ETUDE DES CONCENTRATIONS SANGUINE ET URINAIRE EN CYANURE AU COURS DE PERFUSION DE NITROPRUSSATE DE SODIUM DE LONGUE DUREE

J. DU CAILLAR,* J. Cl. MATHIEU-DAUDE,† J. KIENLEN* ET P. CHARDON*

AU COURS DE PRECEDENTES RECHERCHES^{3,4} les concentrations sanguines en thiocyanate (SCN⁻) et cyanure (CN⁻) résultant de la dégradation du nitroprussiate de sodium, au cours d'une hypotension contrôlée en anesthésie, ont été précisées. Le présent travail se propose d'étudier les concentrations sanguines de CN⁻ et son élimination urinaire au cours d'une administration de nitroprussiate de sodium de longue durée.

MATERIEL D'ETUDE ET METHODE

Le travail porte sur cinq malades (trois femmes et deux hommes) dont l'âge moyen est de 43 ans $\pm$ 10 et le poids moyen de 61 kg $\pm$ 12. Il s'agit de sujets neurologiques (deux traumatismes crâniens et trois encéphalopathies anoxiques) en coma sévère à distance de l'accident initial. Le nitroprussiate de sodium est utilisé comme test d'autorégulation de la vasomotricité cérébrale associé à une exploration métabolique cérébrale. Ces sujets sont en nutrition entérale par sonde.

La posologie du nitroprussiate de sodium est

de 3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, administrés à débit constant pendant 72 heures. La pression artérielle est monitorée par voie sanglante. La valeur de la pression moyenne se stabilise entre 70 et 80 mm Hg. La diurèse est conservée.

Des prélèvements sanguins sont effectués deux heures après le début de la perfusion de NPS puis toutes les 12 heures durant la perfusion et 12 heures et 24 heures après l'arrêt de la perfusion. Sur chaque prélèvement sont dosés CN⁻ globulaire et plasmatique suivant la technique précisée antérieurement.³ De ces valeurs est déduite, compte-tenu de l'hématocrite, la valeur de CN⁻ dans le sang total. Le volume urinaire des 24 heures est également noté et la concentration en CN⁻ est mesurée, permettant le calcul de l'élimination urinaire de CN⁻ durant chaque jour de la perfusion et 24 heures après.

Les résultats donnés comportent la moyenne et l'écart sur la moyenne (ESM). La signification est déduite d'un test de comparaison portant sur les données appariées ($p < 0,05$).

RESULTATS

Seront envisagées successivement les valeurs du CN⁻ plasmatique, globulaire, total et urinaire.

CN⁻ plasmatique : le tableau I donne les valeurs individuelles et l'évolution des valeurs

TABLEAU I

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN CN⁻ AVANT, PENDANT ET APRES PERFUSION DE 72 HEURES A 3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ DE NPS CHEZ CINQ PATIENTS. VALEURS MOYENNES ($\pm$ ESM). T. TEST SUR SERIES APPARIEES

CN ⁻ mg.l ⁻¹	Avant NPS	Pendant NPS							Après NPS	
	0	2 h	12 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	12 h	24 h
Bla.	0,010	0,026	0,020	0,016	0,014	0,020	0,019	0,024	0,013	0,007
Gom.	0,011	0,016	0,019	0,020	0,024	0,026	0,022	0,022	0,006	0,006
Cuc.	0,015	0,019	0,020	0,017	0,028	0,015	0,018	0,030	0,024	0,020
Rod.	0,005	0,020	0,022	0,010	0,007	0,007	0,009	0,010	0,008	0,004
Jab.	0,002	0,004	0,004	0,004	0,003	0,002	0,002	0,003	0,002	0,003
Moy.	0,009	0,017	0,017	0,013	0,015	0,014	0,014	0,018	0,011	0,008
$\pm$ ESM	0,002	0,004	0,003	0,003	0,005	0,004	0,004	0,005	0,004	0,003
Séries appariées		t = 0,6 p > 0,05 (N.S.)				t = 1,7 p > 0,05 (N.S.)				

