

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE PERSISTANTE DU NOUVEAU-NÉ

R. VIELLEVOYE (1), V. RIGO (2), J. RIGO (3)

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né est une pathologie sévère, causant une hypoxémie difficile à maîtriser et dont le pronostic reste réservé. L'introduction du monoxyde d'azote inhalé dans l'arsenal thérapeutique a considérablement amélioré la prise en charge de la majorité de ces enfants. Le sildénafil semble, lui aussi, prometteur, mais ses modes d'utilisation et indications restent à préciser.

MOTS-CLÉS : Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né - Nouveau-né - Monoxyde d'azote - Sildénafil

UPDATE IN THE MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN

SUMMARY : Persistent pulmonary hypertension of the newborn is a severe disease leading to persistent and refractory hypoxemia with bad outcomes. The introduction of inhaled nitric oxide therapy significantly improved short and long term prognosis of those infants. More recently, sildenafil also appeared promising, but regimen and indications still need to be delineated.

KEYWORDS : Persistent pulmonary hypertension of the newborn - Newborn - Nitric oxide - Sildenafil

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE PERSISTANTE DU NOUVEAU-NÉ

La chute de pression artérielle pulmonaire qui suit la naissance permet l'établissement d'une circulation satisfaisante vers les poumons nécessaire à la vie extra-utérine. Cette adaptation peut être retardée de manière idiopathique ou secondairement à d'autres pathologies sévères (inhalation méconiale, sepsis, maladie à membranes hyalines, asphyxie, hypothermie, hypoglycémie...) (1). Les zones pulmonaires ventilées sont alors court-circuitées via les shunts fœtaux (canal artériel, foramen ovale) ou intra-pulmonaires (perfusion de zones mal ventilées). L'hypoxémie qui en résulte peut être sévère et aggrave, à son tour, la vasoconstriction pulmonaire. Ces phénomènes touchent environ deux nouveau-nés sur mille.

Les enfants souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPP) sont parmi les plus instables des nouveau-nés en soins intensifs. La mortalité, de dix à vingt pour cents, et le risque de séquelles neuro-développementales, motrices, cognitives ou auditives restent élevés (2, 3). Pour le nouveau-né à terme, l'hypertension pulmonaire est souvent un facteur important des détresses respiratoires avec hypoxémie sévère. Chez le prématuré, la situation est beaucoup plus variable. Les artères pulmonaires contiennent moins de muscle lisse, la défaillance est souvent multisystémique, et c'est à la composante parenchymateuse qu'est liée l'intensité de la détresse respiratoire. L'élévation des pressions d'artère pulmonaire est un facteur souvent secondaire compliquant la situation.

La prise en charge initiale consiste à corriger les facteurs favorisant la vasoconstriction tels que l'hypoglycémie, l'hypothermie, l'acidose ou encore l'hypovolémie. Les options thérapeutiques disponibles avant la généralisation de l'utilisation du monoxyde d'azote inhalé (iNO) étaient modérément efficaces : la tolazoline, un vasodilatateur non sélectif, était d'utilisation délicate en raison de l'hypotension systémique qui en découlait. La ventilation est ajustée pour obtenir un recrutement alvéolaire optimal, souvent en utilisant une ventilation par oscillation à haute fréquence (OHF) et administration de curares. La dernière option, très invasive et peu accessible, reste l'ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle).

