

Résumé ► Le 7^e Congrès de pneumologie de langue française a consacré la majeure partie de ses communications aux broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO). Un problème dont on parle peu et qui concerne pourtant quatre millions de Français. Des outils de diagnostic précoce et des traitements spécifiques sont à l'étude.

BPCO : la mesure du souffle plébiscitée

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sera bientôt **la troisième cause de mortalité**. S'attaquer à la cigarette, dépister le plus tôt possible cette maladie sous-diagnostiquée par les médecins et sous-estimée par les patients, tels sont les objectifs des recommandations 2003 de la Société de pneumologie de langue française.

DR MARIE GARIEL

90%

des cas de BPCO
sont causés par
le tabagisme.

> La prévalence de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) continue son inexorable progression, au point de hisser bientôt cette maladie au troisième rang de la hiérarchie des causes de mortalité. « *Il était temps de réactualiser les recommandations à la lumière des données actuelles* », affirme le Dr Anne Prud'homme, pneumologue, membre du bureau de la Société de pneumologie de langue française (SPLF), en présentant les points essentiels des recommandations 2003 de la SPLF. « *Il faut attaquer et réduire l'impact de cette maladie qui monte en puissance.* »

Définir la maladie

Les recommandations 2003, sur le même modèle que celles de l'Anaes, ont été établies d'après une méthodologie rigoureuse. Avec une analyse de la littérature ne laissant perdurer que les publications irréfutables. Et une évaluation en niveau de preuve.

Si l'acronyme BPCO, qui ne passe que lentement dans le grand public, fait encore tiquer certains, la définition de la maladie est claire et précise : la BPCO se définit



comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. Et le rôle du tabac dans la genèse de la maladie est affirmé et réaffirmé.

Diagnostiquer précocement

Premier point mis en exergue : la nécessité de diagnostiquer précocement la BPCO. Il existe à ce jour un sous-diagnostic important (moins d'un tiers des cas sont identifiés). « *Nous voyons tous les jours*

arriver dans nos services des malades à un stade tardif de la maladie, avec un VEMS et des gaz du sang très altérés, déplore le Pr André-Bernard Tonnel (CHU de Lille). La maladie progresse sournoisement, bien avant l'apparition de symptômes, en particulier la dyspnée, un signe très tardif et souvent mal perçu par les sujets qui adaptent, sans s'en rendre compte, leur activité à leur état pulmonaire. »

Reste à déterminer la technique de dépistage. Facile à mettre en œuvre, le débit expiratoire de pointe (DEP) se montre malheureusement imparfait car peu sensible et peu spécifique de la BPCO. « Le DEP, qui évalue la quantité d'air expiré le plus violemment, reflète la qualité des bronches de gros calibre. Or dans la BPCO, l'obstruction débute au niveau des petites bronches et se développe avec le temps vers les bronches les plus grosses », explique le Dr Prud'homme. Un DEP normal n'exclut pas une BPCO. Seul le VEMS,

maintenant une petite machine, de la taille d'un gros sifflet et à un prix tout à fait accessible, pour mesurer le VEMS. « La mesure du souffle doit devenir un réflexe, à l'instar du contrôle de la tension artérielle », propose le Dr Prud'homme, en décrivant le projet de la SPLF et de tous les pneumologues français pour l'année à venir : donner aux généralistes à la fois l'instrument de mesure et une formation dispensée par un pneumologue.

En cas de dépistage précoce, le sport, la lutte contre le surpoids et surtout l'arrêt du tabac s'imposent. Une mesure mise en exergue dans les recommandations : l'arrêt du tabagisme est la seule mesure susceptible de rétablir un rythme de décroissance normal du VEMS. Sans parler de la surveillance et d'un bilan plus approfondi chez le pneumologue.

www.legeneraliste.fr



LA BPCO RAJEUNIT ET SE FÉMINISE

Plus de femmes, plus de jeunes. Les conclusions de l'enquête Confronting COPD, la première étude mondiale destinée à quantifier l'impact de la BPCO, ont fait voler en éclats le dogme du patient âgé de sexe masculin. Les femmes sont aussi victimes de la maladie, au point que la parité est respectée aux États-Unis et que près d'un tiers des personnes touchées sont du sexe féminin en France. Et les patients sont de plus en plus jeunes. Toujours dans l'Hexagone, on dénombre 60 % de sujets de moins de 65 ans.