TABLEAU II

CONCENTRATIONS ÉRYTHROCYTAIRES EN CN^- AVANT, PENDANT ET APRÈS PERFUSION DE 72 HEURES À $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ DE NPS CHEZ CINQ PATIENTS. VALEURS MOYENNES ($\pm$ ESM). T. TEST SUR SÉRIES APPARIÉES

	Avant NPS	Pendant NPS								Après NPS	
CN ⁻ mg.l ⁻¹	0	2 h	12 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	12 h	24 h	
Bla.	0,10	0,22	0,18	0,14	0,22	0,28	0,24	0,30	0,16	0,08	
Gom.	0,06	0,07	0,20	0,36	0,41	0,46	0,38	0,39	0,14	0,14	
Cuc.	0,16	0,23	0,46	0,64	0,70	0,52	0,56	0,65	0,46	0,26	
Rod.	0,06	0,13	0,22	0,23	0,25	0,20	0,23	0,21	0,12	0,09	
Jab.	0,02	0,13	0,23	0,28	0,28	0,33	0,32	0,20	0,11	0,08	
Moy.	0,080	0,156	0,258	0,330	0,372	0,358	0,346	0,350	0,198	0,130	
± ESM	0,024	0,030	0,051	0,085	0,088	0,059	0,060	0,083	0,066	0,034	
Séries appariées	← t = 2,57				p > 0,05 N.S.				→		
	← t = 2,38				p > 0,05 N.S.				→

FIGURE 1 Variations moyennes ($\pm$ ESM) du CN^- dans le sang total. Etude chez cinq sujets recevant pendant trois jours $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ de NPS. Après NPS à la 12ème et à la 24ème heure, la variation notée n'est pas significative par rapport à la valeur avant NPS (test de t sur série appariée).

moyennes. Celles-ci durant les 72 heures de la perfusion et dès la deuxième heure de celle-ci se stabilisent entre 0,012 et 0,022 $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$. On note sur la courbe (Figure 1) deux variations : l'une en baisse de la 12ème à la 24ème heures, l'autre en augmentation de la 60ème à la 72ème heure. Ces variations ne sont pas significatives. A l'arrêt de la perfusion, la concentration décroît. A la 12ème heure, elle présente encore une légère augmentation (non significative) par rapport à la valeur avant perfusion. A la 24ème heure, la valeur initiale est retrouvée.

CN^- érythrocytaire : l'étude du tableau II montre que CN^- s'accumule dans le globule rouge jusqu'à la 36ème heure où sa concentration moyenne reste sensiblement constante jusqu'à l'arrêt de la perfusion. A l'issue de celle-ci, le taux s'abaisse rapidement. Cependant à la 12ème

FIGURE 2 Corrélation : concentration sanguine CN^- - posologie totale NPS au cours de perfusions de courte durée. Etude chez 24 patients. (D'après J. du Cailar et coll., 1978 (3)).

et 24ème heure, on note encore une augmentation (non significative) par rapport à la valeur avant perfusion.

CN^- sanguin total : le tableau III apporte les valeurs individuelles et la figure 1 objective les fluctuations des moyennes qui reflètent celles du CN^- globulaire. En effet à partir de la 36ème heure, la courbe se stabilise autour d'une valeur moyenne de 0,11 $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$. Cependant, à la 12ème heure, la valeur est déjà de 0,09 $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$ donc très proche de la valeur du plateau. A l'arrêt de la perfusion, les valeurs s'abaissent. Mais à la 24ème heure, la valeur avant perfusion n'est pas atteinte.

TABLEAU III

CONCENTRATIONS DANS LE SANG COMPLET EN CN^- AVANT, PENDANT ET APRÈS PERFUSION DE 72 HEURES À $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ DE NPS CHEZ CINQ PATIENTS. VALEURS MOYENNES ($\pm$ ESM). T. TEST SUR SÉRIES APPARIÉES

$\text{CN}^- \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$	Avant NPS	Pendant NPS							Après NPS	
	0	2 h	12 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	12 h	24 h
Bla.	0,037	0,084	0,068	0,052	0,070	0,085	0,074	0,093	0,051	0,026
Gom.	0,031	0,037	0,086	0,142	0,163	0,175	0,146	0,147	0,052	0,053
Cuc.	0,056	0,078	0,139	0,198	0,223	0,161	0,175	0,204	0,146	0,087
Rod.	0,024	0,054	0,082	0,063	0,063	0,051	0,058	0,054	0,033	0,023
Jab.	0,008	0,048	0,079	0,092	0,081	0,087	0,088	0,058	0,034	0,025
Moy.	0,031	0,060	0,091	0,109	0,120	0,112	0,108	0,111	0,063	0,043
$\pm$ ESM	0,009	0,010	0,013	0,030	0,035	0,027	0,025	0,032	0,023	0,013
Séries appariées	$t = 2,16$					$p > 0,05 \text{ NS}$				
	$t = 1,5$					$p > 0,05 \text{ NS}$				

CN^- urinaire (tableau IV) : l'élimination qui se situe autour de $0.03 \text{ mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ le premier et le deuxième jour, augmente à 0.05 mg le troisième jour. Elle se poursuit durant le jour qui suit l'arrêt de la perfusion (0.04 mg).

