

Mise au point

La circulation pulmonaire dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë

The pulmonary circulation in the acute respiratory distress syndrome

M. Leeman ^{a,*}, R. Naeije ^b

^a Service de médecine interne, hôpital académique Érasme, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique

^b Département de physiopathologie, hôpital académique Érasme, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique

Reçu et accepté le 23 octobre 2003

Résumé

La pression artérielle pulmonaire augmente chez pratiquement tous les patients qui souffrent d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Cette augmentation est limitée par la libération de médiateurs vasodilatateurs, qui contrebalance partiellement l'effet des médiateurs vasoconstricteurs. Ces vasodilatateurs endogènes inhibent la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et contribuent à accroître le shunt intrapulmonaire. D'un autre côté, l'administration de vasodilatateurs par les voies aériennes, comme le monoxyde d'azote, oriente le flux sanguin pulmonaire vers les zones les mieux ventilées, diminue la pression artérielle pulmonaire et améliore les échanges gazeux. Ces effets bénéfiques n'ont malheureusement pas permis d'améliorer le pronostic du syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'augmentation de la postcharge du ventricule droit liée à l'élévation de la pression artérielle pulmonaire peut entraîner un cœur pulmonaire aigu. La fréquence et la mortalité de cette complication ont récemment diminué, peut-être en relation avec l'utilisation de volumes courants plus petits durant la ventilation mécanique, qui limitent la pression de plateau, la compression extrinsèque des vaisseaux pulmonaires par les voies aériennes, et la postcharge du ventricule droit.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Pulmonary artery pressure increases in almost all patients with the acute respiratory distress syndrome. The elevation is attenuated by the release of endogenous vasodilators which counterbalance the effects of endogenous vasoconstrictors. By inhibiting hypoxic pulmonary vasoconstriction, the endogenous vasodilators contribute to the increase in intrapulmonary shunt. On the other hand, the administration of vasodilators in the airways, such as nitric oxide, reduces pulmonary artery pressure and improves gas exchange by diverting pulmonary blood flow to better-ventilated regions. These beneficial effects have unfortunately not been associated with an increased survival in patients with the acute respiratory distress syndrome. The rise in pulmonary artery pressure increases right ventricular afterload and can lead to acute cor pulmonale. The frequency and mortality of this complication have recently decreased, perhaps in relation with the use of lower tidal volumes during mechanical ventilation, which limit the plateau pressure, the compression of pulmonary vessels by the airways, and the right ventricular afterload.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cœur pulmonaire aigu ; Hypertension artérielle pulmonaire ; Ventricule droit ; SDRA

Keywords: Acute cor pulmonale; Pulmonary arterial hypertension; Right ventricle; ARDS

1. Introduction

C'est en 1977 que Zapol et Snider mentionnent la présence constante d'une hypertension artérielle pulmonaire

(HTAP) dans un groupe de 30 patients atteints d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [1]. Cette observation a été confirmée dans de plus grandes séries de patients [2–8]. Dans cet article, nous considérerons les mécanismes responsables de cette HTAP, sa valeur pronostique, ses effets potentiellement avantageux (le maintien des échan-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marc.leeman@ulb.ac.be (M. Leeman).

Tableau 1

Mécanismes responsables de l'hypertension artérielle pulmonaire dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë

Facteurs fonctionnels	<ul style="list-style-type: none"> • Médiateurs vasoactifs • Vasoconstriction pulmonaire hypoxique
Facteurs structurels	<ul style="list-style-type: none"> • Compression vasculaire • Remodelage vasculaire • Embolies • Réduction du volume pulmonaire

ges gazeux) et désavantageux (le dysfonctionnement du ventricule droit), et les approches thérapeutiques.

2. Mécanismes de l'HTAP dans le SDRA

Plusieurs facteurs contribuent à l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) dans le SDRA (Tableau 1) [9,10]. Les vaisseaux pulmonaires se contractent en présence d'une hypoxie alvéolaire. Ce phénomène réflexe, appelé vasoconstriction pulmonaire hypoxique, distribue le flux sanguin pulmonaire en faveur des zones les mieux oxygénées, améliore l'appariement de la ventilation à la perfusion et atténue l'hypoxémie artérielle dans le poumon malade [11].

