

Oxyde nitrique et hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

Autor(en): **Berner, Michel**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Hebamme : offizielle Zeitschrift des Schweizerischen Hebammenverbandes = Sage-femme suisse : journal officiel de l'Association suisse des sages-femmes = Levatrice svizzera : giornale ufficiale dell'Associazione svizzera delle levatrici**

Band (Jahr): **93 (1995)**

Heft 6

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-951206>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

7. Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clémenceau S, Daffos F, Forestier F, Tchernia G. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current trends in diagnosis and therapy. *Transfusion Medicine* 1992; 2: 265-271
8. Muller-Eckhart C, Grubelt A, Weisheit M, Muller-Eckhart G, Kroll H, Schmidt S, Santos S. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989; i: 363-366
9. Daffos F, Forestier F, Kaplan C, Cox W. Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with foetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 939-94
10. Valentin N, Vergracht A, Bignon JD, Cheneau ML, Blanchard D, Kaplan C, Reznikoff-Etievant MF, Müller JY. HLA DRw52a is involved in alloimmunisation against PLA1 antigen. *Hum Immunol* 1990; 27: 73-79
11. Bussel J, McFarland J, Berkowitz R. Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia with IV gammaglobulin will elevate the foetal platelet count. *Blood* 1988; 72 (suppl 1): 262a
12. Derycke M, Dreyfus M, Ropert JC, Tchernia G. Intravenous immunoglobulin for neonatal isoimmune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1985; 60: 667-69
13. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Cox WL, Lyon-Caen D, Dupuy-Montbrun MC, Salmon C. Management of alloimmune thrombocytopenia: antenatal diagnosis and in utero transfusion of maternal platelets. *Blood* 1988; 72: 340-343
14. Aster RH. Gestational thrombocytopenia A plea for conservative management. *N Engl J Med* 1990; 323: 246-235
15. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 142-145
16. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Tertian G, Catherine N, Pons JC, Tchernia G. Foetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990; 336: 979-982
17. Chessells JM, Wigglesworth JS. Haemostatic failure in babies with rhesus isoimmunization. *Arch Dis Child* 1971; 46: 38-45
18. Hall JG, Lewin J, Kuhn JP. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine* 1968; 48: 411-439
19. Rodriguez SU, Leikin S, Hiller MC. Neonatal thrombocytopenia associated with antepartum administration of thiazide drugs. *N Engl J Med* 1964; 270: 881-884
20. Widerlove E, Kalman I, Storsater J. Hydralazine induced neonatal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1980; 303: 1235 □

Oxyde nitrique et hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

Introduction

Durant la vie intra-utérine, une vasoconstriction généralisée du lit vasculaire pulmonaire maintient le débit sanguin à des valeurs de 10 à 15% du débit systémique. L'adaptation à la vie extra-utérine exige une chute rapide de ces résistances afin d'augmenter la perfusion pulmonaire indispensable à l'installation d'échanges gazeux efficaces lors de l'initiation de la ventilation. Toute perturbation de ce processus a pour résultat la persistance d'une pression pulmonaire élevée et le maintien d'un court-circuit de la circulation pulmonaire à travers le canal artériel et le foramen ovale. Cette situation, appelée à l'origine circulation foetale persistante (1), dénommée de façon plus précise hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né, résulte en une cyanose profonde, ne répondant pas à l'administration d'oxygène qui ne peut être distinguée définitivement d'une cardiopathie cyanogène que par l'échocardiographie. En dehors de la forme idiopathique, on connaît des formes secondaires de ce syndrome, consécutive à diverses pathologies pulmonaires, avant tout, l'aspiration méconiale et la hernie diaphragmatique ou la septicémie à streptocoque du groupe B (2).

On estime qu'un nouveau-né sur 1500 présente cette pathologie. Malgré l'emploi de divers vasodilatateurs pulmonaires non spécifiques, (principalement prostacycline et tolazoline), et de l'alcalinisation induite par hyperventilation (3), cette affection reste grevée d'une mortalité voisine de 60%. Dans la plupart des cas d'autopsie, on constate une musculation artériolaire anormalement importante et trop périphérique (4). Le manque de sélectivité des traitements actuels, entraînant des effets secondaires néfastes sur les circulations systémique et cérébrale ainsi que la médiocrité des résultats obtenus a poussé au développement de thérapies lourdes et agressives d'oxygénation extracorporelle, controversées en raison de leur important besoin en personnel, du taux élevé de complications et de l'absence d'études contrôlées démontrant leur supériorité.

