

## Vasoconstriction pulmonaire hypoxique

Adrien Balmier, Christophe Le Terrier, Clarisse Berroëta, Anne Elisabeth Bossard, Guillaume Dufour, Ivan Philip\*

*Service d'Anesthésie, Institut Mutualiste Montsouris, 42 boulevard Jourdan, Paris 75014*

\*Auteur correspondant : [ivan.philip@imm.fr](mailto:ivan.philip@imm.fr)

**Conflits d'intérêts** : aucun

### Points essentiels

- La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) est un mécanisme réflexe unique à la circulation pulmonaire : contrairement à tous les autres tissus la baisse de pression partielle en oxygène va induire une vasoconstriction locale réduisant le débit sanguin dans la zone mal ventilée.
- Sur le plan téléologique, ceci s'explique par la redistribution préférentielle du débit sanguin vers des zones mieux ventilées afin d'optimiser l'hématose.
- L'intensité de la réponse est variable d'un individu à l'autre, modulée par des facteurs génétiques (voie du « facteur induit par l'hypoxie », *Hypoxia-Induced Factor* : HIF), métaboliques (équilibre acido-basique), environnementaux (statut martial), pharmacologiques (certaines molécules vasodilatatrices).
- Au niveau cellulaire, les mécanismes de la VPH, certainement très complexes, peuvent se résumer ainsi : la cellule musculaire lisse des artères pulmonaires résistives joue un rôle majeur, avec un senseur à l'oxygène (rôle central des mitochondries), modification de canaux  $K^+$  spécifiques à cette circulation puis de canaux  $Ca^{2+}$ , transduction par la  $[Ca^{2+}]_i$  et de certaines voies enzymatiques (rho-kinase, HIF, etc.), enfin réponse en contraction, voire en prolifération si le stimulus perdure.

- La réponse en contraction est biphasique, les deux phases passant par des mécanismes cellulaires différents. Il semble exister un équivalent de préconditionnement. La réversibilité de la VPH est retardée quand le stimulus (hypoxie) est prolongé.
- En pratique clinique, la VPH est bénéfique quand le trouble de ventilation (baisse du rapport VA/Q) est localisée, mais peut-être délétère quand l'hypoxie est généralisée (par exemple hypoxie d'altitude) surtout chez les patients ayant une réponse en VPH exacerbée (à risque d'œdème pulmonaire de haute altitude).
- L'adaptation de certains peuples vivant depuis longtemps en altitude (les Tibétains) comprend des modifications génétiques notamment sur la voie transcriptionnelle de l'HIF, permettant de réduire la VPH et de ne pas développer d'hypertension artérielle pulmonaire.
- En chirurgie thoracique avec ventilation unipulmonaire, la VPH est indispensable pour limiter l'hypoxémie induite par la non-ventilation d'un poumon encore perfusé.
- Dans cette situation (comme dans toutes les situations où elle joue un rôle dans le maintien de l'hématose), le clinicien doit tout faire pour la respecter. Les agents d'anesthésie couramment utilisés à l'heure actuelle (propofol, desflurane, sévoflurane) n'ont que peu ou pas d'effets sur la VPH aux doses habituelles. L'alcalose, l'hypothermie et certains vasodilatateurs peuvent inhiber la VPH et doivent être évités.
- La meilleure connaissance physiopathologique des mécanismes de la VPH ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques : interaction fer- réponse VPH- hypertension artérielle pulmonaire, voie de l'HIF et hypertension artérielle pulmonaire induite par l'hypoxie, etc.

## **Introduction**

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) est un phénomène spécifique à la circulation pulmonaire qui permet d'optimiser l'hématose en favorisant la perfusion vers des zones bien ventilées. Bien décrit depuis près d'un siècle, il a fait l'objet de nombreuses recherches afin de mieux le caractériser, d'en comprendre les mécanismes intimes et sa modulation, ainsi que d'appréhender son rôle en physiologie et en pathologie. Nous verrons ces différents thèmes avant d'envisager son importance en pratique clinique et en particulier en anesthésie-réanimation.

## 1. La physiologie

### 1.1 Description du phénomène (1,2)

Sur le plan téléologique, la VPH s'explique parfaitement par la fonction principale du poumon : l'hématose. Ceci explique que le poumon soit le seul organe dont les vaisseaux se contractent en cas d'hypoxie : dans tous les autres organes, la réponse à l'hypoxie est une vasodilatation. Dans le poumon, en cas d'hétérogénéité de la ventilation avec des zones hypoxiques, le débit sanguin est ainsi préférentiellement dirigé vers les zones bien ventilées. Ce réflexe est essentiellement local, par modification de la vasomotricité secondaire à des variations d'oxygénation, alvéolaire essentiellement (Pression partielle en  $O_2$  dans l'alvéole,  $PAO_2$ ). La  $PvO_2$ , pression veineuse mêlée en  $O_2$  intervient également, mais à un moindre degré (3)(4). La VPH est modulée par différents éléments. Son rôle apparaît important dans certaines situations (vie fœtale, pathologies pulmonaires, réponse à l'hypoxie d'altitude, ventilation unipulmonaire, etc.). Il peut-être protecteur ou délétère selon son intensité et sa durée (dépendant de la pérennité du stimulus).