D'autres facteurs interviennent également : en effet, l'HTAP persiste même après correction de l'hypoxémie. En réponse à l'hypoxémie ou au facteur déclenchant du SDRA, plusieurs médiateurs sont libérés dans la circulation, notam-

ment par l'endothélium vasculaire. La circulation pulmonaire est donc exposée à l'action de nombreux médiateurs, constricteurs et dilatateurs, dont l'effet net est une vasoconstriction (Fig. 1). Comme l'effet des vasoconstricteurs est partiellement contrebalancé par l'effet des vasodilatateurs [12], l'augmentation de la PAP est modérée dans le SDRA [1–8].

Des études anatomiques [13] et angiographiques [14] réalisées après le décès des patients ont montré qu'en plus de cette vasoconstriction active, des lésions structurelles des vaisseaux pulmonaires augmentaient aussi la PAP. Très tôt dans l'évolution du SDRA, un remodelage vasculaire est observé sous la forme d'une hyperplasie de l'endothélium et d'une prolifération myointimale concentrique associée à des dépôts de fibrine, de collagène et de mucopolysaccharides. Ce remodelage touche surtout les petites artères musculaires, mais aussi les veines et les lymphatiques. Il réduit la surface de section de la circulation pulmonaire, contribue à élever la pression capillaire et constitue un obstacle à l'élimination du liquide interstitiel [9]. Plus tard, durant la phase fibroproliférative, une hypertrophie de la média et une tortuosité des vaisseaux sont observées. Enfin, la présence d'embolies a été montrée de façon quasi systématique à tous les stades de l'évolution du SDRA. Les embolies de grande taille (dans les artères pulmonaires de plus d'1 mm de diamètre) sont plus fréquentes chez les patients décédés durant la phase précoce du SDRA.

Enfin, l'augmentation de la pression périvasculaire, par le liquide d'œdème et la pression alvéolaire positive imposée par la ventilation mécanique, peut collaber les petits vaisseaux pulmonaires si elle excède la pression intravasculaire. Selon le modèle de la cascade [10,15,16], si la pression alvéolaire est supérieure à la pression veineuse pulmonaire, elle devient la pression de sortie effective de la circulation pulmonaire, et contribue donc à élever la charge systolique imposée au ventricule droit (VD) [15,16].

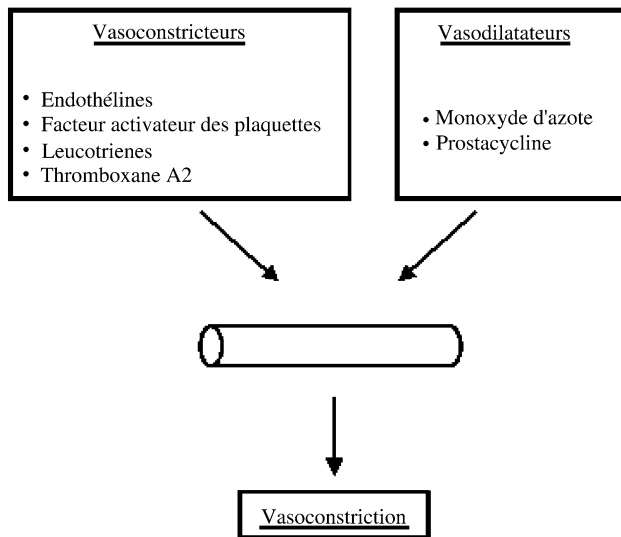


Fig. 1. Médiateurs du tonus vasculaire pulmonaire dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Tableau 2

Pression artérielle pulmonaire moyenne initiale (mmHg) et pronostic du syndrome de détresse respiratoire aiguë (moyennes ± écart standard)

