

Physiopathologie de l'hypoxémie silencieuse dans le Covid-19

Dr GAUTIER BREVILLE^a, Dre ALICE ACCORRONI^a, Dr GILLES ALLALI^a et Dr DAN ADLER^b

Rev Med Suisse 2021; 17: 831-4

Une proportion significative de patients atteints de pneumopathie Covid-19 présente initialement une «hypoxémie silencieuse», désignant une absence de dyspnée et de signe de détresse respiratoire en présence d'une hypoxémie profonde. Le Covid-19 est multisystémique, le virus et la réaction immunitaire secondaire à l'infection se répandant par voie hématogène. Le cerveau n'est pas épargné par le Covid-19 avec le développement d'encéphalopathie ou d'autres complications. L'hypoxémie silencieuse représente une perte d'un signal d'alarme pour l'organisme, précédant parfois une rapide aggravation clinique avec issue fatale. Dans cet article, nous reprenons les bases physiologiques du contrôle de la ventilation et tentons d'élucider les différents mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le phénomène d'hypoxémie silencieuse.

Pathophysiology of COVID-19 related happy hypoxemia

A significant proportion of patients with pulmonary-related COVID-19 initially present with «silent» or «happy» hypoxemia, a term denoting an absence of dyspnea or other respiratory distress symptoms in face of profound hypoxemia. COVID-19 is a multisystemic disease characterized by the diffusion of SARS-CoV-2 through the blood and a widespread secondary immune response. Most of the organs are involved, including the brain and this translates into the development of acute encephalopathy and other complications. Silent hypoxemia and the consequent “vanishing dyspnea” represent a loss of warning signal and may be associated with a rapid clinical worsening and a fatal outcome. In this article, we will describe the physiological basis of ventilation and we will elucidate the different pathophysiological mechanisms underlying the phenomenon of silent hypoxemia in COVID-19.

INTRODUCTION

Le Covid-19 est une maladie multisystémique avec un large spectre de gravité clinique: bénin (81%), grave (14%) et critique (5%).¹ Le tropisme préférentiel du SARS-CoV-2 étant la sphère ORL et les poumons, l'un des symptômes cardinaux du Covid-19 est la dyspnée, qui est une expérience subjective d'inconfort respiratoire caractérisée par des sensations qualitativement distinctes et d'intensité variable. Elle entraîne des manifestations affectives et comportementales.² Elle peut être considérée comme une perception consciente et désagréable de la respiration. Or, une proportion significative de patients Covid-19 se présente initialement avec une hypoxémie profonde

(pression partielle de l'oxygène (PaO₂) < 60 mm Hg) sans dyspnée ni signe de détresse respiratoire. Ce phénomène est appelé hypoxémie silencieuse ou «happy hypoxemia» et pourrait concerner entre un et deux tiers des patients à un stade précoce de l'atteinte respiratoire.³ L'absence initiale de dyspnée correspond à la perte d'un signal d'alarme pour l'organisme⁴ et peut être suivie d'une rapide aggravation clinique avec issue fatale.⁵ Quels mécanismes physiopathologiques sont à l'origine du phénomène d'hypoxémie silencieuse?

CONTRÔLE DE LA VENTILATION ET BASE PHYSIOLOGIQUE DE LA DYSPNÉE

Mécanorécepteurs et chimiorécepteurs périphériques et centraux

Les fuseaux musculaires et les organes tendineux des muscles respiratoires principaux et accessoires sont dotés de terminaisons neuronales portant des mécanorécepteurs qui captent la tension et la contraction musculaires et transmettent cette information au SNC.⁵⁻⁷ Les chimiorécepteurs périphériques sont situés au niveau de la bifurcation carotidienne (glomus) et des corps aortiques. Ils sont sensibles à l'hypoxémie, l'hypercapnie et l'hypoglycémie. Au contraire, les chimiorécepteurs centraux sont situés dans la partie ventrale de la moelle allongée (ou bulbe) et sont directement sensibles au pH du LCR en rapport avec le maintien de l'équilibre acido-basique par la ventilation alvéolaire. Les deux types de chimiorécepteurs travaillent de concert pour le maintien de l'homéostasie.^{7,8}