La difficulté dans la description du phénomène et de son interprétation réside dans la multiplicité des modèles utilisés dans la littérature. Le modèle expérimental peut-être humain ou animal (très variable d'une espèce à l'autre comme nous le verrons); il peut être développé sur l'animal vivant (sain, pathologique, transplanté), sur un organe isolé, des vaisseaux isolés, sur des cellules, etc. La VPH est effective quand la Pression alvéolaire en  $O_2$  ( $PAO_2$ ) devient inférieure à 100 mmHg (**figure 1**). In vivo la VPH semble comporter deux phases (**figure 2**) (5). La première, très rapide, est apparente entre 30 secondes et quelques minutes, maximale en 10 à 15 minutes. La deuxième survient plutôt après 30 minutes et le plateau est observé vers 120 minutes. La réversibilité est obtenue rapidement si le stimulus (hypoxie) est court ; s'il est prolongé (au-delà de quelques heures) cette réversibilité est plus lente (1). Les mécanismes cellulaires impliqués lors de ces deux phases sont très certainement différents. Par exemple la phase secondaire est inhibée expérimentalement par des inhibiteurs de la synthèse protéique.

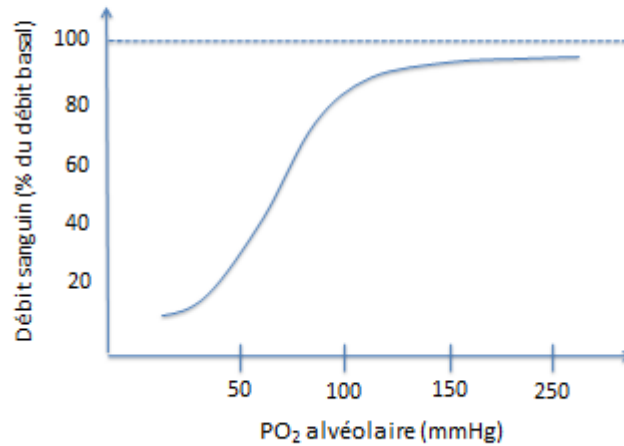
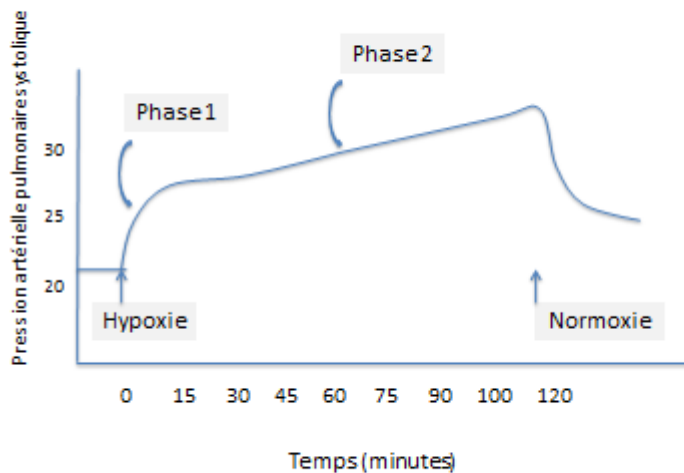
Figure 1: effet de la  $P_aO_2$  sur le débit sanguin pulmonaire

Figure 2: Variation de la PAPs au cours d'une hypoxie (d'après Talbot, réf. 5)



La VPH peut être localisée, en cas d'hétérogénéité de la ventilation avec une ou plusieurs zones à basse pression alvéolaire en  $O_2$  ; dans ce cas elle permet de répartir le débit vers des zones bien ventilées ( $VA/Q$  plus élevé) améliorant ainsi l'hématose par optimisation du rapport  $VA/Q$  (**figure 3**). En cas hypoxie généralisée ( $PiO_2$  basse en altitude, par baisse de la pression barométrique) elle s'accompagne d'une élévation de la Pression artérielle pulmonaire (PAP) très variable d'un sujet à l'autre et d'une ethnie à l'autre et aussi du temps d'exposition

à l'hypoxie (cf. infra). Lors de la chirurgie thoracique, avec ventilation unipulmonaire, elle permet de limiter l'hypoxémie en augmentant la perfusion du poumon ventilé.

Le stimulus principal de la VPH est la  $PAO_2$  (pression alvéolaire en  $O_2$ ) ce qui permet de limiter l'hypoxémie induite par le trouble de ventilation; cependant la  $PvO_2$  peut également moduler ce réflexe. Quand la  $PvO_2$  s'élève (sepsis) la VPH est inhibée ; quand elle est basse (bas débit) la vasoconstriction induite par la baisse de la  $PvO_2$  va affecter également les zones bien ventilées.

Figure 3 a: Répartition des débits VA et Q, poumons normaux

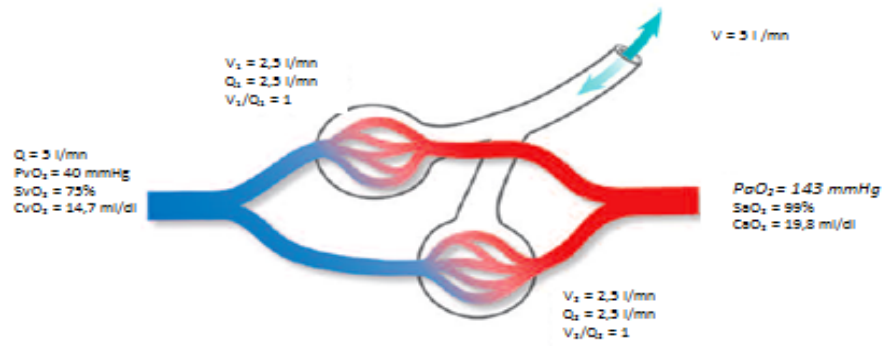


Figure 3 b: 1 poumon hypoventilé, en l'absence de vasoconstriction pulmonaire hypoxique

