arrivée du mélange NO/N₂ dans le circuit inspiratoire sera réalisé en amont de la chambre de mélange, le patient respirant au travers d'un masque relié au circuit par une pièce en T.

Un analyseur d'oxygène est relié au circuit inspiratoire en aval du ballon. A chaque augmentation de la concentration de NO dans le circuit inspiratoire, la fraction d'oxygène délivrée par le mélangeur sera augmentée de façon à maintenir une fraction d'oxygène constante dans l'air inspiré. Ce mode d'administration permet d'assurer un temps de contact monoxyde d'azote/oxygène de 5 secondes.



Monitoring du circuit «NO inhalé»

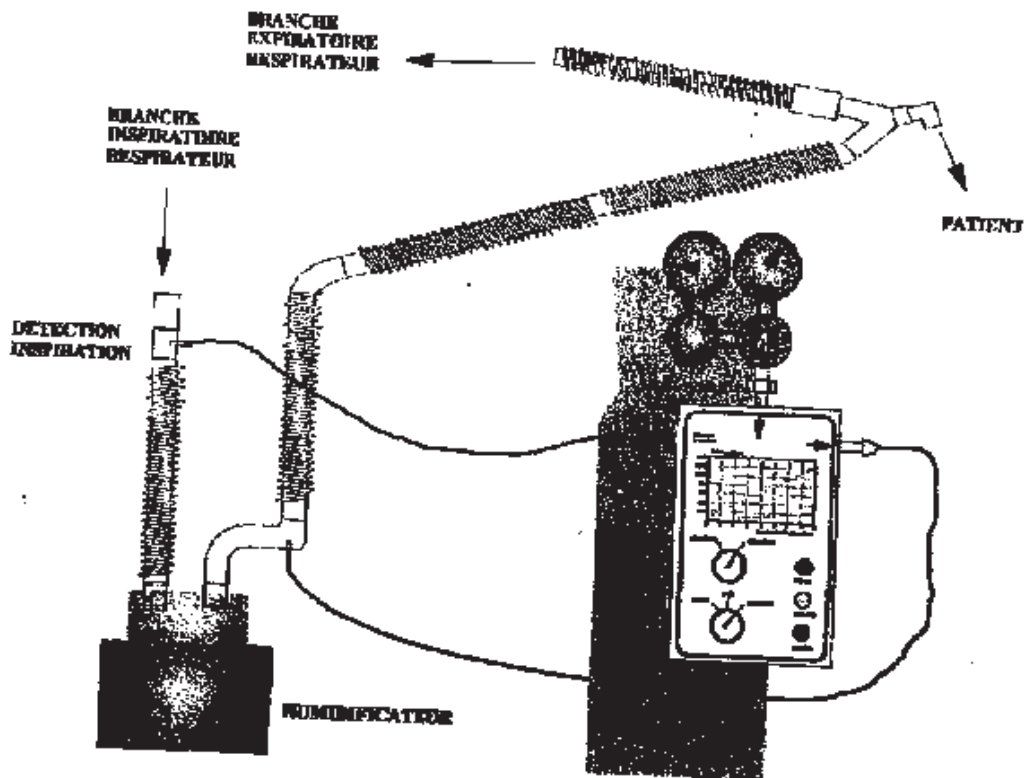


Schéma de principe de l'administration du NO

3. Contrôle

3.1. Mesure de NO/NO₂

Le contrôle, en temps réel, des concentrations de NO/NO₂ apparaît obligatoire pour déterminer la posologie efficace du gaz NO et sa toxicité.

Une mesure des concentrations moyennes inspiratoires de NO et des dérivés formés est recommandée, rapidement après l'instauration du traitement puis après chaque changement de dose, chaque réglage du ventilateur et au minimum toutes les 24 heures.

Le gaz inspiratoire à analyser sera prélevé sur le circuit inspiratoire le plus près possible de la pièce en Y chez les malades ventilés, et en aval du ballon lors de l'administration au masque. Pour être fiable, la mesure doit être réalisée immédiatement après le prélèvement.

La mesure peut être réalisée à l'aide d'un appareil utilisant le principe de la chimiluminescence (méthode de référence, coûteuse, homologuée), soit par électrochimie (méthode industrielle moins coûteuse mais insuffisante pour doser le NO₂). Les deux méthodes seraient très bien corrélées (55), mais n'empêchent pas le contrôle visuel de la pression de la bouteille de NO et surtout du débit affiché. Le débit de NO utilisé varie de 0,3 à 0,6 litres pour une bouteille à 450 ppm, et le double pour une concentration à 225 ppm.