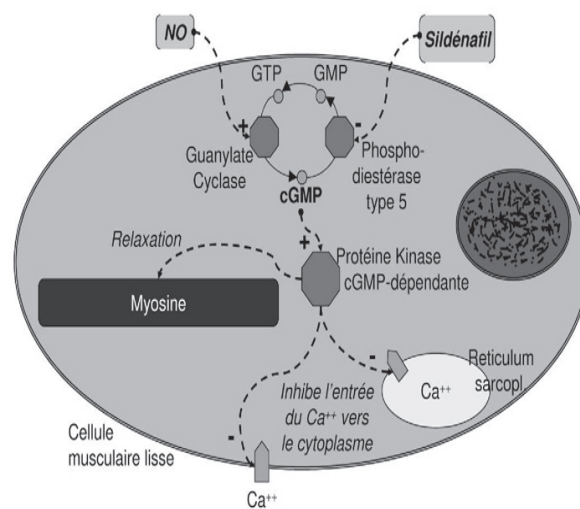


Figure 1 : La quantité de cGMP (guanyl monophosphate cyclique) des myocytes vasculaires est régulée par les enzymes guanylate cyclase et phosphodiésterase (type 5 dans le poumon). L'action relaxatrice du cGMP est médiée par des protéines kinases puis, entre autres, par une diminution du calcium (Ca^{++}) cytosolique. GTP: guanyltriphosphate. NO monoxyde d'azote.

(1) Assistant, (2) Chef de Clinique, (3) Professeur, Service de Néonatalogie, Université de Liège, CHR Citadelle, Liège.

MÉCANISMES D'ACTION DU NO INHALÉ (iNO) ET DU SILDÉNAFIL

Une découverte récompensée par le prix Nobel de Physiologie et Médecine de 1998 est à la base d'une des dernières innovations majeures en soins intensifs néonataux : le rôle du monoxyde d'azote (NO) dans la régulation du tonus vasculaire, établi en 1986 (4). Le NO est synthétisé par les cellules endothéliales. Il diffuse vers les myocytes de la paroi artérielle, se fixe à la guanylate cyclase soluble et favorise la conversion du GTP (guanyltriphosphate) en cGMP (guanylmonophosphate cyclique) (Fig. 1) (1). Les mécanismes myorelaxants médiés par le cGMP sont multiples, notamment via une diminution du calcium cytosolique.

Le iNO est un gaz inodore et incolore ajouté aux gaz inspirés du ventilateur. Il diffuse à travers la paroi de l'alvéole vers les cellules musculaires lisses des artérioles. Là, ses effets sont semblables à ceux du NO endogène. Lors d'une exposition prolongée, la NO synthase (NOS) qui produit la molécule native au niveau endothélial peut être inhibée. Ensuite, le NO diffuse dans les vaisseaux et se lie à l'hémoglobine pour se trouver inactivé, ce qui explique l'absence d'effets au niveau systémique. Les effets du iNO ne sont pas limités à son rôle vasodilatateur. On lui trouve des propriétés anti-oxydantes (aux doses utilisées en pratique clinique), anti-inflammatoires et antiprolifératives (5).

Le sildénafil (Viagra®) est un inhibiteur spécifique de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), l'enzyme qui dégrade le cGMP en GMP. La PDE5 est principalement présente dans les parois vasculaires pulmonaires et des corps caverneux. Les effets vasodilatateurs du sildénafil sont également médiés par une élévation de la concentration en cGMP dans ces deux tissus.

APPLICATIONS CLINIQUES DU iNO

L'apport thérapeutique du iNO chez le nouveau-né à terme ou prématuré a été évalué par plusieurs études multicentriques (2, 6-10), et le service de Néonatalogie de l'Université de Liège a participé aux collaborations franco-belges (7, 8).

Chez l'enfant à terme ou peu prématuré (après 34 semaines), l'utilisation du iNO, à des doses de 5 à 20 ppm, permet d'améliorer rapidement l'oxygénation et diminue la mortalité ou le recours à l'ECMO (2). Après quelques heures ou jours, la diminution spontanée des pressions artérielles pulmonaires permet l'arrêt graduel du traitement, pour éviter un rebond probable-

ment lié à l'inhibition de la NOS. En pratique clinique, les effets secondaires sont peu rencontrés. L'oxydation de l'hémoglobine par le NO ne cause généralement pas de méthémoglobinémie problématique (5). La formation de dioxyde d'azote (NO₂) reste faible avec les doses de iNO utilisées et n'atteint pas des valeurs toxiques pour le système respiratoire (5). Le iNO est donc un traitement sûr. Le suivi de ces enfants montrerait même une tendance à un meilleur pronostic neuro-développemental, avec une diminution nette du risque d'épilepsie (2). Le iNO n'est pas pour autant devenu le traitement miracle espéré, car un tiers des nouveau-nés n'y répond pas.