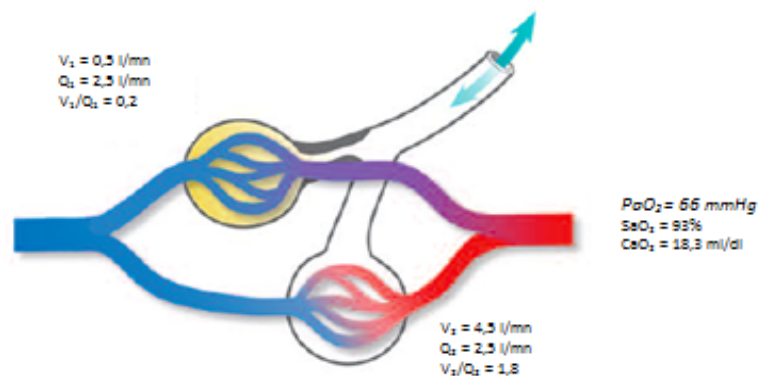


Figure 3 c: 1 poumon hypoventilé, avec vasoconstriction pulmonaire hypoxique

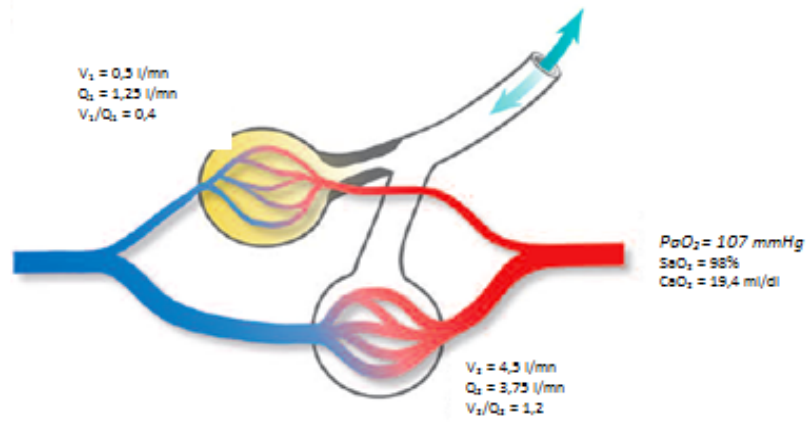
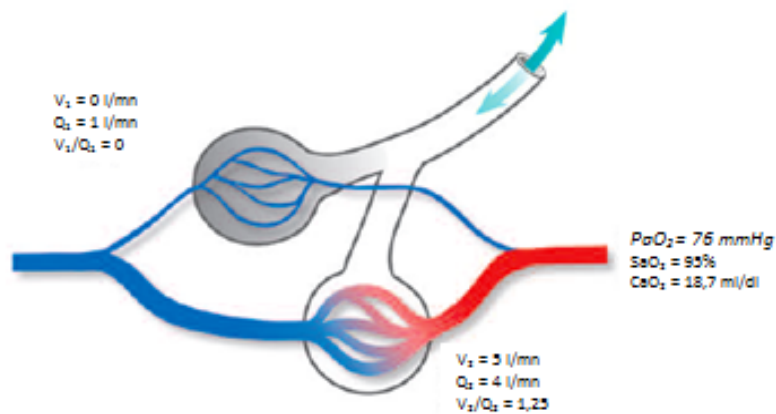


Figure 3 d: 1 poumon non ventilé, avec vasoconstriction pulmonaire hypoxique

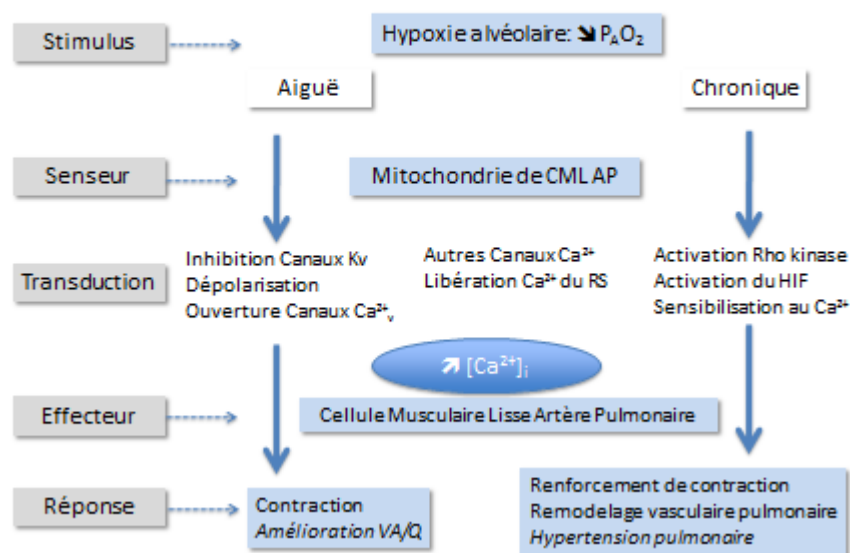


## 1.2. Mécanismes impliqués dans la VPH (1,3,6)

De nombreux arguments expérimentaux ont permis d'étayer la thèse assurant que le phénomène de VPH était propre au poumon, existant sur poumon isolé, dénervé (transplanté),

