



**HAL**  
open science

# Le sulfure d'hydrogène : propriétés physio-pharmacologiques et intérêt dans la neuroprotection post-arrêt cardiorespiratoire

El Houssine Sayouri

► **To cite this version:**

El Houssine Sayouri. Le sulfure d'hydrogène : propriétés physio-pharmacologiques et intérêt dans la neuroprotection post-arrêt cardiorespiratoire. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01733210

**HAL Id: hal-01733210**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733210>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2014**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 Octobre 2014, sur un sujet dédié au :

**LE SULFURE D'HYDROGENE : PROPRIETES  
PHYSIO-PHARMACOLOGIQUES ET INTERET DANS  
LA NEUROPROTECTION POST-ARRET  
CARDIORESPIRATOIRE**

Pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **SAYOURI El Houssine**

né le 23 Avril 1988 à TAZA (MAROC)

**Membres du Jury**

Président : Pr LEROY Pierre

Professeur des Universités

Juges : Dr BOUDIER Ariane  
Dr LE TACON Serge  
Pr GIBOT Sébastien

Maître de Conférences  
Praticien Hospitalier  
Professeur des Universités, Praticien  
Hospitalier

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2014-2015**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Brigitte LEININGER-MULLER

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Chantal FINANCE

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**  
**Responsable de la filière Officine :**  
**Responsables de la filière Industrie :**

**Responsable de la filière Hôpital :**  
**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**  
**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Francine KEDZIEREWICZ  
Béatrice FAIVRE  
Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS  
Béatrice DEMORE  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS  
Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON  
Max HENRY  
Gérard SIEST  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY  
Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Maurice HOFFMANN  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Marianne BEAUD  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDIAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*    Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Environnement et Santé</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Hygiène sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





## **Remerciements**

A notre professeur et président du jury,

**Monsieur LEROY Pierre**

Professeur des Universités

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous vous sommes reconnaissant du temps accordé à ce projet et des conseils apportés sur le sujet. Nous apprécions votre expérience dans le domaine et la qualité de votre enseignement.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A notre juge et directeur de thèse,

**Madame BOUDIER Ariane**

Maître de Conférences Universitaires

Vous nous faites l'honneur de juger et de diriger notre travail.

Vous avez été celle qui a permis de lancer ce projet. Nous apprécions vos connaissances, votre disponibilité et votre investissement dans ce travail. Nous vous remercions également des conseils et orientations apportés.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A notre juge et directeur de thèse,

**Monsieur LE TACON Serge**

Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de juger et de diriger notre travail.

Vous êtes l'initiateur de cette thèse et nous vous sommes reconnaissant de nous l'avoir confiée. Nous apprécions votre disponibilité et votre investissement dans ce projet ainsi que vos connaissances enrichissantes. Nous vous remercions également de l'accueil que vous et votre équipe nous avez réservé pendant ce stage hospitalier.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A notre juge,

**Monsieur GIBOT Sébastien**

Praticien Hospitalier et Professeur des Universités

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

Nous vous remercions de votre disponibilité et soulignons vos compétences dans le domaine de la réanimation.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

**A toutes les maîtresses, à tous les maîtres et professeurs** que j'ai croisés durant toute ma scolarité depuis la maternelle et jusqu'à aujourd'hui, merci pour tout ce que vous m'avez apporté et appris.

**A tous les amis de la faculté** que j'ai côtoyés et avec qui j'ai passé de bons moments, merci à vous. Et particulièrement au groupe 5.

**Aux différentes équipes de l'hôpital de Brabois enfants** avec qui j'ai beaucoup appris mais aussi rigolé et échangé au cours de cette année de stage. Merci pour votre accueil et de votre gentillesse.

**A l'équipe de la pharmacie du Trianon**, deux ans passés avec vous et pleins de bons moments. Merci pour votre accueil.

**A tous mes amis**, Yacine, Adnan, Brahim, Wassim, Yacine, Houcine, Matthieu, Manu et tous ceux que j'ai oubliés. Merci pour tout.

Et maintenant, au tour de la famille...

**A mes parents, Radia et Mohamed**, que j'aime très fort. Que Dieu vous garde.

**A mes sœurs et frères, Khadija, Mohamed, Saïd, Latifa et Nacira**. Je vous aime tous et merci pour votre soutien.

**A mes neveux et nièces, Caoutar, Hajar, Hamza, Hafsa, Imène, Adam, Imrane, Dounia, Marwa, Chaïma, Issa et Safâ**. Vous êtes la prune de mes yeux. Je vous aime.

**A tous mes cousines et cousins, belles-sœurs et beaux-frères, oncles et tantes de France et du Maroc**. Merci pour votre soutien.

**A toutes les autres personnes que je n'ai pas citées mais à qui je pense également. Merci.**

**Enfin, une pensée à mes grands-parents maternels et paternels disparus. Que Dieu vous fasse miséricorde.**

## Table des matières

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>6</b>
<b>1. LE SULFURE D'HYDROGENE .....</b>	<b>7</b>
1.1. Généralités physico-chimiques.....	8
1.1.1. Structure et propriétés physico-chimiques.....	8
1.1.2. Détection et quantification .....	10
1.2. Synthèse et catabolisme.....	12
1.3. Sources de sulfure d'hydrogène.....	15
1.4. Origine primitive du sulfure d'hydrogène.....	15
1.5. Liens entre NO/CO/H <sub>2</sub> S.....	16
1.6. Donneurs de sulfure d'hydrogène.....	18
1.7. Domaine industriel du sulfure d'hydrogène .....	22
<b>2. PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DU SULFURE D'HYDROGENE .....</b>	<b>23</b>
2.1. Cas de l'intoxication au sulfure d'hydrogène.....	24
2.2. Système cardio-vasculaire.....	26
2.2.1. Effet vasodilatateur .....	26
2.2.1.1. Ouverture des canaux potassiques sensibles à l'Adénosine TriPhosphate (K <sup>+</sup> <sub>ATP</sub> ).....	26
2.2.1.2. Blocage des canaux calciques ligand-dépendants .....	28
2.2.1.3. Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine .....	29
2.2.1.4. Interactions avec le monoxyde d'azote.....	29
2.2.2. Effet inotrope négatif.....	30
2.2.3. Activités fibrinolytique et anti-agrégante plaquettaire.....	31
2.2.4. Effets cardioprotecteurs .....	32
2.3. Système digestif.....	33
2.3.1. Relaxation des muscles lisses du tube digestif.....	33
2.3.2. Au niveau stomacal.....	34
2.3.3. Au niveau hépatique .....	36

2.4.	Système respiratoire .....	37
2.4.1.	Hypertension artérielle pulmonaire.....	37
2.4.2.	Asthme et Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) .....	38
2.4.3.	Respiration cellulaire.....	39
2.5.	Système rénal .....	40
2.5.1.	Augmentation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG).....	40
2.5.2.	Composante vasculaire.....	41
2.6.	Système endocrinien .....	42
2.7.	Système nerveux central .....	44
2.7.1.	Maladies dégénératives.....	44
2.7.2.	Action régulatrice .....	47
2.8.	Autres actions du sulfure d'hydrogène .....	48
2.8.1.	Prévention et traitement des cancers .....	48
2.8.2.	Fonction sexuelle .....	49
2.8.3.	Traitement du glaucome.....	49

### **3. INTERET DU SULFURE D'HYDROGENE DANS LA NEUROPROTECTION POST-ARRET CARDIORESPIRATOIRE..... 52**

3.1.	Définition, épidémiologie et étiologies de l'ACR .....	53
3.1.1.	Définition .....	53
3.1.2.	Epidémiologie.....	53
3.1.3.	Etiologies .....	53
3.2.	Lésions générales et neurologiques.....	54
3.2.1.	Lésions générales .....	54
3.2.2.	Lésions neurologiques .....	54
3.3.	Historique médicamenteux de la neuroprotection .....	58
3.4.	L'hypothermie contrôlée .....	59
3.4.1.	Définition .....	59
3.4.2.	Effets bénéfiques de l'hypothermie.....	60
3.4.3.	Effets indésirables de l'hypothermie contrôlée.....	62
3.5.	Constat actuel de la neuroprotection.....	63
3.6.	Intérêt du sulfure d'hydrogène dans la neuroprotection post-ACR.....	65



3.6.1.	Effet anti-oxydant du sulfure d'hydrogène .....	65
3.6.1.1.	Diminution de la synthèse des EROs .....	65
3.6.1.2.	Effet scavenger des EROs .....	66
3.6.1.3.	Amélioration des systèmes anti-oxydants .....	66
3.6.2.	Effet anti-inflammatoire du sulfure d'hydrogène .....	68
3.6.2.1.	Inhibition de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium.....	68
3.6.2.2.	Inhibition de la synthèse des facteurs pro-inflammatoires..	69
3.6.3.	Action anti-apoptose du sulfure d'hydrogène .....	70
3.6.4.	Etude comparative .....	72
3.6.5.	Molécule miracle ?.....	73
3.6.6.	« <i>Suspended animation</i> ».....	76
3.6.7.	Mécanismes de la « <i>suspended animation</i> ».....	79
3.6.8.	NO, CO et « <i>suspended animation</i> » .....	80
	<b>Discussion.....</b>	<b>81</b>
	<b>Conclusion .....</b>	<b>84</b>
	<b>Table des figures .....</b>	<b>85</b>
	<b>Table des tableaux.....</b>	<b>87</b>
	<b>Annexe 1 .....</b>	<b>88</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>89</b>

## Liste des abréviations

ACR :	arrêt cardiorespiratoire
ADP :	adénosine diphosphate
AINS :	anti inflammatoires non stéroïdiens
AMPC :	adénosine monophosphate cyclique
ATP :	adénosine triphosphate
AVC :	accident vasculaire cérébral
BPCO :	broncho-pneumopathie chronique obstructive
CAT :	catalase
CBS :	cystathionine bêta synthétase
COX :	cytochrome c oxydase
CSE :	cystathionine gamma lyase
DFG :	débit de filtration glomérulaire
ERK :	extracellular signal-regulated kinases
ERO :	espèce réactive de l'oxygène
Gpx :	glutathion peroxydase
Il :	interleukine
I/R :	ischémie/reperfusion
JNK:	C-jun N-terminal kinase
MAPK:	mitogen activated protein kinase
MST :	mercaptopyruvate sulfurtransférase
NADPH:	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (forme réduite)
NMDA:	N-méthyl-D-aspartate
PAG:	propargyl-glycine
PI3-Akt:	phosphatidylinositol triphosphate/serine-thréonine kinase
PKA:	protéine kinase A
RACS :	reprise de l'activité cardiaque spontanée
SNC :	système nerveux central

SO: sulfite oxydase  
SOD: superoxyde dismutase  
TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor  $\alpha$   
TR: thiosulfate réductase  
TS: thiosulfate sulfurtransférase  
TMST: thiol-S-méthyltransférase

## Introduction

Les apparences sont trompeuses, jamais cette phrase ne sera aussi bien utilisée que pour le sulfure d'hydrogène. Ce gaz a fait et fait toujours la polémique. Ce gaz qui se dégage de ces algues vertes, qui aurait coûté la vie à un homme en 2011 sans parler des chevaux et sangliers morts et dont l'odeur répugne, aurait des propriétés pharmacologiques et donc bénéfiques à la santé humaine. Oui, car comme a dit Paracelse : « Tout est poison, rien n'est poison. La dose fait le poison ». Les apparences sont trompeuses. Oui et plus encore tant la surprise a été encore plus grande quant au cours des recherches, il est apparu que ce gaz serait porteur de propriétés thérapeutiques encore inexploitées surtout dans un domaine nécessitant encore beaucoup de progrès car orphelin de thérapeutiques : la neuroprotection. Ce domaine concernerait surtout les personnes victimes d'arrêts cardiorespiratoires (ACR) dont le pronostic neurologique est sombre conduisant très souvent à la mort.

Le sulfure d'hydrogène porte un espoir dans le domaine pharmaceutique et nécessite que l'on s'y intéresse. Les chercheurs l'ont bien compris et c'est pour cela que de nombreuses études ont été lancées pour mieux cerner ce gaz.

Afin de pouvoir vous éclaircir sur ce sujet, il nous sera impératif de revenir sur le sulfure d'hydrogène qui a pour formule chimique  $H_2S$ . La connaissance de ses caractéristiques physico-chimiques est essentielle pour comprendre ses différentes actions. Sa synthèse et son catabolisme dans l'organisme ainsi que les liens le reliant aux autres gazotransmetteurs permettent de mieux cibler ses différentes potentialités. Il se pose aussi la question des donneurs de  $H_2S$  en vue d'une utilisation médicale.

Par la suite, nous explorerons les nombreuses propriétés physiologiques et pharmacologiques du sulfure d'hydrogène sur les différents systèmes de l'organisme. Deux grands ensembles semblent attirés en majorité l'intérêt des scientifiques : le système cardio-vasculaire et le système nerveux central. De plus, des actions sur les autres composantes du fonctionnement de l'organisme ont été mises en évidence. Elles concernent la sphère digestive, respiratoire et rénale.

Pour terminer et pour en revenir à la raison du choix de ce sujet, nous discuterons de l'intérêt du sulfure d'hydrogène comme neuroprotecteur post-ACR. Des rappels sur l'ACR et ses conséquences désastreuses seront présentés. Puis une description de l'hypothermie contrôlée qui est la principale thérapeutique actuelle sera détaillée avec ses avantages et ses inconvénients. Enfin, nous essayerons de comprendre la neuroprotection post-ACR induite par le sulfure d'hydrogène et le mécanisme de « *suspended animation* ».

# **1. LE SULFURE D'HYDROGENE**

## 1.1. Généralités physico-chimiques

### 1.1.1. Structure et propriétés physico-chimiques

Le sulfure d'hydrogène fait partie de la famille des gazotransmetteurs tout comme le monoxyde d'azote (NO) et le monoxyde de carbone (CO). Il est incolore, inflammable et présente une odeur caractéristique d'œufs pourris à faible concentration alors qu'il devient inodore lorsque celles-ci augmentent(1). Sa liposolubilité lui permet de traverser rapidement les barrières cellulaires et en fait une de ses fonctions principales : celle d'un messenger intracellulaire (2).

Etant un acide, le sulfure d'hydrogène a automatiquement d'autres formes existantes en fonction du pH. Tout au long de cette présentation, nous parlerons de la forme acide donc H<sub>2</sub>S mais nous allons voir que selon différents critères (pH et taux d'oxygène), les formes peuvent varier (1) :

- Le sulfure d'hydrogène H<sub>2</sub>S
- L'anion hydrogénosulfure HS<sup>-</sup>
- L'anion sulfure S<sup>2-</sup>

Les équations acido-basiques donnent :



A l'état physiologique, pH = 7,4, le sulfure d'hydrogène est présent en grande quantité sous forme ionisé HS<sup>-</sup> avec un rapport HS<sup>-</sup>/H<sub>2</sub>S de trois pour un (1). De manière plus générale, le soufre est présent dans l'organisme sous différentes formes : de l'état réduit comme H<sub>2</sub>S jusqu'à son état le plus oxydé comme l'ion sulfate SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (tableau 1).

**Tableau 1 : Les différents états d'oxydation du soufre d'après Lloyd D., 2006 (3).**

<b>Nombre d'oxydation</b>	<b>Nom de l'espèce</b>	<b>Formule</b>
<b>-2</b>	Sulfure d'hydrogène	H <sub>2</sub> S
<b>-1</b>	Polysulfures	HS <sup>2-</sup>
<b>0</b>	Élément soufre	S <sup>0</sup>
<b>+2</b>	Thiosulfate	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
<b>+4</b>	Sulfite	SO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
<b>+6</b>	Sulfate	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>

Différentes caractéristiques physico-chimiques du sulfure d'hydrogène sont présentées dans le tableau 2 :

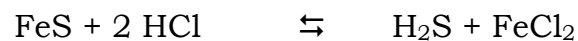
**Tableau 2 : Quelques données physico-chimiques de H<sub>2</sub>S (1).**

<b>H<sub>2</sub>S</b>	
<b>Masse molaire</b>	34,08 g/mol
<b>Température de fusion</b>	-85,7°C
<b>Température d'ébullition</b>	-60,3°C
<b>Masse volumique (0°C, 760 mm Hg)</b>	1,54 g/L
<b>Densité du gaz</b>	1,19
<b>Solubilité dans l'eau (20°C)</b>	1 g/242 mL
<b>Coefficient de partage (log P)</b>	2,1 (4)
<b>Demi-vie en solution</b>	Quelques minutes
<b>Facteur de conversion</b>	1 ppm = 1,4 mg/m <sup>3</sup>

On retrouve le sulfure d'hydrogène sous trois formes :

- Une forme gazeuse libre
- Une forme labile en milieu acide
- Une forme liée et stable dans un groupement (polysulfures, thiosulfates, polythionates).

Les formes labiles et liées permettront un stockage de H<sub>2</sub>S. Selon la forme stockée, la libération sera plus ou moins facile. On parle de forme stable lorsque la libération de H<sub>2</sub>S se fait par un traitement chimique complexe (agents réducteurs). On parle de forme labile lorsque la libération du gaz se fait par simple changement de pH ; on retrouve ici le sulfure ferreux (FeS) dont l'équation donne (5):



Un équilibre existe entre ces trois formes. Selon le pH, le taux d'oxygène, la mise en œuvre de différentes réactions (oxydoréduction, alkylation), l'organisme pourra soit stocker soit libérer le sulfure d'hydrogène.

### **1.1.2. Détection et quantification**

La quantification de ce gaz doit être assez précise car comme tout composé, il y a fréquemment une relation dose-dépendante. De nombreux facteurs jouent sur la stabilité de ce gaz mais le pH est le plus influent. Il permet la dissociation de H<sub>2</sub>S gazeux en ion HS<sup>-</sup> et donc de nécessiter une technique plutôt qu'une autre. L'oxygène joue un rôle majeur lui aussi car il influencerait sur sa production et sa disponibilité. La détection physique du sulfure d'hydrogène peut se faire par différentes méthodes avec des avantages et des inconvénients. On peut noter :



- La spectrophotométrie directe ultraviolette (6)
- La chromatographie échangeuse d'ions (5)
- La mesure par électrodes à H<sub>2</sub>S (7)
- La chromatographie gazeuse associée à un spectrophotomètre de flamme (5)
- L'essai au bleu de méthylène associé à la spectrophotométrie. C'est la méthode la plus utilisée. Cette technique consiste en une captation de l'ion grâce à un métal : le zinc. S'en suit une réaction d'acidification avec le N, N-diméthyl-p-phenylènediamine (DMPD) ; ce qui va conduire à la formation du bleu de méthylène. Ce dernier sera détecté colorimétriquement à 670 nm au spectrophotomètre (8).
- La chromatographie liquide à haute performance couplée à une détection fluorescente du monobromobimane (MBB) ; ce dernier est une sonde fluorescente sensible aux thiols. Cette technique est la plus spécifique et la plus sensible de toutes. Elle permet la détection aussi bien de H<sub>2</sub>S que de HS<sup>-</sup> (9) (10).

Concernant la préparation de l'échantillon à doser, deux méthodes s'offrent aux manipulateurs :

- Soit le dosage de H<sub>2</sub>S libre par polarographie grâce aux électrodes à H<sub>2</sub>S. Dans ce cas, toutes les formes liées ne seront pas recensées ; le résultat n'en sera que partiel car le sulfure d'hydrogène a forte tendance à se convertir en formes liées et stables.
- Soit pour les formes labiles et stables de H<sub>2</sub>S, la préparation nécessitera un traitement chimique simple par exemple une acidification du milieu (pour FeS) soit une mise en conditions réductrices pour les formes liées à des groupements (11).

## 1.2. Synthèse et catabolisme

Le sulfure d'hydrogène, comme beaucoup d'autres composés présents dans l'organisme possède une double origine : endogène et exogène. Pour ce qui est de la source endogène, 2 principales enzymes sont responsables de cette production : la cystathionine gamma lyase (CSE) et la cystathionine bêta synthétase (CBS). Dans une moindre mesure, la 3-mercaptopyruvate sulfurtransférase (MST) agit aussi dans ce sens (12).

La CBS et la CSE sont présentes dans de nombreux tissus tels que le foie, les reins, l'estomac, les poumons et plus particulièrement dans le cerveau (CBS) et le système cardio-vasculaire (CSE) (2) (13). La présence de H<sub>2</sub>S est donc ubiquitaire et on les retrouve dans le cytosol. Quelques exemples de concentrations sont présentés dans le tableau 3. Il est à noter que beaucoup d'études ont été réalisés sur des espèces inférieures (rat, chien) et qu'une translation directe des résultats à l'Homme est impossible car il existe grande variabilité inter-espèces. Pour exemple, la concentration en H<sub>2</sub>S dans le tronc cérébral murin est d'environ 1.8 fois supérieure à celle présente dans le tronc cérébral humain.