La concentration en dérivés de degré d'oxydation supérieur ne doit pas dépasser 2 ppm, concentration au dessus de laquelle il existe un risque conséquent de toxicité sur la muqueuse respiratoire (fort pouvoir mutagène et irritant).

3.2. Mesure de FiO₂

En aval de l'injection du gaz NO, la FiO₂ est mesurée par un analyseur spécifique grâce à une pièce en T «anti-reflux» sur laquelle est interposé un filtre hydrophobe ; en effet, la FiO₂ affichée par le respirateur est erronée en présence d'eau et doit être mesurée avant la sonde d'intubation.

Par ailleurs, la présence d'eau entraîne la formation de NO_x qui diminue la quantité de NO réellement inhalée. Dès que le rapport des débits de NO et du ventilateur dépasse 1 pour 10 litres/minute (10 %), la diminution réelle de la FiO₂ devient supérieure à 10 %, la surveillance de la FiO₂ réellement délivrée au patient s'impose alors par un monitoring en aval de la zone d'administration du monoxyde avant la sonde d'intubation.

Remarques. D'autres paramètres du ventilateur peuvent être mesurés comme la pression moyenne pulmonaire, la pression de crête....

■ Posologie

- La posologie délivrée au patient peut être approchée en adaptant le débit de NO en fonction de la ventilation minute donnée (VM).

Le débit du gaz (Y) à la sortie de la bouteille de NO (concentration en NO = n ppm) qui permet d'obtenir une concentration X de NO est obtenu par l'équation :

$$Y = VM \cdot X/n$$

Le VM est souvent de 10 l/min.

- Tout doit être fait pour éviter de dépasser des concentrations en NO₂ de 0,5 voire 1 ppm.

1. Posologies en fonction de l'indication

Il n'existe pas de courbe dose-réponse et donc de posologie optimale. La posologie est déterminée par l'état clinique du patient.

La dose efficace la plus faible possible doit être utilisée.

La posologie doit toujours être inférieure à 80 ppm.

- Dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant, une efficacité peut apparaître dès la dose de 0,5 ppm, l'effet optimal est généralement obtenu à des concentrations inspiratoires situées entre 1-3 ppm voire 4-5 ppm.

En cas de choc septique, des doses supérieures à 10 à 30 ppm peuvent être nécessaires.

- En réanimation néonatale, la posologie recommandée se situe entre 2 et 20 ppm avec une dose d'attaque de 10 à 20 ppm (la quantité de NO administrée doit être inscrite sur le carnet de santé de l'enfant).

- Dans le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire, une efficacité est habituellement obtenue avec des concentrations inspiratoires de 5 à 15 ppm.

Exceptionnellement en cas d'hypertension artérielle pulmonaire menaçant le pronostic vital, des concentrations supérieures peuvent être utilisées pendant un temps bref, sans dépasser 80 ppm.

2. Durée du traitement

La durée du traitement est fonction de l'amélioration de l'état respiratoire du patient. Elle doit être la plus courte possible afin de limiter les effets toxiques liés à l'administration de monoxyde d'azote.

Si après la mise en route du traitement, l'amélioration de la PaO₂ ne dépasse pas 20 % ou si la diminution des résistances vasculaires pulmonaires reste inférieure à 30 %, le patient peut être considéré comme "non répondeur", et compte tenu du rapport bénéfice/risque, le traitement doit être interrompu.

Toutefois si à l'arrêt du traitement, une détérioration significative soit de l'oxygénation, soit de la pression artérielle pulmonaire est observée, il est licite de reprendre le traitement.

Dans le cadre de l'exploration fonctionnelle, une réponse significative est obtenue chez les patients répondeurs en moins de 5 minutes d'inhalation de NO.

En réanimation néonatale, la durée du traitement est habituellement de 1 à 3 jours.

3. Arrêt du traitement - sevrage

Il faut toujours arrêter le traitement progressivement pour éviter un effet rebond et une dégradation de l'état gazométrique et hémodynamique du patient.

Une épreuve de sevrage quotidienne doit être effectuée dès qu'elle paraît raisonnable (rapport PaO₂/FiO₂ supérieure à 200 sous monoxyde d'azote pendant au moins 2 heures). Elle peut être dangereuse en cas d'hypoxémie sévère. Une reprise éventuelle de l'administration de monoxyde d'azote peut être envisagée en cas d'aggravation secondaire.

Le schéma de sevrage préconisé peut-être le suivant : diminution de 50 % toutes les 2 heures après monitoring de la SpO₂ par oxymétrie de pouls, et chez le nourrisson diminution de ppm en ppm à partir de 5 ppm.

■ Suivi du traitement

Le suivi fait appel à la spirométrie, à la gazométrie, à l'hémodynamique droite et à la mesure de la méthémoglobémie.