Récepteurs pulmonaires

Les informations sensorielles émanant des poumons sont transmises au tronc cérébral par le nerf vague. Les neurones sensitifs sont impliqués dans la sensation d'étirement des poumons, le réflexe de toux, et la variation du volume pulmonaire (modulation du calibre des voies aériennes inférieures, pattern respiratoire). Les fibres A-delta innervent essentiellement les voies aériennes supérieures (larynx, trachée). Les voies respiratoires principales (extrapulmonaires et bronches pulmonaires à large diamètre) sont innervées par des fibres C dont les corps cellulaires se situent dans les ganglions jugulaires, alors que le parenchyme pulmonaire profond est innervé par des fibres C dont les corps cellulaires sont situés dans les ganglions inférieurs du nerf vague.^{5,7}

Centres respiratoires centraux

La respiration est contrôlée par différentes régions du SNC appelées centres respiratoires, les principaux étant le noyau du

^aService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, HUG, 1211 Genève 14, ^bService de pneumologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14
gautier.breville@hcuge.ch | alice.accorroni@hcuge.ch
gilles.allali@hcuge.ch | dan.adler@hcuge.ch

tractus solitaire (NTS), le système limbique, l'insula, les cortex somatosensoriel et frontal. Nous nous focaliserons sur le NTS et l'insula, le premier étant le carrefour neurologique des différentes voies respiratoires afférentes et efférentes avec son rôle de pacemaker respiratoire, la seconde jouant un rôle prépondérant dans la sensation de dyspnée à l'étage cortical.

Le NTS se situe dans la moelle allongée et constitue un centre intégrateur de commande pour mettre en correspondance la respiration avec les besoins métaboliques.^{5,7} Il a pour fonction l'intégration de signaux afférents (émanant des mécanorécepteurs et des chimiorécepteurs périphériques et centraux) et efférents (en provenance des centres respiratoires suprapontiques), les neurones du NTS étant eux-mêmes des chimiorécepteurs centraux putatifs. Le NTS relaie les informations afférentes périphériques par des projections vers le cortex somatosensoriel, l'insula et le système limbique. Un transfert d'informations s'effectue secondairement entre les différentes aires corticales, y compris frontales. Le traitement cortical de ces données génère une commande efférente qui module en retour l'activité du NTS^{5,7} qui produit les signaux rythmiques pour la régulation de la fréquence et du pattern respiratoires, gérés indépendamment.⁸

L'insula est impliquée dans la perception consciente de stimuli corporels dit intéroceptifs comme la dyspnée. L'insula antérieure est activée lors d'une dyspnée expérimentale.⁷ L'activation de l'insula antérieure ventrale apporte la composante affective et émotionnelle de la dyspnée en association avec l'activation d'autres structures limbiques. L'insula

antérieure dorsale serait un relai fonctionnel se coactivant avec le cortex associatif frontopariétal, et intervenant dans les processus cognitifs au sens large. L'insula postérieure s'activerait majoritairement lors de tâches sensitivomotrices.^{9,10} Les centres respiratoires corticaux sont influencés par le cortex frontal (qui peut prendre le contrôle de la respiration), l'information nociceptive intégrative de l'hypothalamus et des informations afférentes produites par les mécanorécepteurs et chimiorécepteurs de la cage thoracique, du poumon et des éléments métaboliques systémiques.^{9,10}

Au total, la production de l'information « dyspnée » est assurée par de multiples substrats neuroanatomiques corticaux et sous-corticaux, activés en réponse à des signaux périphériques afférents. Toute affection cérébrale diffuse peut donc perturber l'équilibre de ce système complexe et annihiler la réponse encéphalique adaptée à l'alerte périphérique.