**Tableau 3 : Concentrations de sulfure d'hydrogène selon le tissu et l'espèce (14)**

<b>Espèce</b>	<b>Tissu</b>	<b>Concentration</b>
<b>Rat</b>	Tronc cérébral	68.3 nmol/g
	Foie	26.0 nmol/g
	Cœur	129.3nmol/g
	Rein	39.9 nmol/g
	Poumons	30.0 nmol/g
<b>Homme</b>	Tronc cérébral	38.3 nmol/g
	Sérum	1.2 µmol/L

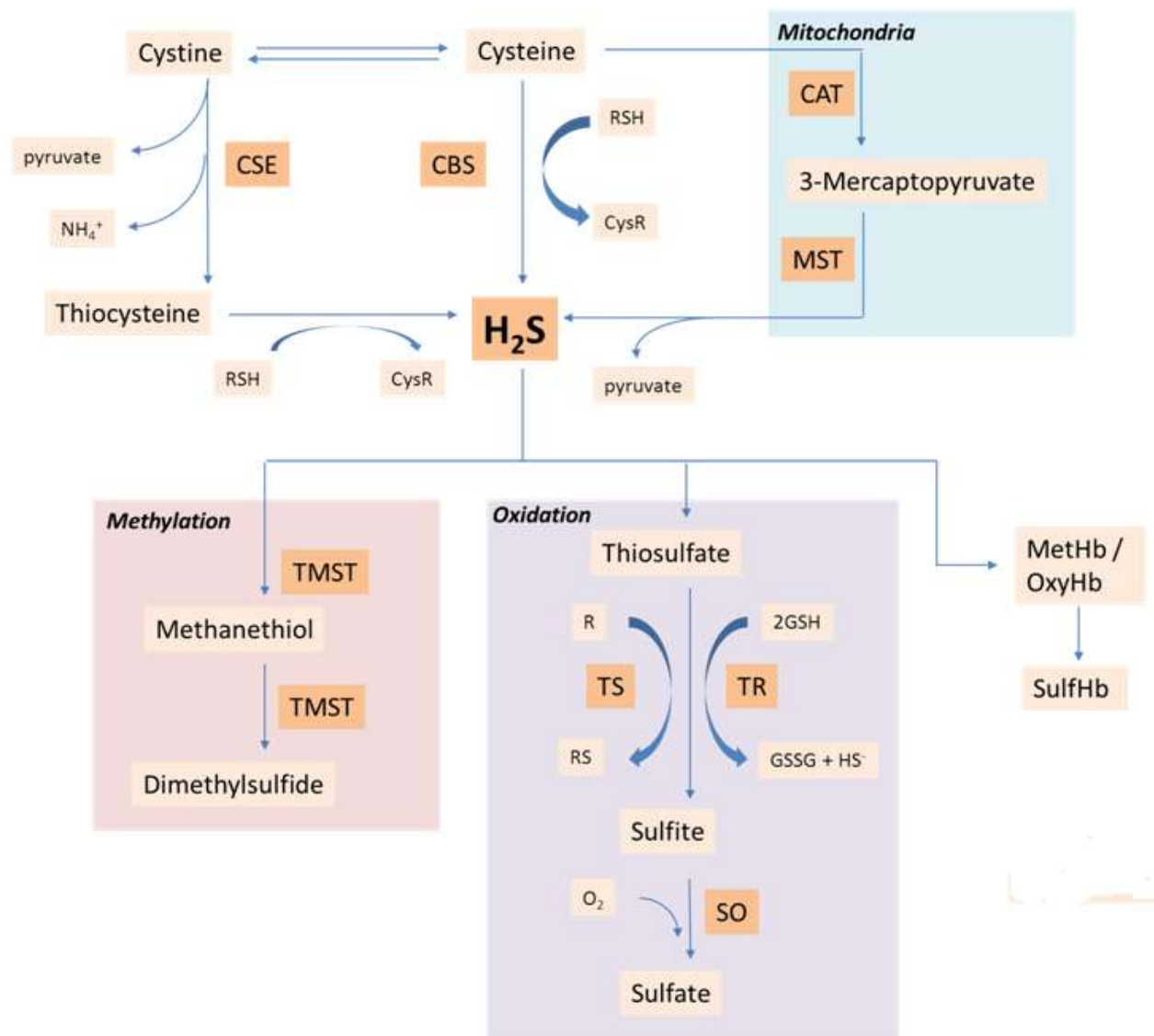
La synthèse endogène met en jeu différents systèmes enzymatiques incluant comme principal substrat la cystéine, principal acide aminé soufré de l'organisme ou la cystine (2 cystéines assemblées) (figure 1). Le pyridoxal-5-phosphate est utilisé comme cofacteur pour la CBS et la CSE. Les réactions de synthèse sont des réactions de désulfuration grâce à des groupements thiols (12). Un autre moyen de synthétiser du sulfure d'hydrogène se fait à partir de l'homocystéine grâce à la CSE (15). Un déficit génétique entraînant l'absence d'expression de CSE aurait des répercussions dramatiques telle que l'homocystéinémie avec comme principaux symptômes un retard psychomoteur prononcé et des accidents vasculaires cérébraux.

La régulation de l'activité de ces enzymes est contrôlée par de nombreux facteurs. Un activateur allostérique de la CBS : la *S*-adenosylméthionine (SAM) qui est un coenzyme des réactions de transfert de groupements méthyles présenterait une corrélation positive avec l'activité de la CBS. Plus le taux de SAM serait élevé, plus l'activité enzymatique serait améliorée (16). Pour la CSE, une concentration haute d'homocystéine augmenterait son activité. Le propargyl-glycine (PAG) est lui un inhibiteur de la CSE (15).

Enfin, le catabolisme du sulfure d'hydrogène peut se faire aisément de trois manières différentes selon sa localisation comme montré dans la figure 1 (12):

- Par oxydation dans la mitochondrie étant donné que  $H_2S$  est un réducteur. La première réaction conduit à la formation d'ions thiosulfates ( $S_2O_3^{2-}$ ) puis grâce à la thiosulfate sulfurtransférase (TS) ou la thiosulfate réductase (TR) et à la sulfite oxydase (SO), il y aura production d'ions sulfates ( $SO_4^{2-}$ ). Son élimination sous forme de sulfates est majoritairement urinaire (17).
- Dans le cytosol, par méthylations successives grâce à la thiol *S*-méthyltransférase (TMST).
- Par réaction au niveau sanguin entre  $H_2S$  et la méthémoglobine pour donner la sulfhémoglobine. Cette sulfhémoglobine pourrait servir de biomarqueur du sulfure d'hydrogène plasmatique.

CSE: Cystathionine gamma lyase;  
 CBS: Cystathionine beta synthase  
 MST: Mercaptopyruvate sulfurtransferase;  
 CAT: Cysteine aminotransferase;  
 TR: Thiosulfate reductase;  
 TS: Thiosulfate sulfurtransferase;  
 SO: Sulfite Oxidase;  
 GSH: Glutathione;  
 GSSG: Glutathione disulfide;  
 RSH: Thiol  
 Cys: Cysteine  
 MetHb: Methemoglobin  
 OxyHb: Oxyhemoglobin  
 SulfHb: Sulfhemoglobin



**Figure 1 : Synthèse et catabolisme de H<sub>2</sub>S d'après Ang et al. (12)**

### 1.3. Sources de sulfure d'hydrogène

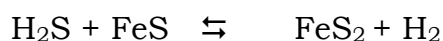
Le sulfure d'hydrogène est présent dans l'environnement dans différentes localisations. Il peut être synthétisé naturellement par fermentation anaérobie de la matière organique grâce aux bactéries sulfo-réductrices comme par exemple les bactéries du genre *Desulfovibrio* (18). La présence en grande quantité de H<sub>2</sub>S dans des poches renfermées sous des tas d'algues vertes sur les plages normandes avait coûté la vie à un cheval et mis en danger celle du cavalier.

On retrouve aussi ce gaz :

- Lors de l'émission de certains volcans
- Dans les sources chaudes (geysers)
- Dans le gaz naturel
- Dans les pétroles bruts

### 1.4. Origine primitive du sulfure d'hydrogène

Certaines théories concernant « la soupe primitive » qui aurait donné par la suite les premières cellules vivantes ont proposé que l'atmosphère était composée de différents gaz émanant pour une part de phénomènes volcaniques. Parmi ces gaz, il semblerait que le sulfure d'hydrogène était présent et aurait été la source initiale du soufre dans les acides aminés. Il aurait été le premier réducteur utilisé avant l'eau. Ces théories s'appuient sur la réaction suivante :



Il a été énoncé que probablement, il y a 3 milliards d'années, les premières bactéries photosynthétiques utilisaient le sulfure d'hydrogène pour réduire le dioxyde de carbone et le transformer en molécules organiques (19).

## 1.5. Liens entre NO/CO/H<sub>2</sub>S

Le monoxyde d'azote de formule NO ainsi que le monoxyde de carbone de formule CO sont connus depuis quelques dizaines d'années comme étant les principaux gazotransmetteurs de l'organisme. Le monoxyde d'azote est très utilisé dans le domaine cardiovasculaire en tant que vasodilatateur ; il peut être administré sous 2 formes : inhalée ou par l'intermédiaire de donneurs de NO : trinitrine, nicorandil. Le monoxyde de carbone est plus connu par sa toxicité pouvant être fatale et nombreux sont les accidents domestiques provoqués par ce gaz. L'émergence de H<sub>2</sub>S et les études menées en ont fait le 3<sup>ème</sup> gazotransmetteur de l'organisme. Abe *et al.*, 1996, ont émis l'hypothèse que H<sub>2</sub>S était un neuromodulateur endogène (2).

Qu'est ce qu'un gazotransmetteur ? Un gaz est un état de la matière différent de l'état liquide et solide et qui a la capacité de diffuser rapidement. Un gazotransmetteur est un gaz qui va traverser librement les différentes membranes de l'organisme et jouer un rôle dans diverses fonctionnalités en transmettant un message (11).

Ces 3 médiateurs, NO, CO et H<sub>2</sub>S, sont étroitement liés de part leur régulation les uns par rapport aux autres, leur mécanisme d'action, leurs fonctions.

- Taoka, Banerjee *et al.*, 2001, ont montré que le CO inhibait la CBS avec une constante d'inhibition  $K_i$  d'environ 5  $\mu$ M (20).
- Laggner, Hermann *et al.*, 2007, ont prouvé que les donneurs de H<sub>2</sub>S induiraient l'activité de la monoxyde d'azote synthétase (21).
- Whiteman *et al.*, 2006, ont proposé qu'une réaction entre le NO et H<sub>2</sub>S conduise à la formation d'acide thionitrique (HSNO), un composé permettant la libération de NO et donc une vasorelaxation. De plus, HSNO aurait une activité réductrice et serait capable de réguler l'activité métabolique. L'acide thionitrique peut être transformé en acide nitrique (HNO) qui serait impliqué dans la cardioprotection induite par H<sub>2</sub>S (22)(23).

Les relations NO/CO/H<sub>2</sub>S sont très complexes et tous les mécanismes mis en jeu ne sont pas élucidés. Cependant, diverses cibles et potentialités physiopathologiques ont pu être mises en évidence. Ces 3 gazotransmetteurs ont en particulier un rôle sur le système oxygène/mitochondrie.

Ces 3 neuromédiateurs ont la propriété de diminuer la consommation d'O<sub>2</sub> par inhibition de la cytochrome c oxydase (COX) en se liant au fer de l'hème du complexe enzymatique mitochondrial. Ils sont appelés des « O<sub>2</sub> sensors » ; c'est-à-dire qu'ils sont sensibles à la concentration en O<sub>2</sub> présente dans les vaisseaux sanguins et les différents tissus. Selon le taux d'oxygène présent, les différents gaz vont réguler le tonus vasculaire (24). Cette inhibition induit donc le ralentissement de la chaîne respiratoire mitochondriale et par conséquent une diminution de la consommation d'oxygène (11) (25).

Une balance entre CO, NO et H<sub>2</sub>S existe et elle doit être toujours équilibrée. Cet équilibre est nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Un excès de l'un ou de l'autre de ces gazotransmetteurs engendrerait des troubles notamment sur le système nerveux central par exemple lors d'un ACR. Beaucoup d'études sont portées sur l'administration d'un de ces gaz ou l'inhibition de sa synthèse mais rarement sur les relations directes de cause à effet entre ces modulateurs et les manifestations cliniques en résultant. Les interactions décrites précédemment montrent bien que les synthèses de ces 3 neurotransmetteurs sont liées et par conséquent, une dérégulation de cette balance conduirait automatiquement à des effets délétères (11).

## 1.6. Donneurs de sulfure d'hydrogène

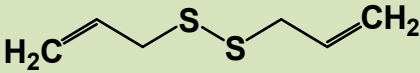
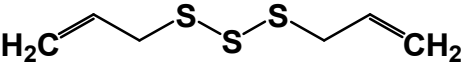
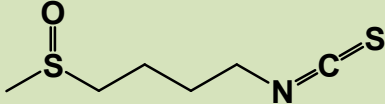
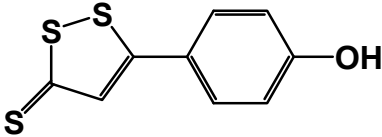
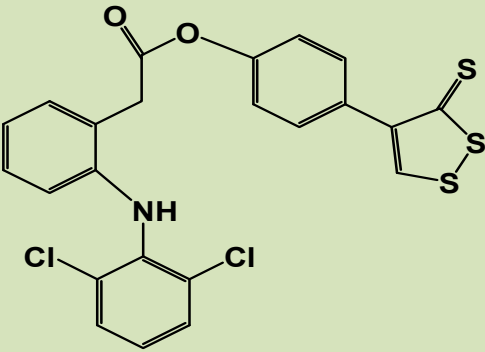
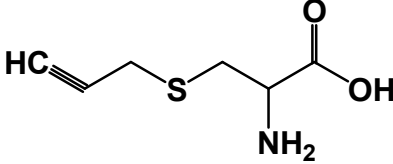
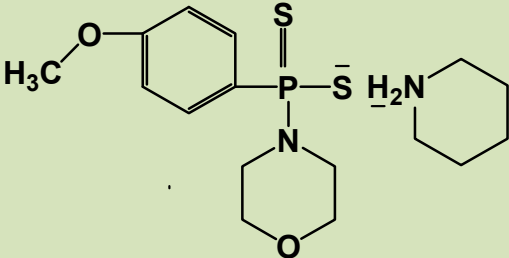
### ➤ Naturels

Le monde pharmaceutique connaît l'importance de la flore comme sources de composés médicalement intéressants. Certains végétaux comme l'ail (*Allium sativum*, alliaceae) ou les crucifères comme le brocoli (*Brassica oleracea*, brassicaceae) utilisés en phytothérapie ont montré des propriétés thérapeutiques qui viendraient de leur capacité à produire du H<sub>2</sub>S. La consommation d'ail serait associée à une diminution significative des facteurs de risques cardio-vasculaires tels que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'agrégation plaquettaire et le diabète. Ces affirmations sont tirées d'études cliniques animales mais aussi humaines. L'alliine est une substance soufrée prédominante dans l'ail. Elle se transforme en allicine grâce à l'allinase lorsque l'ail est haché ou écrasé. L'allicine se décompose en présence d'eau en deux grands donneurs stables de H<sub>2</sub>S : le diallyl sulfide et le triallyl sulfide (26). Le brocoli serait composé de sulforaphane donneur de H<sub>2</sub>S (tableau 4).

Autant dire que son extraction des végétaux est quasi impossible de part la grande quantité de plantes à utiliser et du coût élevé représenté. Une alimentation riche en ail n'est certainement pas une solution efficace pour traiter les différentes maladies cardiovasculaires mais la recherche des composés pharmacologiquement actifs et l'optimisation de leur utilisation sont indispensables.



**Tableau 4 : Les différents donneurs de sulfure d'hydrogène**

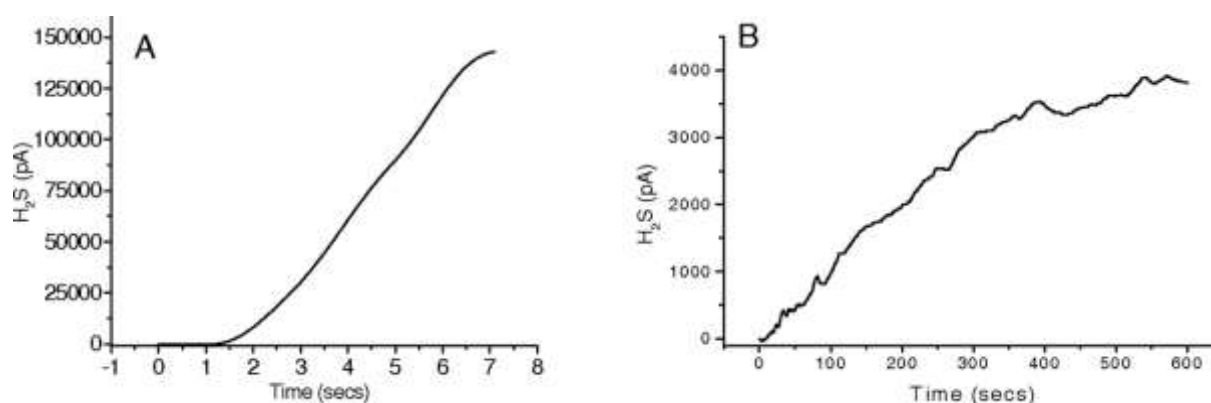
Molécule	Origine	Formule chimique
<b>Diallyl disulfide</b>	Naturelle	
<b>Diallyl trisulfide</b>	Naturelle	
<b>Sulforaphane</b>	Naturelle	
<b>Anéthole trithione hydroxyde (DTT)</b>	Synthétique (27)	
<b>S-diclofénac (ACS 15)</b>	Synthétique (28)	
<b>S-propargyl cystéine</b>	Synthétique (29)	
<b>GY 4137</b>	Synthétique (30)	

➤ Synthétiques

Différents donneurs de H<sub>2</sub>S sont présentés dans le tableau 4 comme la S-propargyl-cystéine, l'anéthole trithione hydroxyde (DTT) et le S-diclofénac.

A pH physiologique, l'espèce prédominante est l'ion hydrogénosulfure (HS<sup>-</sup>). L'utilisation d'un sel tel que l'hydrogénosulfure de sodium (NaHS) est une bonne possibilité pour permettre la génération de donneurs de H<sub>2</sub>S dans des solutions aqueuses. C'est pour cela que NaHS est utilisé à de très nombreuses reprises lors d'études concernant les propriétés du sulfure d'hydrogène. Néanmoins, sa forte solubilité dans l'eau va entraîner un relargage massif d'ions HS<sup>-</sup> et pourrait provoquer des effets non désirés tant la concentration à utiliser est très importante (31).

Une des solutions déjà connues dans le domaine pharmaceutique serait d'obtenir des molécules permettant une libération lente et une concentration stable de H<sub>2</sub>S dans l'organisme à l'image des donneurs de monoxyde d'azote. Le coût serait relativement plus raisonnable. L'utilisation d'une molécule revient fréquemment lors d'études cliniques. Elle porte le nom de GYY 4137 ou morpholin-4-ium 4-méthoxyphényl-morpholino-phosphinodithionate. Li *et al.*, 2008, ont montré dans la figure 2 qu'elle permet la libération lente et constante de H<sub>2</sub>S dans des conditions physiologiques (37°C, pH 7,4) et l'obtention d'un pic de concentration aux alentours de 10 à 15 min suivi d'un plateau de longue durée alors que pour NaHS, le pic est atteint en quelques secondes (30).



**Figure 2 : Comparaison de la libération de H<sub>2</sub>S après administration de 100 μM de NaHS (A) et 1 mM de GYY4137(B) chez des rats en fonction du temps d'après Li *et al.*, 2008 (30)**

Certaines molécules synthétiques permettant une libération lente de H<sub>2</sub>S vont être hybridées avec des molécules thérapeutiques déjà connues. Plusieurs grandes familles de médicaments dont les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson ont déjà été hybridées avec des donneurs de H<sub>2</sub>S. Ceci va permettre de potentialiser les effets en améliorant les bénéfiques ou réduire les effets indésirables.

## 1.7. Domaine industriel du sulfure d'hydrogène

Outre les propriétés pharmacologiques de  $H_2S$ , l'utilisation de cette espèce est déjà largement répandue dans le milieu industriel. Ses applications sont nombreuses et diversifiées. Elle est surtout utilisée dans l'industrie chimique pour la fabrication d'acide sulfurique ( $H_2SO_4$ ), de sulfures inorganiques tels que l'hydrogénosulfure de sodium (NaHS) et de composés organiques soufrés (thiols, disulfures).

De nombreuses réactions chimiques mettant en jeu des composés soufrés dégagent  $H_2S$  et peuvent exposer les travailleurs à des taux élevés nécessitant des précautions. Le domaine du pétrole, les tanneries, les travaux dans les égouts et stations d'épuration sont des milieux à risque et les textes concernant la prévention, la sécurité, l'étiquetage, le transport sont nombreux dans le Code du Travail. Des fiches toxicologiques sont même élaborées par des organismes de recherche comme l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) et la Médecine du travail.

La toxicologie de ce gaz est bien étudiée et les recommandations sont très strictes. Elles décrivent les conditions de stockage, de manipulation et des conduites à tenir en cas d'exposition accidentelle à cette substance. L'étiquetage est primordial et réglementé pour la sécurité et la bonne utilisation de cette espèce (figure 3).



Figure 3 : Etiquette réglementaire de  $H_2S$

## **2. PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DU SULFURE D'HYDROGENE**

Comme vu dans l'introduction, H<sub>2</sub>S apparaît comme très intéressant d'un point de vue thérapeutique. Les chercheurs l'ont bien compris et se sont penchés sur les actions de ce gaz. De nombreuses études et essais cliniques ont été réalisés et cela sur tous les systèmes de l'organisme. Au jour d'aujourd'hui, aucune thérapeutique utilisant H<sub>2</sub>S n'a été mise au point et son utilisation demeure encore imprécise. Cette nouvelle partie permettra de découvrir et de comprendre les actions et les rôles que pourraient jouer cette substance dans un futur proche.

## **2.1. Cas de l'intoxication au sulfure d'hydrogène**

Avant de décrire les propriétés physiologiques de H<sub>2</sub>S, une description de l'effet toxique de ce gaz est nécessaire pour pouvoir mettre en parallèle les différentes cibles d'actions de cette substance. A l'évocation du sulfure d'hydrogène, tout le monde a en tête ces cas d'intoxications notamment de différents animaux et même d'humains qui auraient été en contact avec ces algues vertes productrices de H<sub>2</sub>S ou bien celles des travailleurs en milieu industriel exposés aux vapeurs toxiques.

La principale voie d'intoxication est la voie inhalée car comme vu précédemment c'est un gaz incolore, inodore à fortes concentrations et qui diffuse rapidement grâce à sa grande liposolubilité.

Il va agir comme une toxine mitochondriale qui va bloquer la COX nécessaire à la respiration cellulaire (32)(33). Il s'en suit une hypoxie cellulaire qui va induire une entrée en métabolisme anaérobie. Ce métabolisme entraîne une accumulation d'acide lactique concourant à une acidose métabolique. L'acide lactique est le seul marqueur connu pour déterminer l'activité mitochondriale mais il n'est que difficilement exploitable.

La gravité des différents symptômes suite à une exposition est corrélée positivement à la dose inhalée qui se mesure en parties par millions (ppm) comme vu dans le tableau 5 mais aussi à la durée d'exposition (34).

**Tableau 5 : Corrélation entre taux de sulfure d'hydrogène inhalé et symptômes (34)**

<b>Taux (ppm)</b>	<b>Symptômes</b>
<b>0.02-0.13</b>	Seuil de perception olfactive (œuf pourri)
<b>&gt;50</b>	Irritations des muqueuses respiratoires et oculaires
<b>&gt;150</b>	Extinction olfactive
<b>250-500</b>	Agitation, céphalées, cyanose, œdème pulmonaire
<b>500-1000</b>	Ataxie, nausées, conscience altérée
<b>&gt;1000</b>	Apnée brutale, paralysie du système nerveux
<b>&gt;5000</b>	Décès

La toxicité décrite est en grande majorité cérébrale. Le premier symptôme et le plus insidieux est l'extinction olfactive : signe s'une première atteinte du nerf olfactif et de la transmission du signal au cerveau. Plus la dose sera élevée, plus les symptômes sur le système nerveux central (SNC) seront nombreux et graves (céphalées, ataxie jusqu'à une paralysie du système nerveux). L'atteinte pulmonaire (cyanose, apnée) provient de l'hypoxie induite par l'inhalation et peut évoluer vers un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA). Il a été démontré aussi un état d'hypothermie qui serait dû à un ralentissement du métabolisme provoqué par ce gaz. D'autres effets ont été rapportés sur différents organes comme des arythmies, une hyperglycémie, une hépatite toxique, une rhabdomyolyse (34).