L'objectif reste d'obtenir les concentrations optimales pour mieux monitorer le suivi et de quantifier les patients «répondeurs» .

1. Spirométrie

La surveillance de la spirométrie est indispensable avec les ventilateurs volumétriques, car une différence entre le volume insufflé et le volume expiré permet de détecter une augmentation intempestive du mélange NO-azote.

2. Gaz du sang et hémodynamie

(cf glossaire page 32)

Chez le nouveau-né, il est fait appel à des mesures effectuées par des méthodes non-invasives (SpO₂, PcO₂, PtO₂...), à la mesure de la pression artérielle et à l'échographie.

Chez l'adulte et l'enfant, les paramètres mesurés sont fonction de la pose d'une sonde de Swann-Ganz (SpO₂, CO₂ expiré, débit cardiaque, index cardiaque fréquence cardiaque, cathétérisation artérielle...) ou non (PvO₂, SvO₂, CvO₂...).

2.1. Paramètres mesurés (cf glossaire page 32)

- FiO₂,
- PaCO₂ : baisse sous NO,
- PaO₂ : augmente après inhalation de NO,
- PEEP : certains patients « non répondeurs au NO » peuvent le devenir grâce à l'adjonction d'une PEP, c'est à dire à une ventilation forcée ayant pour but de rendre accessible certains territoires non ventilés.
- PtcCO₂ : baisse sous NO,
- PtcO₂ : augmente sous NO,
- RVP : baisse sous NO,
- SaO₂,
- SpO₂ sus ductale et SpO₂ sous ductale (%),
- SvO₂ : baisse sous NO.

3. Rapports calculés

- PaO₂/ FiO₂ (mm Hg) : le calcul de ce paramètre est essentiel car il est prédictif de l'hypoxie ; il augmente sous NO
- PAPS/PAPM : le rapport pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS mm Hg) /pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM mm Hg) reflète l'évolution hémodynamique au niveau pulmonaire et permet de savoir si le patient est répondeur ou non.
- PAS/PAPM : le rapport pression artérielle systolique (PAS mm Hg) /pression artérielle moyenne (PAM mm Hg) permet de surveiller la stabilité des valeurs obtenues et surtout de vérifier l'absence d'hypotension systémique sous NO (contrairement à ce qui est observé avec la plupart des autres vasodilatateurs).
- Qs/Qt : rapport appréciant le shunt pulmonaire ; il baisse sous NO.

4. Score de Murray

Le Score de Murray est utilisé essentiellement en réanimation. Il est composé de 3 critères :

- score radiographique,
- score d'hypoxémie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$),
- score de PEEP.

Chaque score comporte 5 stades de gravité. Le score de Murray est obtenu en faisant la moyenne de ces 3 scores.

Plus ce score est élevé plus l'état du patient s'aggrave.

(> 3 : état grave, > 4 : état très grave)

5. Methémoglobinémie

Si la méthémoglobinémie est supérieure à 3 %, il faut exercer une surveillance particulière ; si elle dépasse 5 %, il faut arrêter le traitement par le NO.

■ Contre-indications

- Déficit en méthémoglobine réductase
- Déficit en G6PD
- Existence d'un canal artériel «malin» gauche / droit du nouveau-né.
- Hémoglobinopathies et hémoglobinoses connues en l'absence de données chez les patients porteurs de cette anomalie et en raison du risque de fixation irréversible du NO sur l'hémoglobine.
- Syndrome hémorragique (en particulier, le syndrome cérébro-méningé).

■ Précautions d'emploi

* Liées à la formation de méthémoglobinémie :

- Chez l'adulte et l'enfant : avant le traitement, 4 heures après le début de l'inhalation de NO puis toutes les 24 heures jusqu'au sevrage,
- Chez le nouveau-né : avant le traitement, 4 heures après le début de l'inhalation de NO puis toutes les 12 heures au moins.

* Liées à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire

Une surveillance de l'hémostase avec temps de saignement doit être pratiquée au cours de l'administration de NO de plus de 24 h chez des patients présentant des anomalies fonctionnelles ou numériques des plaquettes, un déficit en facteurs de la coagulation, un traitement anticoagulant.

■ Mises en garde

En cas de communication interventriculaire ou interauriculaire, l'administration de NO entraîne une accentuation du shunt gauche-droit. L'augmentation du débit sanguin pulmonaire qui en résulte peut entraîner une défaillance ventriculaire gauche chez l'insuffisant cardiaque et le nourrisson. La mise en évidence d'un shunt "malin" gauche-droit à l'écho-doppler contre-indique l'administration de NO chez le nourrisson.

L'administration de monoxyde d'azote au cours des transports médicalisés est strictement limitée aux transferts intra ou inter hospitaliers de patients déjà traités par le monoxyde d'azote, afin d'éviter les conséquences d'un sevrage trop brutal.