Corollaire de cette nouvelle donne épidémiologique, **la BPCO reste sous-diagnostiquée.** En France, la moitié des patients

rapportent un diagnostic connu de bronchite chronique, 17 % un diagnostic d'emphysème, 16 % seulement un diagnostic de BPCO. Et 17 % présentent des symptômes caractéristiques de bronchite chronique sans aucun diagnostic.

Dernière leçon de cette vaste enquête (initiée par le laboratoire GlaxoSmithKline), **les patients sous-estiment trop souvent leur handicap.** « La perception de l'impact de la maladie est en décalage par rapport à la réalité », décrit le Pr Tonnel. Les patients minimisent leurs symptômes et adaptent leurs efforts au manque d'air dont ils souffrent. Avec, à la clé, sédentarité et baisse de la qualité de vie.

Pourtant, plus de la moitié d'entre eux avouent peiner au-delà d'un étage, un sur quatre s'essouffle dans les actes de la vie quotidienne : se lever, s'habiller ou effectuer de petits travaux ménagers. Enfin, l'essoufflement se manifeste pour 17 % des bronchiteux chroniques après quelques minutes de marche.

À noter, l'ampleur de l'enquête Confronting COPD, qui donne ce nouvel aperçu de la BPCO. Elle a été effectuée auprès de 201 921 foyers, en France, au Royaume-Uni, en Allemagne, en Italie, en Espagne, aux Pays-Bas, aux États-Unis et au Canada, avec des critères de sélection rigoureux.

volume maximal d'air expiré en une seconde, témoin de l'obstruction éventuelle des bronchioles et permet le diagnostic précoce de la maladie, qui permettra de stabiliser la maladie à un niveau peu voire pas handicapant, d'optimiser le traitement et d'évaluer la sévérité de la BPCO.

Dépister au cabinet

Jusqu'à ce jour, les généralistes ne disposaient que d'instruments de mesure du DEP au cabinet. Il existe

Traiter

La BPCO, pathologie complexe et hétérogène, est multifactorielle. En réaction aux particules délétères du tabac apparaît une inflammation induite par plusieurs populations (neutrophiles et lymphocytes CD8) et médiateurs cellulaires. Avec pour conséquences une altération de la fonction muco-ciliaire, une obstruction bronchique progressive et une destruction des fibres élastiques des voies aériennes, du parenchyme et des alvéoles pulmonaires. Les bronchodilatateurs >>>

▶▶▶ sont le principal traitement symptomatique des BPCO. Le choix de la classe, bêta-2-mimétiques ou anticholinergiques, dépend de l'efficacité sur le symptôme et de la tolérance.

La place des corticoïdes dans la stratégie thérapeutique est actuellement mieux précisée. Les indications des corticostéroïdes en traitement de fond ne concernent que les patients de stade III et les patients avec exacerbations répétées malgré une prise en charge optimale.

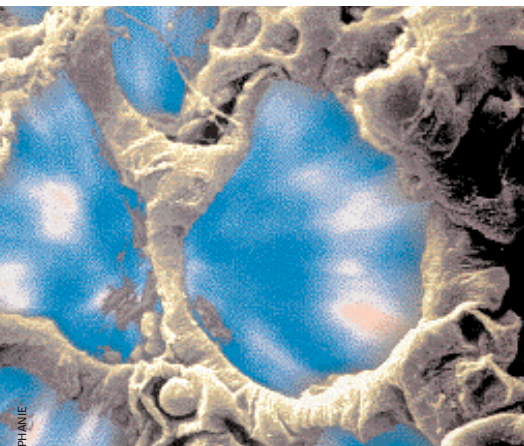
Reconditionner à l'effort

La réhabilitation à l'effort s'affirme aujourd'hui comme un point fort de la démarche thérapeutique. « *La réhabilitation respiratoire est un élément majeur de la prise en charge des malades atteints de BPCO, dyspnéiques et intolérants à l'effort* », précisent les spécialistes de cette approche de la maladie.

Ce programme multidisciplinaire, réalisé sous couvert d'une épreuve d'effort maximale à charge

croissante, implique toute une équipe coordonnée par un médecin – infirmières, kinésithérapeute, psychologue, nutritionnistes, professeur d'éducation physique, tabacologue... Il est destiné à rompre la dynamique qui conduit les patients en manque d'air à la sédentarité et au handicap. Les évaluations montrent qu'en améliorant la dyspnée et la ventilation, ces programmes agissent de façon significative sur la qualité de vie pendant une durée d'un an, qu'ils soient mis en œuvre en institution, en ambulatoire ou à domicile.