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et le traitement est basé sur la symptomatique. Une perfusion de nitrite de sodium semblerait présenter une efficacité et une utilité à raison d'une dose de 0,33 mL/Kg par voie intraveineuse lente. Une prise en charge rapide et spécialisée est en faveur d'une rémission complète (34).

## **2.2. Système cardio-vasculaire**

Le sulfure d'hydrogène a beaucoup été étudié dans le domaine cardio-vasculaire car il y apporterait de grandes nouveautés thérapeutiques de part ses actions diverses.

### **2.2.1. Effet vasodilatateur**

Le premier effet et non le moindre à avoir été reconnu est un effet de vasodilatation sur les cellules musculaires lisses identique à l'effet du monoxyde d'azote. Cela a été rapporté dans de nombreuses publications concernant les propriétés de H<sub>2</sub>S. Cette action a pour conséquence immédiate une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque et ce sont ces effets qui sont recherchés tant le nombre de personnes atteints de maladies cardio-vasculaires et notamment d'hypertension artérielle est grand et en constante évolution. Le sulfure d'hydrogène est une espèce permettant en plus de contrôler l'activité vasculaire de manière oxygène dépendante (24). Les différentes voies pharmacologiques menant à cette vasodilatation (figure 5) seront décrites ci-après.

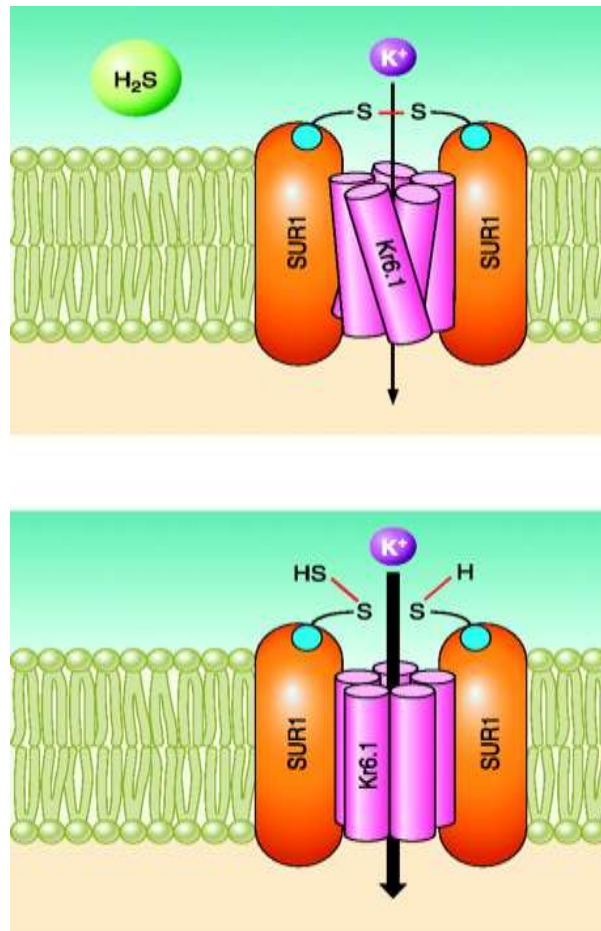
#### **2.2.1.1. Ouverture des canaux potassiques sensibles à l'Adénosine TriPhosphate (K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>)**

Les canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> sont présents dans le sarcolemme des cellules musculaires lisses qui composent les vaisseaux sanguins. On les retrouve aussi dans les cardiomyocytes, les neurones et les cellules bêta de Langerhans du pancréas. Selon sa localisation, l'effet d'une activation n'est pas le même. Ces protéines transmembranaires permettent l'ouverture d'un pore laissant sortir de la cellule l'ion potassium. Elles sont composées de 2 types de sous-unités : Kir formatrices du pore et SUR régulatrices de son ouverture. Ces sous-unités SUR sont la cible de nombreux composés pharmacologiques notamment des sulfamides hypoglycémiants. La régulation de l'ouverture de ce pore va se faire soit :

- grâce à un activateur comme les sulfonylurés utilisés dans le traitement du diabète de type 2.



- grâce aux concentrations intracellulaires l'ATP et d'Adénosine DiPhosphate (ADP). En présence d'un milieu riche en ATP (état physiologique), le pore sera fermé ; il s'ouvrira si la concentration en ADP augmente. C'est la raison pour laquelle ces canaux sont appelés régulièrement des canaux potassiques ATP sensibles.



**Figure 4 : Mécanisme d'ouverture du canal K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> par H<sub>2</sub>S (35)**

Comme montré dans la figure 4, H<sub>2</sub>S en se fixant aux récepteurs SUR de cet ensemble va permettre l'ouverture du canal conduisant à la sortie de l'ion potassium de la cellule. L'ion potassium étant le cation responsable de la repolarisation, ceci va permettre la régulation du tonus vasculaire et de l'activité cardiaque. Il va s'en suivre une relaxation des cellules constituant les vaisseaux sanguins et par conséquent une diminution de la pression artérielle (36).

Zhao *et al.*, 2001, ont démontré lors d'expériences sur des rats que :

- H<sub>2</sub>S induisait une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.
- Une vasorelaxation induite par H<sub>2</sub>S a été mesurée sur des cellules aortiques de rat pré-contractées à la phényléphrine.
- Les canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> présents dans ces cellules musculaires lisses étaient activés.
- La vasorelaxation induite par H<sub>2</sub>S était bien le fruit de l'activation des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> car la même expérience en présence du glibenclamide, un inhibiteur de ces canaux, ne donnait aucun changement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque comparé à un témoin (37).

#### **2.2.1.2. Blocage des canaux calciques ligand-dépendants**

La relaxation des cellules musculaires des vaisseaux se fait aussi par l'inhibition de l'entrée du calcium dans les cellules afin d'en diminuer la concentration. L'ion calcium est connu pour être l'espèce responsable de la contraction des cellules musculaires. Ces canaux calciques sont des canaux protéiques comme les canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>. Une fois activés, ils permettent l'ouverture d'un pore laissant pénétrer l'ion calcium dans la cellule. L'inhibition de cette entrée est utilisée notamment dans le traitement de l'hypertension artérielle avec des molécules telles la nifédipine (Loxen®) ou la lercanidipine (Lercan®) mais aussi de l'angor ou de certaines arythmies.

Sun *et al.*, 2008 ont démontré qu'une dose de 100 µM de NaHS permettrait d'inhiber ces canaux calciques ligand-dépendants sur des cardiomyocytes de rat. Cette inhibition serait dose-dépendante et l'effet totalement réversible (38).

### **2.2.1.3. Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine**

Une des grandes voies d'approche du traitement de l'hypertension artérielle est l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette enzyme est une métalloprotéine (présence d'un ion zinc dans le centre actif) que l'on retrouve dans le poumon. Elle transforme l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice et inhibe la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice. Cette voie inhibitrice représente une composante clé dans les mécanismes du traitement de l'hypertension artérielle mais aussi de l'insuffisance cardiaque. Laggner, Hermann *et al.*, 2007 ont montré que H<sub>2</sub>S agirait par cette voie en interagissant avec l'ion zinc contenu dans l'enzyme pour inhiber son activité (21).

### **2.2.1.4. Interactions avec le monoxyde d'azote**

L'interaction NO/H<sub>2</sub>S est très complexe et met en jeu les différents systèmes de synthèse de ces deux gazotransmetteurs. Plusieurs études se conjuguent pour affirmer l'effet vasorelaxant du sulfure d'hydrogène couplé au monoxyde d'azote mais les mécanismes ne sont pas totalement élucidés.

- Laggner, Hermann *et al.*, 2007, ont prouvé que les donneurs de H<sub>2</sub>S induiraient l'activité de la monoxyde d'azote synthétase (NOS) et par conséquent augmenteraient la concentration en NO d'où l'effet vasorelaxant (21).
- Ali, Ping *et al.*, 2006 montrent que H<sub>2</sub>S favoriserait l'inhibition de la captation de NO (39). Sa fraction libre sera d'autant plus grande.
- Whiteman *et al.*, 2006, ont proposé qu'une réaction entre le NO et H<sub>2</sub>S conduise à la formation d'acide thionitrique (HSNO), un composé permettant la libération de NO et donc une vasorelaxation (22).

Le phénomène d'interaction endothélium/NO/H<sub>2</sub>S est très complexe mais il est indéniable que les différentes voies de synthèse et d'actions de ces gazotransmetteurs sont étroitement liées.



**Figure 5 : Résumé des mécanismes de la vasodilatation induite par H<sub>2</sub>S.**

### **2.2.2. Effet inotrope négatif**

Le cœur est un muscle particulier. Il est caractérisé par sa fréquence de contraction (battements cardiaques), son excitabilité et sa contractilité. L'inotropisme cardiaque désigne la contractilité du myocarde. Plus forte sera sa contractilité, meilleur sera le volume éjecté par le ventricule gauche. La fonction jouée par le cœur de pompe sera d'autant plus efficace.

Cependant dans certaines affections du système cardio-vasculaire telles que l'hypertension, l'insuffisance cardiaque ou les maladies coronariennes, cet inotropisme doit être contrôlé voire même diminué. Les bêta-bloquants jouent ce rôle mais présentent des effets indésirables ou des contre-indications nécessitant des précautions d'emploi et des suivis réguliers.

Le sulfure d'hydrogène aurait cette capacité à réduire la contractilité du muscle cardiaque et présenterait donc un effet inotrope négatif lors d'expérimentations *in vitro* et *in vivo* chez le rat. Cet effet serait la conséquence de l'activation des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> (38) (40).

### 2.2.3. Activités fibrinolytique et anti-agrégante plaquettaire

Un autre problème de santé public pourrait trouver une thérapeutique favorable en s'appuyant sur le sulfure d'hydrogène : les maladies thrombotiques et notamment l'infarctus du myocarde. Plusieurs actions de ce gazotransmetteur sont à exploiter dans le domaine de la coagulation en cas de déficit en facteurs de la coagulation ou en cas d'excès de fibrine. Deux voies sont à considérer : soit il faut dissoudre un caillot, soit il faut prévenir sa formation.

Le sulfure d'hydrogène permettrait d'augmenter l'activité fibrinolytique de l'organisme chez des lapins. Bordia *et al.*, 1975, ont prouvé que chez des lapins suralimentés en cholestérol, l'administration d'huile essentielle d'ail diminuerait la moyenne des taux lipidiques sanguins et élèverait l'activité fibrinolytique. H<sub>2</sub>S préviendrait donc l'accumulation des lipides et la formation de caillots (41).

Concernant l'action anti-agrégante plaquettaire, un mélange d'acide arachidonique et de collagène a été administré à des rats afin d'induire une agrégation plaquettaire. Par la suite, un extrait aqueux d'ail leur a été prescrit et cela aurait permis l'inhibition de la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> : molécule nécessaire à l'adhésion des plaquettes entre elles (42). Il a été démontré cette même action anti-agrégante *in vitro* sur des plaquettes humaines et cette diminution de thromboxane A<sub>2</sub> serait due à une inhibition de l'activité de la cyclooxygénase de manière dose dépendante (43).

En plus de cette inhibition, Allison *et al.*, 2012 ont expérimenté *in vitro* l'interaction d'un extrait aqueux d'ail avec des plaquettes isolées d'origine humaine. L'effet anti-agrégant plaquettaire a été démontré et il serait la conséquence de deux phénomènes :

- une augmentation des taux d'Adénosine MonoPhosphate cyclique (AMPC) plaquettaire qui inhibe la libération d'ADP et donc l'agrégation plaquettaire
- l'inhibition de l'interaction de la glycoprotéine GPIIb/IIIa avec le fibrinogène ; cette interaction étant essentielle à l'adhésion des plaquettes entre elles (44).

L'espoir est d'autant plus grand qu'il serait possible de mettre au point un composé avec une fraction pure de sulfure d'hydrogène. D'autant plus que certaines thérapeutiques actuelles dans la prévention des risques thrombotiques utilisent déjà l'annihilation de cette voie de la protéine GPIIb/IIIa (abciximab Reopro®, eptifibatide Integrilin®).

#### 2.2.4. Effets cardioprotecteurs

Comme annoncé dans l'introduction, l'espoir thérapeutique du sulfure d'hydrogène demeure dans son utilisation post-ACR. Des effets cardioprotecteurs de H<sub>2</sub>S ont été recensés dans la littérature. De nombreuses études ont rapportés des effets bénéfiques de ce gaz lors d'un infarctus du myocarde reposant sur les différentes voies citées ci-dessus :

- Zhu *et al.*, 2007 ont montré l'existence d'une relation inverse entre la taille de l'infarctus et donc la mortalité et le taux de H<sub>2</sub>S plasmatique chez le rat (45).
- Zhang *et al.*, 2007 reportent qu'une administration de NaHS améliore les fonctions cardiaques sur des cœurs de rats isolés soumis à une ischémie puis à une reperfusion. La pression développée par le ventricule gauche et les scores d'arythmies sont améliorés. H<sub>2</sub>S serait donc bien à l'origine de la protection cardiaque des dommages consécutifs à l'ischémie et à la reperfusion. Cette protection serait due à l'ouverture des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> (46).
- Pan *et al.*, 2008 ont démontré que sur des cardiomyocytes de rats prétraités avec du NaHS, ces cellules seraient protégées des dommages liés à l'ischémie. Cette protection se ferait par l'activation des Protéines Kinases C qui induirait la diminution du calcium intracellulaire car ce dernier en trop grande quantité serait néfaste sur les mécanismes de contraction des muscles cardiaques (47).

## **2.3. Système digestif**

Le sulfure d'hydrogène, en plus de toutes les potentialités thérapeutiques déjà citées, posséderait certaines propriétés sur le système digestif. La synthèse de ce gazotransmetteur est double dans ce compartiment de l'organisme. D'une part, la synthèse se fait dans les cellules constituant le tractus digestif par la voie enzymatique décrite précédemment. D'autre part, il y a formation de H<sub>2</sub>S dans la lumière du colon grâce à l'action sulfato-réductrices des bactéries commensales de cette flore. Cette libération est à l'origine de l'odeur nauséabonde des gaz émis par les êtres vivants. De tout le tube digestif, il y a une synthèse intracellulaire prédominante au niveau de l'estomac et du pancréas.

### **2.3.1. Relaxation des muscles lisses du tube digestif**

Un peu comme pour le cœur, le sulfure d'hydrogène induirait une relaxation des muscles lisses présents tout au long de l'estomac, des intestins et du colon permettant une régulation du tonus musculaire. Une relaxation de ces muscles entraîne un ralentissement de la vidange gastrique. Cet effet a été démontré sur une portion isolée d'iléon de lapins et de cochons (48). Quant aux mécanismes induisant cette relaxation, ils ne sont pas clairement mis en évidence. L'intervention des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> n'est pas clairement démontrée.

De plus chez la souris, il semblerait que cette action au niveau de l'estomac soit due en partie à l'activation de la phosphatase de la Chaîne Légère de Myosine. Cette dernière, déphosphorylée, induirait un relâchement des muscles lisses (49).

### 2.3.2. Au niveau stomacal

L'estomac est un organe de passage et partiellement d'absorption du bol alimentaire. Sa sécrétion acide permet de préparer son contenu à l'absorption intestinale mais cause en même temps de nombreuses pathologies. Le sulfure d'hydrogène aurait des propriétés physiopathologiques intéressantes au niveau stomacal.

Il est bien connu l'effet nocif sur la muqueuse gastrique des AINS et notamment l'aspirine. Cette action délétère survient suite à l'inhibition des cyclooxygénases 1 et 2 qui permet de diminuer l'inflammation mais s'accompagnant d'une production décroissante de prostaglandines protectrices de l'estomac.

L'estomac est un organe où la synthèse du sulfure d'hydrogène se fait par la présence de la CSE et la CBS et il semblerait que ce gaz participerait au maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique. Lors d'une administration d'AINS, ceux-ci seraient à l'origine de l'inhibition de la CSE et donc de la diminution de la synthèse de H<sub>2</sub>S (50) (51). Ce blocage serait la cause des lésions gastriques dues à l'administration des AINS. L'hypothèse la plus probante est le fait que les AINS auraient la capacité d'induire un rétrocontrôle négatif sur la CSE (50).

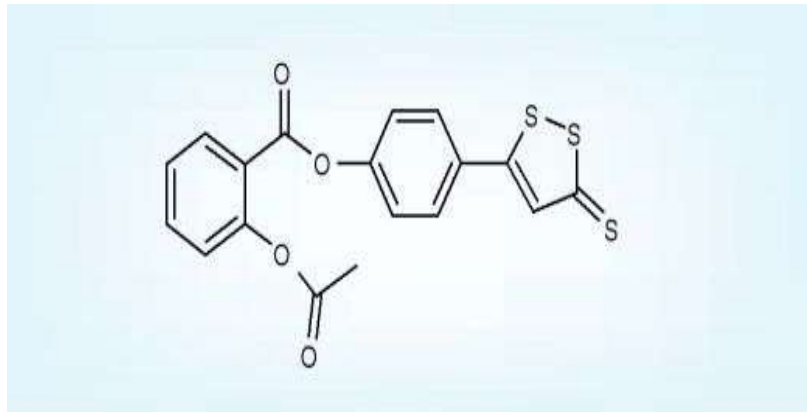
Fiorucci *et al.*, 2005, ont montré qu'une administration de 100 µmol/L de NaHS à des rongeurs après leur avoir administré de l'aspirine ou un autre AINS (kétoprofène, diclofénac) permettrait :

- L'élévation du flux sanguin gastrique de 25 % et la réduction de la pression artérielle de 10 mm de mercure
- L'atténuation de 60 à 70 % des dommages de la muqueuse gastrique. L'effet protecteur du sulfure d'hydrogène proviendrait de son action sur les canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> (50).



De plus, l'administration d'un donneur de sulfure d'hydrogène permettrait de diminuer l'inflammation au niveau de l'estomac mais aussi de tout le tube digestif en inhibant la migration des leucocytes et leur adhésion à l'endothélium. Son utilisation serait alors précieuse dans le traitement des maladies inflammatoires et ulcéreuses du tractus digestif (51).

C'est pour toutes ses qualités protectrices de la muqueuse gastrique que les galénistes ont développé des molécules hybrides entre des AINS et des donneurs de H<sub>2</sub>S pour prévenir les effets indésirables AINS dépendants. Une estérification entre l'aspirine et le DTT a donné naissance à l'ACS 14 (figure 6).



**Figure 6 : Structure moléculaire de l'ACS14 (52)**

### 2.3.3. Au niveau hépatique

D'une part, la sécrétion biliaire est modulée par le sulfure d'hydrogène synthétisé par l'organisme. L'utilisation d'un inhibiteur de la CSE stimulerait la libération basale de bicarbonate dans des échantillons de bile de rat (53).

D'autre part, H<sub>2</sub>S jouerait un rôle dans la régulation du flux sanguin intra-hépatique et donc potentiellement dans le traitement de l'hypertension portale. Fioruci *et al.*, 2005, ont démontré chez des rats que :

- H<sub>2</sub>S réduirait la perfusion sanguine portale après administration de norépinéphrine et par conséquent la pression sanguine.
- La vasorelaxation induite par H<sub>2</sub>S serait la conséquence de l'activation des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>.
- La vasorelaxation induite par H<sub>2</sub>S est indépendante du NO.
- Cet effet sur la pression sanguine portale se retrouve aussi sur des foies cirrhotiques.
- La réduction de la production de H<sub>2</sub>S était due à la diminution de l'expression de la CSE dans les foies cirrhotiques (54).

Enfin, lors d'un syndrome d'ischémie – reperfusion (I/R), le sulfure d'hydrogène jouerait un rôle protecteur sur les tissus hépatiques. Jha *et al.*, 2008, ont démontré qu'une administration chez une souris de NaHS réduisait de 71% l'élévation des Aspartate Amino-Transférases (ASAT) et de 69% celle des Alanine Amino-Transférases (ALAT) ; ces deux enzymes étant des marqueurs de la cytolysse hépatique. Cette action serait dose dépendante. De plus, l'effet hépatoprotecteur serait dû également à une inhibition de la peroxydation lipidique, une augmentation de la signalisation des voies anti-oxydantes et des voies anti-apoptose (55).

## **2.4. Système respiratoire**

La toxicité du sulfure d'hydrogène sur le système respiratoire est bien connue. Néanmoins, plusieurs grandes actions bénéfiques peuvent lui être attribuées avec la nuance très importante concernant de la dose reçue. De fortes doses peuvent provoquer cyanose, apnée, détresse respiratoire mais des doses pondérées et contrôlées seraient utiles en thérapeutique.

### **2.4.1. Hypertension artérielle pulmonaire**

D'une part, l'intérêt de H<sub>2</sub>S concerne sa capacité de vasodilatation et donc sa capacité à jouer sur le flux sanguin pulmonaire et la résistance des vaisseaux. Les tissus pulmonaires subissant une hypoxie vont manquer d'oxygène ; l'organisme doit s'adapter et ceci en provoquant une hypertension artérielle pulmonaire afin de rétablir un équilibre apports/demandes et en augmentant les résistances des vaisseaux pulmonaires.

Zhang *et al.*, 2003, ont procédé à des expérimentations afin de mettre en évidence le rôle de H<sub>2</sub>S dans ce phénomène pathologique chez des rats. Une nouvelle fois, l'origine endogène ou exogène de ce gaz a toute son importance. Sa synthèse par les tissus serait diminuée et l'activité de la CSE serait supprimée en cas d'hypoxie associée à une hypertension artérielle pulmonaire alors qu'une administration d'un donneur de H<sub>2</sub>S réduirait la pression artérielle pulmonaire (49).

D'autre part, H<sub>2</sub>S permettrait une puissante relaxation des anneaux bronchiques isolés de souris composés de cellules musculaires lisses et une relaxation plus faible chez des cobayes de manière dose dépendante. Ni l'activation des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> ni l'interaction avec NO ne seraient responsables de cette relaxation (56).

#### **2.4.2. Asthme et Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)**

L'asthme et la BPCO sont deux maladies des voies respiratoires qui ont deux grandes composantes physiopathologiques à savoir un processus inflammatoire et un mécanisme de remodelage des tissus des voies aériennes provoquant des problèmes de flux ventilatoire. Le sulfure d'hydrogène aurait des capacités à moduler ces deux composantes et permettrait une nouvelle approche du traitement de ces pathologies. Sa grande diffusion à travers les tissus faciliterait son administration pour une efficacité plus grande.

H<sub>2</sub>S est synthétisé dans les poumons par la voie de la CSE. Sa production est diminuée sur des modèles de rats chez lesquels il a été induit un asthme par de l'ovalbumine. Par contre, une administration de NaHS provoquerait :

- une atténuation de l'inflammation avec une diminution de l'influx de neutrophiles et éosinophiles dans le liquide broncho-alvéolaire corrélée négativement avec les concentrations en H<sub>2</sub>S
- une diminution du remodelage des voies aériennes
- une amélioration du débit expiratoire cette fois-ci corrélée positivement avec les taux de H<sub>2</sub>S.