sur les vaisseaux pulmonaires et même sur les cellules musculaires lisses des artérioles pulmonaires (CML-AP). Ces dernières cellules semblent bien être en effet les senseurs à  $O_2$ , ainsi que les effecteurs de la réponse en vasoconstriction (**figure 4**). Bien que l'ensemble des vaisseaux pulmonaires se contracte en réponse à l'hypoxie, il est admis que le phénomène de VPH est essentiellement le fait des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires résistifs (et non des grosses artères). Ces cellules sont très riches en mitochondries et en un certain type de canaux  $K^+$  (canal  $K^+$  voltage dépendant sensible à l' $O_2$ ) ce qui explique que ce soit à leur niveau que se passe la VPH (7). Les cellules musculaires lisses des artérioles des autres organes n'ont pas le même type de canaux  $K^+$ .

Figure 4: mécanismes de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique



En réponse à l'hypoxie alvéolaire, des senseurs mitochondriaux vont modifier la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'équilibre des couples redox intracellulaire (7)(8). La transduction exacte (hypoxie → modification du métabolisme de la mitochondrie → modification de la fonction cellulaire) reste l'objet de débat (9). Elle dépend probablement des espèces, du modèle, de l'intensité du stimulus et de sa durée. In fine, la conséquence en est l'inhibition de canaux  $K^+$ , qui provoque une dépolarisation membranaire. Celle-ci augmente la probabilité d'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants (L-VOC) ; il en résulte une élévation de la concentration en  $Ca^{++}$  dans le cytoplasme qui va

engendrer une contraction cellulaire. Cette augmentation de  $\text{Ca}^{++}$  est en fait liée aussi au relargage à partir des stocks intra cellulaires (à savoir le réticulum sarcoplasmique) et au niveau membranaire par l'activation d'autres canaux modifiant le passage du  $\text{Ca}^{++}$  transmembranaire. En cas de stimulus prolongé, d'autres mécanismes ont été invoqués tels que celui des Rho-kinase ou du HIF (*hypoxia-induced factor*). Il a été démontré que ces voies renforçaient la vasoconstriction, mais surtout favorisaient la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi ; leur implication dans certaines formes d'hypertension artérielle pulmonaire a été incriminée. Du fait de l'augmentation d'activité des Rho-kinases, la sensibilité au calcium est accrue. Le HIF est une enzyme ubiquitaire qui module la transcription de nombreux gènes induits par l'hypoxie. Il comporte 2 sous-unités, dont la  $\alpha$ , qui est rapidement dégradée par des enzymes prolylhydroxylase, dont l'activité est  $\text{O}_2$  dépendante. De façon intéressante, cette activité prolylhydroxylase est aussi dépendante du fer intra cellulaire : ceci pourrait expliquer la relation intensité VPH et statut ferrique, un défaut de fer étant reconnu associé à une VPH exacerbée.

### 1.3 Facteurs modulant la VPH.

De nombreux éléments peuvent moduler la réponse de la VPH. Ils peuvent être cellulaires, humoraux, nerveux ou pharmacologiques. En pratique aussi la génétique, l'environnement, et certaines pathologies peuvent moduler cette réponse.

*Les cellules endothéliales.* L'endothélium vasculaire pulmonaire libère un certain nombre de substances vasoactives qui vont agir de façon paracrine sur les cellules musculaires lisses. Selon les conditions, les cellules endothéliales vont produire plus de substances vasodilatatrices (NO, PGI<sub>2</sub>) ou au contraire vasoconstrictrices (endothéline). Expérimentalement d'autres molécules peuvent être libérées en hypoxie : le peroxyde d'hydrogène, le monoxyde de carbone et l'hydrogène sulfuré; leur place réelle dans la VPH reste débattue. Récemment il a même été suggéré que l'endothélium pouvait avoir un rôle différent dans la VPH : les cellules endothéliales se dépolarisent en hypoxie ; cette dépolarisation pourrait se transmettre de façon rétrograde vers les CML AP grâce à des gap junctions particulières (impliquant la famille des connexions 40) (10).

*Les érythrocytes.* Les modifications induites par les globules rouges dans la vasomotricité pulmonaire en hypoxie représentent une balance entre les effets vasodilatateurs ou vasoconstricteurs de certaines substances. Le trapping du NO par l'oxyhémoglobine, ainsi que certains radicaux sensibles à l' $\text{O}_2$  générés en hypoxie vont favoriser la VPH ; d'autres auront un effet tampon sur la VPH. Il semble également que les érythrocytes expriment aussi



la NO-synthase, libérant eux aussi du NO. Au total, la contribution des érythrocytes à la modulation de la VPH est certainement très complexe.

*L'innervation.* Les poumons sont innervés par des nerfs du système autonome et des nerfs sensoriels. Le phénomène de VPH restant intact sur des poumons isolés, des artères pulmonaires ou des CMLPA, ces nerfs ne sont pas nécessaires à la réponse, mais peuvent être susceptibles de la moduler. La disparité des résultats dans la littérature s'explique en partie par le type de modèle (utilisant soit une activation directe des nerfs, soit des agonistes ou des antagonistes). Les nerfs parasympathiques et sensoriels n'ont probablement pas de rôle dans la modulation de la VPH. L'innervation sympathique pourrait participer à la genèse des œdèmes pulmonaires d'altitude. Ainsi, les patients à risque d'œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA) seraient ceux ayant une réponse ventilatoire à l'hypoxie la plus faible, une activation sympathique élevée et une VPH plus marquée.