Le traitement systématique par iNO n'a pas démontré son efficacité dans les études randomisées incluant tous les prématurés présentant une détresse respiratoire sévère (6). L'hypertension artérielle pulmonaire n'est, de fait, pas prépondérante chez nombre d'entre eux. Par contre, la réponse immédiate est meilleure si l'échocardiographie montre au préalable des signes d'élévation de pression de l'artère pulmonaire (11), ce qui pourrait servir à sélectionner les patients. Dans le cas où la détresse respiratoire n'est que modérée, l'utilisation prolongée de iNO est associée à une amélioration des pronostics pulmonaire et neurologique, avec une diminution des bronchodysplasies (maladie pulmonaire chronique séquellaire de l'ex-prématuré), des hémorragies cérébrales et des leucomalacies périventriculaires chez les enfants de plus de mille grammes (9, 10). Ces études ont conduit certains pays à étendre les indications du iNO aux prématurés, ce qui n'est pas encore d'actualité en Belgique pour des raisons logistiques et économiques.

ASPECTS ÉCONOMIQUES DU iNO

Le problème actuel du iNO est son coût. Les études coût-efficacité comparent favorablement les frais liés au iNO à ceux des soins standards pour les enfants de plus de 34 semaines (12), mais ces études ont été réalisées avant la commercialisation du iNO en tant que gaz médical. Depuis sa reconnaissance à ce titre en 2004, une seule firme est homologuée en Belgique et l'utilisation du iNO est facturée 145,43 € de l'heure (13), alors que le coût du gaz industriel utilisé auparavant était inférieur à 5 €... A titre comparatif, le même produit est tarifé au Canada à 90 CA\$/h, soit 60 €/h. Outre ce prix exorbitant, les conditions de remboursement de l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) sont kafkaïennes : ce dernier n'est accordé pour l'enfant à terme ou de plus de 34

semaines qu'après utilisation de surfactant (de 398 à 453 € le flacon), dont le remboursement est lui conditionné par la prématurité ! Il est également prévu d'évaluer la diminution du recours à l'ECMO dans les attendus du remboursement, alors que le traitement par iNO était déjà généralisé en Belgique avant sa reconnaissance comme gaz médical.

UTILISATION DU VIAGRA® EN NÉONATOLOGIE

Depuis peu, l'utilisation du sildénafil semble ouvrir de nouvelles perspectives. En 1999, Atz et Wessel rapportent les cas de trois nouveau-nés présentant une HTAPP sévère chez lesquels le sevrage de iNO provoque la remontée rapide des pressions artérielles pulmonaires, une hypotension systémique et des difficultés d'oxygénation (14). L'administration de sildénafil, par voie entérale à 1 mg/kg, permet un meilleur contrôle de l'hypertension pulmonaire ainsi que la disparition de l'effet rebond lors de l'arrêt du iNO chez deux des enfants. Chez ces derniers, la mesure du cGMP circulant révèle des taux doublés en comparaison avec ceux mesurés avant l'administration de sildénafil. Il faut souligner également l'absence d'hypotension systémique significative lors du traitement, suggérant une bonne sélectivité pour le poumon. Depuis, d'autres observations ont plaidé, elles aussi, pour une efficacité du sildénafil en remplacement ou en supplément des protocoles thérapeutiques classiques. Ces utilisations hors protocole expérimental, mais dans des situations cliniques difficiles, soulèvent la polémique (15, 16).

Dans un modèle porcin d'HTAPP, le sildénafil, en bolus intraveineux aux doses citées, améliore l'oxygénation, diminue la pression artérielle pulmonaire et améliore le débit cardiaque (17). Son efficacité est similaire à celle du iNO, mais la réponse est retardée d'une heure. Il n'y a pas d'effet secondaire notable dans ce modèle. Le traitement en nébulisation provoque également une diminution des pressions pulmonaires; cette diminution est plus précoce mais de courte durée, obligeant des administrations répétées (18). Cette méthode induit, pour des raisons non élucidées, une baisse de pression artérielle systémique, potentiellement néfaste chez un enfant en situation critique. De plus, l'efficacité de cette voie d'administration varie en fonction du nébuliseur employé ou si la distribution du médicament est limitée, par exemple en raison de la présence d'une inhalation méconiale ou de lésions parenchymateuses.