Oxyde nitrique

En 1980, Furchgott et Zawadski démontraient qu'un vasodilatateur puissant, désigné dès lors sous le nom d'EDRF (endothélium derived relaxing factor), était sécrété par l'endothélium vasculaire sous l'action de l'acétylcholine (5). En 1987, faisant la synthèse de travaux sur les mécanismes d'action des vasodilatateurs nitrés, tels la nitroglycérine, et sur les curieuses propriétés vasodilatatrices de la fumée de cigarette, connue pour contenir d'importantes quantités d'oxyde nitrique, Palmer et coll. apportaient la preuve expérimentale que l'EDRF était en fait de l'oxyde nitrique (NO) (6). Cette molécule synthétisée dans l'endothélium à partir d'arginine et d'oxygène par une enzyme la NO synthase, est capable, une fois libérée, d'induire la relaxation de cellules musculaires lisses adjacentes par activation d'une autre enzyme, la guanylate cyclase, causant une augmentation du contenu cellulaire en GMP cyclique. L'activité de cette synthase endothéliale (NOS-3) est dépendante de la concentration intracellulaire en Ca^{++} et de la présence de calmoduline. La sélectivité du NO lui vient d'un rayon d'action extrêmement limité dû à son inactivation immédiate par les noyaux héminiques que l'hémoglobine partage avec la guanylate cyclase et pour lesquelles le NO a une avidité encore largement supérieure au CO. Administré en inhalation, l'oxyde nitrique devient ainsi un vasodilatateur pulmonaire d'une sélectivité unique; le NO atteignant les alvéoles ventilées, diffuse jusqu'à la cellule musculaire vasculaire sur laquelle il agit (7). Tout excès est ensuite inactivé par l'hémoglobine circulante avant d'atteindre la circulation systémique. Après confirmation de son efficacité et de sa sélectivité dans différents modèles d'hypertension pulmonaire chez l'animal, l'administration de NO en inhalation a été rapidement introduite en clinique dans le traitement de l'hypertension et des états d'hypoxie caractéristique du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (8), dans l'hypertension primitive (9) et après chirurgie cardiaque (10).

Oxyde nitrique et hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né.

Plusieurs travaux expérimentaux ont étudié la place du système NO-guanylate-cyclase dans le contrôle physiologique de la circulation pulmonaire in utero, et au cours de l'adaptation à la vie extra-utérine. L'activité de la NO-synthase est détectable dans le poumon foetal animal dans le dernier tiers de la grossesse et augmente à l'approche du terme

la PaO₂ ou de la SaO₂ post-ductale de 2 groupes de nouveau-nés traités avec des doses relativement élevées de NO (40-80 ppm). Introduit avec un débitmètre de précision à partir d'une bonbonne de concentration connue dans le bras inspiratoire d'un ventilateur conventionnel à flux continu, le NO se révélait d'administration facile, la concentration voulue étant déterminée par un simple calcul de dilution. Ces premières tentatives n'ont été poursuivies que sur 24 heures avant qu'un traitement conventionnel ne soit repris. Kinsella devait rapidement observer, en

tions de 40 ppm pour plusieurs jours (16) ou de 10 ppm pendant plusieurs mois, n'engendre aucune lésion histologique pulmonaire. Les doses auxquelles le NO est efficace se situent ainsi largement dans une zone a priori sans danger. L'administration américaine a fixé à 25 ppm 8 heures par jour la dose inhalée permise dans l'industrie. La concentration du NO₂ produit lors d'administration de NO est en elle-même plus préoccupante; un plafond de 5 ppm ne doit en aucun cas être dépassé (17). De façon rassurante, les concentrations généralement mesurés dans les essais thérapeutiques actuels (0.1 à 0.2 ppm) sont également celles retrouvées dans l'air ambiant des cités industrielles. Quoiqu'il en soit, ces données soulignent l'absolue nécessité de mesurer les concentrations de ces deux gaz dans le circuit du patient, par les méthodes soit de chemiluminescence ou électrochimique à disposition. Autre effet secondaire à surveiller, la fixation du NO sur l'hémoglobine conduit à une méthémoglobinémie. Ce problème ne s'est cependant jamais révélé significatif en clinique à ce jour.

Si l'effet immédiat du NO s'apprécie sans trop de difficultés par la mesure d'une amélioration de la saturation post-ductale, ou à l'échocardiographie par la baisse de la pression pulmonaire ou l'inversion d'un shunt droit-gauche, des essais à large échelle seront nécessaires pour évaluer les retentissements de ce nouveau traitement sur la mortalité et, dans les centres qui l'emploient, sur la réduction des besoins en circulation extra-corporelle.