Modèle physiologique actuel de la dyspnée

La dyspnée est une sensation subjective de respiration « inconfortable, difficile ou laborieuse qui se produit lorsque la charge respiratoire dépasse la capacité du système à répondre. La dyspnée résulterait d'une augmentation insuffisante de la commande motrice pour surmonter une hausse de la charge mécanique sur le système respiratoire en lien avec une maladie pulmonaire. Le décalage entre l'information afférente d'un système respiratoire défaillant et la commande motrice efférente est intégré au niveau cortical. Il y a réellement dyspnée quand le système limbique et l'insula associent une composante affective négative à l'impossibilité de compenser la contrainte respiratoire. Cette dimension affective de la dyspnée impliquerait une interaction complexe entre les expériences de dyspnée déjà vécues et l'environnement.^{8,11}

Au-delà d'une augmentation de charge mécanique par une maladie du couple poumon-cage thoracique, l'hypercapnie, perçue par les chimiorécepteurs centraux et périphériques, implique une augmentation du travail respiratoire (ampliation thoracique) et du débit de ventilation.⁵ L'hypercapnie est pourvoyeuse de dyspnée lorsque la contrainte métabolique n'est pas compensée. L'hypoxémie joue au contraire un rôle limité. Chez les sujets en bonne santé, la ventilation alvéolaire n'est pas sensiblement modifiée lors de l'induction expérimentale d'une hypoxémie légère à modérée et l'hypoxémie sévère ($PaO_2 < 60$ mm Hg) n'est responsable d'une dyspnée que dans 50 % des cas.^{5,7,12}

HYPOXÉMIE SILENCIEUSE ET COVID-19

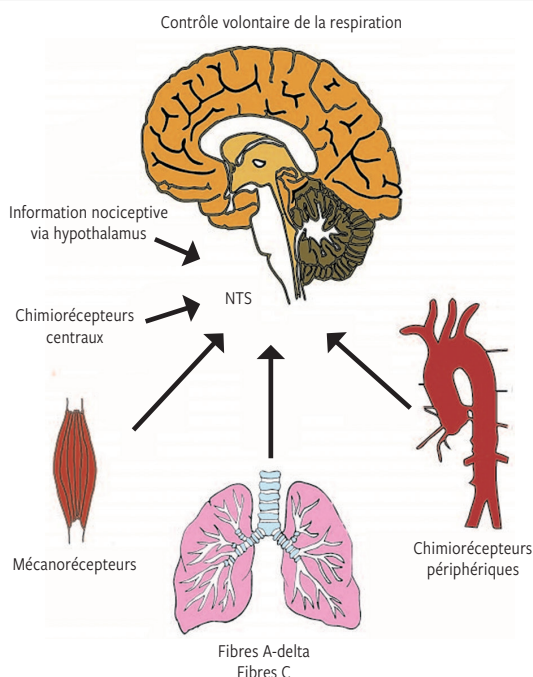
Le décalage entre la sévérité de l'hypoxémie et l'inconfort respiratoire modéré des patients Covid-19 contraste avec l'expérience médicale des insuffisances respiratoires sévères.¹³ Parmi les patients Covid-19 hospitalisés pour une atteinte respiratoire (rapport PaO_2 /fraction inspirée en oxygène (FiO_2)) abaissé, anomalies significatives du scanner pulmonaire, besoin d'oxygénothérapie et inadéquation du rapport ventilation/perfusion), seulement 20 % environ se plaignent d'une dyspnée.¹⁴ Dans la phase initiale du Covid-19, plusieurs facteurs contribuent au développement d'une hypoxémie sans augmentation concomitante du travail respiratoire, avec

FIG 1

Contrôle de la respiration et genèse de la dyspnée

La figure illustre les déterminants périphériques et centraux qui interviennent dans le contrôle de la respiration et la genèse de la dyspnée.

NTS: noyau du tractus solitaire.



(Adaptée de réf. 5).

la menace d'une aggravation clinique rapide par rupture soudaine des mécanismes de compensation (**figure 2**).

Mécanismes périphériques

La saturation pulsée en oxygène (SpO_2) doit être interprétée avec prudence. En effet, la courbe sigmoïdale de dissociation de l'oxyhémoglobine est sujette à des variations sous la dépendance de facteurs environnementaux. Dans le contexte d'alcalose respiratoire induite par la tachypnée et l'hyperpnée pour compenser l'hypoxémie, cette courbe est déplacée vers la gauche par augmentation de l'affinité de l'oxyhémoglobine pour l'oxygène (SpO_2 conservée pour une PaO_2 abaissée), l'hyperventilation participant également à une augmentation de la pression partielle alvéolaire en oxygène (équation des gaz alvéolaires).⁵ En revanche, l'élévation de la température corporelle implique un déplacement de cette courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite, c'est-à-dire qu'à PaO_2 équivalente (par exemple 60 mm Hg) la saturation en oxygène (SaO_2) sera plus élevée (92% à 37° C de température corporelle qu'en cas de fièvre (86% à 40° C). Au total, l'hypoxémie devrait être systématiquement évaluée par une gazométrie artérielle.