L'administration est aussi possible chez les patients non traités mais chez qui l'indication est clairement reconnue, et dont l'administration de monoxyde d'azote améliore l'état clinique permettant ainsi un transport dans de meilleures conditions. L'administration à domicile ou au cours des interventions dites "primaires" est exclue.

■ Interactions

En présence d'oxygène, le NO s'oxyde très rapidement en dérivés d'oxydation toxiques pour l'épithélium bronchique et la membrane alvéolo-capillaire. La vitesse d'oxydation est proportionnelle au carré de la concentration initiale de NO, à la concentration en oxygène dans l'air inhalé (FiO_2), et à la durée de contact entre le NO et l'oxygène.

Par conséquent, il conviendra de respecter les modalités d'administration préconisées afin de minimiser les risques d'interaction.

Associations nécessitant une précaution d'emploi

Médicaments méthémoglobinisants : possibilité d'augmentation du risque de formation de méthémoglobine en cas d'administration concomitante de médicaments ayant un effet méthémoglobinisant.

■ Grossesse et allaitement

La toxicité au cours de la gestation n'a pas été étudiée chez l'animal. Le retentissement de l'administration de monoxyde d'azote chez la femme enceinte n'est pas connu.

Le passage dans le lait n'est pas connu.

■ Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

■ Surdosage

Il a été décrit des cas d'œdème pulmonaire lésionnel après administration de concentrations élevées de NO.

* Conduite à tenir en cas de surdosage accidentel :

- traitement symptomatique des troubles respiratoires,
- traitement spécifique de l'éventuelle méthémoglobinémie (bleu de méthylène).

* Conduite à tenir en cas d'inhalation massive à la suite de fuites intempestives :

- surveillance médicale des victimes pendant au moins 24 heures,
- en cas de troubles respiratoires, traitement symptomatique,
- en cas de méthémoglobinémie, traitement spécifique (bleu de méthylène).

CONCLUSION

Le monoxyde d'azote (NO) ou oxyde nitrique en inhalation est en cours d'évaluation clinique.

Une ATU de cohorte vient d'être accordée dans des indications restrictives :

- adulte et enfant : hypoxémie sévère ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, au cours des atteintes parenchymateuses pulmonaires aiguës (ex SDRA),
- nouveau-né : hypoxémie réfractaire associée ou non à un syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante,
- hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique,
- test de réversibilité au cours de l'exploration de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère afin de guider l'attitude thérapeutique.

Assimilé à l'EDRF physiologique, le NO est un puissant vasodilatateur pulmonaire, sélectif, de demi-vie brève.

Il exerce ses effets relaxants dans les zones bien ventilées du poumon et favorise une meilleure redistribution du débit sanguin pulmonaire.

Le gaz NO a été utilisé avec succès dans de nombreuses situations pathologiques aiguës gravissimes au pronostic auparavant souvent fatal comme l'HTAPPN ou le SDRA. Dans ces pathologies, il constitue une alternative à des techniques invasives comme l'AREC/ECMO, ou à des thérapeutiques au retentissement hémodynamique non négligeable, limitant leur utilisation, comme la prostacycline et l'alprostadil. Le recours précoce au gaz NO doit être envisagé chez les patients non répondeurs à ces techniques ou aux thérapeutiques classiques.

Cependant, l'administration continue et/ou chronique de NO par voie inhalée se heurte à des difficultés pratiques de mesure des concentrations en NO et en oxydes supérieurs dont le NO₂, à fortes potentialités toxiques (dont l'incidence en clinique est encore à préciser).

Chez les patients atteints d'HTAP sévère (primitive ou secondaire), l'inhalation de NO à des concentrations de l'ordre de 20 à 40 ppm permet d'obtenir en quelques minutes une baisse des résistances vasculaires comparable à celle obtenue lors de la perfusion intraveineuse d'époprosténol (prostacycline).