Pour autant, force est de constater que la réhabilitation à l'effort n'est pas encore passée dans les mœurs. « *Seuls 10 % des patients atteints de BPCO en bénéficient actuellement* », évalue le Pr Tonnel. La réhabilitation est un peu « chronophage » tant pour le patient que pour le médecin ou le kinésithérapeute. Surtout, les structures manquent et le réentraînement à l'effort, même s'il a fait ses preuves, n'est pas reconnu par les organismes de Sécurité sociale. Il faut progresser. 🏠



Certaines recherches se concentrent sur la protection de l'alvéole pulmonaire.

Les traitements de demain

La recherche de nouveaux traitements s'oriente dans trois directions : la lutte contre l'inflammation, la protection du tissu pulmonaire et la réparation des parois alvéolaires détruites.

➤ **Si la prévalence de la BPCO continue d'augmenter, l'arrivée de nouvelles molécules apporte néanmoins quelques notes d'espoir**, estime le Pr Michel Aubier (hôpital Bichat, Paris). *Dans les années qui viennent, certains médicaments permettront de changer le cours de la maladie, en agissant, non plus sur les symptômes, mais sur les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine des lésions pulmonaires.* »

À ce jour, trois grandes pistes thérapeutiques, situées à trois stades différents de l'évolution de la maladie, sont explorées.

Certaines sont à un stade avancé de recherche, mais il faut mettre un bémol à cet optimisme car la BPCO pose des difficultés spécifiques. Ainsi, l'hétérogénéité de la maladie, le fait que l'on voie souvent les patients à un stade très évolué et la nécessité de disposer de grandes cohortes (suivies pendant trois années au moins pour analyser l'évolution) rendent la tâche difficile. À cela s'ajoutent les doutes quant aux paramètres les plus pertinents pour analyser les modifications de l'histoire naturelle de la maladie.

Le premier axe de recherche, et le plus avancé à ce jour, concerne l'inflammation.

À la différence de l'asthme, elle se caractérise, dans la BPCO, par l'afflux de neutrophiles, de lymphocytes CD8 et de cellules épithéliales, qui vont libérer des cytokines et des protéases. Ainsi se constitue un cercle vicieux – inflammation, réparation anormale – qui s'auto-entretient et aboutit à la destruction du tissu pulmonaire.

« *En empêchant la dégradation de l'AMP cyclique, les inhibiteurs de la phosphodiesterase vont bloquer les gènes qui produisent des protéines pro-inflammatoires dans la cellule*, explique le Pr Aubier. *En fait, ils optimisent les réactions anti-*

inflammatoires physiologiques cellulaires. Avec deux études de phase III, dont une très prometteuse publiée dans le *Lancet* en 2001, les recherches sur les inhibiteurs de la phosphodiesterase sont, et de loin, les plus avancées. » Toujours dans le cadre des traitements anti-inflammatoires, il faut aussi citer les travaux menés sur des modèles animaux avec les anticorps monoclonaux – anti-TNF, anti-IL8 –, les anti-MCP-1 et les antileucotriènes.

Protéger et réparer

« D'autres recherches se concentrent sur les mécanismes plus en amont dans l'histoire naturelle de la maladie, lorsque se constituent les premières altérations des alvéoles et des bronchioles », poursuit le Pr Aubier. Dans la BPCO, le tissu bronchique subit un stress oxydatif, en très grande partie lié à la fumée du tabac. Cette agression induit la mise en œuvre de systèmes antioxydants, incluant notamment l'hème-oxygénase 1 (HO1), un très puissant système antioxydant. « Il est possible que chez les sujets atteints de BPCO, il existe un polymorphisme du promoteur du gène de l'HO1, responsable d'une moins bonne réponse de ce système face au stress oxydatif. D'où l'idée de stimuler le système hème-oxygénase chez les patients, soit par des agents pharmacologiques, soit par thérapie génique », explique-t-il.

On étudie aussi des antiprotéases, notamment des antimétalloprotéases – anti-MMP1, anti-MMP2 et anti-MMP9, qui semblent jouer un rôle dans les lésions d'emphysème –, avec l'objectif d'éviter la destruction des fibres élastiques.