Ces effets anti-inflammatoires seraient dus à l'inactivation de la NO Synthétase inductible en réduisant la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires (57).

Concernant la BPCO, une étude humaine a montré des effets bénéfiques de H<sub>2</sub>S. Une diminution des concentrations plasmatiques du sulfure d'hydrogène provoquerait des exacerbations de la pathologie (58).

### **2.4.3. Respiration cellulaire**

L'intérêt du sulfure d'hydrogène est aussi important si l'on considère la respiration cellulaire car une des premières cibles reconnues du sulfure d'hydrogène est la COX de la chaîne respiratoire mitochondriale (32). Son effet toxique provient de l'inhibition de cette enzyme. Mais cette action pourrait se montrer bénéfique en contrôlant les doses administrées ; ceci permettant de diminuer la consommation d'oxygène et de réduire les dommages mitochondriaux liés à l'hypoxie. Ce point sera développé plus loin.

## 2.5. Système rénal

### 2.5.1. Augmentation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)

Le sulfure d'hydrogène est aussi produit au niveau rénal grâce à la CBS et la CSE et plusieurs actions de ce gaz ciblent la sphère rénale. La mesure la plus utilisée pour explorer le fonctionnement du rein est le DFG ; il donne une valeur correspondante au débit de sang filtré mesuré en mL/min.

Xi *et al.*, 2009, ont mené plusieurs expériences sur des rats afin de mettre en évidence les actions du sulfure d'hydrogène *via* le NaHS ou la cystéine qui est un précurseur de H<sub>2</sub>S sur les reins. Ils ont démontré que H<sub>2</sub>S :

- Augmente le flux sanguin rénal
- Augmente le DFG (figure 7)
- Augmente le débit urinaire global et les débits urinaires sodiques et potassiques
- Augmente l'excrétion sodique par inhibition de 2 transporteurs responsables d'échanges ioniques : le transporteur sodium-potassium-2 chlorure (NAKCC) et la pompe sodium-potassium ATPase (N<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATP ase).

Toutes ces actions sont dose dépendantes. Au niveau rénal, l'origine endogène ou exogène de ce gazotransmetteur n'a pas d'importance puisque les effets sont identiques avec NaHS ou la cystéine. Le sulfure d'hydrogène améliorerait donc les fonctions rénales grâce à sa composante vasculaire et tubulaire (59).

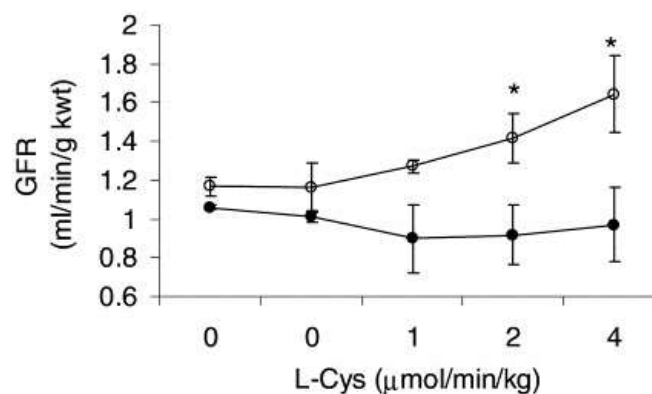


Figure 7 : Comparaison du DFG (GFR) après administration de cystéine (points blancs) et de cystéine + inhibiteur de la CSE (points noirs) (59)

### 2.5.2. Composante vasculaire

Comme vu précédemment, le sulfure d'hydrogène a toujours une composante vasculaire de part son effet principal vasodilatateur. Il en est de même pour le système rénal où il pourrait jouer un rôle dans l'hypertension artérielle rénale. Il a été démontré que le NaHS sur des modèles d'hypertension artérielle rénale par clampage d'une des artères rénales de rats permettrait de manière significative l'atténuation de l'hypertension, la diminution du taux d'activité de la rénine et la diminution de la concentration de l'angiotensine II (60). Le système rénine-angiotensine étant l'un des principaux mécanismes provoquant une élévation de la pression artérielle ; son ralentissement ainsi que l'effet antihypertenseur induit par H<sub>2</sub>S n'est pas expliqué uniquement par l'activation des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>.

Pour terminer, les effets bénéfiques de ce gaz se retrouvent aussi et encore lors de l'induction d'un syndrome d'I/R chez des rats. Tripatara *et al.*, 2008, ont montré deux choses :

- Une administration de PAG à une dose de 1 mL/kg chez des rats 1 heure avant l'ischémie, provoquait une élévation des concentrations de créatinine et d'urée sérique ; ce qui montrait bien une défaillance rénale. 72 heures après la reperfusion, les taux sont revenus à la normale.
- Une administration de NaHS au niveau du rein 15 minutes avant l'occlusion bilatérale des artères rénales et 5 minutes après la reperfusion a montré une amélioration des fonctions rénales (créatinine sérique, clairance de la créatinine, excrétion sodique).
- Les effets protecteurs des dommages liés au syndrome d'I/R seraient dus à des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques (54).

## 2.6. Système endocrinien

Le sulfure d'hydrogène cache encore de nombreuses propriétés plus ou moins connues. Des potentialités inattendues de ce gaz ont été découvertes dans le domaine hormonal et plus particulièrement autour de l'insuline. Le diabète dont plus de 2 millions de personnes sont atteintes en France et qui fait parti des facteurs de risque cardiovasculaires, aurait peut être un alternative thérapeutique avec l'inhibition de l'action de H<sub>2</sub>S.

Le diabète est défini par des taux de glucose sanguin élevés. La principale hormone hypoglycémiante produite par les cellules Bêta des îlots de Langerhans pancréatiques est l'insuline. C'est un défaut de sécrétion ou de récepteurs de cette hormone qui est à l'origine de la maladie. La libération de cette hormone est sous contrôle des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> et cette voie pharmacologique est déjà utilisée *via* les sulfamides hypoglycémiants. Le lien est aisément réalisé puisque la principale voie d'action de H<sub>2</sub>S est l'activation de ces canaux. De plus, les taux de CBS et de CSE dans le pancréas sont assez élevés.

Deux études confortent cette idée :

- Wu *et al.* 2009, ont démontré que chez un rat obèse et diabétique, un traitement de 4 semaines de PAG intrapéritonéal ; inhibiteur de la CBS, conduirait à une augmentation des taux d'insulines plasmatiques, à des hyperglycémies moins importantes et à une diminution des taux d'hémoglobine glyquée A1c. Ils prouvent aussi qu'une administration de 100 μM de NaHS activerait les canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> sur des cellules β pancréatiques isolées (61). L'origine endogène ou exogène de H<sub>2</sub>S n'a pas d'importance puisque dans les deux cas, l'action régulatrice de la sécrétion d'insuline est vérifiée. Dans cette situation, ce serait l'inhibition de l'action de H<sub>2</sub>S qui serait bénéfique aux patients diabétiques.



- Une des complications d'hyperglycémies récurrentes est l'induction de l'apoptose des cellules pancréatiques car il existe une glucotoxicité. Celle-ci se manifeste par une production élevée d'espèces réactives de l'oxygène (EROs). Cette toxicité détruit donc les cellules productrices et sécrétrices d'insuline amplifiant encore plus le problème originel. Ceci conduit généralement les patients atteints de diabète de type 2 à passer à un traitement par insuline. Kaneko *et al.*, 2009, ont découvert qu'une administration de NaHS ou de L – cystéine *in vitro* inhiberait cette apoptose des cellules  $\beta$  murines induite par des hyperglycémies grâce à une élévation des taux de glutathion. De plus, ils ont montré que des hyperglycémies induiraient une augmentation de l'expression de la CSE et la synthèse de H<sub>2</sub>S dans des cellules  $\beta$  pancréatiques. Ceci laisse à penser que le sulfure d'hydrogène endogène pourrait prévenir l'épuisement des cellules  $\beta$  pancréatiques à produire de l'insuline (62).

## **2.7. Système nerveux central**

Lors de la description de l'intoxication au sulfure d'hydrogène, le SNC apparaissait comme une cible importante de ce gaz. De plus, parmi ses concentrations les plus élevées retrouvées dans l'organisme, le système nerveux tient une position primordiale. Pour rappel et exemple, la concentration en H<sub>2</sub>S du tronc cérébral murin est plus de 3 fois supérieure à celle pulmonaire murine. Cette forte présence est due largement à une grande distribution de la CBS dans le SNC notamment le cerveau. Cette enzyme étant codée par un gène situé sur le chromosome 21(21q22-3), les personnes atteintes du syndrome de Down (trisomie 21) présentent une activité en CBS dans les fibroblastes de plus de 150 % par rapport à une personne saine et des concentrations très élevées en H<sub>2</sub>S dans le liquide céphalo-rachidien (63). L'impact d'une concentration élevée en H<sub>2</sub>S sur l'apparition d'un retard mental n'est pas totalement élucidé.

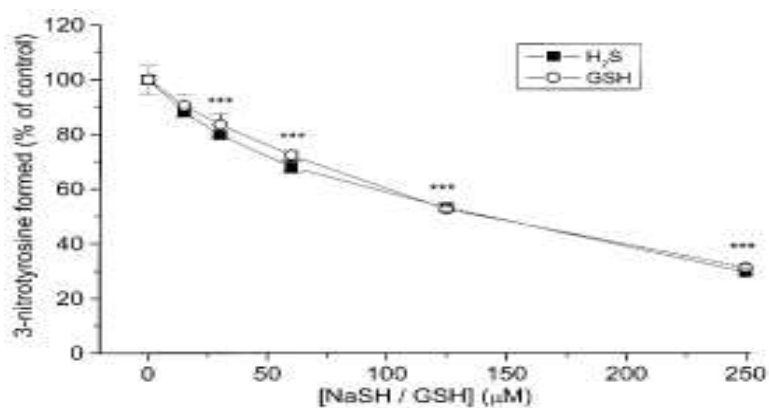
Les opportunités et les potentialités de ce neuromédiateur sur le SNC sont grandes et pleines d'espoir de part l'attente et le besoin en thérapeutique dans ce domaine dont les déficiences et les pathologies sont désastreuses.

### **2.7.1. Maladies dégénératives**

Deux grandes pathologies sont connues pour leur incurabilité et par leur manque de traitement efficace sur du long terme : la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. La composante inflammatoire est aussi commune aux deux pathologies.

Concernant la maladie d'Alzheimer, un déficit de biosynthèse en H<sub>2</sub>S lui est associé. L'activité de la CBS est littéralement effondrée et une chute du taux de H<sub>2</sub>S d'environ 50% est à noter dans les cerveaux des patients atteints. La SAM, activatrice de la CBS, est diminuée et l'homocystéine s'accumule dans le cerveau des patients atteints. Les taux faibles de H<sub>2</sub>S et l'accumulation de l'homocystéine participeraient au déclin cognitif lié à la maladie (64).

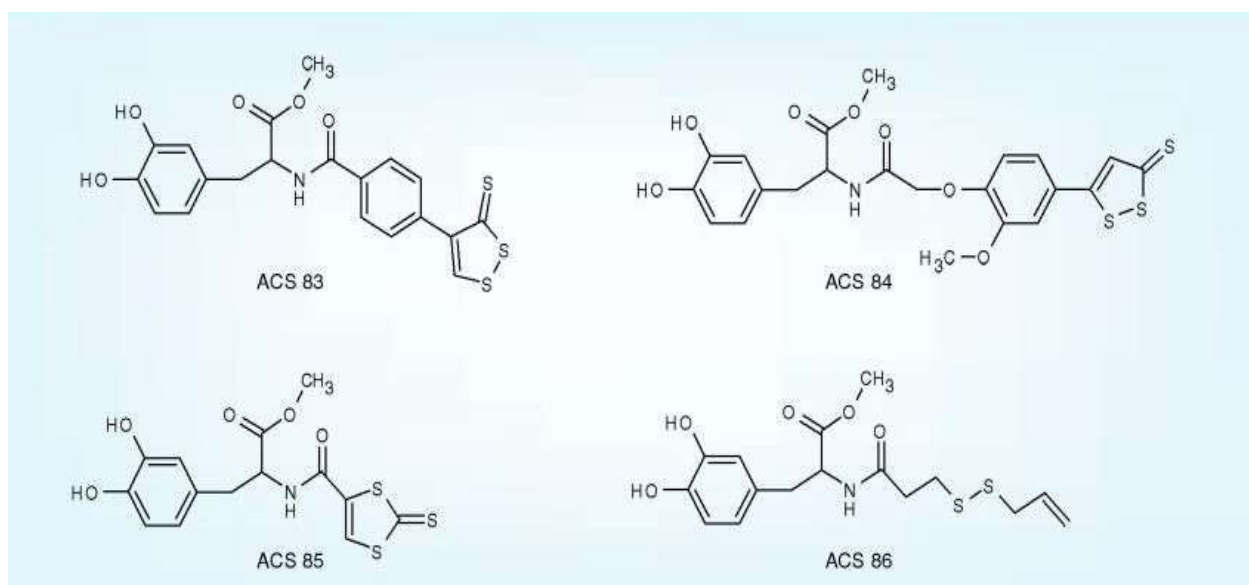
Ce neuromédiateur participerait à la protection de cellules nerveuses humaines contre l'inflammation et le stress oxydant induits par le peroxy-nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ). Une étude menée par Whiteman *et al.*, en 2004, conclut sur le fait que le sulfure d'hydrogène aurait une action de capteur « scavenger » de peroxy-nitrite équivalent au glutathion (figure 8) et par conséquent protégerait les cellules de la toxicité de cette espèce (65). Enfin, le sulfure d'hydrogène aurait des actions bénéfiques sur la maladie en réduisant les Acides RiboNucléiques (ARN) messagers et le taux de protéines  $\beta$ -amyloïdes qui sont retrouvées en grand nombre dans les cerveaux des malades (66).



**Figure 8 : Comparaison de l'effet "scavenger" de  $\text{ONOO}^-$  par  $\text{H}_2\text{S}$  et GSH en mesurant le pourcentage de 3-nitrotyrosine formé à partir de  $\text{ONOO}^-$  (65)**

Pour la maladie de Parkinson, une neurotoxine appelée 1-Méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine (MPTP) induirait les mêmes symptômes. Kida *et al.*, 2011, ont prouvé qu'une inhalation de H<sub>2</sub>S à hauteur de 40 ppm pendant 8 h/jour pendant 7 jours préviendrait les mouvements anormaux, la neurodégénérescence et l'apoptose des neurones induits par cette MPTP chez la souris. Probablement, cet effet serait dû à l'activation des mécanismes de défense anti-oxydants et à une inhibition de l'inflammation et de l'apoptose dans le cerveau (67).

Différentes molécules libératrices de H<sub>2</sub>S associées à la L-dopamine (L-DOPA) permettraient en plus de traiter la carence en neurotransmetteur de freiner la dégénérescence causée par les effets pro-inflammatoires et le stress oxydatif des différentes protéines et radicaux de l'inflammation (figure 9).



**Figure 9 : Différentes molécules hybrides de L-DOPA libératrices de H<sub>2</sub>S (52)**

### 2.7.2. Action régulatrice

Abe *et al.*, 1996, ont émis l'hypothèse que H<sub>2</sub>S était un neuromodulateur endogène et que des concentrations physiologiques de ce gaz amélioreraient la réponse médiée par les récepteurs à N-Méthyl D-Aspartate (NMDA). C'est un récepteur qui a la capacité de recevoir un acide aminé exciteur : l'ion glutamate et de traduire cette interaction en un signal permettant la conduction d'un influx nerveux. Cette transduction de signal va conduire à une longue potentialisation de l'hippocampe en vue d'une transmission glutaminergique améliorée. Ceci conduit à une augmentation de la sensibilité de ces récepteurs pour des concentrations physiologiques en H<sub>2</sub>S aux alentours de 50 à 160 µM. Des concentrations doubles ou triples (300 à 600 µM) ont un effet inverse et bloquent la transmission synaptique au niveau de l'hippocampe. Cette action du sulfure d'hydrogène a été émise car il semblerait que ce gaz aurait la capacité à réduire les acides aminés soufrés : cys744 et cys798 des récepteurs NMDA et entraînerait donc une modification de son activité. (68). Une excitation prolongée permet des régulations sur tous les systèmes en augmentant les signaux en nombre et en intensité.

Le sulfure d'hydrogène induirait aussi une augmentation d'AMPc qui provoquerait par la suite l'activation de plusieurs phosphorylations *via* la Protéine Kinase A (PKA). Cette PKA permet notamment la phosphorylation des sous unités du récepteur NMDA et participe donc au mécanisme de potentialisation de transduction de signal (69). Les réactions de phosphorylation sont très importantes dans l'organisme et notamment au niveau cérébral. Elles permettent :

- La régulation de la réponse cellulaire
- La contraction/relaxation musculaire
- La sécrétion de médiateurs, d'hormones
- Une action sur le métabolisme cellulaire.

## **2.8. Autres actions du sulfure d'hydrogène**

En plus de toutes les actions et potentialités décrites dans cette partie, le sulfure d'hydrogène possède encore beaucoup d'autres propriétés physiologiques et pharmacologiques.

### **2.8.1. Prévention et traitement des cancers**

Le sulfure d'hydrogène ainsi que ses différents donneurs posséderaient des propriétés bénéfiques en oncologie. Les actions de H<sub>2</sub>S concerneraient toutes les étapes du développement cancéreux que ce soit de l'induction de modifications génétiques à la progression de la maladie et même à l'envahissement métastatique. Il permettrait de prévenir et traiter les cancers du colon, du pancréas de la prostate, du sein, du poumon ainsi que les glioblastomes (70).

Certaines actions anticancéreuses du sulfure d'hydrogène recensées sont énumérées par la suite (70):

- Renforcement de l'immunocompétence
- Inhibition de l'activation des pro-carcinogènes
- Diminution de l'inflammation chronique
- Effet anti-angiogénique
- Action anti-métastases
- Protection et réparation de l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN).

### 2.8.2. Fonction sexuelle

Les patients ayant des problèmes de dysfonction érectile trouveraient aussi des solutions avec H<sub>2</sub>S. Cette pathologie intervient lorsque le flux sanguin n'est pas assez grand pour irriguer le pénis. L'effet vasorelaxant de ce gaz sur les cellules musculaires lisses des corps caverneux a été démontré *in vitro* et l'augmentation de la pression intra-caverneuse l'a été sur des modèles animaux. Ce neurotransmetteur d'origine endogène participerait au contrôle du tonus pénien. Le développement de nouvelles thérapeutiques notamment avec des hybrides de donneur de H<sub>2</sub>S et le sildénafil permettrait donc de traiter la dysfonction érectile (71).

### 2.8.3. Traitement du glaucome

Le glaucome, maladie caractérisée par l'augmentation de la pression intra-oculaire se soigne généralement à base de collyres de β-bloquants (timoptol) ou de prostaglandines (latanoprost). L'ACS67 (figure 10), un hybride entre le DTT, un donneur de sulfure d'hydrogène et le latanoprost permettrait de réduire plus fortement la pression intra-oculaire qu'avec le latanoprost seul. Les propriétés anti-oxydantes de H<sub>2</sub>S joueraient un effet bénéfique sur la maladie (72).

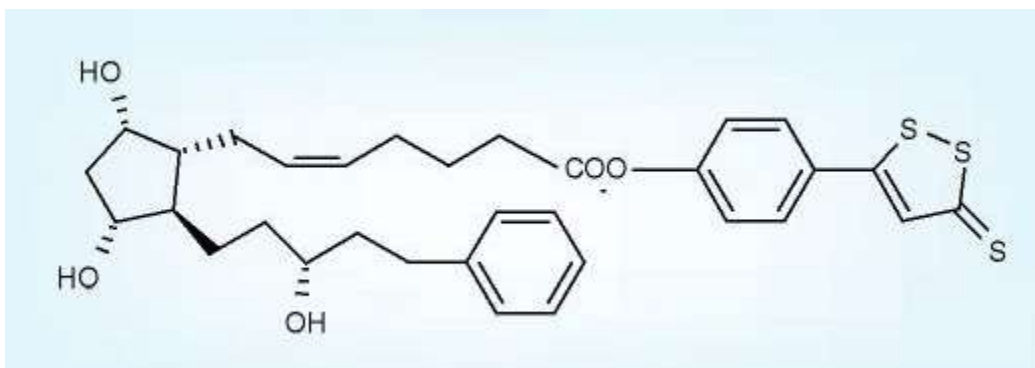


Figure 10 : ACS67, hybride entre le DTT et le latanoprost d'après (52)

Pour résumer et conclure cette deuxième partie, il faut noter que les propriétés physiologiques et pharmacologiques du sulfure d'hydrogène sont nombreuses et variées. De l'effet principal vasodilatateur à l'augmentation du DFG en passant par la protection de la muqueuse gastrique, les potentialités en termes de thérapeutique sont immenses. H<sub>2</sub>S permettrait donc de traiter de nombreuses pathologies dans de nombreux domaines comme montré dans la figure 11 et par conséquent un grand nombre de patients. Le système cardiovasculaire et le système nerveux central semblent plus attirer les scientifiques et les firmes pharmaceutiques se tiennent prêtes à un éventuel essai clinique humain convaincant. Pour l'instant, aucune efficacité formelle n'a été prouvée alors que la toxicité du sulfure d'hydrogène est quant à elle bien connue et toujours d'actualité.





**Figure 11 : Résumé des principales cibles du sulfure d'hydrogène**

**3. INTERET DU SULFURE  
D'HYDROGENE DANS LA  
NEUROPROTECTION POST-ARRET  
CARDIORESPIRATOIRE**

### **3.1. Définition, épidémiologie et étiologies de l'ACR**

#### **3.1.1. Définition**

L'ACR est une urgence vitale. Il est défini par une interruption brutale du fonctionnement de la pompe cardiaque et par conséquent de la circulation sanguine. Il est accompagné d'une perte de connaissance, d'une perte de pouls et d'un arrêt respiratoire (73). Cependant, un arrêt respiratoire peut entraîner un arrêt cardiaque. Les deux sont liés, l'un résultant de l'autre. Chez les enfants, ce sera fréquemment un arrêt respiratoire qui entrainera un ACR.

#### **3.1.2. Epidémiologie**

Selon les derniers chiffres, 30000 à 50000 cas de morts subites seraient recensés chaque année en France avec une prédominance masculine. L'incidence des ACR extra-hospitaliers des adultes est de 50 à 126 pour 100000 habitants par an. Moins de 10 % des patients réanimés sortent de l'hôpital avec peu ou pas de séquelles (73).

#### **3.1.3. Etiologies**

L'ACR peut avoir de nombreuses causes qu'il est nécessaire de déterminer afin d'optimiser la prise en charge de la victime. Trois grands ensembles permettent de résumer les étiologies de l'ACR :

- Origine cardiaque de manière majoritaire. L'infarctus du myocarde est le plus courant et consiste en une interruption de la perfusion des artères coronaires apportant oxygène et nutriments au myocarde. Les dysfonctionnements électriques de l'automatisme cardiaque ainsi que les malformations congénitales peuvent eux aussi conduire à un ACR. Il est à noter aussi les morts subites du nourrisson et du sportif.
  