A priori, 30 à 35 % des patients atteints d'HTAP primitive seraient améliorés. Pour les autres situations d'HTAP, le succès thérapeutique dépend de nombreux facteurs. Les concentrations de gaz NO optimales restent à déterminer.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Adnot S, Eddahibnis S, Mauran P et al. Le monoxyde d'azote, de la physiologie vasculaire à la thérapeutique. in «Les maladies du cœur et des vaisseaux. 1994, 41-51.
- 2 - Ben-Jebria, Martha R, Savineau JP. Effects of in vitro nitrogen dioxide exposure in human bronchial smooth muscle response. *Am Rev Resp Dis* 1992 ; **146** : 378-82.
- 3 - Berg A, Laguenie G, Barbotin F et al. Inhalation de monoxyde d'azote, à propos de quatre cas d'HTAP en chirurgie néonatale. *RBM* 1993 ; **15** : 3.
- 4 - Berner M, Bethetti M, Riccou B et al. Relief of severe pulmonary hypertension after closure of a large ventricular septal defect using low dose inhaled nitric oxide. *Intensive Care med* 1993 ; **19** : 75-7.
- 5 - Bigatello LM, Hurford WWE, Kacmarek RM et al. The hemodynamic and respiratory response of ARDS patients to prolonged nitric oxide inhalation. *Am Rev Resp Dis* 1993 ; **147** : A 718.
- 6 - Blomqvist H, Wickerts CJ, Andreen M et al. Enhanced pneumonia resolution by inhalation of nitric oxide. *Acta Anesth Scand* 1993 ; **37** (1) : 10-4.
- 7 - Borland CDR, Higenbottam TW. A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. *Eur Respir J* 1989 ; **2** : 56-63.
- 8 - Bredt DS, Hwang PM, Glatt CH et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase resembles cytochrome p-450 reductase. *Nature* 1991 ; **351** : 714-8.
- 9 - Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: A novel neuronal messenger. *Neuron* 1992 ; **8** (1) : 8-11.
- 10 - Brisard P, Beltramo P, De Carlan H, et al. Préparation, conditionnement et critères de qualité du monoxyde d'azote utilisé à des fins thérapeutiques. *RBM* 1993 ; **15** : 3.

- 11 - Calver A, Collier J, Moncada S, et al. Effect of local intra-arterial LNMMA in patients with hypertension. The nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992 ; **10** (9) : 1025-31.
- 12 - Chevalier JY. Techniques d'assistance respiratoire extracorporelle. in *Anesthésie-Réanimation chirurgicale*. Kamran SAMII; Médecine-Sciences Flammarion, 2^{ème} édition.
- 13 - Cornfield DN, Chatfield BA, Mc Queston JA at al. Effects of birth-related stimuli on L-Arginine dependent pulmonary vasodilation in ovine foetus. *Am J Physiol* 1992 ; **262** : 1474-81.
- 14 - Dorros G, Covviey MJ, Simpson et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Report of complications from the National Heart Lung and Blood Institute PTCA registry. *Circulation* 1983 ; **67** : 723-30.
- 15 - Doyle MP, Hoekstra JW. Oxidation of nitrogenoxides by bound dioxygen in haemoproteins *J Inorg Biochem* 1981 ; **14** : 351-8.
- 16 - Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM et al. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest* 1992 ; **90** : 421-8.
- 17 - Evans T, Carpenter A, Cohen J. Purification of a distinctive form of endotoxin-induced nitric oxide synthetase from rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; **89** : 5361-5.
- 18 - Feletou M, Canet E, Vanhoutte PM. NO, endothélium et régulation vasculaire. *Rean urg* 1993 ; **2** (6) : 609-24.
- 19 - Foubert L. Safety guidelines for use of NO. *Lancet* 1992 ; **339** : 1615-6.
- 20 - Frejaville JP et al. Toxicologie clinique et analytique. Médecine-Sciences Flammarion, Paris 1971.
- 21 - Fritts AW, Harris P, Clauss H et al. The effect of Ach on the human pulmonary circulation under normal and hypoxic condition. *J Clin Invest* 1958 ; **37** : 99-108.
- 22 - Frostell CG. Effects of inhaled nitric oxide in volunteers. Year book of Intensive Care and emergency Medecine. Vincent JI, Ed Springer-verlag, Berlin, 1992.
- 23 - Frostell CG, Fratacci MD, Wain JC et al. Inhaled nitric oxide, a selective pulmonary vasodilatateur reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circ Res* 1991 ; **70** : 83.
- 24 - Frostell CG, Fratacci MD, Wain JC et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ Res* 1993 ; **72** : 246-54.
- 25 - Frostell CG, Lonnqvist PA, Sonesson SE et al. Near fatal pulmonary hypertension after surgical repair of congenital diaphragmatic hernia - successful use of Inhaled nitric oxide. *Anesthesia* 1993 ; **48** : 679-83.
- 26 - Furchgott RF. Role of endothelium-modulator of vascular smooth muscles. *Circ Res* 1983 ; **33** : 512-3.
- 27 - Furchgott RF. The role of endothelium in responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984 ; **24** : 175-97.
- 28 - Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 ; **299** : 373-6.
- 29 - Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8 bromo cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989 ; **83** : 1774-7.
- 30 - Gerlach H, Rossaint R, Pappert D et al. Times courbe dose responseof nitric oxide for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin invest* 1993 ; **23** : 499-502.
- 31 - Gerrard W. In gas solubilities: widespread applications 1980, Pergamon Press, Oxford 1980 ; 347-58.
- 32 - Girard C, Dalmas JP, Lehot JJ. NO : rôle physiologique et intérêt thérapeutique. in *Anesthésie-Réanimation Pratique*, n° 61 avril 1995.
- 33 - Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC et al. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992 ; **77** : 880-3.
- 34 - Girard C, Lehot JJ. Nitric oxide physiology pathophysiology and implications in intensive care. *Intens Crit Care Digest* 1993 ; **12** : 2.
- 35 - Girard C, Neidecker J, Laroux MC et al. Inhaled nitric oxide in pulmonary artery hypertension after total repair of total anomalous pulmonary venous return. *J Thor cardio-vasc Sur* 1993 ; **106** : 369.
- 36 - Griffith T, Edwards D, Lewis M et al. Evidence that GMPc mediates endothelium dependent relaxation. *Eur J Pharmacol* 1985 ; **112** : 195-202.
- 37 - Groupe Français pédiatrique d'étude du NO inhalé. Inhalation du NO au cours du syndrome d'HTAPPN. Résultats de phase II. Abs: SP08, Congrès SRLF, 1994.
- 38 - Grover R, Murdoch I, Smithies M et al. Nitric oxide during hand ventilation in a patient with acute respiratory failure. *Lancet* 1992 ; **340** : 1038-9.
- 39 - Grover R, Smithies M, Bihari D. A dose profile of the physiological effects of inhaled nitric oxide in acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; **147** : A 350.
- 40 - Haddad LY Concurrent generation F NO and superoxid damaps surfacted protein. *Am J Resp Crit Care Med* 1994 ; **14** (suppl 9) : A459.
- 41 - Hanet C, Robert A, Wijns W. Vasomotor response to ergomtrine and nitrates of saphenous vein grafts, internal mammary artery grafts and grafted coronary arteries late after bypass surgery. *Circulation* 1992 ; **86** (suppl. 2) : 210-6.