Les causes de l'hypoxémie dans le Covid-19 sont diverses, mais les principales correspondent aux 4 mécanismes suivants: a) shunt intrapulmonaire; b) inadéquation du rapport ventilation/perfusion avec la persistance d'un flux sanguin artériel pulmonaire dans des alvéoles non ventilées (œdème pulmonaire interstitiel et alvéolaire, atelectasies); c) perte de la régulation de la perfusion pulmonaire (échec de la vasoconstriction hypoxique dans les zones pulmonaires affectées) et d) présence de microthrombi intravasculaires à l'origine de zones ventilées mais non perfusées.⁵ L'ensemble de ces mécanismes à l'origine de l'hypoxémie Covid-19 n'engendre pas forcément une augmentation de la charge mécanique respiratoire à un stade initial de la maladie.

L'action locale directe du SARS-CoV-2 sur les épithélia/endothélia pulmonaires et vasculaires, porteurs du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), et la réaction inflammatoire associée pourraient perturber le fonctionnement des mécano et chimiorécepteurs périphériques, fausser le message afférent et ainsi participer à l'hypoxémie silencieuse.¹⁵

Mécanismes centraux

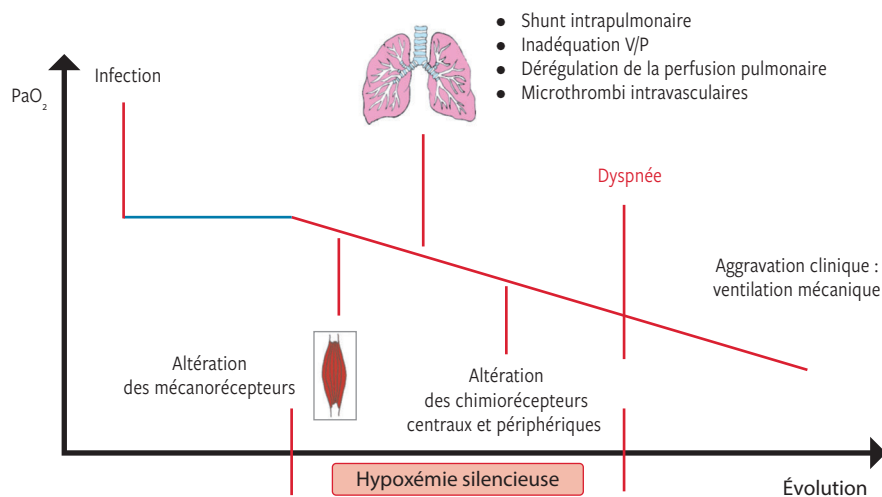
L'encéphalopathie Covid-19, fréquemment observée dans les formes sévères de l'infection, est consécutive à l'atteinte directe ou indirecte du virus ainsi qu'à des mécanismes métaboliques (troubles toxico-métaboliques, sédations et intubation prolongées), infectieux (état fébrile) et/ou inflammatoires diffus systémiques (voir article de Uginet et coll., dans ce même numéro). Le dysfonctionnement cérébral diffus observé dans l'encéphalopathie Covid-19 altérerait les différents centres respiratoires centraux, en particulier le cortex somatosensoriel, l'insula et le système limbique ainsi que le NTS et ses chimiorécepteurs centraux. L'enrayement de cet engrenage complexe participerait également au phénomène d'hypoxémie silencieuse. Au total, l'hypoxémie silencieuse pourrait donc être la résultante d'une dérégulation périphérique et centrale secondaire au Covid-19.