Cinq études sont en cours aux Etats-Unis et une étude pilote groupe de nombreux centres français. De façon encore anecdotique, le nombre d'assistances circulatoires utilisées à Denver pour PPHN a diminué de 20 à 24 par année, à 5 pour la dernière période de 21 mois depuis l'introduction du NO. Quels que soient les résultats de ces études, la mise en évidence de l'axe arginine-NO-guanylate cyclase comme un des systèmes régulateur de la circulation périnatale aura représenté une avance majeure dans la compréhension de cette physiologie complexe.

P-D. Dr. Michel Berner, méd.adj.
Unité de soins intensifs
Clinique universitaire de Pédiatrie
1211 Genève 14

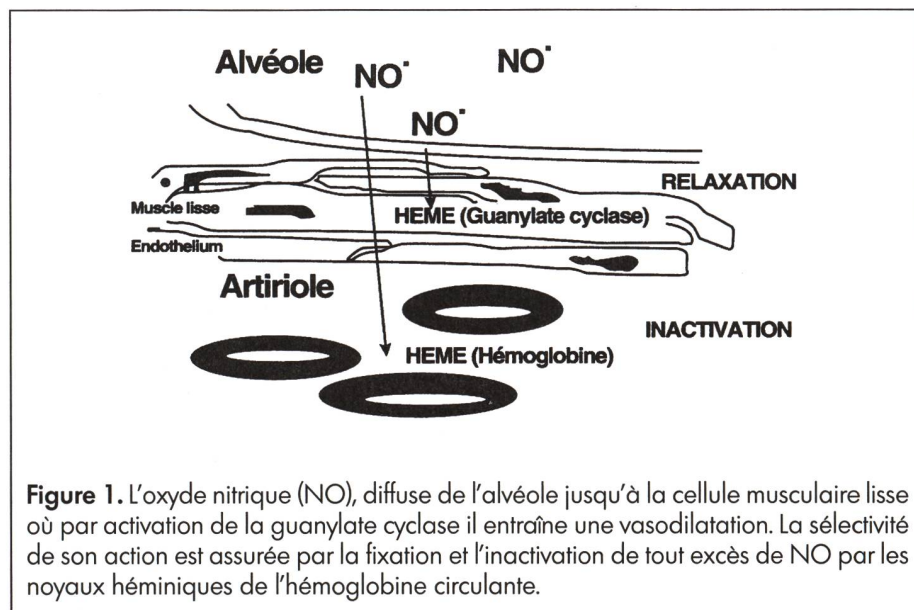


Figure 1. L'oxyde nitrique (NO), diffuse de l'alvéole jusqu'à la cellule musculaire lisse où par activation de la guanylate cyclase il entraîne une vasodilatation. La sélectivité de son action est assurée par la fixation et l'inactivation de tout excès de NO par les noyaux héminiques de l'hémoglobine circulante.

(11). Fonctionnellement, la ventilation artificielle avec 40 ppm de NO du poumon d'un foetus d'agneau in utero, entraîne une vasodilatation sélective et une augmentation importante du débit pulmonaire. L'administration de N-méthyl arginine, faux substrat bloquant la synthèse de NO par compétition avec l'arginine, à ces mêmes foetus, inhibe la vasodilatation pulmonaire à la naissance par rapport à un groupe contrôle. Enfin les résistances vasculaires pulmonaires du cochon d'Inde nouveau-né, sont modulables à volonté par stimulation ou inhibition de la libération de NO. La vasodilatation induite par l'administration de NO n'est inhibée ni par l'hypoxie ni lors d'acidose respiratoire sévère (12). C'est sur cette base physiologique que les premières tentatives de traitement d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né ont été effectuées en clinique. Roberts (13) et Kinsella publièrent dans la même édition du Lancet l'amélioration de

traitant 9 autres nouveau-nés consécutifs, que les mêmes effets bénéfiques étaient obtenus avec l'administration de doses nettement plus faibles (inférieures à 10 ppm) (14) et pouvaient être maintenus au cours du temps. Parallèlement, l'efficacité de l'administration de NO dans le traitement de l'hypertension pulmonaire de nombre d'autres pathologies du nouveau-né, notamment, les hernies diaphragmatiques, la septicémie à streptocoque B (15), était démontrée.