- Origine respiratoire telle qu'une obstruction des voies aériennes, une asphyxie, une noyade.

- Autres origines comme par exemple une intoxication médicamenteuse (digitaliques, anti-arythmiques), un traumatisme, des anomalies sanguines (hyperkaliémie), une hypothermie (74).

## **3.2. Lésions générales et neurologiques**

### **3.2.1. Lésions générales**

Post-ACR et en l'absence de traitement, un syndrome de défaillance multiviscérale va apparaître. L'anoxo-ischémie initiale se définit par une diminution de l'oxygénation et de la perfusion des organes. Il va s'en suivre des lésions rénales, hépatiques et respiratoires aggravant la défaillance myocardique. Tout cela entraîne un décès précoce (75).

### **3.2.2. Lésions neurologiques**

Une grande entité nous permet de traiter des lésions neurologiques post-ACR : Le syndrome d'ischémie – reperfusion ou syndrome post-arrêt cardiaque (75).

Que va-t-il se passer lorsque la pompe cardiaque va s'arrêter de fonctionner ? Tout naturellement, la région cérébrale va être privée de sa perfusion en oxygène; c'est ce que l'on appelle l'encéphalopathie anoxique avec des lésions neurologiques. L'organisme va s'adapter à ce manque en diminuant les besoins métaboliques mais passé un délai, l'équilibre balancier entre apports et besoins va devenir précaire. C'est la phase de « no flow » : période entre le moment de l'ACR et la 1<sup>ère</sup> compression thoracique efficace.

Puis, s'il y a réanimation ou reprise de l'activité cardiaque spontanée (RACS), le flux sanguin va revenir petit à petit irriguer les territoires ischémiés. C'est la phase de « low flow » : période entre la 1<sup>ère</sup> compression thoracique efficace et la RACS. Ce n'est pas seulement le manque d'apport en oxygène qui est nocif mais c'est aussi la reprise d'un flux sanguin qui induit nombreux dommages.

Ce syndrome intervient entre la 4<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> heure post-ACR. Les dommages neurologiques ne peuvent être décelés cliniquement qu'à partir du 3<sup>ème</sup> jour de réanimation et c'est pour cela que l'on ne peut donner aucun pronostic dans les 72 premières heures post-ACR. Les mécanismes physiopathologiques du syndrome d'I/R sont résumés dans la figure 12.

Premièrement, la baisse du débit sanguin cérébral (période de « no flow » et « low flow » va toucher le mécanisme de respiration mitochondriale (transport d'électrons et phosphorylation oxydative) ; ce qui va conduire à une déplétion en ATP et un dysfonctionnement des flux ioniques (sodium, potassium, calcium). L'entrée dans la cellule d'une grande quantité de calcium entraîne les premières lésions cellulaires. La dépolarisation induite par l'afflux massif d'ions positifs dans la cellule cérébrale va conduire à une forte libération d'espèces excitatrices comme le glutamate causant une toxicité neuronale.

Par la suite, va s'ajouter pendant la période de « low flow » la production d'EROs ou radicaux libres ayant des effets cytotoxiques (altération des protéines de transport, peroxydation lipidique). Les principales EROs sont :

- l'ion superoxyde  $O_2^{\circ-}$
- le radical perhydroxyl  $HO_2^{\circ}$
- le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$
- le radical hydroxyl  $OH^{\circ}$
- l'ion peroxydite  $ONOO^-$

La formation de dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes) ainsi que diverses cytokines (Interleukine-1 (Il-1), Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )) conduit à un processus inflammatoire par l'intermédiaire de lésions de l'endothélium ; ce qui permet l'activation et le chimiotactisme des cellules de l'inflammation (polynucléaires neutrophiles).

Des anomalies de la coagulation sont aussi à noter engendrant de nouvelles lésions du système vasculaire.

Des translocations bactériennes dues à une libération des microorganismes du tube digestif peuvent également intervenir dans le cadre d'un syndrome d'I/R.

Enfin, l'anoxo-ischémie, le stress oxydant et l'élévation des concentrations de calcium vont entraîner la mitochondrie dans un processus d'apoptose appelé phénomène de transition de perméabilité mitochondriale. L'ouverture d'un pore va conduire à :

- une perméabilité croissante des membranes cellulaires
- un gonflement de la mitochondrie
- la libération de substances pro-apoptotiques (le cytochrome c et l'Apoptosis Inducing Factor, AIF) dans le cytosol qui vont enclencher deux voies d'apoptose : la voie des caspases et l'interaction AIF/ADN. Ces deux voies activent en dernier lieu des DNAases.
- l'arrêt de la synthèse d'ATP
- le dérèglement des potentiels membranaires.

D'après une étude, deux tiers des patients qui meurent après un ACR extra-hospitalier le sont à cause des lésions neurologiques alors que ce chiffre n'est que de un quart pour les ACR intra-hospitaliers (76).

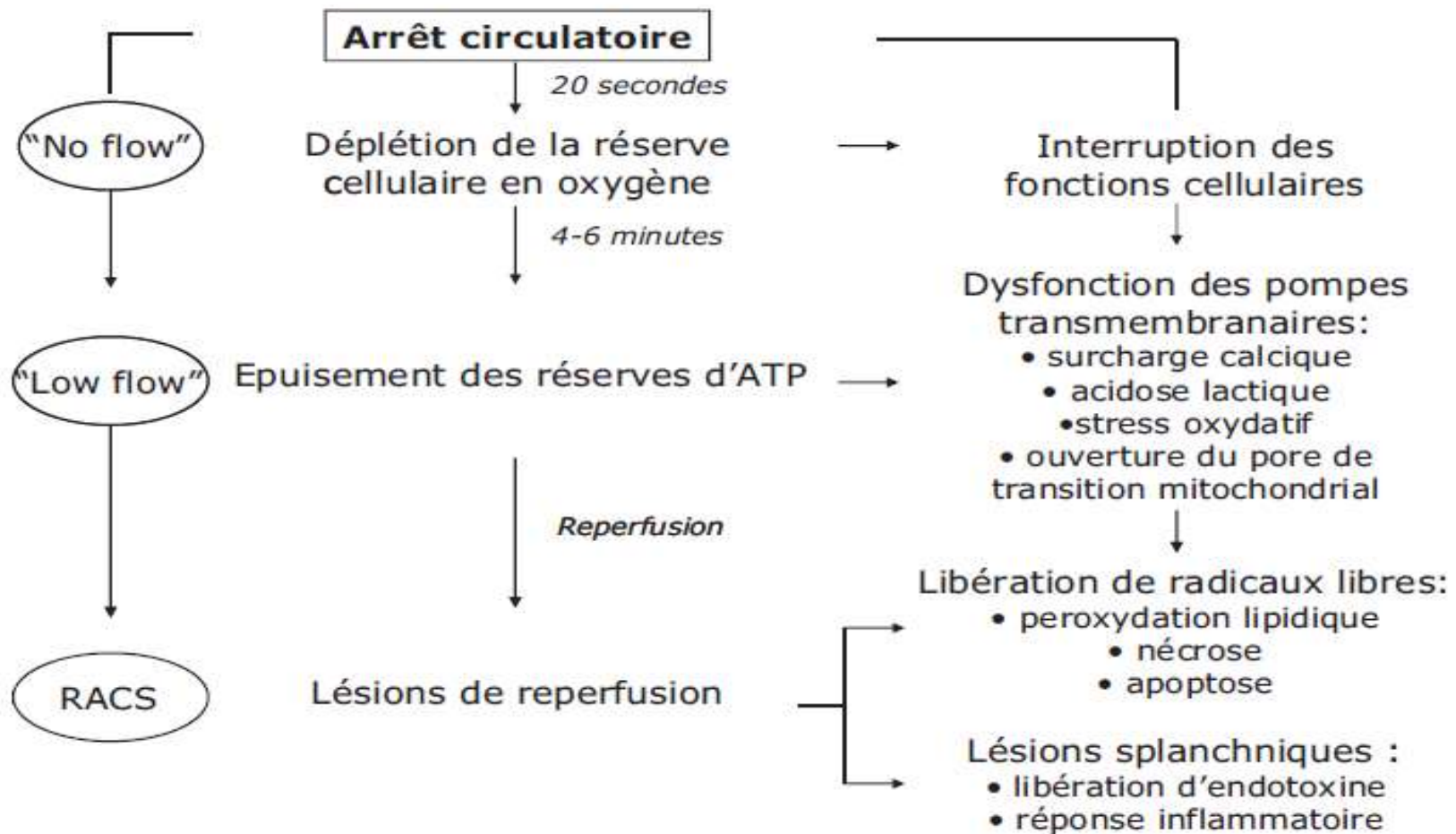


Figure 12 : Mécanismes physiopathologiques du syndrome d'ischémie-reperfusion d'après (75)

### 3.3. Historique médicamenteux de la neuroprotection

Jusqu'à aujourd'hui, aucun traitement médicamenteux n'a prouvé son efficacité formelle dans la neuroprotection post-ACR. De nombreux essais cliniques ont été lancés car le terrain est très prometteur et l'enjeu vital. Dans le tableau 6, les principales substances ou classes pharmacologiques étudiées dans ce domaine sont présentées.

**Tableau 6 : Les différentes classes de molécules testées dans la neuroprotection**

Classe	Mécanisme d'action	Finalité	Exemple de molécules	Efficacité
Inhibiteurs calciques	Blocage des canaux calciques	Diminution de la dépolarisation pour éviter la sécrétion d'agents excitateurs	Nimodipine	Réfutée(77)
Agents anesthésiques	Agoniste des récepteurs au GABA	Diminuer la dépolarisation pour éviter la sécrétion d'agents excitateurs	Diazépam	Réfutée(78)
			Thiopental	Réfutée(79)
Facteur de croissance	Inhibition de la voie des JAK-2	Anti-apoptose	Erythropoïétine	Démontrée associée à l'hypothermie (80)
Anti-oxydants	Capteur des EROs	Diminuer les effets des EROs	Ubiquinone	Démontrée associée à l'hypothermie (81)
Antagonistes du glutamate	Blocage des récepteurs NMDA	Diminuer la réponse aux agents excitateurs	Selfotel	Réfutée(82)
			Dextrométhor-Phane	Réfutée(82)



### **3.4. L'hypothermie contrôlée**

Au jour d'aujourd'hui et au vu du manque de thérapeutiques médicamenteuses dans la neuroprotection post-ACR, le seul protocole qui aurait fait preuve d'efficacité est l'hypothermie contrôlée. Elle ressort de recommandations issues de conférences de consensus (Etats-Unis, Europe) notamment celle de l'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) en 2003 (83). Cette hypothermie induite est appliquée à l'hôpital d'enfants et d'adultes au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy Brabois.

#### **3.4.1. Définition**

L'hypothermie contrôlée est le protocole définissant le refroidissement du corps de la victime. On parle d'hypothermie lorsque la température corporelle est inférieure à 35°C. Il faut bien différencier l'hypothermie contrôlée d'une hypothermie accidentelle (84).

L'hypothermie contrôlée a 2 indications principales qui sont :

- L'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire
- L'anoxo-ischémie néonatale modérée (84).

Cependant, elle est appliquée dans différents services de réanimation en dehors de ces indications car son efficacité serait reconnue.

Selon le protocole utilisé en réanimation pédiatrique (annexe 1) et d'après les recommandations internationales, la température à atteindre est de 32 à 34°C pour une durée de 12 à 24H (83). Ce refroidissement doit être atteint le plus rapidement possible dès même la prise en charge de la victime en dehors de l'hôpital. Le réchauffement après cette période d'hypothermie se fait de manière passive.

La température cible sera atteinte par différents moyens physiques internes et externes tels que :

- L'administration de sérum salé froid à 4°C (85)
- Le refroidissement par un dispositif endovasculaire (86)
- La mise en place de poches de glaces autour du malade (85)
- La mise en place d'un tunnel de refroidissement externe par soufflerie (87)
- La disposition d'un casque réfrigérant (88)
- L'immersion (89)
- Le non-réchauffement des circuits de ventilation et de circulation extra-corporelle les cas échéants (90).

L'instauration de l'hypothermie doit être la plus précoce possible même en extrahospitalier et ceci est facilité par la rapidité des méthodes utilisées qui vont permettre de baisser la température corporelle rapidement. Exemple : la perfusion d'un liquide froid (30 à 60 ml/kg à 4°C) va conduire à la diminution de la température de 0.6 à 3.2°C/h (85).

### **3.4.2. Effets bénéfiques de l'hypothermie**

L'hypothermie thérapeutique est utilisée à des fins neuroprotectrices pour sauvegarder le maximum de tissu cérébral en état de fonctionnement et éviter la déplétion en neurones et cellules gliales. Tous les bienfaits de l'hypothermie sont en relation directe avec les lésions décrites précédemment d'où l'importance de bien connaître la physiopathologie de l'arrêt cardiorespiratoire. La baisse de la température va jouer aussi bien sur l'anoxo-ischémie que sur le syndrome post-ACR. Deux études cliniques chez l'Homme, Européenne et Australienne, ont montré l'efficacité de l'hypothermie. Dans les deux cas, les résultats sont largement en faveur d'un refroidissement précoce (91) (92) . Dans l'étude européenne composée de 275 patients, 55 % des victimes d'ACR ayant été traitées par hypothermie présentaient un bon pronostic neurologique à 6 mois contre 39 % dans le groupe normothermie. De plus, une diminution significative de la mortalité a été démontrée dans le groupe traité (41 % contre 55 %) (92).

La description succincte des effets de l'hypothermie montre bien le fait qu'elle est la méthode la plus efficace pour protéger le cerveau :

➤ Ralentissement du métabolisme cérébral

C'est un des points majeurs car en ralentissant le métabolisme cérébral, l'hypothermie permet de diminuer les besoins en oxygène et glucose du cerveau. Celui-ci va se mettre en état de « veille » permettant une demande en énergie moindre. Il a été démontré que le métabolisme cérébral diminuerait d'environ 5 à 7% par degré de température centrale abaissée (93).

➤ Diminution de la production de radicaux libres

L'hypothermie permet de limiter la surproduction de radicaux libres (ion peroxyde, peroxyde d'hydrogène) qui jouent un rôle important dans l'aggravation des lésions initiales notamment pendant la phase de reperfusion (94).

➤ Diminution de la réponse inflammatoire

Une température basse conduit à une diminution du phénomène inflammatoire en limitant la production de cytokines pro-inflammatoires (Il-1 et TNF $\alpha$ ), de NO, de leucotriènes (95) .

➤ Diminution des phénomènes d'apoptose

Un blocage des réactions enzymatiques inhibant la voie des caspases permet de réduire les phénomènes d'apoptose conduisant à la mort neuronale (96).

➤ Ralentissement de la cascade excitotoxique

La principale espèce excitatrice de l'organisme libérée pendant un syndrome d'I/R est l'ion glutamate. Les conséquences d'un relargage massif sont à l'origine de dysfonctionnements ioniques et enzymatiques mitochondriaux car l'ion glutamate engendre un état d'hyperexcitabilité. L'hypothermie contrôlée induit une inhibition de la production, du relargage et de l'activité de cet acide aminé (95) (97).

### **3.4.3. Effets indésirables de l'hypothermie contrôlée**

Malgré la reconnaissance de l'efficacité de l'hypothermie dans la neuroprotection post-ACR, il existe néanmoins des effets indésirables potentiels et majeurs. Une surveillance accrue est nécessaire durant toute la période de refroidissement. On suivra la température centrale en continu, on effectuera une numération de la formule sanguine une fois par jour et un bilan d'hémostase 2 fois par jour (annexe 1).

Les principaux effets indésirables ainsi que leur apparition vont être influencés par l'âge, les comorbidités et la profondeur de l'hypothermie. Les plus fréquents sont (94) (98) (99) :

- Des frissons si aucune sédation mise en place et donc une remontée de la température centrale
- Des troubles cardiovasculaires (bradycardie, arythmies, baisse du débit cardiaque)
- Des anomalies de la coagulation (saignements) et de la formulation sanguine
- Des troubles métaboliques (acidose, hyperglycémies)
- Des désordres électrolytiques
- Une altération du transit intestinal
- Des infections (pneumonies) et sepsis
- Au niveau pharmacologique, une altération du métabolisme et de la clairance de nombreux médicaments (curares, antiépileptiques).

### **3.5. Constat actuel de la neuroprotection**

Après la description des lésions dues à l'ACR, la revue des essais thérapeutiques non concluants et le protocole d'hypothermie contrôlée avec ses effets indésirables, le constat en termes de neuroprotection post-ACR est toujours désastreux. Les techniques de prise en charge les plus sophistiquées permettent de seconder le fonctionnement du cœur par une circulation extra-corporelle. Un organe défaillant peut être remplacé lors d'une greffe. L'arrêt de la pompe cardiaque est simple en termes de prise en charge : une compression thoracique efficace permet de la substituer. Par contre, on ne sait toujours pas rétablir un cerveau endommagé : une lésion neurologique est irréversible. Ceci constitue le grand désespoir de tous les réanimateurs jusqu'à en devenir un problème de santé public.

La prise en charge d'un ACR doit être la plus précoce possible en mettant en place à minima une réanimation de base non spécifique : compressions thoraciques et bouche à bouche. Les campagnes de sensibilisation à la prise en charge d'un ACR, la mise en place de défibrillateurs dans les lieux publics (100 000 en France), l'éducation de la population aux gestes de première urgence sont des moyens mis en place par les autorités pour toujours avoir la possibilité n'importe où, n'importe quand et par n'importe qui de pouvoir faire face à ce drame. Les slogans à visée diététique et les campagnes de prévention sont mis de plus en plus en avant car les maladies cardio-vasculaires représentent la deuxième cause de mortalité en France.

Une loi dite de Santé Publique du 9 Août 2004 donne les différents objectifs à atteindre en matière de maladies cardiovasculaires (90):

- Obtenir une diminution de 13% de la mortalité cardio-vasculaire en particulier des accidents cardio-ischémiques.
- Réduire la fréquence et la sévérité des séquelles fonctionnelles associées aux AVC.

Un programme national de réduction des risques cardiovasculaires sur la période 2002-2005 préconise comme buts à atteindre (100) :

- Promouvoir la prévention cardio-vasculaire en agissant sur les facteurs de risque (tabac, obésité)
- Apprendre à porter secours
- Améliorer l'organisation et la prise en charge des AVC.

Malgré cela, il persiste entre 30 000 et 50 000 ACRs par an en France et les conséquences sont souvent terribles :

- Un tiers des patients qui font un ACR extra-hospitalier n'arrive jamais à l'hôpital
- Un tiers décède à l'hôpital
- Moins de 10 % survivent sans séquelles

Le chiffre le plus dramatique est le pronostic de survie à 1 an après un ACR qui ne s'élève qu'à 5 %. Le problème se situe généralement au temps mis par les secours spécialisés pour prendre en charge la victime et c'est ce temps qui est très important. De plus et comme dit précédemment, il est nécessaire d'insister sur le manque de thérapeutiques neuroprotectrices.

### **3.6. Intérêt du sulfure d'hydrogène dans la neuroprotection post-ACR**

#### **3.6.1. Effet anti-oxydant du sulfure d'hydrogène**

Le syndrome d'I/R a bien été décrit précédemment. La privation d'oxygène ainsi que la reprise de l'activité mitochondriale cause de nombreux dégâts : inflammation, mort neuronale, stress oxydant. C'est surtout la reprise du flux sanguin qui va déclencher la production d'EROs.

La mitochondrie, en cas d'hypoxie, va se mettre à produire des espèces très réactives car la chaîne respiratoire ne pourra plus fonctionner correctement par manque d'oxygène et d'électrons. Ces EROs vont par la suite conduire soit à des modifications de la structure génétique soit à des changements de composition des constituants membranaires ; tout cela entraînant dommage et mort cellulaires.

##### **3.6.1.1. Diminution de la synthèse des EROs**

Le sulfure d'hydrogène permettrait de protéger le cerveau en plus des autres organes vitaux (cœur, foie, rein) de la toxicité des EROs lors d'un syndrome d'I/R. L'inhibition de la COX et par conséquent de la chaîne respiratoire mitochondriale (transport d'électrons) résultent en une diminution de la production d'espèces réactives (101).

H<sub>2</sub>S jouerait un rôle de défense contre le processus oxydatif par diminution des dommages cérébraux induits par les neutrophiles. Whiteman *et al.*, 2005, ont démontré que le sulfure d'hydrogène pourrait interférer sur les dommages du tissu cérébral causés par l'acide hypochlorique synthétisé par la myéloperoxydase. Sur des cellules de neuroblastome cultivées, il inhiberait la cytotoxicité médiée par l'acide hypochlorique, l'oxydation des protéines intracellulaires et la peroxydation lipidique. Cet effet est d'autant plus grand que les concentrations extracellulaires en glutathion dans le cerveau sont très basses (102).

### **3.6.1.2. Effet scavenger des EROs**

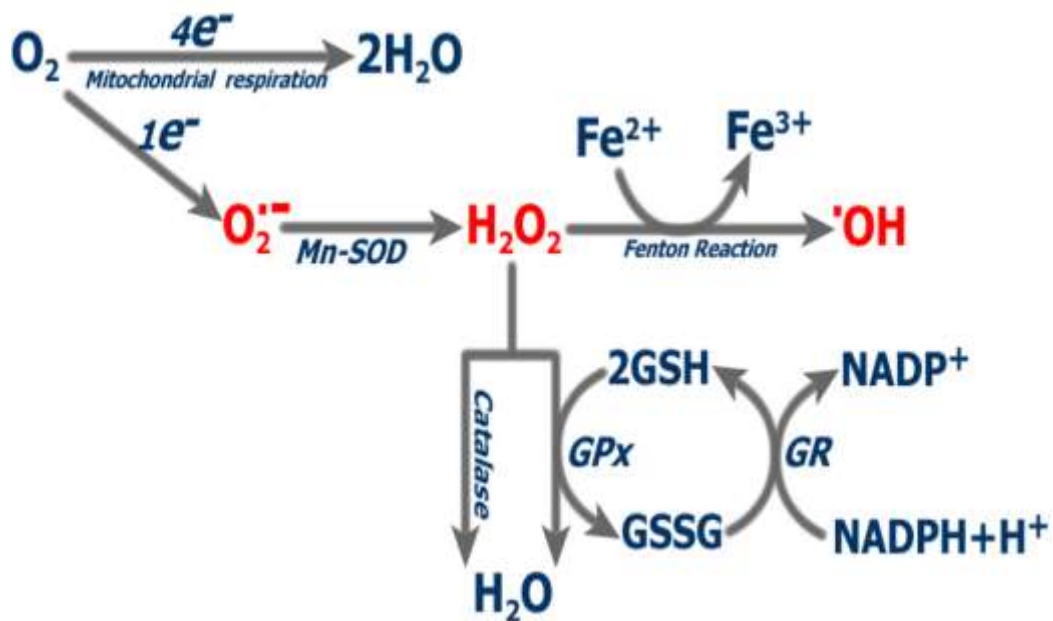
De plus, H<sub>2</sub>S présente une deuxième grande action dans le traitement du stress oxydant. Il est un « scavenger » ou capteur des EROs ; ce qui permet de limiter les lésions oxydatives comme vu dans la partie sur les maladies neurodégénératives. Son effet scavenger a été démontré comme équivalent au glutathion sur des cellules de neuroblastomes humains (65).