*Modulation humorale.* De nombreuses substances sont susceptibles d'agir sur les CMLAP et de moduler éventuellement la VPH : l'adénosine, l'histamine, les œstrogènes, natriurétiques peptides, l'angiotensine II... Le rôle de l'angiotensine II, puissant vasoconstricteur (qui renforce la VPH) a été suggéré par le fait que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont associés, chez l'homme à une atténuation de la VPH.

*Facteurs physiologiques.*

- Chez l'animal, la VPH semble être atténuée avec l'âge, ce qui n'a pas été démontré chez l'homme. On verra le rôle joué par la VPH dans le paragraphe sur la vie fœtale.

- Chez le chien, l'hypothermie provoque une vasoconstriction du lobe rendue hypothermique et atténue la VPH.

- Le rôle des variations de PaCO<sub>2</sub> et du pH a été particulièrement étudié. L'hypercapnie induit une vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires, l'hypocapnie ayant l'effet inverse (11). L'hypocapnie et l'alcalose (respiratoire ou métabolique) inhibent la VPH. Les individus ayant une réponse ventilatoire exacerbée en hypoxie, vont avoir une tendance à l'hypocapnie et à l'alcalose, une moindre VPH et un risque plus faible d'OAP d'altitude.

- La carence martiale s'accompagne d'une réponse accrue de la VPH (12) ; l'apport en fer restaure une réponse normale (13)(14). Cette association est probablement liée au métabolisme de l'HIF (cf supra): en effet les prolyl hydroxylases, enzymes sensibles à l'O<sub>2</sub> et qui dégradent l'HIF, sont également sensibles à la concentration de fer intra cellulaire (14)(15).

## 2. Rôle physiopathologique de la VPH

### 2.1. Vie fœtale et naissance

Durant la vie fœtale, de nombreux changements interviennent au niveau de la vascularisation pulmonaire, pour préparer le poumon au passage de la vie fœtale à la naissance. In utero, seuls 10% du débit cardiaque passe dans le poumon, l'oxygénation étant assurée au niveau du placenta. Les RVP sont maintenues élevées ; l'ouverture du canal artériel et le foramen ovale perméable assurent le passage de 90% du débit dans la circulation systémique. L'élévation importante des RVP est liée à l'épaississement de la paroi des artères pulmonaires, au remplissage des alvéoles par le liquide amniotique, et par la VPH. En fait il semble que la VPH ne serait effective qu'à partir du troisième trimestre de gestation. Les mécanismes de la VPH seraient en partie différents de ceux de l'adulte, en particulier car les canaux potassiques en cause seraient des canaux  $K^+$  calcium-dépendant (BKCa) (16).

À la naissance, il y a une baisse majeure et très rapide des RVP qui, là encore, est multifactorielle : expansion pulmonaire, augmentation de la  $PAO_2$  qui réduit la VPH, élévation des RVS (par fermeture du canal artériel et perte de la circulation placentaire) qui augmente les pressions gauches et ferme ainsi le foramen ovale (le débit pulmonaire augmente brutalement avec distension et recrutement), et enfin la respiration (la déformation mécanique pouvant induire une sécrétion de  $PGI_2$  et de NO par les cellules endothéliales, avec réduction de la VPH).

Après la naissance, les RVP continuent à baisser progressivement à la fois par modification fonctionnelle des canaux  $K^+$ , production accrue de NO et de  $PGI_2$ , et réduction progressive de la quantité de CML AP dans la paroi artérielle. Pendant la période néonatale, tant que le phénotype n'est pas de type adulte, la VPH reste potentiellement dangereuse, car la réponse reste exacerbée.

### 2.2 VPH et échanges gazeux

Il semble que le rôle de la VPH ne soit pas important sur un poumon sain en physiologie. En effet, ce mécanisme intrinsèque de régulation locale de la vasomotricité n'est mis en jeu que pour des  $PAO_2$  inférieures à 100 mmHg environ. Les autres mécanismes de variations des résistances vasculaires pulmonaires et des débits locaux sont certainement prépondérants : relation passive RVP-volume pulmonaire, substances vasomotrices (NO en particulier), zones de West.

Par contre dès qu'une situation d'hypoxie globale (unipulmonaire – chirurgie thoracique) ou localisée (certaines pathologies pulmonaires) apparaît, la VPH peut jouer un

rôle majeur dans la répartition du débit vers des zones mieux ventilées afin d'optimiser l'hématose. La modification de la répartition des débits et ses conséquences sur l'oxygénation est schématisée dans la figure 3. En pratique, les cliniciens doivent tenir compte du rôle joué par la VPH et garder à l'esprit que certains agents (vasodilatateurs, ou anesthésiques) peuvent l'inhiber, aggravant ainsi l'hypoxémie. À l'inverse, ces mêmes agents vasodilatateurs peuvent être intéressants pour prévenir ou traiter une réponse exacerbée à l'hypoxie d'altitude.