Le facteur qui retarde à l'heure actuelle, la généralisation de ce traitement prometteur a trait à sa toxicité potentielle. L'oxyde nitrique en présence d'oxygène se transforme en dioxyde d'azote, gaz polluant, susceptible de produire de l'acide nitrique. Chez l'animal, l'inhalation de NO à des concentrations de 5000 à 20'000 ppm induit une pneumonie acide mortelle. Cependant, l'inhalation de concentra-

Bibliographie

1. Gersony WM, Duc GV, Sinclair JD. «PFC» syndrome (persistence of the fetal circulation). *Circulation* 1969; 40:III-87
2. Walsh-Sukys MC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn, the placenta revisited. *Clin Perinatol* 1993; 20: 127-43
3. Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phibbs RA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981; 98: 603-11
4. Murphy JD, Rabinovitch M, Goldstein JD, Reid LM. The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr* 1981; 98: 962-7.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
6. Palmer R-M-J, Ferrige A-G, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
7. Frostell C, Fratacci M-D, Wain J-C, Jones R, Zapol W. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83: 2038-2046.
8. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol W. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
9. Pepke-Zaba J, Higenbottam T-W, Dinh-Xuan A-T, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173-1174
10. Berner M, Beghetti M, Ricou B, Rouge J-C, Prêtre R, Friedli B. Relief of severe pulmonary hypertension after closure of a large ventricular septal defect using low dose inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1993; 19: 1-3
11. Shaul PW, Farrar MA, Magness RR. Pulmonary Endothelial Nitric Oxide Production Is Developmentally Regulated in the Fetus and Newborn. *Am J Physiol* 1993; 265: H1056-H1063
12. Roberts J-D, Chen T-Y, Kawai N, Wain J, Dupuy P, Shimouchi A, Bloch K, Polaner D, Zapol W-M. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ Res* 1993; 72: 246-254 □

Epilepsie

L'épilepsie est une affection du système nerveux. Les symptômes sont des crises dues à un accroissement anormal de l'activité de certains neurones cérébraux.

En Suisse, environ 45'000 personnes sont atteintes d'épilepsie, dont 10'000 enfants. Deux tiers d'entre elles mènent une vie normale, c'est-à-dire qu'en dehors d'une médication quotidienne et de contrôles réguliers, leur état ne nécessite pas de mesure particulière. Les quelque 30% restants sont, par contre, toujours sujets aux crises, et la plupart ont de la peine à s'assurer une formation professionnelle, à obtenir un emploi qui leur convient et à s'intégrer de façon satisfaisante dans la société.

Le nombre annuel des nouveaux cas d'épilepsie est, en Suisse, de 3000 à 4000.

Le nombre des personnes nouvellement atteintes à la suite d'une lésion cérébrale ou d'une hémorragie cérébrale est en voie d'augmentation.

Origine

L'épilepsie est due à deux causes essentielles: une tendance congénitale et/ou une lésion cérébrale acquise. Elle provient d'une atteinte des fonctions cérébrales; le cerveau est traversé, immédiatement avant, pendant et après les crises, de décharges bio-électriques anormales que l'on peut assimiler à des orages cérébraux.

Les diverses formes:

Epilepsies à crise généralisées

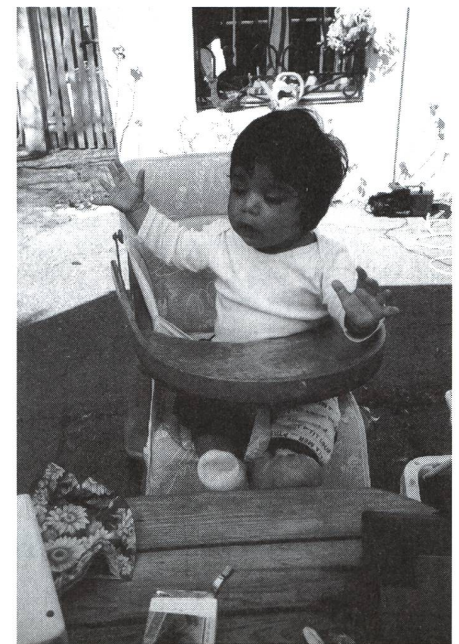
Grand mal et diverses variantes
 Syndrome des spasmes en flexion (spasmes infantiles)
 Crise myoclonique atastique
 Abscences
 Abscences myocloniques

Définition

Les décharges provoquant les crises généralisées ont leur origine dans les régions profondes de la partie centrale

du cerveau et s'étendent à l'ensemble de celui-ci par l'interaction qui s'exerce entre le cortex et le tronc cérébral. La personne épileptique ne s'aperçoit pas toujours de l'approche d'une crise. Les décharges électriques se produisant dans le cerveau entraînent la perte de connaissance. Les principales formes d'épilepsie à crise généralisées sont:

- le grand mal ou crise tonico-clonique
- l'absence myoclonique
- l'absence



Epilepsies à crises partielles

Crises partielles simples (motrice, sensitive, végétative, ...)

Crises partielles complexes (crises psychomotrices)

Crises hémicorporelles

Définition

Contrairement aux crises généralisées, elles sont provoquées par des décharges électriques anormales survenant dans une région délimitée du cerveau. Les symp-