### **3.6.1.3. Amélioration des systèmes anti-oxydants**

L'effet intrinsèque anti-oxydant de H<sub>2</sub>S est complété par une action permettant d'améliorer les différents systèmes anti-oxydants constitutionnels de l'organisme. On retrouve parmi les différents systèmes (figure 13) :

- La superoxyde dismutase (SOD) qui réduit l'ion superoxyde en dioxygène et jusqu'au peroxyde d'hydrogène.
- La catalase (CAT) qui permet d'éliminer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en le transformant en eau et dioxygène.
- La glutathion peroxydase (GPx) qui par l'intermédiaire du système oxydo-réducteur du glutathion (GSH : forme réduite et GSSG : forme oxydée) catalyse la même réaction que la catalase.





**Figure 13 : Réactions des 3 principaux systèmes anti-oxydants. En rouge : les principales EROs (103)**

La SOD peut être activée dans des cardiomyocytes prétraités par  $H_2S$ . La CAT et la GPx ne sont pas affectées par  $H_2S$  (101). De plus, il est connu de tous que les systèmes de défense contre le stress oxydant reposent largement sur le système d'oxydo-réduction du glutathion. Ces mécanismes sont limités si le stress est prolongé. D'après Kimura et *al.*, 2010,  $H_2S$  permettrait d'augmenter la production de GSH en améliorant les transporteurs de cystine et cystéine et de restreindre le stress oxydant dans une mitochondrie isolée de rat (104). De plus, une meilleure redistribution du glutathion vers la mitochondrie serait aussi l'effet de ce gaz.

Ces effets diversifiés du  $H_2S$  sur les EROs sont très importants dans les suites d'un ACR car ils protègent des dommages du stress oxydant bien sûr au niveau cérébral mais aussi cardiaque, rénal et hépatique. Cela donne à ce gaz encore plus d'intérêt dans la protection post-ACR.

### 3.6.2. Effet anti-inflammatoire du sulfure d'hydrogène

L'inflammation est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression qui peut être de différents ordres : chimique, mécanique, physique, infectieuse ou auto-immune. Elle peut être soit aiguë soit chronique. L'inflammation est une cascade de réactions conduisant à la défense de l'organisme. C'est un système de défense mais comme tout système, il possède une balance à respecter. L'inflammation est bénéfique mais elle doit rester contrôlée pour qu'elle ne devienne pas néfaste. Elle va être médiée par de nombreuses voies telles que la voie de la cyclo-oxygénase, la voie Nuclear Factor-kB (NF-kB) et la voie p38-Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK).

#### 3.6.2.1. Inhibition de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium

Un des événements primaires de la réaction inflammatoire est l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales qui une fois agrégés vont pouvoir pénétrer dans le système vasculaire et déverser leur contenu. Dans la situation d'un ACR, le manque d'oxygène va constituer une agression et peut donc provoquer de nombreux dommages.

Zanardo *et al.*, 2006, ont essayé de démontrer l'action de H<sub>2</sub>S sur l'adhésion des leucocytes à l'endothélium. Ils ont prétraité des rats avec du sulfure de sodium (Na<sub>2</sub>S) à des doses de 1 à 100 µmol/kg ou NaHS à 100 µmol/kg 30 min avant l'induction d'une adhérence leucocytaire soit par l'aspirine soit par le Formyl-Méthionyl-Leucyl-Phenylalanine. Les résultats ont montré que l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales diminuait de manière dose-dépendante chez les rats prétraités. Ils ajoutent même que cet effet anti-inflammatoire serait la conséquence de l'activation de canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> car la même expérience avec le glibenclamide, un inhibiteur de ces canaux, ne provoquait pas cette diminution (figure 14) (105).

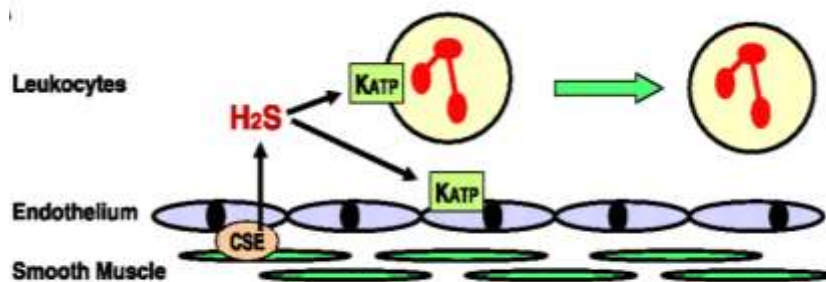


Figure 14 : Mécanisme d'action de H<sub>2</sub>S inhibant l'adhésion des leucocytes à l'endothélium d'après (105)

### 3.6.2.2. Inhibition de la synthèse des facteurs pro-inflammatoires

L'inflammation est caractérisée par l'activation de différentes voies conduisant à l'entretien et à l'accentuation des lésions *via* la synthèse de différentes protéines comme le TNF  $\alpha$ , les Il-6, Il-8 et de radicaux azotés.

#### ➤ La voie p38-MAPK

La voie de p38-MAPK est voie à récepteur tyrosine-kinase. Son activation entraîne la phosphorylation de différentes molécules jouant un rôle crucial dans le contrôle de la réponse cellulaire lors d'un stress. La protection contre l'inflammation réside sur un processus d'inhibition de la peroxydation lipidique. Cette oxydation mène par la suite à la libération de NO, de radicaux azotés, de TNF $\alpha$ , à la différenciation des cellules voire même à l'apoptose. La voie conduisant ces phénomènes est celle de la p38-MAPK.

Hu *et al.*, 2007, ont démontré que sur des cellules murines de la microglie, H<sub>2</sub>S diminuerait la libération de NO induite par les lipopolysaccharides *via* l'atténuation de cette voie p38-MAPK et que par conséquent, les effets anti-inflammatoires du sulfure d'hydrogène seraient liés à cette atténuation (106).

#### ➤ La voie NF-kB

C'est une voie qui est constituée d'une famille de protéines agissant comme des facteurs de transcriptions. Ceux-ci peuvent être activés par le stress oxydatif, une infection, des cytokines inflammatoires, rayonnements ionisants et autres agents agressifs. Ces facteurs de transcription vont activer la synthèse de différentes protéines et facteurs jouant un rôle très important dans de nombreux domaines tels que l'inflammation, l'immunité, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. Dans le cas de l'inflammation, l'induction de la voie NF-kB entraîne la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires (107).

Whiteman *et al.*, 2010, ont montré que le GYY4137, donneur synthétique de H<sub>2</sub>S participerait aux actions anti-inflammatoires après une induction d'une inflammation par les lipopolysaccharides sur des macrophages murins. Il interviendrait en inhibant l'activation de la voie NF-kB de manière dose – dépendante. Ceci entraîne le blocage de la biosynthèse de manière dose-dépendante de prostaglandine E2 (PGE2), NO, TNF $\alpha$ , Il-1 $\beta$ , Il-6 qui sont tous des facteurs pro-inflammatoires. Il améliore par contre la synthèse d'Il-10 anti-inflammatoire (108).

### **3.6.3. Action anti-apoptose du sulfure d'hydrogène**

Le fonctionnement de l'organisme est bien régulé. Il existe un turn-over cellulaire nécessaire à l'homéostasie générale. Le mécanisme d'apoptose en est un très bon exemple. Une cellule qui reçoit des signaux anormaux de son environnement va entrer en apoptose et cette mort programmée est indispensable.

Ce mécanisme entre en jeu au moment d'un ACR ; toutes les cellules de l'organisme et notamment les plus sensibles qui sont les cellules cardiaques et nerveuses vont, par manque d'oxygène, entrer en apoptose et déclencher un processus de mort. Cette perte cellulaire est à l'origine de toutes les lésions post-ACR et en particulier les lésions neuronales car un neurone endommagé est irréparable et irremplaçable.

Le phénomène d'apoptose permet d'avoir une balance équilibrée mais est lui-même basé sur un équilibre de signaux pro et anti apoptose. La libération du cytochrome c et de l'Apoptosis Inducing Factor de la mitochondrie sont des éléments déclencheurs. L'équilibre entre les protéines de survie Bcl-2 et de mort Bax est essentiel. Le déséquilibre de la balance du côté des protéines Bax entraîne l'apoptose. Toutes ces voies induisent l'activation des caspases qui vont-elles-même activé des DNAses.

De nombreuses protéines entrent aussi en jeu dans la régulation de la survie cellulaire. Le mécanisme de phosphorylation et déphosphorylation de ces peptides permet d'activer les voies de survie ou mort cellulaire. Lors d'un syndrome d'I/R, les c-Jun N-terminal Kinases (JNK) et les protéines p38-MAPK sont phosphorylées (109). D'autres voies participent au phénomène de survie cellulaire comme la voie de la kinase régulée par signal extracellulaire (ERK1/2) associée à la voie de la MAPK ainsi que la voie du phosphatidylinositol triphosphate associée à la sérine/thréonine kinase (PI3-Akt)

Le sulfure d'hydrogène présenterait parmi ses nombreuses propriétés une action anti-apoptotique extrêmement importante dans le cadre d'un ACR. Hu *et al.*, 2008, ont démontré que H<sub>2</sub>S activerait deux voies importantes de la survie cellulaire :

- La voie de la kinase régulée par signal extracellulaire (ERK1/2) associée à la voie de la protéine kinase activatrice de la mitose (MAPK).
- La voie du PI3-Akt

Ces mécanismes seraient médiés par l'activation des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> et la Protéine Kinase C. Ils permettraient d'augmenter la viabilité cellulaire et participeraient donc à l'effet anti-apoptose (110).

Shi *et al.*, 2009, ont démontré que sur des cardiomyocytes de rat néonataux, une administration de 100 μM de NaHS diminuait le nombre de cellules apoptotiques dans un modèle *in vitro* d'hypoxie et réoxygénation. Les mécanismes suggérés seraient l'inhibition de la phosphorylation des JNK, une diminution de la libération du cytochrome c et une amélioration de l'expression des gènes Bcl-2 (111).

Sur des modèles murins d'I/R, il a été démontré que H<sub>2</sub>S permettrait d'inhiber la caspase 9 et d'améliorer l'expression des protéines Bcl-2 probablement par l'ouverture des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> (112).

### 3.6.4. Etude comparative

Une étude menée par Issa *et al* en 2013 a permis de comparer l'action et l'inhibition de H<sub>2</sub>S dans un syndrome d'I/R chez des rats. Il a été mis en opposition une administration de NaHS à 0.2 mg/kg de poids corporel (10 min avant la reperfusion ou 10 min après la fin de la reperfusion) avec une administration de D, L-PAG à 50 mg/kg. Le syndrome d'I/R est mis en œuvre par un choc hémorragique par réduction de la pression artérielle de l'artère fémorale jusqu'à 40 mm Hg pendant 60 minutes puis une réinjection du sang pendant 10 minutes. Il a été étudié toutes les composantes du syndrome d'I/R et les résultats principaux sont exposés dans le tableau 7. Les informations données le sont en comparaison à un choc hémorragique sans traitement associé (témoin) (109). Cette étude comparative *in vivo* montre bien les effets protecteurs de H<sub>2</sub>S lors d'un syndrome d'I/R. La survie de tous les cobayes en est l'exemple le plus significatif. Ces effets sont bénéfiques surtout lors d'une administration avant la reperfusion.

**Tableau 7 : Comparaison de l'effet du NaHS et du PAG sur les différentes composantes du syndrome d'I/R d'après Issa *et al.*, 2013 (109)**

<b>Critères d'exploration</b>	<b>NaHS</b>	<b>PAG</b>
<b>Pression artérielle</b>	Diminution de la chute de la PA	Sans effet
<b>Flux sanguin carotidien</b>	Sans effet	Sans effet
<b>Fréquence cardiaque</b>	Sans effet	Sans effet
<b>Survie des cobayes</b>	Tous	Aucun
<b>Marqueurs de l'inflammation (nitrites, nitrates, TNF<math>\alpha</math>, Il-6, NO...)</b>	Diminution	Augmentation
<b>Phosphorylation des protéines de l'apoptose (p38-Akt, JNK 1/2)</b>	Diminution	Augmentation
<b>Phosphorylation de la Protéine Erf</b>	Sans effet	Sans effet

### **3.6.5. Molécule miracle ?**

L'hypothermie contrôlée présente beaucoup d'avantages car elle permet de traiter différents symptômes du syndrome d'I/R mais elle est difficile de mise en œuvre car elle nécessite des techniques et des méthodes spécialisées.

Tout au long de cette thèse, nous avons détaillé les propriétés du sulfure d'hydrogène sur les différents systèmes de l'organisme et plus particulièrement le système cardio-vasculaire et le système nerveux. Qu'en est-il ressorti ? On peut synthétiser par une action vasodilatatrice, un effet anti-agrégant plaquettaire et une activité fibrinolytique, des effets anti-inflammatoires, des actions anti-oxydants et des propriétés anti-apoptotiques qui sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Résumé des actions neuroprotectrices du sulfure d'hydrogène.**

<b>Action</b>	<b>Mécanismes principaux</b>	<b>Références</b>
<b>Vasodilatatrice</b>	Ouverture des canaux $K^+_{ATP}$	(37)
	Inhibition des canaux calciques ligand-dépendants	(38)
	Interactions avec NO	(21) (26) (39)
<b>Anti-agrégante plaquettaire et fibrinolytique</b>	Inhibition de la cyclo-oxygénase	(42) (43)
	Inhibition de la voie GPIIb/IIIa	(44)
<b>Anti-oxydante</b>	Effet scavenger des EROs	(65)
	Amélioration des mécanismes anti-oxydants (SOD, glutathion)	(101) (104)
	Diminution de la synthèse des EROS par inhibition de la COX	(101)
<b>Anti-inflammatoire</b>	Diminution de la synthèse des facteurs pro-inflammatoires	(106) (108) (109)
	Inhibition de l'Activation de la voie NF-kB	(108) (112)
	Inhibition de l'adhésion leucocytaire	(105)
<b>Anti-apoptose</b>	Inhibition de la libération des substances pro-apoptotiques (cytochrome c)	(111)
	Diminution de la phosphorylation des protéines de l'apoptose (ERF, JNK)	(109)(111) (112)
	Amélioration de la synthèse des facteurs de survie (Bcl-2)	(111)



Si l'on met en opposition toutes les actions physiologiques de H<sub>2</sub>S avec la description du syndrome d'I/R, on se rend vite compte que ce gaz aurait de grandes potentialités pour traiter l'ACR.

Cependant, un problème majeur est à résoudre à savoir le délai de prise en charge puisque un tiers des personnes atteintes d'ACR extrahospitaliers n'arrivent jamais à l'hôpital. Dans le cadre d'un ACR, les 5 premières minutes sont cruciales. Le temps est l'ennemi numéro 1 des réanimateurs et urgentistes. Plus l'intervention tarde, plus les chances de récupération de l'ACR sont minimes et plus les séquelles sont importantes.

### 3.6.6. « *Suspended animation* »

La « *Suspended animation* » est une réponse de l'organisme à l'anoxie. Elle est caractérisée par un état hypométabolique qui ralentit les processus vitaux grâce à des moyens externes (113). L'oxygène deviendra l'espèce limitante de la respiration cellulaire. Ce déficit est l'élément perturbateur du mécanisme de la mitochondrie. Cette dernière, grâce à l'O<sub>2</sub>, permet la phosphorylation oxydative résultant en la synthèse d'ATP. L'ATP est la principale source d'énergie de l'organisme pour toutes les réactions chimiques et notamment la contraction musculaire.

Dans cette situation de stress, l'organisme s'adapte en diminuant son métabolisme pour équilibrer les balances besoins/demandes de l'oxygène, de l'ATP. Un peu à l'image de l'hibernation de certains mammifères, l'organisme va enclencher un processus de ralentissement de son métabolisme. Cette idée répondrait à notre problématique citée ci-dessus à savoir permettre d'avoir un délai de temps supérieur à une prise en charge spécialisée des dommages causés l'I/R post-ACR.

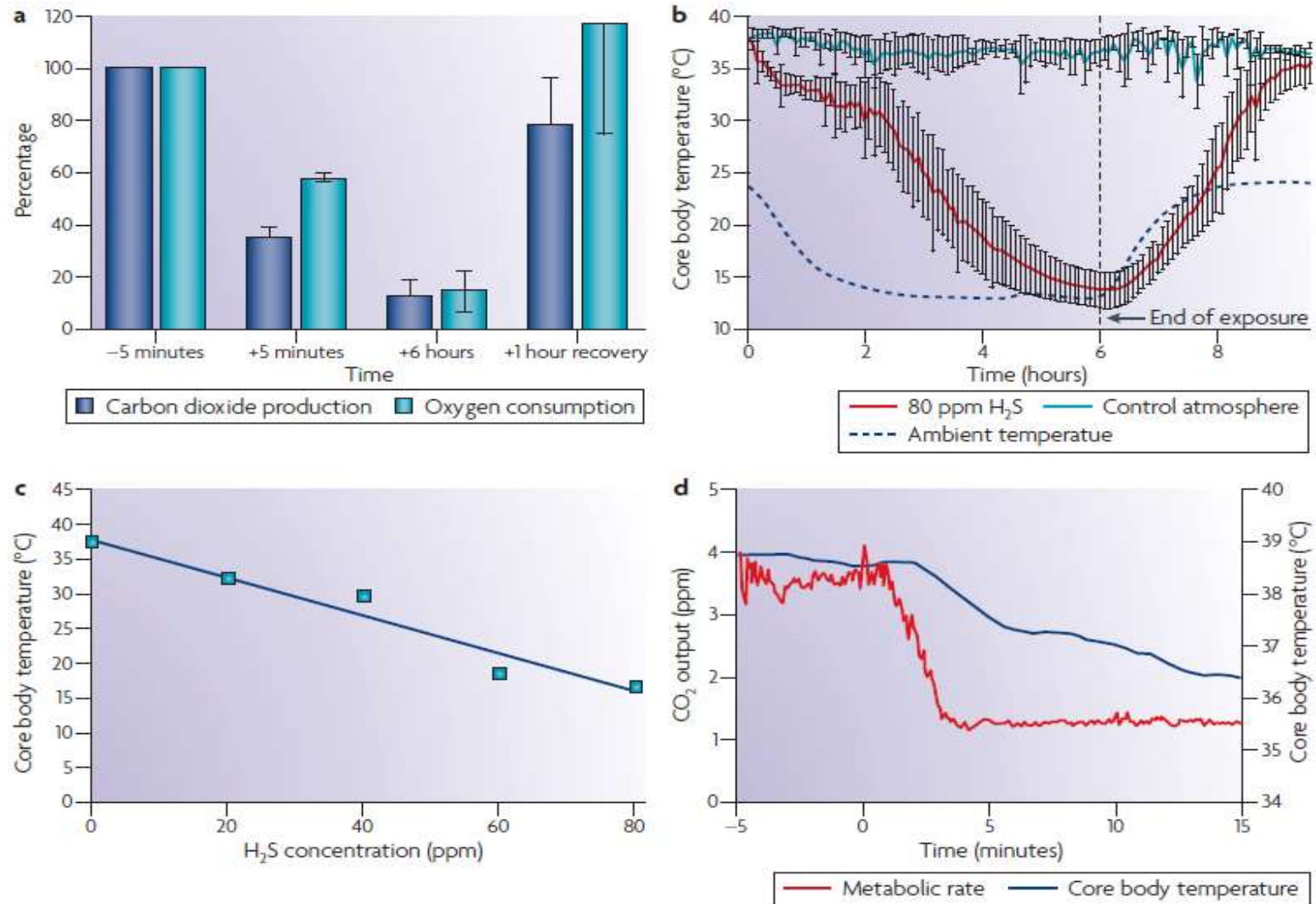
Blackstone *et al.*, 2005, ont rapporté qu'une inhalation de sulfure d'hydrogène (80 ppm : dose non toxique) chez une souris consciente pouvait réduire réversiblement (figure 15) :

- le métabolisme de 10 % par rapport à son activité habituelle,
- la température corporelle jusqu'à atteindre environ la température ambiante de 15°C,
- la production de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) de 60 %,
- la consommation d'oxygène de 60 à 90 %,
- Le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire (114).

Ces données recueillies sont la définition même du concept de « *suspended animation* ».

En 2007, ces mêmes chercheurs annoncent que cette « *suspended animation* » protégerait les souris d'une hypoxie léthale (5 à 3 % O<sub>2</sub>) jusqu'à 6 h alors que les témoins meurent en moins de 15 min. Les survivants ne présentaient aucune séquelle apparente (115).