### 2.3 Adaptation à l'hypoxie en altitude

Le rôle de la VPH dans les capacités d'adaptation à l'altitude, au repos et à l'exercice a été bien étudié, de même que sa participation à la physiopathologie de l'OPHA (6)(17). En effet la baisse de la  $PiO_2$  avec l'altitude représente un modèle expérimental d'hypoxie globale. Selon l'intensité et la durée du stimulus, la réponse en vasoconstriction induite par la VPH apparaît très rapidement, de façon variable d'un sujet à l'autre et d'une ethnie à l'autre. L'OPHA correspond à un œdème non cardiogénique survenant chez des patients ayant une réponse exacerbée de la VPH. Parmi les facteurs prédisposant, on retrouve une baisse de la réponse ventilatoire à l'hypoxie (18). L'évolution spontanée de cette maladie est mortelle dans quasiment 50% des cas ; le traitement repose sur la redescende rapide, l'oxygénothérapie, les inhibiteurs calciques et/ou le sildénafil. La prévention reste fondamentale. Les agents inhibant la VPH peuvent être utilisés dans la prévention ou le traitement de l'OPHA. Cette pathologie illustre de façon caricaturale que la VPH peut-être délétère dans certaines situations, surtout quand elle est exacerbée. Il a été suggéré également que la VPH limitait les capacités d'exercice en altitude.

Les sujets soumis de façon chronique à l'hypoxie d'altitude vont d'ailleurs s'adapter grâce à une réponse moindre en VPH. Ceux qui ne le pourraient pas auraient une réponse chronique avec développement d'une hyperplasie pariétale des petites artères pulmonaires, hypertension pulmonaire puis dysfonction ventriculaire droite. Il est intéressant de noter que toutes les ethnies ne vont pas avoir le même degré d'adaptation. L'exemple le plus typique est celui des Tibétains. Ils vivent à une altitude d'environ 4000 mètres depuis plus de 25 000 ans et ils se sont donc adaptés pour vivre et se reproduire en milieu hypoxique (19). Une étude a comparé des Tibétains vivant au niveau de la mer à des Chinois Han (très proches génétiquement de ces derniers, mais ne vivant pas en altitude). Les Tibétains avaient une hémoglobine plus basse, une réponse ventilatoire plus élevée et une VPH atténuée à la fois à l'hypoxie aiguë (minutes) et prolongée (heures) (20). L'expression basale et l'induction par l'hypoxie de gènes régulés par l'HIF étaient plus basses dans les lymphocytes des Tibétains

(20). Plusieurs polymorphismes génétiques sur des gènes de la voie transcriptionnelle de l'HIF ont été retrouvés chez eux (locus *EPAS1* et *EGLN1*). Il semble donc très probable que l'adaptation exceptionnelle des Tibétains à la haute altitude soit le fruit d'une sélection génétique portant au moins en partie sur la voie transcriptionnelle de la famille du HIF.

#### 2.4 Pathologies respiratoires et VPH.

Il a été démontré que chez les patients asthmatiques et les patients ayant une bronchopathie chronique obstructive, l'administration d'une  $FiO_2$  de 100% aggravait l'inhomogénéité des rapports VA/Q (l'efficacité de la VPH diminue quand la  $FIO_2$  est élevée). L'administration d'inhibiteurs calciques chez les BPCO peut faire baisser la  $PaO_2$  en inhibant la VPH (21). Dans certaines situations pathologiques (choc septique, cirrhose) il semble que la VPH soit inhibée. En pratique, dans ces situations complexes, où l'hématose peut être altérée par de nombreux autres facteurs, la VPH est un des éléments à prendre en compte en fonction du contexte (au premier plan si nécessité de ventilation unipulmonaire par exemple).

#### 2.5 VPH et chirurgie thoracique avec ventilation pulmonaire.

La ventilation unipulmonaire (VUP) permet de faciliter la chirurgie thoracique ; elle est incontournable notamment avec l'avènement des techniques moins invasives de chirurgie sous vidéo (3)(22). Les effets de la VUP (un poumon entier non ventilé, mais perfusé) vont se rajouter aux effets délétères déjà induits par l'anesthésie générale sur l'inhomogénéité des rapports VA/Q : augmentation des zones à VA/Q bas ou élevé et apparition de zones non ventilées (23). Il s'agit d'une situation clinique quasi expérimentale, de modèle humain où la VPH va avoir un rôle important dans le maintien d'une hématose acceptable en réduisant le débit sanguin dans le poumon non ventilé.

Le rôle de la VPH sur la répartition des débits lors de la VUP a été largement étudié, tant chez l'animal que chez l'homme. Il est admis que la VPH réduit environ de 50% le débit dans le poumon non ventilé (voire plus en cas d'atélectasie) permettant de réduire l'admission veineuse à 20-25%, limitant ainsi le risque d'hypoxémie. Cet effet semble biphasique, confirmant les données expérimentales: rapide (apparaissant dès les premières minutes) puis encore croissant et maintenu plusieurs heures (1)(3)(5)(22). Certains ont proposé un possible effet similaire à un préconditionnement avec renforcement de la VPH lors d'épisodes répétés de VUP (Sylvester). Enfin, après un épisode prolongé de VUP, la récupération du débit basal est retardée après la reventilation. Ceci explique probablement que lors d'une deuxième VUP

sur le poumon opposé (chirurgie controlatérale immédiate) l'hypoxémie puisse être plus marquée (le poumon initialement non ventilé, mais reventilé en VUP, n'ayant pas encore récupéré un débit normal).