	<i>n</i>	Survivants	Décédés
Bone et al. (1989) [7]	74	27 ± 7	29 ± 8
Sloane et al. (1992) [6]	153	28 ± 1	27 ± 1
Suchyta et al. (1992) [5]	162	26 ± 8	27 ± 11
Squara et al. (1998) [4]	586	25 ± 7	27 ± 9
Valta et al. (1999) [3]	59	28 ± 1	27 ± 2
Leeman et al. (1999) [2]	95	27 ± 6	27 ± 6

3. HTAP et gravité du SDRA

L'augmentation de la PAP est modeste dans le SDRA : la PAP moyenne est généralement de l'ordre de 25 à 30 mmHg. L'évolution de la PAP est liée au pronostic du SDRA, davantage que l'ampleur initiale de l'HTAP (Tableau 2). La PAP diminue lorsque le SDRA s'améliore, alors qu'elle augmente chez les patients qui vont décéder [3,4,6]. Dans une étude multicentrique européenne, l'hémodynamique pulmonaire a

été suivie chez 586 patients en SDRA. Respectivement chez les survivants et les non survivants, la PAP initiale était de 25 et 27 mmHg ($p = 0,04$), et de 24 et 28 mmHg après 48 heures ($p = 0,0001$) [4]. Une observation comparable a été rapportée dans une étude finlandaise [3] et dans une étude multicentrique américaine [6].

4. HTAP et échanges gazeux

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique limite l'hypoxémie artérielle dans le SDRA. Chez l'animal, l'accentuation de ce mécanisme, par l'inhibition de la synthèse ou de l'action de vasodilatateurs endogènes comme la prostacycline [17] ou le monoxyde d'azote (NO) [18], améliore les échanges gazeux au prix d'une augmentation de la PAP. À l'inverse, l'inhibition de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique diminue la PAP mais aggrave l'hypoxémie en augmentant le shunt intrapulmonaire, comme décrit dans de nombreuses études expérimentales et cliniques après l'administration intraveineuse de divers vasodilatateurs [10]. À titre d'exemple, l'hémodynamique pulmonaire et les échanges gazeux ont été étudiés par la technique de l'élimination des gaz inertes multiples chez six patients en SDRA, avant et après l'administration intraveineuse de prostaglandine E1. Après prostaglandine E1, la PAP moyenne diminuait de 29 ± 2 (écart standard) à 24 ± 2 mmHg ($p < 0,001$) mais la pression partielle en O_2 du sang artériel, sous une fraction inspiratoire en O_2 de 0,5, chutait de 99 ± 6 à 77 ± 8 mmHg ($p < 0,01$), en relation avec une majoration du shunt intrapulmonaire de 21 ± 4 à 32 ± 5 % ($p < 0,01$) [19].

L'administration de vasodilatateurs par inhalation repose sur l'idée qu'en se propageant uniquement vers les zones pulmonaires les mieux ventilées, ils provoquent une vasodilatation localisée qui dévie le flux sanguin pulmonaire vers les régions les mieux oxygénées, ce qui améliore le rapport ventilation/perfusion et les échanges gazeux, tout en diminuant la PAP. Dans le SDRA, le NO inhalé a été le plus étudié, et ses effets sont conformes au mécanisme d'action présumé [20]. L'association de NO inhalé et d'almitrine intraveineuse, un médicament qui améliore le rapport ventilation/perfusion en accentuant la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, a un effet supplémentaire sur les échanges gazeux [21].

5. HTAP et ventricule droit

Contrairement au ventricule gauche, le VD se dilate brutalement en réponse à une augmentation aiguë de sa postcharge. Bien observable par échographie, cette dilatation s'accompagne d'un déplacement du septum interventriculaire vers la cavité ventriculaire gauche, d'un allongement de la systole du VD et d'une réduction du volume d'éjection du VD [22]. Le dysfonctionnement systolique du VD et le mouvement paradoxal du septum, qui entrave, par interaction

bi-ventriculaire, le remplissage diastolique du ventricule gauche, entraînent une chute du débit cardiaque (le « cœur pulmonaire aigu »).