DISCUSSION

Ce travail confirme l'élévation du CN^- sanguin plasmatique et globulaire au cours de la perfusion de NPS. Mais alors que les précédents travaux et en particulier ceux de Aitken et coll.¹ confirmés par nos propres recherches (Figure 2), montraient pour des perfusions de courte durée une augmentation de la concentration en CN^- proportionnelle à la posologie de NPS, ce travail apporte la notion essentielle qu'à la posologie de $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, correspondant à un apport journalier moyen de 260 mg , il s'établit à partir de la 2ème heure pour le taux de CN^- plasmatique et à partir de la 36ème heure pour le CN^- globulaire et le CN^- sanguin total un plateau de concentration. Cette constatation confirme le travail de Michenfelder et Tinker⁶ qui, chez le chien, ont noté au cours d'une perfusion de $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ de NPS l'apparition d'un plateau dans la concentration en CN^- sanguin total à partir de la 30ème heure. Deux notions peuvent expliquer la stabilisation du CN^- sanguin constatée.

(a) une élimination du métabolite peut intervenir. En effet, il existe ainsi que démontré ici même, une élimination urinaire. Mais celle-ci est au maximum de $0.050 \text{ mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$, valeur négligeable par rapport à la quantité de CN^- apportée avec le NPS qui est de $130 \text{ mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$, valeur également réduite par rapport à la disparition en 12 heures, à l'arrêt de la perfusion, de 0.24 mg de

CN^- contenus par le sang total.* L'élimination urinaire ne peut donc expliquer ni la survenue du plateau de concentration ni l'élimination du CN^- contenu dans le sang.

(b) une destruction ou une transformation de CN^- peut également expliquer l'apparition du plateau. Rappelons pour mémoire la classique transformation de CN^- en SCN^- sous l'action de la thiosulfate sulfure transférase ainsi que des différentes voies accessoires orientant CN^- vers différents composés réactifs ou éliminés par le poumon ou les urines. Dans cette hypothèse, il faut admettre que dans les conditions posologiques de ce travail, à partir de la 30ème heure, l'épuration est égale à l'apport. La part à attribuer, dans cette épuration, aux différents mécanismes possibles reste à préciser. Il est cependant probable que la transformation de CN^- en SCN^- est le fait essentiel. En effet, un récent travail de Michenfelder et Tinker⁶ plaide en ce sens. Ces auteurs ont en effet démontré, chez le chien, qu'un apport concomitant de thiosulfate (générateurs des radicaux SH^- indispensables à l'activité de l'enzyme Rodanèse de Lang) et de NPS abaisse considérablement le taux de CN^- et augmente celui de SCN^- . Notre étude confirmerait donc que cette enzyme est capable de soutenir régulièrement pendant plusieurs jours son efficacité à la posologie utilisée.

Un deuxième point mérite d'être discuté : il concerne la différence existant entre les valeurs en CN^- constatées lors de l'administration du

*Valeur approximative obtenue par calcul à partir de la différence des concentrations sanguines en CN^- notées à la fin de la perfusion et 12 heures après, ramenée à une volémie de cinq litres.

TABLEAU IV

ELIMINATION URINAIRE EN CN^- AU 1^{er}, 2^e, 3^e JOUR PENDANT ET APRÈS PERFUSION DE 72 HEURES À $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ DE NPS, EXPRIMÉE EN MG/l ET MG 24 h . ÉTUDE CHEZ CINQ PATIENTS. VALEURS MOYENNES ($\pm$ ESM)