Réparation des alvéoles

Reste un dernier axe, focalisé sur la réparation des parois alvéolaires détruites. Une piste d'autant plus intéressante que le diagnostic est souvent fait tardivement, à un stade où la destruction du parenchyme pulmonaire est importante. À ce jour, des essais mettent en évidence l'efficacité des rétinoïdes dans la réparation *ad integrum* de l'épithélium pulmonaire, mais il ne s'agit que de travaux chez le rat. « Une brève étude chez l'homme ne s'est pas montrée très significative, mais cette voie reste à explorer », estime le Pr Aubier. ❖

Le défi des pneumopathies non résolutive

La difficulté dans les pneumopathies non résolutive est d'éviter les examens inutiles sans méconnaître une pathologie rare.

➤ **Pour évoquer le diagnostic** de pneumopathie résolutive, il faut exclure les abcès et les suppurations pleurales qui sortent du cadre de cette pathologie. « Le critère de temps est fondamental pour différencier une pneumopathie lentement résolutive d'une autre affection de nature non infectieuse », explique le Dr Daniel Benhamou (Rouen). La persistance des images radiologiques au-delà de deux à quatre semaines doit inciter à évoquer l'échec du traitement (image inchangée ou diminution inférieure à 50 % à quatre semaines). La persistance de certains symptômes n'est pas un bon indicateur car la toux et l'asthénie se prolongent souvent au-delà de l'amélioration radiologique.

Ainsi, les pneumopathies d'évolution lente finissent par guérir et ne nécessitent pas d'examen complémentaire. Les facteurs de risque d'évolution lente sont liés à l'atteinte plurilobaire initiale, à certains germes en cause et à l'hôte. Les pneumocoques, surtout dans les infections bactériémiques, les *Legionella* et les bacilles à Gram négatif sont d'évolution lente. Il en est de même sur des terrains fragilisés : alcoolisme, BPCO, asthme, diabète, insuffisance cardiaque.

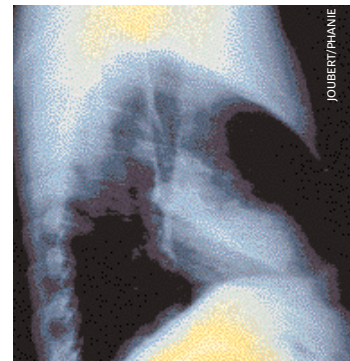
Des examens complémentaires

La décision d'examens complémentaires fait toute la difficulté de cette pathologie. Il n'y a pas de réponse tranchée. Il faut reconstituer l'évolution de la clinique, des images radiologiques et surtout l'histoire thérapeutique. Le bilan biologique minimal comporte une exploration de la fonction hépatique et rénale, la sérologie VIH et une exploration du système immunitaire par des dosages sanguins. Sur le plan radiologique, si les images diminuent, il convient de se montrer patient et de ne pas entamer de démarche

diagnostique approfondie. Dans le cas contraire, le scanner thoracique permet de mieux cerner les caractéristiques de l'image radiologique (cancer, infarctus). L'endoscopie, quant à elle, est un examen à envisager rapidement car elle est très informative et peu invasive. Si elle a été effectuée initialement, l'indication va être plus ou moins précoce selon la nécessité ou non de prélèvements complémentaires.

Malgré tout, 60 % des pneumopathies non résolutive restent sans cause. On peut alors incriminer la résistance au traitement, la virulence des germes ou la présence d'agents infectieux inhabituels. Il peut s'agir tout simplement d'un mode de réparation pulmonaire qui en impose pour une infection persistante. Parmi les causes non infectieuses, le cancer figure en première position. Plus rarement, ce peut être un lymphome, une bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée. Cette entité recouvre des processus non spécifiques de réaction face à l'agression pulmonaire, une atteinte liée à une affection spécifique (polyarthrite rhumatoïde, transplantation pulmonaire...) ou une forme idiopathique. Sans oublier les causes plus rares : les pneumopathies d'inhalation, les corps étrangers, les infarctus pulmonaires et les vascularites.

DR VALÉRIE DURAND ❖



La persistance d'une image radiologique peu modifiée doit faire suspecter une pneumopathie non résolutive.

JOURBERT/PHANIE