- 42 - Harrison D. Endothelial modulation of vascular tone: relevance to coronary angioplasty and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; **17** : 71-6.
- 43 - Hibbs JB Jr. Nitric oxide a cytotoxic activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells. *J Immunol* 1987 ; **138** : 550-65.
- 44 - Högman M, Frostell CG, Anneberg H et al. Bleeding times prolongation and NO inhalation. *Lancet* 1993 ; **341** : 1664-5.
- 45 - Ignarro LJ. Biological actions and properties of endothelium derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circulation Res* 1989 ; **65** : 1.
- 46 - Ignarro LJ. Endothelium derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB* 1989 ; **3** : 33-6.
- 47 - Kassel NFF. Cerebral vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985 ; **16** : 562-72.
- 48 - Ki, Sundt TM, Vanhoutte PM. Alterations in endothelium-dependent responsiveness of the canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1988 ; **69** : 239-46.
- 49 - Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Lindelow B. Haemodynamic evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance using nitric oxide, prostacyclin and sodium nitroprusside. *Eur Ass of Cardiothoracic Anesthesi* 1993 ; Abs 106.
- 50 - Kim P, Lorentz RR, Sundt TM, Vanhoutte PM. Release of EDRF after subarachnoid hemorrhage. *Circ Res* 1992 ; **70** : 248-56.
- 51 - Kinsella JP, Abman SH. Inhalational nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1993 ; **91** : 997-8.
- 52 - Kinsella JP, Neish SR, Ivy DD, et al. Clinical response to prolonged treatment for persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. *J Pediatrics* 1993 ; **123** : 103-8.
- 53 - Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman AH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992 ; **340** : 819-20.
- 54 - Kollef MH, Schuster DP. Medical progress: the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; **322** : 27-37.
- 55 - Laguënie G, Berg A, Couturier CH et al. Etude comparative des techniques de mesure du monoxyde d'azote administré par inhalation en réanimation chirurgicale néonatale. *RBM* 1993 ; **15** (3) : 143-4.
- 56 - Lamas S, Marsden P, Li GK et al. Endothelial nitric oxide synthetase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzym isoform. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; **89** : 634-52.
- 57 - Lefer AM. Endothelial dysfunction as an early trigger in reperfusion injury and its correction by nitric donors. *J Vec Med Biol* 1992 ; **3** : 448-9.
- 58 - Lewis J, Rubin MD. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995 ; **75** : 51A-54A.
- 59 - Luscher TF. Vascular biology of coronary bypass grafts. *Coronary Artery Dis* 1992 ; **2** : 157-65.
- 60 - Luscher TF, Van Houtte PM. Endothelium-dependent response to aggregation platelets and serotonin in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1986 ; **8** : 344-8.
- 61 - Lyons CR, Orloff GH, Cunningham JM. Molecular cloning and functional expression of an inducible nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme. *J Biol Chem* 1992 ; **267** : 6370-4.
- 62 - Ma XL, Weyrich AS, Lefer DJ, Lefer AM. Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary arteries. *Circulation Res* 1993 ; **72** (2) : 403-12.
- 63 - Martin WN, Vukabu G, Jonathianandian D, Furchgott R. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate induce relaxation by hemoglobin and methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1985 ; **232** : 703-16.
- 64 - Mayer B, Schmidt K, Humbert R, et al. Biosynthesis of EDRF: cytosolic enzyme in porcine aortic endothelial cells. Ca⁺⁺-dependently converts L-Arginine into an activator of soluble guanylate cyclase. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; **164** : 678-85.
- 65 - Mc Lenachan JM, Vita J, Fish RD et al. Early evidence endothelium vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 1990 ; **82** : 1169-73.
- 66 - MC Veigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (NID) diabetes mellitus. *Diabetologie* 1992 ; **35** : 771-6.
- 67 - Mercier JC, Zupan V, Renaudin MH, et al. Inhalation de monoxyde d'azote: espoirs et précautions en néonatalogie. *RBM* 1993 ; **15** : 3.
- 68 - Moncada S. The L-Arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992 ; **145** : 201-27.
- 69 - Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991 ; **43** : 109-42.
- 70 - Moutafis M, Mercier JC, Renaudin MH et al. Comparaison de 2 modes d'inhalation (continu vs cyclique) du monoxyde d'azote. Abs R 78, SFAR, 12, 1993.
- 71 - Murray. An expanded definition of respiratory distress. *Ann Rev Dis* 1988 ; **138** : 720-3.