La première étude pilote randomisée en double-aveugle contre placebo chez des nouveau-nés atteints d'HTAPP sévère est parue en avril 2006 (19). Cette étude a eu lieu dans un centre colombien dépourvu d'accès à l'OHF, au iNO ou à l'ECMO. Le sildénafil par voie entérale améliore nettement l'oxygénation et la survie, sans effet secondaire apparent. Six enfants traités sur sept survivent, contre un sur six dans le groupe placebo.

Les premiers essais du sildénafil sont prometteurs, mais les données chez le nouveau-né restent à ce jour très limitées. Des études à plus grande échelle sont nécessaires afin de déterminer la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique existant, son mode d'administration idéal et ses effets secondaires. Son innocuité sur le système nerveux central en développement reste à démontrer au vu de l'apparition de troubles du comportement et d'hémorragies cérébrales chez l'adulte et l'animal. Tout aussi préoccupante est la description d'une rétinopathie du prématuré chez un enfant traité.

CONCLUSION

Si le traitement par iNO a amélioré considérablement les possibilités de prise en charge de l'HTAPP, la persistance d'enfants non répondeurs, les problèmes de rebond lors du sevrage du gaz inhalé et, pour l'ECMO, l'invasivité de la procédure et les difficultés liées au transport d'un enfant instable rendent la recherche de nouveaux traitements impérative. Le sildénafil, par son action à la fois complémentaire au niveau cellulaire et spécifique de la circulation pulmonaire, stabilise de façon prolongée la relaxation des artéioles et apparaît comme une option prometteuse. Son utilisation pourrait aussi être salutaire pour tous les enfants n'ayant pas accès aux traitements de pointe que sont le iNO et l'ECMO (16).

BIBLIOGRAPHIE

1. Konduri GG.— New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol*, 2004, **31**, 591-611.
2. Finer NN, Barrington KJ.— Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, CD000399.
3. Steinhorn RH, Farrow KN.— Pulmonary hypertension in the neonate. *Neoreviews*, 2007, **8**, e14-e21.
4. Fondation Nobel.— Lauréats 1998. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1998/. Consulté le 13 mars 2007.

5. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, et al.— The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci*, 2001, **59**, 5-16.
6. Barrington KJ, Finer NN.— Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, CD000509.
7. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group.— Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, **354**, 1066-1071.
8. Hascoet JM, Fresson J, Claris O, et al.— The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr*, 2005, **146**, 318-323.
9. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al.— Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 354-364.
10. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al.— Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 343-353.
11. Desandes R, Desandes E, Droulle P, et al.— Inhaled nitric oxide improves oxygenation in very premature infants with low pulmonary blood flow. *Acta Paediatr*, 2004, **93**, 66-69.
12. Jacobs P, Finer NN, Fassbender K, et al.— Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in near-term and term infants with respiratory failure: eighteen- to 24-month follow-up for Canadian patients. *Crit Care Med*, 2002, **30**, 2330-2334.
13. INAMI.— Banque de données des spécialités pharmaceutiques. http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/Speciality Cns.asp. Consulté le 12 mars 2007.
14. Atz AM, Wessel DL.— Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology*, 1999, **91**, 307-310.
15. Lewin S.— Viagra neonatal experimentation - the Pandora's box! *Indian Pediatr*, 2002, **39**, 894-895.
16. Patole S, Travadi J.— Sildenafil for «blue babies»: Ethics, conscience, and science have to be balanced against limited resources. *BMJ*, 2002, **325**, 1174.
17. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ.— Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **165**, 1098-1102.
18. Martell M, Blasina F, Silvera F, et al.— Intratracheal sildenafil in the newborn with pulmonary hypertension. *Pediatrics*, 2007, **119**, 215-216.
19. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al.— Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*, 2006, **117**, 1077-1083.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. V. Rigo, Service de Néonatalogie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.