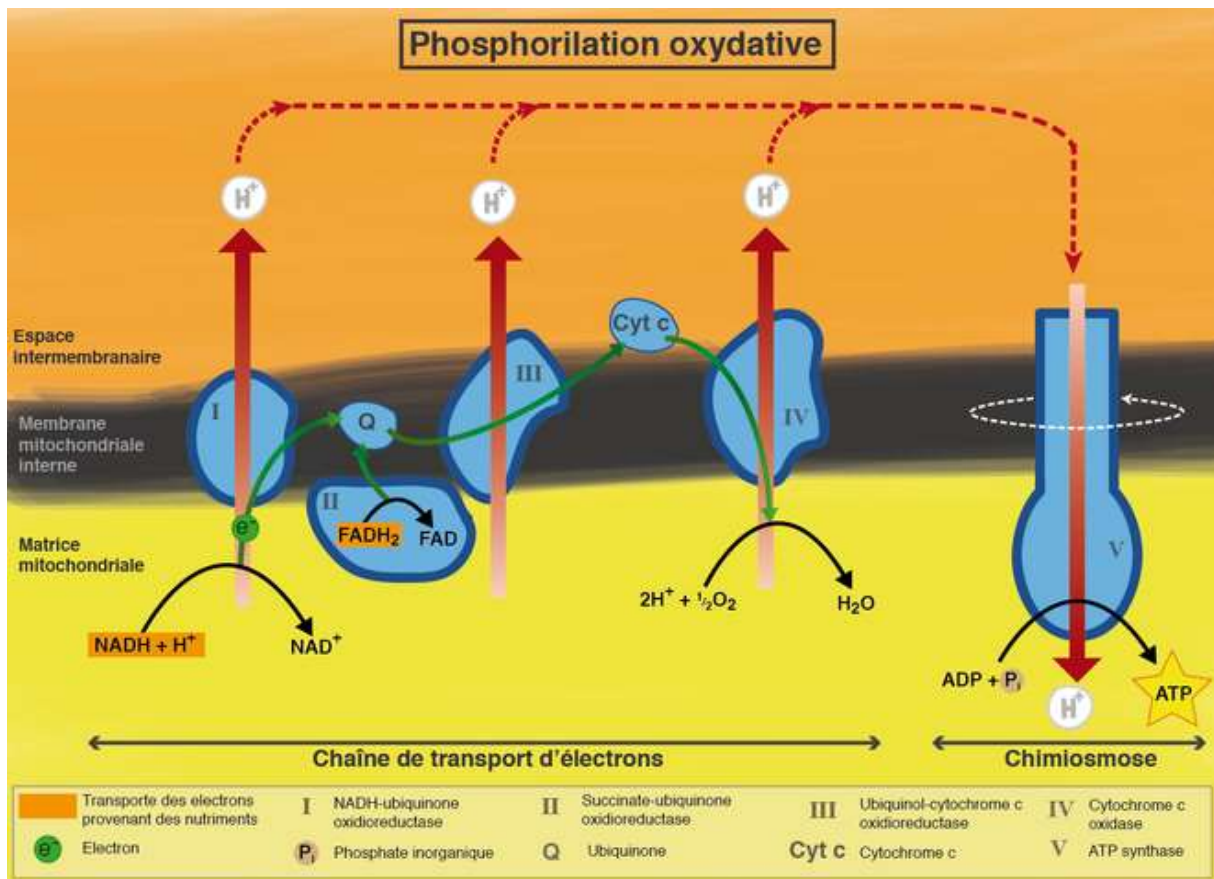
Un des points très important de cette « *suspended animation* » induite par  $H_2S$  est la réversibilité de cet état d'hypométabolisme. S'il était impossible de revenir à un état basal d'activité, le sulfure d'hydrogène n'aurait aucun intérêt.



**Figure 15 : Effet de 80 ppm de H<sub>2</sub>S sur une souris. A : effet de H<sub>2</sub>S sur la consommation d'O<sub>2</sub> et la production de CO<sub>2</sub>. B : effet de H<sub>2</sub>S sur la température corporelle. C : Relation linéaire entre la dose d'exposition de H<sub>2</sub>S et la réduction de la température corporelle après 6h d'exposition. D : effet de l'exposition de H<sub>2</sub>S sur la production de CO<sub>2</sub> et la température corporelle (t<sub>0</sub> : début d'exposition) d'après Blackstone *et al.*, 2005 (114)**

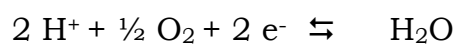
### 3.6.7. Mécanismes de la « *suspended animation* »

L'élément clé de ce phénomène est la mitochondrie et sa chaîne respiratoire. Elle permet la respiration cellulaire et la synthèse de l'ATP en utilisant le transport d'électrons, de protons et la consommation d'oxygène. Son fonctionnement est résumé dans la figure 16.



**Figure 16 : La phosphorylation oxydative (116)**

Le sulfure d'hydrogène joue un rôle sur cette chaîne respiratoire en inhibant réversiblement soit de façon non compétitive soit de manière compétitive (25) la COX qui permet l'intégration de l'oxygène dans ce processus en catalysant la réaction :



Le sulfure d'hydrogène est capable de se lier au fer central de l'hème présent dans la COX. En cas d'hypoxie, cette action inhibitrice est très intéressante car elle réduira la consommation d'oxygène en ralentissant le transport d'électrons. C'est cette même inhibition qui cause son effet toxique mais ce sont les concentrations qui permettent la différenciation entre l'effet bénéfique et l'action toxique.

Dorman *et al.*, 2002, ont voulu mettre en évidence la corrélation qu'il existe entre l'inhibition de la COX suite à une exposition aiguë à H<sub>2</sub>S avec les concentrations de HS<sup>-</sup> présentes dans différents tissus murins. Une conclusion a pu être faite de ces expériences : au niveau pulmonaire, après 3 heures d'exposition, plus la dose de sulfure d'hydrogène est élevée, plus l'activité de la COX est diminuée. Les résultats sont significatifs à partir de 80 ppm pour le poumon mais aussi la muqueuse olfactive. Cependant, pour la partie postérieure du cerveau, les chiffres ne sont pas éloquentes.

Le sulfure d'hydrogène permettrait donc de protéger la mitochondrie et de maintenir son intégrité et ses fonctions nécessaires à la respiration cellulaire (32).

### **3.6.8. NO, CO et « *suspended animation* »**

Les 2 autres gazotransmetteurs induisent aussi ce phénomène mais les études réalisées ne l'ont été que sur des embryons de *Caenorhabditis elegans* pour CO et de *Drosophila* pour NO. Leur capacité à inhiber la COX induit les mêmes effets que H<sub>2</sub>S et par conséquent cela entrainerait une « *suspended animation* » (11).

## Discussion

Les effets du sulfure d'hydrogène ont été présentés tout au long de cette thèse. Cependant, toutes les études ne convergent pas vers les mêmes conclusions. Malgré la reconnaissance unanime de l'effet vasodilatateur de H<sub>2</sub>S, il a été montré que ce gazotransmetteur aurait une action inverse. Un effet vasoconstricteur a été décrit à des concentrations élevées en oxygène (24). Il en est de même quant à des éventuelles propriétés pro-inflammatoires (117) et pro-apoptotiques (118). Ces contradictions ont été démontrées mais l'idée générale reste largement en faveur des effets bénéfiques du sulfure d'hydrogène. La différence se fait sûrement par un contexte particulier, par des concentrations en gaz différentes, par l'utilisation d'un donneur plus qu'un autre, par l'espèce ou l'organe recevant l'administration ou bien même l'origine endogène ou exogène de H<sub>2</sub>S. Enfin, les effets du sulfure d'hydrogène et les voies pharmacologiques sont nombreux mais pas totalement élucidés.

Les propriétés de H<sub>2</sub>S étant démontrées, le problème de la forme galénique est aussi très important. L'utilisation éventuelle du sulfure d'hydrogène devrait-elle se faire *via* la forme gazeuse ? Il faudrait alors prendre en compte les problèmes de stockage, d'administration par exemple lors d'un ACR extra-hospitalier, d'odeur dans les services mais avec l'avantage d'une rapidité d'action. Ou bien faudrait-il utiliser des donneurs de H<sub>2</sub>S déjà connus et déjà synthétisés mais avec un délai d'action un peu plus long ? Comment faire lors d'un ACR extra-hospitalier qui demanderait du temps aux secours pour intervenir ? Une forme injectable dans la trousse de secours des médecins urgentistes permettrait l'induction la plus rapide possible d'une « *suspended animation* ».

Le problème de la forme galénique induit le problème de la biodisponibilité. Il se pose alors la question de la balance entre les différents neuromodulateurs. Une administration prolongée ou une concentration importante de sulfure d'hydrogène dérèglerait cet équilibre et pourrait provoquer des dommages en cascade. Pour rappel, une administration de NaHS provoque un pic de H<sub>2</sub>S en quelques secondes (30). Les relations étroites entre NO, CO et H<sub>2</sub>S et l'absence de corrélation de cette balance avec des manifestations cliniques laissent planer un doute quant à l'utilisation du sulfure d'hydrogène en thérapeutique.

Les trois gazotransmetteurs ont la propriété commune d'inhiber la COX : ce mécanisme conduisant à la « *suspended animation* ». Pour H<sub>2</sub>S, il a été clairement démontré que ce phénomène de « *suspended animation* » relevait d'une action dose-dépendante. Les animaux testés sont dans la majorité des cas des rongeurs (souris, rats). Les scientifiques ont voulu expérimenter ce gaz ou un de ces donneurs sur des espèces plus grandes telles que des moutons ou des porcs mais aucun n'est arrivé à une conclusion identique à celle de Blackstone *et al.* de 2005 rapportant même des effets inverses (119) (120) . Les chercheurs participant à une étude sur des moutons ont même utilisé une ventilation extracorporelle pour éviter la toxicité pulmonaire du sulfure d'hydrogène (119) mais les résultats ne sont pas concluants. Une étude humaine a évalué l'effet de l'inhalation de 10 ppm de H<sub>2</sub>S sur des humains lors d'un exercice et des données cardiovasculaires, métaboliques et biochimiques ont été mesurées. La consommation d'O<sub>2</sub> a diminué significativement alors que tous les autres paramètres n'ont pas évolué (pression artérielle, activité de la COX). Cette diminution de la consommation d'O<sub>2</sub> serait due uniquement à la diminution de la capacité aérobie (121).

La « *suspended animation* » induite par H<sub>2</sub>S entraîne une hypothermie. Ce refroidissement remarqué simultanément à une administration de H<sub>2</sub>S proviendrait plus de l'atténuation de l'inflammation systémique que d'un état d'hypométabolisme. La question à se poser étant est-ce l'hypothermie qui provoque l'hypométabolisme ou est-ce la « *suspended animation* » qui cause la baisse de température ? Le sulfure d'hydrogène entraîne-t-il une hypothermie ou un ralentissement métabolique ? Des chercheurs ont essayé de comprendre les effets cardiaques et métaboliques de l'utilisation de l'hypothermie et du sulfure d'hydrogène sur des souris anesthésiés et ventilés. Il en ressort que l'utilisation de H<sub>2</sub>S n'a pas d'effets cardiaques et hémodynamiques supérieurs à l'hypothermie seule mais il permettrait d'améliorer les fonctions mitochondriales durant l'hypothermie (122).

Enfin pour terminer, les mécanismes n'étant pas élucidés chez les animaux, aucun essai clinique sur l'Homme n'a vu le jour démontrant l'effet de « *suspended animation* » induit par H<sub>2</sub>S. S'il n'y a pas d'essais cliniques convaincants, son utilisation comme neuroprotecteur restera une utopie. Ce concept continue à faire espérer les chercheurs civils et militaires. La Food and Drug Administration (FDA), équivalent de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) aux Etats-Unis, a donné son accord en Mai 2014 à l'utilisation de la « *suspended animation* » pour des essais cliniques humains. Dans ces cas précis, l'administration d'un soluté froid pendant quelques heures serait la technique utilisée. Ces essais ne seront autorisés que dans le contexte d'une intervention chirurgicale. Les premiers essais sont réalisés



au centre médical de Baltimore aux Etats-Unis. Le financement est assuré par l'armée Américaine ; preuve que les chercheurs militaires sont très intéressés par ce phénomène de « *suspended animation* ».

Le sulfure d'hydrogène, de part ses nombreuses propriétés mais aussi sa toxicité, reste un sujet d'actualité. Malgré les contradictions, les chercheurs multiplient les études, l'armée Américaine les finance et les industries pharmaceutiques se tiennent prêtes à développer une molécule qui aurait un grand avenir dans la neuroprotection post-ACR. L'intérêt pour H<sub>2</sub>S ne fait que croître ; preuve que la communauté scientifique veut croire en cette molécule miracle.

## Conclusion

Tout au long de cet exposé, les différentes propriétés du sulfure d'hydrogène ont été présentées. Les nombreuses potentialités sont porteuses d'espoir dans plein de domaines tous aussi importants. Soigner l'hypertension artérielle, diminuer les effets indésirables des AINS, améliorer la prise en charge des patients diabétiques seraient possible avec une molécule aussi simple que H<sub>2</sub>S. L'attente et l'espérance de tous les réanimateurs reposent également sur ses effets protecteurs des dommages liés à un ACR. L'aspect concernant la neuroprotection est le plus important de part les séquelles irréversibles induites par un syndrome d'I/R. Une simple inhalation de sulfure d'hydrogène ou l'administration d'un de ses donneurs induirait un état d'hypométabolisme ou « *suspended animation* » permettant de réduire les lésions neurologiques mais aussi d'augmenter le délai de prise en charge d'une victime et ainsi améliorer la survie de millions de personnes dans le monde.

Deux grandes actions du sulfure d'hydrogène sont à mettre en avant car importantes et récurrentes. L'ouverture des canaux K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> induite par H<sub>2</sub>S est le mécanisme le plus souvent retrouvé que ce soit au niveau vasculaire, digestif, endocrinien. L'inhibition de la COX est elle responsable de la « *suspended animation* ».

Cependant, à ce jour, aucune étude clinique humaine n'a prouvé cet effet et c'est là que repose l'inquiétude de la communauté scientifique. De nombreuses questions restent également en suspend telles que le problème de la dose à administrer car l'effet toxique est liée à la quantité reçue mais aussi de son utilisation concrète : forme galénique, donneurs de H<sub>2</sub>S.

Malgré toutes ces interrogations, l'intérêt des scientifiques continue à prendre de l'ampleur. Les études sont de plus en plus nombreuses. Tous les domaines sont explorés. Les familles de victimes d'ACR espèrent. L'espoir fait vivre et la vie ne tient peut être qu'à 3 petits atomes.

## Table des figures

<b>Figure 1</b> : Synthèse et catabolisme de H <sub>2</sub> S d'après Ang <i>et al.</i> (11). .....	14
<b>Figure 2</b> : Comparaison de la libération de H <sub>2</sub> S après administration de 100 µM de NaHS (A) et 1 mM de GYY4137(B) chez des rats en fonction du temps d'après Li <i>et al.</i> , 2008 (29). .....	20
<b>Figure 3</b> : Etiquette réglementaire de H <sub>2</sub> S .....	22
<b>Figure 4</b> : Mécanisme d'ouverture du canal K <sup>+</sup> <sub>ATP</sub> par H <sub>2</sub> S (34). .....	27
<b>Figure 5</b> : Résumé des mécanismes de la vasodilatation induite par H <sub>2</sub> S... ..	30
<b>Figure 6</b> : Structure moléculaire de l'ACS14 (51). .....	35
<b>Figure 7</b> : Comparaison du DFG (GFR) après administration de cystéine (points blancs) et de cystéine + inhibiteur de la CSE (points noirs) (58) .....	40
<b>Figure 8</b> : Comparaison de l'effet "scavenger" de ONOO <sup>-</sup> par H <sub>2</sub> S et GSH en mesurant le pourcentage de 3-nitrotyrosine formé à partir de ONOO <sup>-</sup> (64).. ..	45
<b>Figure 9</b> : Différentes molécules hybrides de L-DOPA libératrices de H <sub>2</sub> S (51). .....	46
<b>Figure 10</b> : ACS67, hybride entre le DTT et le latanoprost d'après (51). .....	49
<b>Figure 11</b> : Résumé des principales cibles du sulfure d'hydrogène. ....	51
<b>Figure 12</b> : Mécanismes physiopathologiques du syndrome d'ischémie-reperfusion d'après (74) .....	57
<b>Figure 13</b> : Réactions des 3 principaux systèmes anti-oxydants. En rouge : les principales EROs. (102) .....	67

**Figure 14** : Mécanisme d'action de H<sub>2</sub>S inhibant l'adhésion des leucocytes à l'endothélium d'après (104)..... 68

**Figure 15** : Effet de 80 ppm de H<sub>2</sub>S sur une souris. A : effet de H<sub>2</sub>S sur la consommation d'O<sub>2</sub> et la production de CO<sub>2</sub>. B : effet de H<sub>2</sub>S sur la température corporelle. C : Relation linéaire entre la dose d'exposition de H<sub>2</sub>S et la réduction de la température corporelle après 6h d'exposition. D : effet de l'exposition de H<sub>2</sub>S sur la production de CO<sub>2</sub> et la température corporelle (t<sub>0</sub> : début d'exposition) d'après Blackstone *et al.*, 2005 (113) ..... 78

**Figure 16** : La phosphorylation oxydative (115) ..... 79

## Table des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Les différents états d'oxydation du soufre d'après Lloyd D., 2006 (3). .....	9
<b>Tableau 2</b> : Quelques données physico-chimiques de H <sub>2</sub> S (1). .....	9
<b>Tableau 3</b> : Concentrations de sulfure d'hydrogène selon le tissu et l'espèce (13) .....	12
<b>Tableau 4</b> : Les différents donneurs de sulfure d'hydrogène .....	19
<b>Tableau 5</b> : Corrélation entre taux de sulfure d'hydrogène inhalé et symptômes (33). .....	25
<b>Tableau 6</b> : Les différentes classes de molécules testées dans la neuroprotection.....	58
<b>Tableau 7</b> : Comparaison de l'effet du NaHS et du PAG sur les différentes composantes du syndrome d'I/R d'après Issa <i>et al.</i> , 2013 (108). .....	72
<b>Tableau 8</b> : Résumé des actions neuroprotectrices du sulfure d'hydrogène. ....	74

## Annexe 1

Service de Réanimation de l'Hôpital d'Enfants de Nancy, SMUR Pédiatrique

Procédure thérapeutique

134

# Hypothermie Contrôlée Thérapeutique

### 1 Contexte :

- Anoxo-ischémie → libération de substances pro-apoptotiques, radicaux libres et substances excitotoxiques (glutamate + Ca) responsable de l'activation des récepteurs NMDA. Ces phénomènes sont aggravés par la fièvre.
- Hypothermie améliore le pronostic neurologique et vital après ACR extrahospitalier. (Eisenburger, Sterz et al. 2001)

### 2 Indications :

- Formelles :
  - ACR extrahospitalier réanimé avec succès
  - ACR intrahospitalier réanimé avec succès
- Pas d'autre indication soutenue par un niveau de preuve suffisant

### 3 Mise en œuvre :

- En extrahospitalier :
  - Expansion volémique par **sérum salé froid à 4°C : 20 ml/kg** dès la prise en charge
  - Ne pas réchauffer activement le malade
  - Poches de glace autour du malade si disponibles
- En réanimation :
  - Mise en place d'un tunnel de refroidissement externe par soufflerie froide et bac à glace sous les draps
  - Ventilation mécanique : réchauffeur éteint + nez-filtre
  - Si nécessité d'une hémofiltration continue, ne pas réchauffer le circuit
  - Si nécessité d'une assistance circulatoire, régler la température du réchauffeur à la température souhaitée.
  - Traitement adjuvant : Sédation +++ et curarisation

### 4 Durée et profondeur de l'hypothermie :

- T° optimale : **32-34 °C**
- Pendant **12-24 H**

### 5 Surveillance :

- Température centrale en continu
- NFS/j, **Hémostase/12 H**

### 6 Réchauffement :

- Arrêt de la technique d'hypothermie
- Laisser le patient se réchauffer spontanément
- Réchauffement optimum : **0.5-1°C/H**
- Pendant le réchauffement surveillance ++++ de la TA

M MARIA

12/08/09

Diringer, M. N., N. L. Reaven, et al. (2004). "Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients." *Crit Care Med* 32(7): 1489-95.  
Eisenburger, P., F. Sterz, et al. (2001). "Therapeutic hypothermia after cardiac arrest." *Curr Opin Crit Care* 7(3): 184-8.

## Bibliographie

1. OMS. Sulfure d'hydrogène [Internet]. 1982. 52 p p. Disponible sur: [http://www.cedre.fr/pmb/opac\\_css/index.php?lvl=notice\\_display&id=7144](http://www.cedre.fr/pmb/opac_css/index.php?lvl=notice_display&id=7144)
2. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci*. 2 janv 1996;16(3):1066-71.
3. Lloyd D. Hydrogen sulfide: clandestine microbial messenger? *Trends Microbiol*. 1 oct 2006;14(10):456-62.
4. Cuevasanta E, Denicola A, Alvarez B, Möller MN. Solubility and Permeation of Hydrogen Sulfide in Lipid Membranes. *PLoS ONE*. 11 avr 2012;7(4):e34562.
5. Ubuka T, Abe T, Kajikawa R, Morino K. Determination of hydrogen sulfide and acid-labile sulfur in animal tissues by gas chromatography and ion chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci App*. 5 juin 2001;757(1):31-7.
6. Guenther EA, Johnson KS, Coale KH. Direct ultraviolet spectrophotometric determination of total sulfide and iodide in natural waters. *Anal Chem*. 15 juill 2001;73(14):3481-7.
7. Doeller JE, Isbell TS, Benavides G, Koenitzer J, Patel H, Patel RP, et al. Polarographic measurement of hydrogen sulfide production and consumption by mammalian tissues. *Anal Biochem*. 1 juin 2005;341(1):40-51.
8. Sands AE, Grafius MA, Wainwright HW, Wilson MW. The determination of low concentrations of hydrogen sulfide in gas by the methylene blue method. U.S. Dept. of the Interior, Bureau of Mines; 1949. 30 p.
9. Wintner EA, Deckwerth TL, Langston W, Bengtsson A, Leviten D, Hill P, et al. A monobromobimane-based assay to measure the pharmacokinetic profile of reactive sulphide species in blood. *Br J Pharmacol*. juin 2010;160(4):941-57.
10. T T, M O, M N, Y O, K K, S T. High performance liquid chromatographic determination of bound sulfide and sulfite and thiosulfate at their low levels in human serum by pre-column fluorescence derivatization with monobromobimane. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. nov 1992;40(11):3000-4.
11. Kajimura M, Fukuda R, Bateman RM, Yamamoto T, Suematsu M. Interactions of Multiple Gas-Transducing Systems: Hallmarks and Uncertainties of CO, NO, and H<sub>2</sub>S Gas Biology. *Antioxid Redox Signal*. 15 juill 2010;13(2):157-92.

12. Ang et al. Hydrogen sulfide. *The Pancreapedia*. 2011;
13. Kimura H. Hydrogen sulfide: its production, release and functions. *Amino Acids*. 1 juin 2011;41(1):113-21.
14. Fiorucci S, Distrutti E, Cirino G, Wallace JL. The Emerging Roles of Hydrogen Sulfide in the Gastrointestinal Tract and Liver. *Gastroenterology*. 1 juill 2006;131(1):259-71.
15. Olson KR. The therapeutic potential of hydrogen sulfide: separating hype from hope. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. août 2011;301(2):R297-312.
16. Stipanuk MH. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:539-77.
17. Cole DE, Evrovski J, Pirone R. Urinary thiosulfate determined by suppressed ion chromatography with conductimetric detection. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 6 oct 1995;672(1):149-54.
18. Escobar C, Bravo L, Hernández J, Herrera L. Hydrogen sulfide production from elemental sulfur by *Desulfovibrio desulfuricans* in an anaerobic bioreactor. *Biotechnol Bioeng*. 15 oct 2007;98(3):569-77.
19. Cooper GM. *La cellule: Une approche moléculaire*. De Boeck Supérieur; 1999. 710 p.
20. Green EL, Taoka S, Banerjee R, Loehr TM. Resonance Raman characterization of the heme cofactor in cystathionine beta-synthase. Identification of the Fe-S(Cys) vibration in the six-coordinate low-spin heme. *Biochemistry (Mosc)*. 16 janv 2001;40(2):459-63.
21. Laggner H, Hermann M, Esterbauer H, Muellner MK, Exner M, Gmeiner BM, et al. The novel gaseous vasorelaxant hydrogen sulfide inhibits angiotensin-converting enzyme activity of endothelial cells: *J Hypertens*. oct 2007;25(10):2100-4.
22. Whiteman M, Li L, Kostetski I, Chu SH, Siau JL, Bhatia M, et al. Evidence for the formation of a novel nitrosothiol from the gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulphide. *Biochem Biophys Res Commun*. 28 avr 2006;343(1):303-10.
23. Filipovic MR, Miljkovic JL, Nauser T, Royzen M, Klos K, Shubina T, et al. Chemical characterization of the smallest S-nitrosothiol, HSNO; cellular cross-talk of H<sub>2</sub>S and S-nitrosothiols. *J Am Chem Soc*. 25 juill 2012;134(29):12016-27.