	1 ^{er} jour			2 ^e me jour			3 ^e me jour			1 ^{er} jour après		
	Volume urinaire 1.24 h^{-1}	CN^- $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$	CN^- $\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$	Volume urinaire 1.24 h^{-1}	CN^- $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$	CN^- $\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$	Volume urinaire 1.24 h^{-1}	CN^- $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$	CN^- $\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$	Volume urinaire 1.24 h^{-1}	CN^- $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$	CN^- $\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$
Bla.	1,28	0	0	1,09	0,001	0,001	0,45	0,001	0,001	2,3	0,005	0,010
Gom.	2,1	0,03	0,060	1,1	0,040	0,040	1,99	0,035	0,070	1,6	0,02	0,030
Cuc.	0,86	0,04	0,035	1,0	0,05	0,050	1,7	0,045	0,065	2,0	0,045	0,090
Rod.	2,35	0,02	0,055	2,9	—	—	2,4	0,03	0,070	4,5	0,008	0,040
Jab.	1,0	0,026	0,026	1,27	0,024	0,030	1,7	0,039	0,065	—	—	—
Moy.	1,52	0,02	0,035	1,47	0,026	0,030	1,65	0,03	0,054	2,6	0,024	0,043
$\pm$ ESM	0,67	0,01	0,011	0,8	0,011	0,012	0,33	0,012	0,015	0,65	0,013	0,020

NPS au cours d'une anesthésie et celles notées dans ce travail. En effet au cours de recherches antérieures,^{3,4} nous avons montré que sous anesthésie générale du type neuroleptanalgie, à la 2ème heure d'une perfusion de NPS, de valeur moyenne de $3,22 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, la valeur de CN^- sanguin total est de $0,2 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ et de $0,3 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ à la 3ème heure. Dans la présente étude – pour une posologie, il est vrai, légèrement inférieure – à la 2ème heure on ne note qu'une concentration de $0,06 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$. Cette constatation plaiderait en faveur de la notion que l'anesthésie retarderait l'élimination de CN^- .

Différents facteurs peuvent expliquer cette notion : (a) La diurèse est souvent fortement diminuée chez le sujet sous NPS anesthésié, alors qu'elle l'est moins chez le sujet non anesthésié chez lequel on ne recherche pas une forte hypotension, que nous avons même évitée dans le cadre de cette étude. Cependant, compte-tenu des considérations précédentes et de la faible élimination urinaire de CN^- , la différence de concentrations constatée ne peut pas être expliquée par ce facteur. (b) On sait d'autre part que l'anesthésie modifie les circulations régionales et en particulier, qu'elle diminue la circulation splanchnique. D'où un retard éventuel sous anesthésie à la libération de l'enzyme Rhodanèse. Cependant, parmi les différents modes d'anesthésie, il semble que ce soit la neuroleptanalgie qui perturbe le moins la circulation splanchnique et c'est ce mode d'anesthésie qui avait été employé dans le travail cité plus haut,^{3,4} atténuant donc l'importance possible du facteur circulation. Dans cette optique, rappelons le travail expérimental portant sur le chien de Bethnia et coll.² qui ont démontré que sous anesthésie à l'halothane, le taux de CN^- était moins élevé que chez le chien éveillé. Ces résultats, de sens opposé à ceux apportés ici, élargissent le débat. En effet, en dépit des modifications apportées au débit splanchnique par l'halothane, on note avec cet apport une réduction de la concentration en CN^- , obligeant Bethnia et coll.² à discuter d'autres hypothèses : fixation sur les protéines sanguines du SNP augmentée retardant sa métabolisation, déviations de diverses activités enzymatiques. D'autres recherches seront nécessaires pour conclure cette discussion dont on retiendra cependant la notion que les taux de CN^- sanguin peuvent varier selon que le sujet est anesthésié ou non.

On retiendra de ce travail qu'une perfusion de $0,177 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ de NPS maintenue pendant trois jours chez l'homme non anesthésié n'en-

traîne pas de concentration toxique de CN^- dans le sang. En effet, le taux d'équilibre noté est de $0,11 \text{ mg}$ alors que les signes de toxicité n'apparaissent que pour des valeurs bien supérieures.^{1,5} Il est cependant possible que des valeurs supérieures de NPS excèderaient les possibilités de détoxification de CN^- entraînant son accumulation, une acidose et l'inefficacité de NPS.^{5,7} Cette valeur se situe chez le chien, considéré comme un modèle valable pour l'homme par Michenfelder et Tinker,⁶ au-dessus de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. La marge de sécurité en clinique apparaît donc large. D'autres travaux sont encore nécessaires chez l'homme pour la définir avec précision en ce qui concerne l'administration de NPS, en longue durée.