Détérioration rapide après l'hypoxémie silencieuse

Les signes de détresse respiratoire sont des facteurs de prédiction d'une détérioration clinique rapide en lien avec la gravité du Covid-19.⁵ Avec la progression de la maladie, la compliance pulmonaire chute et l'augmentation du travail respiratoire ne permet plus de maintenir l'hématose ni une ventilation alvéolaire suffisante. C'est en général à ce stade que les techniques d'oxygénation non invasives sont dépassées et que l'on envisage une ventilation mécanique invasive aux soins intensifs.

FIG 2 Hypoxémie silencieuse dans le Covid-19 et aggravation respiratoire progressive

PaO_2 : pression partielle de l'oxygène; V/P: rapport ventilation/perfusion.



(Adaptée de réf. 5).

CONCLUSION

Lors de l'infection respiratoire Covid-19, la discordance entre une insuffisance respiratoire hypoxémique profonde et l'apparence d'un patient « paisible » trompe l'évaluation médicale. L'hypoxémie silencieuse doit être étroitement surveillée en raison de la possible détérioration respiratoire imminente par la recherche systématique des premiers signes de détresse respiratoire et par la surveillance étroite des gaz du sang.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hypoxémie silencieuse désigne l'absence de dyspnée et de signe de détresse respiratoire en présence d'une hypoxémie profonde
- L'hypoxémie silencieuse est un phénomène fréquent dans le Covid-19
- L'hypoxémie silencieuse est associée à une augmentation de mortalité
- Les mécanismes physiopathologiques de l'hypoxémie silencieuse impliquent la conjonction de mécanismes périphériques (extracérébraux) et centraux (cerveau)

- 1 **Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the Severity of Coronavirus Disease 2019: A Model-Based Analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669-77. DOI : 10.1016/s1473-3099(20)30243-7.
- 2 *Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435-52. DOI : 10.1164/rccm.201111-2042ST.
- 3 **Coen M, Allali G, Adler D, Serratrice J. Hypoxemia in COVID-19; Comment on: "The Neuroinvasive Potential of SARS-CoV2 May Play a Role in the Respiratory Failure of COVID-19 patients". *J Med Virol* 2020;92:1705-6. DOI : 10.1002/jmv.26020.
- 4 **Allali G, Marti C, Groscurin O, et al. Dyspnea: The Vanished Warning Symptom of COVID-19 Pneumonia. *J Med Virol* 2020;92:2272-3. DOI : 10.1002/jmv.26172.
- 5 **Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The Pathophysiology of 'Happy' Hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* 2020;21:198. DOI : 10.1186/s12931-020-01462-5.
- 6 Noble MI, Frankel HL, Else W, Guz A. The Ability of Man to Detect Added Resistive Loads to Breathing. *Clin Sci* 1971;41:285-7. DOI : 10.1042/cs0410285.
- 7 **Burki NK, Lee LY. Mechanisms of Dyspnea. *Chest* 2010;138:1196-201. DOI : 10.1378/chest.10-0534.
- 8 **Adler D, Janssens JP. The Pathophysiology of Respiratory Failure: Control of Breathing, Respiratory Load, and Muscle Capacity. *Respiration* 2019;97:93-104. DOI : 10.1159/000494063.
- 9 Uddin LQ. Salience Processing and Insular Cortical Function and Dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:55-61. DOI : 10.1038/nrn3857.
- 10 *Uddin LQ, Kinnison J, Pessoa L, Anderson ML. Beyond the Tripartite Cognition-Emotion-Interoception Model of the Human Insular Cortex. *J Cogn Neurosci* 2014;26:16-27. DOI : 10.1162/jocn_a_00462.
- 11 **Messe R, Cantero C, Adler D, Lador F. Approche diagnostique de la dyspnée chronique chez l'adulte. *Rev Med Suisse* 2020;16:2198-203.
- 12 Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of Dyspnea. *N Engl J Med* 1995;333:1547-53. DOI : 10.1056/NEJM199512073332307.
- 13 *Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent Hypoxia: A Harbinger of Clinical Deterioration in Patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38:2243.e5-2243.e6. DOI : 10.1016/j.ajem.2020.05.044.
- 14 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. DOI : 10.1056/NEJMoa2002032.
- 15 U R A, Verma K. Happy Hypoxemia in COVID-19-A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1865-7. DOI : 10.1021/acscchemneuro.0c00318.

* à lire

** à lire absolutement