La fréquence du cœur pulmonaire aigu est rapportée de façon variable dans le SDRA, notamment en fonction des critères adoptés. En utilisant une définition hémodynamique (une pression auriculaire droite supérieure de 3 mmHg à la PAP d'occlusion), nous avons rapporté une prévalence de 5 % dans une série de 95 patients consécutifs équipés d'un cathéter artériel pulmonaire [2]. En utilisant des indices échographiques (un rapport des surfaces télédiastoliques du VD et du ventricule gauche supérieur à 0,6 associé à une dyskinésie septale), le groupe de Jardin et al. a rapporté une diminution de la prévalence de 61 % en 1985 [23] à 25 % en 2001 [24]. Ces auteurs suggèrent que la limitation de la pression de plateau, par l'utilisation de volumes courants moins amples au cours de la ventilation mécanique, diminue l'incidence du cœur pulmonaire aigu, en réduisant la compression des voies aériennes distales sur la circulation pulmonaire [16].

Il n'est pas certain que la survenue d'un cœur pulmonaire aigu péjore le pronostic dans le SDRA. Monchi et al. ont récemment montré, en utilisant une analyse multivariée, que la présence d'un dysfonctionnement du VD était un facteur prédictif indépendant de décès [25]. Jardin et al. ont rapporté une mortalité de 57 contre 33 % selon la présence ou non d'un cœur pulmonaire aigu [23]. À l'inverse, le même groupe a récemment observé un pronostic comparable chez des patients avec ou sans cœur pulmonaire aigu (mortalité de 32 %, indépendamment de la présence d'un dysfonctionnement du VD) [24]. Ces auteurs attribuent en partie ce meilleur pronostic à la limitation de la pression de plateau au cours de la ventilation mécanique protectrice [16].

6. Traitement pharmacologique de l'HTAP

Plusieurs approches peuvent réduire, de façon relativement spécifique, la PAP : le NO inhalé, la prostacycline et ses analogues (iloprost, époprosténol, tréprosténol, béraprost), l'antagonisme des récepteurs de l'endothéline (bosentan), l'inhibition de l'isoenzyme 5 de la phosphodiesterase (sildénafil)... Ces molécules ont été évaluées dans le traitement de l'HTAP primitive et certaines d'entre elles sont commercialisées pour cette indication [26]. Le NO inhalé [20] et la prostacycline aérosolisée [27], dont l'effet vasodilatateur est médié respectivement par le GMP cyclique et l'AMP cyclique, ont été évalués dans le SDRA. Seul le NO inhalé a fait l'objet d'études cliniques de grande ampleur [28,29]. En accord avec la physiologie (voir ci-dessus), le NO inhalé réduit la PAP, améliore les échanges gazeux [20,28–33], et améliore la fonction du VD dans le SDRA [32] et le cœur pulmonaire aigu [33]. Malgré ces effets bénéfiques, les études randomisées et contrôlées contre placebo n'ont pu démontrer une réduction de la mortalité dans le SDRA (Tableau 3) [28–31].

Tableau 3

Grands essais cliniques randomisés du monoxyde d'azote inhalé dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë

	<i>n</i>	Mortalité groupes NO inhalé (%)	Mortalité groupe témoin (%)
Dellinger et al. (1998) [29]	177	32–38	30
Lundin et al. (1999) [28]	260	44	40

7. Ventilation mécanique et circulation pulmonaire

À ce jour, la seule intervention associée à une diminution de la mortalité dans le SDRA est la ventilation protectrice [34], qui évite l'utilisation de hauts volumes courants et limite la pression de plateau. Depuis l'utilisation de la ventilation protectrice, l'incidence du cœur pulmonaire aigu a diminué et son pronostic s'est amélioré [23,24]. Un mécanisme proposé est la moindre libération, durant la ventilation protectrice, de cytokines qui dépriment le myocarde [35,36]. Il est également possible que la réduction de la charge hydraulique imposée au VD, par la diminution de la pression de plateau, ait contribué à l'amélioration de la survie [16,35].