RÉSUMÉ

Chez cinq patients, sujets neurologiques en coma sévère, on a administré à débit constant pendant 72 heures du nitroprussiate de sodium (NPS) à la posologie de $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Le taux de cyanure (CN^-) sanguin est mesuré deux heures après le début de la perfusion, puis toutes les 12 heures durant la perfusion et 12 heures et 24 heures après la fin de la perfusion. L'élimination urinaire de CN^- est aussi étudiée. Les résultats montrent que le taux de CN^- sanguin total se stabilise à partir de la 36e heure à une valeur moyenne de $0,11 \text{ mg/l}$. A l'arrêt de la perfusion, les valeurs s'abaissent, mais à la 24e heure, la valeur avant perfusion n'est pas atteinte. L'élimination urinaire de CN^- , au maximum de $0,050 \text{ mg/24 h}$, représente une valeur négligeable qui ne peut expliquer ni l'élimination du CN^- contenu dans le sang, ni la survenue du plateau de concentration. La comparaison des valeurs des concentrations notées au cours des premières heures de perfusion avec celles constatées dans un travail antérieur chez des sujets anesthésiés sous neuroleptanalgie, montre des valeurs plus basses chez les sujets non anesthésiés. Cette notion est discutée. On retiendra de ce travail qu'une perfusion prolongée dans le temps de SNP à la posologie de $0,177 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ne s'accompagne pas d'une concentration toxique de CN^- dans le sang.

SUMMARY

Five deeply comatose neurological patients were administered a continuous perfusion of sodium nitroprusside (SNP) at the rate of 3

$\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. The levels of blood cyanide (CN^-) were measured two hours after the start, then every 12 hours during, and 12 and 24 hours after the end of perfusion. The urinary output of CN^- was also studied. The results show that total blood CN^- stabilized after 36 hours to a mean value of 0.11 mg/l. When perfusion was stopped, CN^- blood levels dropped but did not reach pre-perfusion values at the 24th hour. Urinary excretion of CN^- which reached a maximum value of 0.050 mg/24 h represents a negligible amount and does not explain the fall of blood CN^- and the occurrence of a concentration plateau. The results showing lower values obtained on non-anesthetized patients during the first hours of perfusion compared to those of a previous study done under neuroleptanaesthesia are discussed. These results suggest that prolonged perfusions at SNP at the rate of $0.177 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ do not produce toxic blood level of CN^- .

BIBLIOGRAPHIE

1. AITKEN, D., WEST, D., SMITH, T. & POZNANSKI, W. Cyanide toxicity following nitroprusside induced hypotension. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 24 : 651-660 (1977).
2. BEHNIA, R., RAMON, F., CHENG, S.C. & SHARMAD, S. Metabolism of sodium nitroprusside in dogs awake and anesthetized with halothane. *Anesthesiology* 48 : 260-262 (1978).
3. CAILLAR, J. DU, MATHIEU-DAUDE, J.C., DESCHODT, J., LAMARCHE, Y. & CASTEL, J. Nitroprusside, its metabolites and red cell function. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 25 : 92-105 (1978).
4. CAILLAR, J. DU, MATHIEU-DAUDE, J.C. & DESCHODT, J. Etude du taux plasmatique et érythrocytaire de l'ion cyanure au cours de la perfusion de nitroprusside de sodium (Nipride). *Ann. Anesth. Franç.* 17 : 169-178 (1977).
5. GRAYLING, G.W., MILLER, E.D. & PEACH, M.J. Sodium cyanide antagonism of vasodilator action of sodium nitroprusside in the isolated rabbit aortic strip. *Anesthesiology* 49 : 21-25 (1978).
6. MICHENFELDER, J.D. & TINKER, J. Cyanide toxicity and thiosulfate protection during chronic administration of sodium nitroprusside in the dog. *Anesthesiology* 47 : 441-448 (1977).
7. TREMBLAY, N.A.G., DAVIES, D.W., VOLGYESI, G., KADAR, D. & STEWARD, D.J. Sodium nitroprusside : factors which attenuate its action. Studies with the isolated gracilis muscle of the dog. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 24 : 641-650 (1977).

1. AITKEN, D., WEST, D., SMITH, T. & POZNANSKI, W. Cyanide toxicity following nitroprusside in-