En pratique lors de la VUP, l'efficacité de la VPH doit être maintenue parfaitement efficace, en évitant les agents ayant un effet vasodilatateur connu et marqué. En effet l'inhibition, même partielle de la VPH peut majorer l'admission veineuse et faire baisser la PaO<sub>2</sub>. Avec les agents d'anesthésie utilisés actuellement (sévoflurane, desflurane, propofol), l'effet sur la VPH reste relativement modéré (cf infra). Il n'y a pas d'argument formel pour préférer tel ou tel mode d'anesthésie ; à l'inverse les anciens agents halogénés (halothane, enflurane) avaient un effet marqué inhibiteur sur la VPH. En chirurgie thoracique avec VUP, l'incidence de l'hypoxémie (définie en général par une SpO<sub>2</sub> < 90 %) est relativement faible, estimée entre 5 – 10%. Elle est désormais moins fréquente. L'ensemble des causes d'hypoxémie (au-delà d'une inhibition de la VPH), ainsi que les méthodes de prévention et de correction ne seront pas abordées ici. La bonne connaissance de la physiopathologie pulmonaire dans ce contexte est indispensable à une bonne prise en charge périopératoire permettant de réduire l'incidence des complications (3)(4)(22).

## 2.6 Modulation de la VPH par différents agents pharmacologiques.

Toutes les molécules ayant un effet sur la vasomotricité peuvent moduler la vasomotricité. L'effet résultant sur l'hématose dépend de nombreux facteurs, les deux plus importants étant l'intensité de cette modulation et l'importance de la VPH dans le contexte clinique du patient. Le mode d'administration est également à prendre en compte : voie intraveineuse ou inhalatoire (effet vasodilatateur restreint aux zones bien ventilées).

*Agents d'anesthésie.* De nombreux agents d'anesthésie ont un effet vasodilatateur et peuvent ainsi potentiellement inhiber la VPH. De nombreux facteurs vont influencer l'importance de cet effet : études in vitro ou in vivo, espèce étudiée, rôle de la VPH dans les conditions expérimentales, dose de l'agent, critère de jugement (mesure des VA/Q, ou retentissement sur l'hématose). Parmi les agents volatils, l'halothane est celui dont l'effet inhibiteur est le plus marqué (3). Pour les agents plus récents (isoflurane, mais surtout sévoflurane et desflurane), il semble que cet effet inhibiteur n'ait pas ou très peu de conséquence sur la PaO<sub>2</sub> aux concentrations testées (équivalent à 1 MAC). Le protoxyde d'azote à l'inverse, pourrait avoir des propriétés vasoconstrictrices pulmonaires, néanmoins son retentissement sur la VPH n'est pas clairement démontré. Le propofol, aux propriétés vasodilatatrices systémiques marquées, n'a pas d'effet significatif sur la VPH.

*Vasodilatateurs.* De nombreux agents vasodilatateurs utilisés en cardiologie peuvent inhiber, chez l'animal comme chez l'homme, la VPH avec parfois une baisse significative de la PaO<sub>2</sub> : vérapamil, nifédipine, nicardipine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II... Ces molécules ne sont pas contre indiquées, mais dans les situations où la VPH est nécessaire pour assurer une optimisation de l'hématose (BPCO, troubles de ventilation périopératoire, etc.) cet effet doit être pris en compte en pratique clinique : surveillance de la SpO<sub>2</sub> ou de la PaO<sub>2</sub>, voire choix d'une molécule ayant un effet plus modéré ou nul (urapidil, diltiazem par exemple).

*Almitrine.* L'almitrine est un agoniste des chémorécepteurs périphériques, dont il a été montré qu'elle augmentait la VPH. Cette propriété a été utilisée en chirurgie thoracique pour améliorer la PaO<sub>2</sub> dans certains cas d'hypoxémie (24). Elle a un effet dose-dépendant mais au prix d'une élévation des pressions artérielles pulmonaires. L'association à du NO inhalé (qui va vasodilater les régions bien ventilées où le NO arrive préférentiellement) permet d'améliorer l'efficacité de l'almitrine à des doses moindres sans augmentation nette des pressions pulmonaires.

*Vasoconstricteurs et inotropes.* Les effets des différentes molécules agonistes  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  ou dopaminergiques sont très variables selon la répartition des récepteurs et la situation clinique. Si l'effet vasodilatateur prédomine, il peut réduire la VPH ; l'inverse étant vrai, mais la vasoconstriction induite est généralisée à tous les vaisseaux pulmonaires.

## 2.7 Perspectives (rôle du fer, VPH et HTP)

*Fer et VPH.* Le Facteur induit par l'hypoxie (HIF) est constitué de deux sous-unités. La sous unité  $\alpha$ , en normoxie, a une demi-vie courte (5 minutes environ), car elle rapidement dégradée par un complexe formé par la protéine Von Hippel-Lindau et un groupe d'enzyme prolyl hydroxylase. L'activité de cette dernière est dépendante de l'oxygène, mais aussi de la concentration de fer intra-cytoplasmique : une baisse du fer, en limitant le catabolisme de l'HIF, pourrait augmenter la réponse de la VPH.

Cette hypothèse s'est retrouvée confirmée in vitro, la VPH étant influencée par le statut en fer (1). Chez l'homme, la disponibilité en fer modifie l'élévation de la pression artérielle pulmonaire et la réponse vasculaire pulmonaire à l'hypoxie (12). L'hypertension pulmonaire induite par l'hypoxie d'altitude est atténuée par la supplémentation en fer et exacerbée par un chélateur du fer (13). Des résultats identiques ont été décrits lors de carence martiale chronique (15)(14).