- 72 - Nathan C. Nitric oxide a secretory product of mammalian cells. *FASEB J*, 1992, 6, 3051-64.
- 73 - Nava E. Inhibition of NO synthesis in septic shock. *Lancet* 1991 ; **338** : 1555-7.
- 74 - Palevsky HI, Long W, Crow J, et al. Prostacyclin and Ach as screening agents for acute pulmonary hypertension. *Circulation* 1990 ; **82** : 2018-26.
- 75 - Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L Arginine. *Nature* 1988 ; **333** : 664-6.
- 76 - Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of Endothelium Derived Relaxing Factor. *Nature* 1987 ; **327** : 524-6.
- 77 - Palmer RMJ, Moncada S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; **158** : 348-52.
- 78 - Payen D, Gatecel C, Guinard N. Inhalation of low dose of NO and L-Arg in ARDS: effect on pulmonary hemodynamic, gas exchange and NO metabolites. *Am Rev Resp Dis* 1993 ; **147** : A720.
- 79 - Payen D, Gatecel C, Plaisance P. Almitrine effect on nitric oxide inhalation in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993 ; **341** : 1664.
- 80 - Puybasset L, Rouby JJ. Le monoxyde d'azote inhalé dans l'insuffisance respiratoire aiguë de l'adulte. *Med Thérap* 1995 ; **1** (7) : 717-27.
- 81 - Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure : dose response curves. *Intens Care Med* 1994 ; **20** : 319-27.
- 82 - Puybasset L, Thomas S, Rouby JJ et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1994 ; **80** : 1254-67.
- 83 - Rich GF, Murphy GD, Roos CM et al. Inhaled nitric oxide - selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993 ; **78** : 1028-35.
- 84 - Roberta H. Post-cardiac surgery pulmonary hypertension. *J Cardio Vasc Anesthesia* 1993 ; **7** (2) (suppl.1) : 8-11.
- 85 - Roberts JD, Chen TY, Kawai N et al. Inhaled nitric oxide a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991 ; **83** : 2038-47.
- 86 - Roberts JR, Lang P, Bigatello LM et al. Inhaled nitric oxide in congenital hearts disease. *Circulation* 1993 ; **87** : 447-53.
- 87 - Roberts D, Polaner DM, Lang P et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992 ; **340** : 818-9.
- 88 - Rossaint R, Falke KJ, Lopez F et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993 ; **328** : 399-405.
- 89 - Rubanyi G, Romero J, Vanhoutte PM. Flox-induced release of EDRF. *Am J physiol* 1986 ; **250** : 1145-9.
- 90 - Rubanyi CM, Vanhoutte PM. Superoxide anion and hyperoxia inactivate EDRF. *Am J Physiol* 1986 ; **250** : 222-7.
- 91 - Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Nature of Endothelium Derived Relaxing Factor. Are there two relaxing mediators ? *Circulation Res* 1987 ; **61** (suppl 11) : 61-7.
- 92 - Schini V, Vanhoutte PM. Inhibitors of calmoduline impair the constitutive but not the inducible nitric oxide synthetase activity in the rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; **261** (2) : 553-9.
- 93 - Schulz R, Smith J, Lewis M, Moncada S. Nitric oxide synthetase in porcine cultured endocardial cells. *Br J Pharmacol* 1991 ; **104** : 21-4.
- 94 - Seliden H, Winberg P, Gustafsson LE et al. Inhaled nitric oxide reduced pulmonary hypertension after cardiac surgery in a 3,2 kg infant. *Anesthesiology* 1992 ; **77** : 880-3.
- 95 - Shepherd J, Katusic Z, Vedernokov Y, Vanhoutte PM. Mechanisms of coronary vasospasm: role of endothelium. *J Mol Cell Cardiol* 1991 ; **23** : 125-31.
- 96 - Shimokawa H, Flavahan PM. Natural course of the impairment of endothelium dependent relaxation after balloon removal in porcine coronary arteries. *Cir Res* 1989 ; **65** : 740-53.
- 97 - Shimokawa H, Vanhoutte PM. Impairment endothelium dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substance in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Cir Res* 1989 ; **64** : 900-14.
- 98 - Smith J, Shah A, Lewis M. Factors released from the endocardium of the ferret and pig modulate myocardial contraction. *J Physiol* 1991 ; **439** : 1-14.
- 99 - Stamier GS, Singer SJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its Redox-actived forms. *Science* 1992 ; **258** : 1898-902.
- 100 - Taylor SG, Weston AH. Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor. A new endogenous inhibitor from the vascular endothelium. *Trends Pharmacol Sci* 1988 ; **9** : 272-4.
- 101 - Vallance P, Calver A, Collier J. The vascular endothelium in diabetes and hypertension. *J Hypertens* 1992 ; **10** : 25-7.
- 102 - Vanhoutte PM. the endothelium-modulator of vascular smooth muscle tone. *N Engl J Med* 1988 ; **319** : 512-3.
- 103 - Weitzberg E, Rudehill A. Nitric oxide inhalation selectively attenuates pulmonary hypertension and improved gaz exchange in endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 1993 ; **233** : 85-94.