8. Conclusion

Dans le SDRA, plusieurs facteurs, fonctionnels et structuraux, augmentent la PAP. Parmi ceux-ci, la vasoconstriction pulmonaire hypoxique contribue au maintien des échanges gazeux. En revanche, l'HTAP prédispose au cœur pulmonaire aigu en augmentant la postcharge du ventricule droit. S'il n'y a pas actuellement d'évidence que la réduction pharmacologique de la PAP améliore le pronostic du SDRA, il est possible qu'un meilleur fonctionnement du VD explique partiellement le bénéfice de la ventilation protectrice.

Références

- [1] Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977;296:476–80.
- [2] Leeman M. Pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:146–9.
- [3] Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J. Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med* 1999;27:2367–74.
- [4] Squara P, Dhainaut JF, Artigas A, Carlet J, and the European Collaborative ARDS Working Group. Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European Collaborative ARDS Study. *Intensive Care Med* 1998;24:1018–28.
- [5] Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme V, Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest* 1992;101:1074–9.
- [6] Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, Albertine KH, Peters SP, Burns RJ, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:419–26.
- [7] Bone RC, Maunder R, Slotman G, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD, et al. An early test for survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO₂/FIO₂ ratio and its differential response to conventional therapy. *Chest* 1989;96:849–51.
- [8] Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565–70.
- [9] Moloney ED, Evans TW. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2003;21:720–7.
- [10] Leeman M. The pulmonary circulation in acute lung injury. A review of some recent advances. *Intensive Care Med* 1991;17:254–60.
- [11] Marshall BE, Marshall C, Frasch F, Hanson CW. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 1. Physiologic concepts. *Intensive Care Med* 1994;20:291–7.
- [12] Leeman M, Zegers de Beyl V, Biarent D, Maggiorini M, Mélot C, Naeije R. Inhibition of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in hypoxic pulmonary vasoconstriction and oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1383–90.
- [13] Tomaszewski JF, Davies P, Boggis C, Greene R, Zapol WM, Reid LM. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 1983;112:112–26.
- [14] Greene R, Zapol WM, Snider MT, Reid L, Snow R, O'Connell RS, et al. Early bedside detection of pulmonary vascular occlusion during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:593–601.
- [15] Naeije R. Résistances vasculaires pulmonaires. *Réanimation* 2002;11(Suppl. 3):35–42.
- [16] Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med* 2003;29:1426–34.
- [17] Leeman M, Lejeune P, Halleman R, Mélot C, Naeije R. Effects of increased pulmonary vascular tone on gas exchange in canine oleic acid pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1988;65:662–8.
- [18] Leeman M, Zegers de Beyl V, Gilbert E, Mélot C, Naeije R. Is nitric oxide released in oleic acid lung injury? *J Appl Physiol* 1993;74:650–4.
- [19] Mélot C, Lejeune P, Leeman M, Moraine JJ, Naeije R. Prostaglandin E1 in the adult respiratory distress syndrome: benefit for pulmonary hypertension and cost for pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:106–10.
- [20] Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399–405.
- [21] Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Coriat P, Rouby JJ, The NO Almitrine Study Group. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1770–7.
- [22] Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1310–9.
- [23] Jardin F, Gueret P, Dubourg O, Farcot JC, Margairas A, Bourdarias JP. Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and contractility in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1985;13:952–6.
- [24] Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications and prognosis. *Crit Care Med* 2001;29:1551–5.
- [25] Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1078–81.
- [26] Hoeper MM, Galiè N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1209–16.

- [27] Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:991–6.
- [28] Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C, The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicenter study. *Intensive Care Med* 1999;25:911–9.
- [29] Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al., Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase 2 trial. *Crit Care Med* 1998;26:15–23.
- [30] Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1483–8.
- [31] Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide vs conventional therapy : effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1372–80.
- [32] Fierobe L, Brunet F, Dhainaut JF, Monchi M, Belghith M, Mira JP, et al. Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1414–9.
- [33] Bhorade S, Christenson J, O'Connor M, Lavoie A, Pohlman A, Hall JB. Response to inhaled nitric oxide in patients with acute right heart syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:571–9.
- [34] The ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301–8.
- [35] Scherrer-Crosbie M, Zapol WM. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome: a dreaded complication of the past? *Crit Care Med* 2001;29:1641–3.
- [36] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:54–61.