Ainsi, de nombreuses données récentes confirment l'interrelation entre réserves en fer et la voie du HIF, ouvrant ainsi la possibilité de modifier l'homéostasie du fer comme outil thérapeutique dans les pathologies où l'hypoxie joue un rôle. Ceci est en particulier vrai dans les situations où l'hypertension artérielle pulmonaire joue un rôle essentiel telles l'insuffisance cardiaque, les pathologies pulmonaires chroniques.

*Syndrome d'apnée du sommeil et BPCO.* Il y a de nombreux arguments qui laissent à penser que la VPH participe à l'élévation de la PAP en cas de SAS avec risque d'HTP permanente et retentissement sur le VD (1)(2). De même dans les BPCO évoluées, la vasoconstriction pulmonaire hypoxique participe à l'élévation de la PAP avec modification du tonus vasculaire pulmonaire et remodelage des parois artérielles.

## **Conclusion**

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est un mécanisme propre à la circulation pulmonaire qui permet d'assurer une répartition du débit sanguin préférentiellement vers les zones les mieux ventilées améliorant ainsi l'hématose. Elle est bénéfique dans de nombreuses situations cliniques où il existe une baisse du rapport VA/Q localisée, mais peut-être délétère lorsqu'elle est exacerbée et généralisée (hypoxie d'altitude). La meilleure compréhension des mécanismes cellulaires de ce phénomène permet d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques dans certaines situations cliniques.

**REFERENCES**

1. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92:367-520.
2. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Chest.* 2017;151:181-92.
3. Lumb AB, Slinger P. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: Physiology and Anesthetic Implications. *Anesthesiol.* 2015;122:932-946.
4. Vidal Melo MF, Musch G, Kaczka DW. Pulmonary Pathophysiology and Lung Mechanics in Anesthesiology. *Anesthesiol Clin.* 2012;30:759-84.
5. Talbot NP. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to 2 h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2004;98:1125-39.
6. Swenson ER. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *High Alt Med Biol.* 2013;14:101-10.
7. Archer SL. Preferential Expression and Function of Voltage-Gated, O<sub>2</sub>-Sensitive K<sup>+</sup> Channels in Resistance Pulmonary Arteries Explains Regional Heterogeneity in Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: Ionic Diversity in Smooth Muscle Cells. *Circ Res.* 2004;95:308-18.
8. Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute Oxygen-Sensing Mechanisms. *N Engl J Med.* 2005;353:2042-55.
9. Longo DL, Archer SL. Mitochondrial Dynamics — Mitochondrial Fission and Fusion in Human Diseases. *N Engl J Med.* 2013;369:2236-51.
10. Wang L, Yin J, Nickles HT, Ranke H, Tabuchi A, Hoffmann J, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. *J Clin Invest.* 2012;122:4218-30.
11. Balanos GM, Talbot NP, Dorrington KL, Robbins PA. Human pulmonary vascular response to 4 h of hypercapnia and hypocapnia measured using Doppler echocardiography. *J Appl Physiol.* 2003;94:1543-51.
12. Smith TG, Balanos GM, Croft QPP, Talbot NP, Dorrington KL, Ratcliffe PJ, et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status: Iron and the pulmonary circulation. *J Physiol.* 2008;586:5999-6005.
13. Smith TG, Talbot NP, Privat C, Rivera-Ch M, Nickol AH, Ratcliffe PJ, et al. Effects



of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2009;302:1444–1450.

14. Frise MC, Cheng H-Y, Nickol AH, Curtis MK, Pollard KA, Roberts DJ, et al. Clinical iron deficiency disturbs normal human responses to hypoxia. *J Clin Invest*. 2016;126:2139-50.
15. Frise MC, Robbins PA. Iron, oxygen, and the pulmonary circulation. *J Appl Physiol*. 2015;119:1421-31.
16. Ghanayem NS, Gordon JB. Modulation of pulmonary vasomotor tone in the fetus and neonate. *Respir Res*. 2001;2:139.
17. West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med*. 2004;141:789–800.
18. Richalet J-P, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canouï-Poitrine F. Physiological Risk Factors for Severe High-Altitude Illness: A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:192-8.
19. Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang J, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J Appl Physiol*. 1993;74:312–318.
20. Petousi N, Croft QPP, Cavalleri GL, Cheng H-Y, Formenti F, Ishida K, et al. Tibetans living at sea level have a hyporesponsive hypoxia-inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol*. 2014;116:893-904.
21. Melot C, Hallemans R, Naeije R, Mols P, Lejeune P. Deleterious Effect of Nifedipine on Pulmonary Gas Exchange in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:612–616.
22. Lohser J, Slinger P. Lung Injury After One-Lung Ventilation: A Review of the Pathophysiologic Mechanisms Affecting the Ventilated and the Collapsed Lung. *Anesth Analg*. 2015;121:302-18.
23. Hedenstierna G. Effects of anaesthesia on ventilation/perfusion matching: *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31:447-9.
24. Dalibon N, Moutafis M, Liu N, Law-Koune J-D, Monsel S, Fischler M. Treatment of Hypoxemia During One-Lung Ventilation Using Intravenous Almitrine: *Anesth Analg*. 2004;590-4.