104 - Weitzberg E, Rudehill A, Alving K, et al. Nitric oxide inhalation selectively attenuates pulmonary hypertension and arterial hypoxia in porcine endotoxin shock. *Acta Physiol Scand* 1991 ; **143** : 451-2.

105 - Wennman A, Benthin G, Edlung A et al. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circ Res* 1993 ; **73** : 1121-7.

106 - Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988 ; **332** : 411-5.

107 - Zapol WM, Falke KJ, Hurford WE, Roberts JD. Inhaling nitric oxide - A selective pulmonary vasodilator and bronchodilator. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; **149** : 1375-80.

108 - Zeilher AM, Drexler H, Wollschlager et al. Endothelial dysfunction of coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991 ; **84** : 1984-92.

Glossaire

- **FiO₂** : fraction inspirée d'oxygène
- **OI** : index d'oxygénation
- **PaCO₂** : Pression partielle du gaz carbonique artériel (mm Hg) : baisse sous NO
- **PAM** : Pression artérielle moyenne
- **PAP** : Pression artérielle pulmonaire
- **PAPM** : Pression artérielle pulmonaire moyenne
- **PaO₂** : Pression artérielle en Oxygène ; ce paramètre définit le niveau d'oxygénation, qui doit normalement être augmenté après inhalation de NO,
- **PEEP** : Positive End Expiratoire Pressure (mm H₂O) ou en français Pression Positive de fin d'Expiration (PEP) : certains patients « non répondeurs au NO » peuvent le devenir grâce à l'adjonction d'une PEP, c'est à dire à une ventilation forcée ayant pour but de rendre accessible certains territoires non ventilés.
- **PtcCO₂** : Pression partielle transcutanée de gaz carbonique (mm Hg) : baisse sous NO
- **PtcO₂** : Pression partielle transcutanée d'Oxygène (mm Hg): augmentation sous NO
- **RVP** : Résistance Vasculaire Pulmonaire (dyn.s⁻¹.cm⁻⁵.m²) : baisse sous NO
- **SaO₂** : rapport de la concentration en oxyhémoglobine sur la concentration en hémoglobine totale,
- **SpO₂ sus ductale et SpO₂ sous ductale (%)** (saturation du pouls),
- **SvO₂** : Saturation veineuse en O₂ (baisse sous NO)
- **ppm** : «abréviation de parties par million», désignant une concentration d'un gaz dans l'air en centimètre cube ou millilitre par mètre cube à 25°C sous la pression atmosphérique de 760mm Hg.