24. Koenitzer JR, Isbell TS, Patel HD, Benavides GA, Dickinson DA, Patel RP, et al. Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O<sub>2</sub>-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* avr 2007;292(4):H1953-60.
25. Cooper CE, Brown GC. The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance. *J Bioenerg Biomembr.* oct 2008;40(5):533-9.
26. Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutr J.* 19 nov 2002;1:4.
27. Chen P, Luo Y, Hai L, Qian S, Wu Y. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of the aqueous prodrugs of desmethyl anethole trithione with hepatoprotective activity. *Eur J Med Chem.* juill 2010;45(7):3005-10.
28. Li L, Rossoni G, Sparatore A, Lee LC, Del Soldato P, Moore PK. Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative. *Free Radic Biol Med.* 1 mars 2007;42(5):706-19.
29. Wang Q, Liu H-R, Mu Q, Rose P, Zhu YZ. S-propargyl-cysteine protects both adult rat hearts and neonatal cardiomyocytes from ischemia/hypoxia injury: the contribution of the hydrogen sulfide-mediated pathway. *J Cardiovasc Pharmacol.* août 2009;54(2):139-46.
30. Li L, Whiteman M, Guan YY, Neo KL, Cheng Y, Lee SW, et al. Characterization of a novel, water-soluble hydrogen sulfide-releasing molecule (GYY4137): new insights into the biology of hydrogen sulfide. *Circulation.* 6 mai 2008;117(18):2351-60.
31. Martelli A, Testai L, Breschi MC, Blandizzi C, Viridis A, Taddei S, et al. Hydrogen sulphide: novel opportunity for drug discovery: HYDROGEN SULPHIDE: NOVEL OPPORTUNITY. *Med Res Rev.* nov 2012;32(6):1093-130.
32. Dorman DC, Moulin FJ-M, McManus BE, Mahle KC, James RA, Struve MF. Cytochrome Oxidase Inhibition Induced by Acute Hydrogen Sulfide Inhalation: Correlation with Tissue Sulfide Concentrations in the Rat Brain, Liver, Lung, and Nasal Epithelium. *Toxicol Sci.* 1 janv 2002;65(1):18-25.
33. Khan AA, Schuler MM, Prior MG, Yong S, Coppock RW, Florence LZ, et al. Effects of hydrogen sulfide exposure on lung mitochondrial respiratory chain enzymes in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* mai 1990;103(3):482-90.
34. Claudet I, Marcoux M-O, Karsenty C, Rittié J-L, Honorat R, Lelong-Tissier M -C. Intoxication accidentelle grave à l'hydrogène sulfuré : un cas pédiatrique de survie. *Ann Fr Anesth Réanimation.* mars 2012;31(3):255-8.

35. Wang R. Physiological Implications of Hydrogen Sulfide: A Whiff Exploration That Blossomed. *Physiol Rev.* 1 avr 2012;92(2):791-896.
36. Issa K. Effet protecteur du sulfure d'hydrogène, de la protéine C activée et de la dexamétasone dans la modulation hémodynamique et inflammatoire de l'ischémie/reperfusion [Internet]. Université de Lorraine; 2013 [cité 8 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2013LORR0059>
37. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H<sub>2</sub>S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener. *EMBO J.* 1 nov 2001;20(21):6008-16.
38. Sun Y-G, Cao Y-X, Wang W-W, Ma S-F, Yao T, Zhu Y-C. Hydrogen sulphide is an inhibitor of L-type calcium channels and mechanical contraction in rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 1 sept 2008;79(4):632-41.
39. Ali MY, Ping CY, Mok Y-Y, Ling L, Whiteman M, Bhatia M, et al. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br J Pharmacol.* nov 2006;149(6):625-34.
40. Geng B, Yang J, Qi Y, Zhao J, Pang Y, Du J, et al. H<sub>2</sub>S generated by heart in rat and its effects on cardiac function. *Biochem Biophys Res Commun.* 9 janv 2004;313(2):362-8.
41. Bordia A, Arora SK, Kothari LK, Jain KC, Rathore BS, Rathore AS, et al. The protective action of essential oils of onion and garlic in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis.* août 1975;22(1):103-9.
42. Ali M, Thomson M, Alnaqeeb MA, al-Hassan JM, Khater SH, Gomes SA. Antithrombotic activity of garlic: its inhibition of the synthesis of thromboxane-B<sub>2</sub> during infusion of arachidonic acid and collagen in rabbits. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* oct 1990;41(2):95-9.
43. Bordia A. Effect of garlic on human platelet aggregation in vitro arun bordia. *Atherosclerosis.* août 1978;30(4):355-60.
44. Allison GL, Lowe GM, Rahman K. Aged garlic extract inhibits platelet activation by increasing intracellular cAMP and reducing the interaction of GPIIb/IIIa receptor with fibrinogen. *Life Sci.* 17 déc 2012;91(25-26):1275-80.
45. Zhu YZ, Wang ZJ, Ho P, Loke YY, Zhu YC, Huang SH, et al. Hydrogen sulfide and its possible roles in myocardial ischemia in experimental rats. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. janv 2007;102(1):261-8.

46. Zhang Z, Huang H, Liu P, Tang C, Wang J. Hydrogen sulfide contributes to cardioprotection during ischemia-reperfusion injury by opening K ATP channels. *Can J Physiol Pharmacol.* déc 2007;85(12):1248-53.
47. Pan T-T, Neo KL, Hu L-F, Yong QC, Bian J-S. H<sub>2</sub>S preconditioning-induced PKC activation regulates intracellular calcium handling in rat cardiomyocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* janv 2008;294(1):C169-77.
48. Teague B, Asiedu S, Moore PK. The smooth muscle relaxant effect of hydrogen sulphide in vitro: evidence for a physiological role to control intestinal contractility. *Br J Pharmacol.* sept 2002;137(2):139-45.
49. Dhaese I, Lefebvre RA. Myosin light chain phosphatase activation is involved in the hydrogen sulfide-induced relaxation in mouse gastric fundus. *Eur J Pharmacol.* 15 mars 2009;606(1-3):180-6.
50. Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Rizzo G, Mencarelli A, Orlandi S, et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology.* oct 2005;129(4):1210-24.
51. Wallace JL. Physiological and pathophysiological roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract. *Antioxid Redox Signal.* 1 mai 2010;12(9):1125-33.
52. Sparatore A, Santus G, Giustarini D, Rossi R, Del Soldato P. Therapeutic potential of new hydrogen sulfide-releasing hybrids. *Expert Rev Clin Pharmacol.* janv 2011;4(1):109-21.
53. Fujii K, Sakuragawa T, Kashiba M, Sugiura Y, Kondo M, Maruyama K, et al. Hydrogen sulfide as an endogenous modulator of biliary bicarbonate excretion in the rat liver. *Antioxid Redox Signal.* juin 2005;7(5-6):788-94.
54. Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, Orlandi S, Renga B, Rizzo G, et al. The third gas: H<sub>2</sub>S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis. *Hepatology Baltim Md.* sept 2005;42(3):539-48.
55. Jha S, Calvert JW, Duranski MR, Ramachandran A, Lefer DJ. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* août 2008;295(2):H801-6.
56. Kubo S, Doe I, Kurokawa Y, Kawabata A. Hydrogen sulfide causes relaxation in mouse bronchial smooth muscle. *J Pharmacol Sci.* août 2007;104(4):392-6.

57. Chen Y-H, Wu R, Geng B, Qi Y-F, Wang P-P, Yao W-Z, et al. Endogenous hydrogen sulfide reduces airway inflammation and remodeling in a rat model of asthma. *Cytokine*. févr 2009;45(2):117-23.
58. Chen Y-H, Yao W-Z, Geng B, Ding Y-L, Lu M, Zhao M-W, et al. Endogenous hydrogen sulfide in patients with COPD. *Chest*. nov 2005;128(5):3205-11.
59. Xia M, Chen L, Muh RW, Li P-L, Li N. Production and Actions of Hydrogen Sulfide, a Novel Gaseous Bioactive Substance, in the Kidneys. *J Pharmacol Exp Ther*. juin 2009;329(3):1056-62.
60. Lu M, Liu Y-H, Goh HS, Wang JJX, Yong Q-C, Wang R, et al. Hydrogen Sulfide Inhibits Plasma Renin Activity. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2010;21(6):993-1002.
61. Wu L, Yang W, Jia X, Yang G, Duridanova D, Cao K, et al. Pancreatic islet overproduction of H<sub>2</sub>S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. janv 2009;89(1):59-67.
62. Kaneko Y, Kimura T, Taniguchi S, Souma M, Kojima Y, Kimura Y, et al. Glucose-induced production of hydrogen sulfide may protect the pancreatic beta-cells from apoptotic cell death by high glucose. *FEBS Lett*. 22 janv 2009;583(2):377-82.
63. Kamoun P, Belardinelli M-C, Chabli A, Lallouchi K, Chadefaux-Vekemans B. Endogenous hydrogen sulfide overproduction in Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 30 janv 2003;116A(3):310-1.
64. Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 24 mai 2002;293(5):1485-8.
65. Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, Jia-Ling S, Wong B-S, Cheung NS, et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite « scavenger »? *J Neurochem*. août 2004;90(3):765-8.
66. Zhang H, Gao Y, Zhao F, Dai Z, Meng T, Tu S, et al. Hydrogen sulfide reduces mRNA and protein levels of  $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 in PC12 cells. *Neurochem Int*. févr 2011;58(2):169-75.
67. Kida K, Yamada M, Tokuda K, Marutani E, Kakinohana M, Kaneki M, et al. Inhaled Hydrogen Sulfide Prevents Neurodegeneration and Movement Disorder in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Antioxid Redox Signal*. 15 juill 2011;15(2):343-52.
68. Qu K, Lee SW, Bian JS, Low C-M, Wong PT-H. Hydrogen sulfide: neurochemistry and neurobiology. *Neurochem Int*. janv 2008;52(1-2):155-65.

69. Kimura H. Hydrogen Sulfide Induces Cyclic AMP and Modulates the NMDA Receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 7 janv 2000;267(1):129-33.
70. Predmore BL, Lefer DJ, Gojon G. Hydrogen Sulfide in Biochemistry and Medicine. *Antioxid Redox Signal.* juill 2012;17(1):119-40.
71. D'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Mirone V, Cirino G. Hydrogen sulfide and erectile function: a novel therapeutic target. *Nat Rev Urol.* mai 2011;8(5):286-9.
72. Perrino E, Uliva C, Lanzi C, Soldato PD, Masini E, Sparatore A. New prostaglandin derivative for glaucoma treatment. *Bioorg Med Chem Lett.* 15 mars 2009;19(6):1639-42.
73. Labenne M, Paut O. Arrêt cardiaque chez l'enfant: définition, épidémiologie, prise en charge et pronostic. *Prat En Anesth Réanimation.* févr 2014;18(1):26-44.
74. Frullani Y. Arrêt cardiaque, quelle conduite tenir? *Actual Pharm.* avr 2013;52(525):51-2.
75. Mongardon N, Bouglé A, Geri G, Daviaud F, Morichau-Beauchant T, Tissier R, et al. Syndrome post-arrêt cardiaque: aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. *Ann Fr Anesth Réanimation.* nov 2013;32(11):779-86.
76. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* nov 2004;30(11):2126-8.
77. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. The American Nimodipine Study Group. *Stroke J Cereb Circ.* janv 1992;23(1):3-8.
78. Longstreth WT, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Walsh TR, Copass MK, Cobb LA. Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology.* 27 août 2002;59(4):506-14.
79. Randomized Clinical Study of Thiopental Loading in Comatose... : Survey of Anesthesiology [Internet]. [cité 6 sept 2014]. Disponible sur: [http://journals.lww.com/surveyanesthesiology/Fulltext/1986/12000/Randomized\\_Clinical\\_Study\\_of\\_Thiopental\\_Loading\\_in.50.aspx](http://journals.lww.com/surveyanesthesiology/Fulltext/1986/12000/Randomized_Clinical_Study_of_Thiopental_Loading_in.50.aspx)
80. Cariou A, Claessens Y-E, Pène F, Marx J-S, Spaulding C, Hababou C, et al. Early high-dose erythropoietin therapy and hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: A matched control study. *Resuscitation.* mars 2008;76(3):397-404.

81. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, Lauermann J, Simonis G, Sauter W, et al. Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. *Circulation*. 9 nov 2004;110(19):3011-6.
82. Am B. Do NMDA antagonists protect against cerebral ischemia: are clinical trials warranted? *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. déc 1989;2(1):1-26.
83. Nolan JP, Morley PT, Hoek TLV, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. juin 2003;57(3):231-5.
84. Peiffer Gaelle. Evaluation de l'hypothermie contrôlée chez l'enfant victime d'un arrêt cardiorespiratoire [Internet]. 2011 [cité 12 sept 2014]. Disponible sur: <http://petale.univ-lorraine.fr/notice.html?id=univ-lorraine-ori-15105&printable=true>
85. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation*. janv 2003;56(1):9-13.
86. Pichon N, Amiel JB, François B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care*. 28 juin 2007;11(3):R71.
87. Rival T, Mayeur N, Minville V, Fourcade O. Contrôle de la température : les moyens d'action en pratique. *Ann Fr Anesth Réanimation*. avr 2009;28(4):358-64.
88. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation*. déc 2001;51(3):275-81.
89. Proulx CI, Ducharme MB, Kenny GP. Effect of water temperature on cooling efficiency during hyperthermia in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. avr 2003;94(4):1317-23.
90. Ning X-H, Hyyti O, Ge M, Anderson DL, Portman MA. RAPID PROGRESSIVE CENTRAL COOLING TO 29°C BY EXTRACORPOREAL CIRCUIT PRESERVES CARDIAC FUNCTION AND HEMODYNAMICS IN IMMATURE SWINE. *Resuscitation*. mars 2008;76(3):443-8.
91. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *N Engl J Med*. 21 févr 2002;346(8):557-63.
92. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 21 févr 2002;346(8):549-56.

93. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol.* oct 1954;179(1):85-8.
94. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* juill 2009;37(7 Suppl):S186-202.
95. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallström A, Løberg EM, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport.* 20 oct 1997;8(15):3359-62.
96. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* janv 2002;22(1):21-8.
97. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke J Cereb Circ.* juill 1989;20(7):904-10.
98. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammet P, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med.* janv 2011;39(1):57-64.
99. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality-- Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med.* mai 2004;30(5):757-69.
100. Programme national de réduction des risques cardiovasculaires 2002-2005. | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/317016/>
101. Sun W-H, Liu F, Chen Y, Zhu Y-C. Hydrogen sulfide decreases the levels of ROS by inhibiting mitochondrial complex IV and increasing SOD activities in cardiomyocytes under ischemia/reperfusion. *Biochem Biophys Res Commun.* 4 mai 2012;421(2):164-9.
102. Whiteman M, Cheung NS, Zhu Y-Z, Chu SH, Siau JL, Wong BS, et al. Hydrogen sulphide: a novel inhibitor of hypochlorous acid-mediated oxidative damage in the brain? *Biochem Biophys Res Commun.* 28 janv 2005;326(4):794-8.
103. Valle Adamo et al. Cancers | Free Full-Text | Role of Uncoupling Proteins in Cancer | HTML [Internet]. [cité 27 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.mdpi.com/2072-6694/2/2/567/htm>

104. Kimura Y, Goto Y-I, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxid Redox Signal*. janv 2010;12(1):1-13.
105. Zanardo RCO, Brancaleone V, Distrutti E, Fiorucci S, Cirino G, Wallace JL. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. oct 2006;20(12):2118-20.
106. Hu L-F, Wong PT-H, Moore PK, Bian J-S. Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in microglia. *J Neurochem*. févr 2007;100(4):1121-8.
107. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- $\kappa$ B Family of Transcription Factors and Its Regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. oct 2009 [cité 9 sept 2014];1(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773619/>
108. Whiteman M, Li L, Rose P, Tan C-H, Parkinson DB, Moore PK. The Effect of Hydrogen Sulfide Donors on Lipopolysaccharide-Induced Formation of Inflammatory Mediators in Macrophages. *Antioxid Redox Signal*. 15 mai 2010;12(10):1147-54.
109. Issa K, Kimmoun A, Collin S, Ganster F, Fremont-Orlowski S, Asfar P, et al. Compared effects of inhibition and exogenous administration of hydrogen sulphide in ischaemia-reperfusion injury. *Crit Care*. 10 juill 2013;17(4):R129.
110. Hu Y, Chen X, Pan T-T, Neo KL, Lee SW, Khin ESW, et al. Cardioprotection induced by hydrogen sulfide preconditioning involves activation of ERK and PI3K/Akt pathways. *Pflüg Arch Eur J Physiol*. janv 2008;455(4):607-16.
111. Shi S, Li Q, Li H, Zhang L, Xu M, Cheng J, et al. Anti-apoptotic action of hydrogen sulfide is associated with early JNK inhibition. *Cell Biol Int*. oct 2009;33(10):1095-101.
112. Sivarajah A, Collino M, Yasin M, Benetti E, Gallicchio M, Mazzon E, et al. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R. *Shock Augusta Ga*. mars 2009;31(3):267-74.
113. Asfar P, Calzia E, Radermacher P. Is pharmacological, H<sub>2</sub>S-induced « suspended animation » feasible in the ICU? *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(2):215.
114. Blackstone E, Morrison M, Roth MB. H<sub>2</sub>S induces a suspended animation-like state in mice. *Science*. 22 avr 2005;308(5721):518.









115. Blackstone E, Roth MB. Suspended animation-like state protects mice from lethal hypoxia. *Shock* Augusta Ga. avr 2007;27(4):370-2.
116. Chaîne respiratoire [Internet]. Wikipédia. 2014 [cité 27 sept 2014]. Disponible sur: [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cha%C3%A9ne\\_respiratoire&oldid=104955860](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cha%C3%A9ne_respiratoire&oldid=104955860)
117. Bhatia M, Wong FL, Fu D, Lau HY, Mochhala SM, Moore PK. Role of hydrogen sulfide in acute pancreatitis and associated lung injury. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* avr 2005;19(6):623-5.
118. Baskar R, Li L, Moore PK. Hydrogen sulfide-induces DNA damage and changes in apoptotic gene expression in human lung fibroblast cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* janv 2007;21(1):247-55.
119. Derwall M, Francis RCE, Kida K, Bougaki M, Crimi E, Adrie C, et al. Administration of hydrogen sulfide via extracorporeal membrane lung ventilation in sheep with partial cardiopulmonary bypass perfusion: a proof of concept study on metabolic and vasomotor effects. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(1):R51.
120. Li J, Zhang G, Cai S, Redington AN. Effect of inhaled hydrogen sulfide on metabolic responses in anesthetized, paralyzed, and mechanically ventilated piglets\*. *Pediatr Crit Care Med.* janv 2008;9(1):110-2.
121. Bhambhani Y, Burnham R, Snyder G, MacLean I. Effects of 10-ppm hydrogen sulfide inhalation in exercising men and women. Cardiovascular, metabolic, and biochemical responses. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* févr 1997;39(2):122-9.
122. Baumgart K, Wagner F, Gröger M, Weber S, Barth E, Vogt JA, et al. Cardiac and metabolic effects of hypothermia and inhaled hydrogen sulfide in anesthetized and ventilated mice. *Crit Care Med.* févr 2010;38(2):588-95.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29.10.2014



<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : SAYOURI EL HOUSSINE</p> <p><u>Sujet</u> : LE SULFURE D'HYDROGENE : PROPRIETES PHYSIO-PHARMACOLOGIQUES ET INTERET DANS LA NEUROPROTECTION POST ARRET CARDIORESPIRATOIRE.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. LEROY, Professeur des Universités Directeurs : Mme BOUDIER, Maître de Conférences M. LE TACON, Praticien Hospitalier Juge : M.GIBOT, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 25.09.2014</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeurs de Thèse</p> <p align="center">M. LEROY      Mme BOUDIER</p> <p align="center">      </p> <p align="center"> M. LE TACON HÔPITAL D'URGENTS C.H.U. NANCY-BRABOIS</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 26.09.2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p> <p align="center"></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le - 2 OCT. 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pour le Président en délégué Le Vice-Président  Martial DELIGNON</p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 6678</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**LE SULFURE D'HYDROGENE : PROPRIETES PHYSIO-PHARMACOLOGIQUES ET INTERET DANS LA NEUROPROTECTION POST ARRET CARDIORESPIRATOIRE**

Thèse soutenue le 29 octobre 2014

Par  
SAYOURI El Houssine

**RESUME :**

Le sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S), connu pour sa toxicité, a été décrit comme le troisième gazotransmetteur de l'organisme avec le monoxyde d'azote et le monoxyde de carbone. Ses propriétés physico-chimiques font de lui un messenger intra-cellulaire avec de nombreuses actions physiologiques grâce à sa synthèse endogène et pharmacologiques grâce à l'administration de donneurs de H<sub>2</sub>S. Deux grands effets sont induits par le sulfure d'hydrogène : l'ouverture des canaux potassiques sensibles à l'Adénosine TriPhosphate et l'inhibition de la cytochrome c oxydase. De plus, cette molécule apporte un espoir dans de nombreux domaines thérapeutiques. En effet, traiter une hypertension artérielle, prévenir les dommages liés à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore freiner la neurodégénérescence des patients atteints de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer seraient possibles avec H<sub>2</sub>S. Enfin, le domaine de la neuroprotection post-arrêt cardiorespiratoire (ACR), orphelin de thérapeutiques, trouverait en ce gazotransmetteur une molécule idéale. Son utilisation protégerait des lésions oxydatives, inflammatoires et apoptotiques du syndrome d'ischémie-reperfusion. Il entrainerait même un état de « *suspended animation* » caractérisé par un ralentissement du métabolisme ; ce qui donnerait un délai aux réanimateurs pour traiter la cause de l'ACR. Le sulfure d'hydrogène serait alors la première substance neuroprotectrice utilisée pour traiter ces victimes.

**MOTS CLES :**

SULFURE D'HYDROGENE, NEUROPROTECTION, GAZOTRANSMETTEUR, ARRET CARDIORESPIRATOIRE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme BOUDIER M. LE TACON	CITHEFOR EA 3452	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique X Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales**

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle