

BPCO – quel est l'ordre du jour?

Lucas Boeck, Michael Tamm, Daiana Stolz

Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie évitable et traitable. Elle est l'une des principales causes de consultations médicales fréquentes, d'hospitalisations, de dépenses de santé, de décès et de mauvaise qualité de vie. Malgré les grands efforts déployés en matière de recherche, les succès thérapeutiques actuels sont modestes. En raison d'une compréhension insuffisante des mécanismes sous-jacents et des phénotypes de la BPCO, la majorité des patients sont actuellement traités de manière très similaire. L'enjeu du futur consiste à trouver des médicaments plus efficaces pour les différents sous-groupes de BPCO.

Mécanismes de la maladie

La plupart des fumeurs ne développent pas de maladie pulmonaire pertinente au cours de leur vie. Chez une minorité (15–25%), une BPCO survient après des décennies de tabagisme. Le diagnostic est simple et repose sur la mise en évidence d'une obstruction bronchique pas totalement réversible (volume expiratoire maximum seconde [VEMS]/capacité vitale forcée [CVF] <70%) et d'une exposition potentiellement causale.

La BPCO est avant tout mise en relation avec des facteurs comportementaux et environnementaux à l'âge adulte. Etant donné que les symptômes ne surviennent que rarement avant l'âge de 40 ans, la BPCO est considérée comme une maladie de l'adulte. Cependant, le développement de la BPCO débute probablement bien plus tôt [1]. Déjà avant la naissance, il existe un risque individuel de BPCO. Plusieurs loci génétiques qui sont associés à la BPCO ou à une mauvaise fonction pulmonaire ont été identifiés. In utero, différents facteurs (par ex. tabagisme maternel) peuvent avoir une influence négative sur le développement pulmonaire. Des études ont également montré que des effets épigénétiques influençaient la fonction pulmonaire (par ex. le tabagisme de la grand-mère lorsqu'elle était enceinte de la mère augmente le risque d'asthme chez son petit-fils, même si la mère ne fume pas). Par ailleurs, les infections, l'asthme et les allergies ont aussi un impact sur la fonction pulmonaire durant l'enfance. Ces facteurs sont responsables du plateau que la fonction pulmonaire atteint entre l'âge de 20 et 25 ans. Dans une étude, les patients atteints de BPCO avaient déjà une fonction pulmonaire plus mauvaise à l'âge de 10 ans par rapport aux personnes en bonne santé et aux asth-

matiques. Par ailleurs, outre le tabagisme, l'exposition à diverses autres substances nocives inhalées (en particulier, utilisation de biocarburants dans les pays en développement) détermine également la diminution de la fonction pulmonaire.

Bien que de nombreux mécanismes sous-jacents de la BPCO restent encore non élucidés, des progrès majeurs ont été accomplis au cours de ces dernières années. Un processus inflammatoire chronique, qui touche avant tout les voies respiratoires périphériques et le parenchyme pulmonaire mais également la circulation systémique, joue un rôle central dans la pathogenèse de la BPCO. Malheureusement, l'inflammation chronique persiste le plus souvent même après l'arrêt du tabagisme. Une auto-immunité, la composition du microbiome pulmonaire et d'autres facteurs, tels que l'équilibre entre processus oxydatifs et anti-oxydatifs et entre protéases et anti-protéases, peuvent entretenir l'inflammation continue. Une accélération du vieillissement pulmonaire joue un rôle supplémentaire, en particulier pour le développement de l'emphysème pulmonaire. Compte tenu des nombreux mécanismes impliqués, différents points d'attaque pharmacothérapeutiques potentiels sont envisageables. Les traitements ciblés n'en sont qu'à leurs premiers balbutiements.

Des progrès mais un parcours semé d'obstacles

Au cours des 40 dernières années, seules quelques nouvelles classes médicamenteuses ont été introduites sur le marché pour le traitement de la BPCO et les progrès semblent moins pertinents que pour d'autres ma-



Daiana Stolz

ladies (par ex. maladies cardiovasculaires, diabète). A ce jour, le traitement médicamenteux se limite en grande partie aux bronchodilatateurs et aux corticoïdes inhalés, ces derniers n'ayant qu'un effet négligeable sur l'inflammation de la BPCO.

De multiples causes expliquent les succès thérapeutiques modestes et la très grande lenteur des progrès. La plupart des nouveaux médicaments autorisés ne se distinguent que faiblement des traitements déjà établis. Par ailleurs, des modèles précliniques concluants (modèles animaux, cultures cellulaires, etc.) n'ont dans la plupart des cas pas pu être transposés avec succès au contexte clinique, soit en raison d'une faible efficacité soit en raison d'effets indésirables des médicaments testés.

Toutefois, le manque d'efficacité et les effets indésirables peuvent être conditionnés non seulement par le choix du médicament, mais également par le choix du groupe approprié de patients atteints de BPCO. Ainsi, il

se pourrait que certains médicaments agissent uniquement dans certains sous-groupes, n'aient aucun effet dans une large population de BPCO et soient même dommageables dans un troisième groupe.

Pendant longtemps, les objectifs thérapeutiques du traitement de la BPCO se limitaient au VEMS. Le VEMS (et le rapport VEMS/CVF) était et est toujours utilisé pour diagnostiquer et quantifier la BPCO et pour aiguiller le traitement. Néanmoins, le VEMS n'est que faiblement corrélé à d'autres caractéristiques de la BPCO, telles que les symptômes, la performance, les exacerbations et la mortalité (fig. 1). Les phénotypes traditionnels bien connus *pink puffer* et *blue bloater* montrent déjà à eux seuls la grande hétérogénéité de la maladie qui, à VEMS comparable, n'est prise en compte ni dans les études ni dans le traitement médicamenteux. Par ailleurs, la plupart des cliniciens savent qu'il existe un chevauchement avec d'autres maladies telles que l'asthme, la bronchiolite, la bronchectasie, etc., ce qui

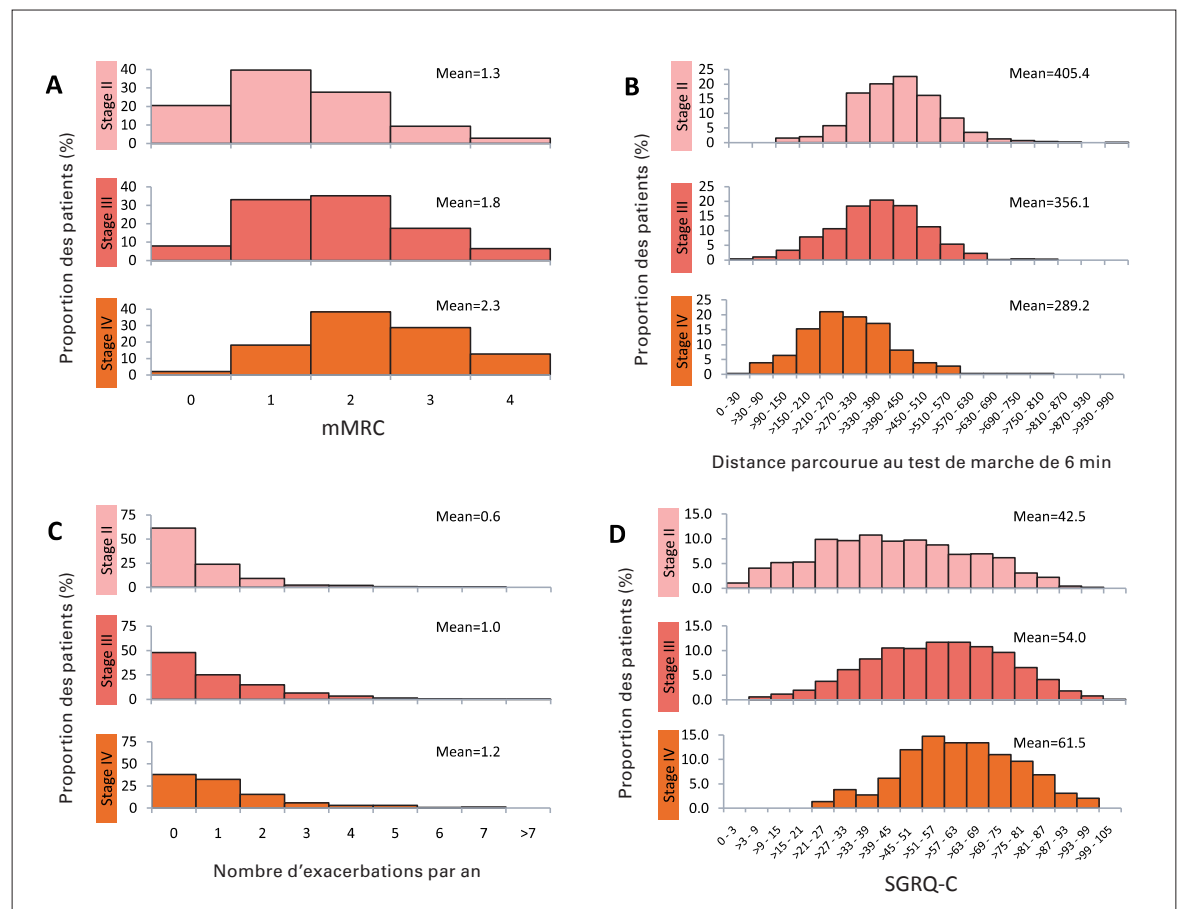


Figure 1: Répartition des paramètres de BPCO pertinents en fonction des anciens stades GOLD de BPCO dans l'étude ECLIPSE (stade II: VEMS 50–80%, stade III: VEMS 30–50%, stade IV: VEMS <30%). La figure montre que les symptômes (A, D), la performance physique (B) et les exacerbations (C) sont certes différents dans les stades II–IV, mais que le chevauchement est néanmoins très important. La stadification est dès lors insuffisante pour la caractérisation des patients atteints de BPCO. Adapté d'après Agusti A et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122. Abréviations: mMRC: échelle de dyspnée modified Medical Research Council, SGRQ-C: St George's Respiratory Questionnaire spécifique à la BPCO.

est responsable d'une diversité supplémentaire et influence les résultats d'études. Il est dès lors nécessaire de définir des sous-groupes cliniquement pertinents (phénotypes). Une autre question qui demeure ouverte est celle du moment de début du traitement.

Les patients atteints de BPCO à un stade précoce sont probablement en proie à une détérioration plus rapide de la maladie, mais ils peuvent mieux répondre à un traitement. Les traitements actuels mais également les études s'adressent le plus souvent aux patients atteints de BPCO à un stade avancé, lorsque les symptômes sont déjà très prononcés avec des dommages généralement irréversibles.

Phénotypes – dans quelle optique?

Un phénotype est défini comme une ou plusieurs caractéristiques de la maladie qui distinguent les patients atteints de BPCO entre eux et sont associées à des conséquences cliniquement pertinentes (par ex. symptômes, exacerbations, réponse au traitement, évolution de la maladie, mortalité, etc.).

Le tableau 1 présente une sélection de critères selon lesquels la BPCO pourrait être caractérisée phénotypiquement. Malheureusement, seule une minorité de ces critères ont été validés cliniquement et leur pertinence pour la pratique clinique quotidienne est à peine établie. L'asthme est généralement considéré comme une entité pathologique à part entière. Néanmoins, il arrive qu'il se chevauche très fortement avec la BPCO, ce qui a récemment été reconnu et désigné par le terme «syndrome de chevauchement asthme-BPCO» ou «asthma-COPD-overlap-syndrome» (ACOS). La bronchite chronique constitue un diagnostic clinique (toux productive survenant la plupart des jours, au moins 3 mois par an pendant au moins 2 années consécutives), dont les critères ont été définis dans le cadre d'un comité d'experts. Cela est cliniquement pertinent car la bronchite chronique est associée à un taux de survie plus défavorable, à une diminution plus rapide du VEMS et à une meilleure réponse au traitement par roflumilast. Les

paramètres subjectifs (par ex. dyspnée), les paramètres cliniques (par ex. fréquence des exacerbations) et l'évolution de la maladie peuvent également être considérés comme des phénotypes. Les exacerbations fréquentes sont relativement indépendantes de l'obstruction bronchique et elles constituent le meilleur prédicteur d'exacerbations supplémentaires. En particulier les exacerbations sévères sont associées à une mortalité accrue. Par ailleurs, il existe plusieurs médicaments qui réduisent la fréquence des exacerbations.

L'évolution de la maladie et son activité sont très variables, allant d'une forme agressive à un état stable. Dans l'une des plus grandes études de cohorte menée à ce jour dans la BPCO, il a été montré qu'un tiers des patients étaient stables durant 3 années.

L'activité constitue dès lors un phénotype essentiel. Alors que la sévérité d'une maladie pulmonaire (et des lésions pulmonaires résultantes) peut être aisément quantifiée au moyen de la fonction pulmonaire ou de l'imagerie, nous avons besoin, pour apprécier l'activité de la maladie, d'informations sur l'évolution temporelle ou alors de biomarqueurs qui nous renseignent sur le niveau d'activité des différents systèmes [2].

Biomarqueurs pour la classification phénotypique

Un biomarqueur est une molécule ou un matériau (par ex. cellules) qui reflète des processus pathologiques. En raison de leur grande accessibilité, ce sont les biomarqueurs sanguins qui ont été le mieux étudiés.

L'un des plus anciens biomarqueurs de la BPCO est la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel, qui est aussi un bon exemple de la nécessité de tels marqueurs. Une faible pression partielle d'oxygène est associée à une mauvaise survie; en-dessous d'un certain seuil, une oxygénothérapie à long terme est profitable au patient. Sans ce biomarqueur, il n'aurait sans doute jamais été possible de démontrer qu'une oxygénothérapie à long terme est pertinente. Un autre biomarqueur établi est l'alpha-1-antitrypsine. Chez les patients

Tableau 1: Exemples de marqueurs potentiels pour la différenciation des phénotypes de BPCO.

ANAMNÈSE/ CLINIQUE	Fréquence des exacerbations Bronchite chronique	<i>Blue bloater</i> <i>Pink puffer</i>	Dyspnée Exposition	Asthme Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
PARAMÈTRES FONCTIONNELS	VEMS, hyperinflation	Distance parcourue au test de marche de 6 minutes	Hypertension pulmonaire	Hyperréactivité bronchique
IMAGERIE	Emphysème	Petites voies respiratoires	Hétérogénéité	Bronchectasie
BIOMARQUEURS	SANG	Alpha-1-antitrypsine pCO ₂ Neutrophiles	Fibrinogène Eosinophiles Protéine C réactive	Pro-adrénomédulline Protéine D du surfactant Protéine des cellules de Clara
	CRACHATS	Eosinophiles	Neutrophiles	CONDENSAT D'AIR EXHALÉ
				Copeptine Procalcitonine Interleukine-6

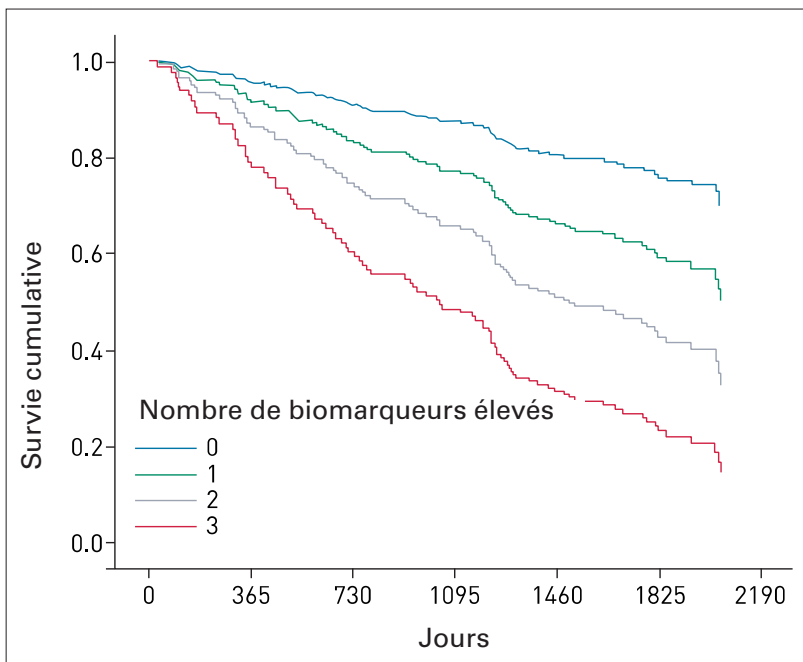


Figure 2: Exemple de combinaison de plusieurs biomarqueurs pour prédire des paramètres de BPCO cliniquement pertinents. Dans cette étude, il a pu être montré que le nombre de biomarqueurs élevés (pro-adrénomédulline, copeptine, MR-proANP) était associé à la survie des patients atteints de BPCO au cours des 5 prochaines années. Plus les biomarqueurs étaient élevés, plus la survie était mauvaise. Adapté d'après Stolz et al. [5].

Correspondance:
Prof. Daiana Stolz,
MPH, FCCP
Universitätsspital Basel
Klinik für Pneumologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
daiana.stolz[at]usb.ch

présentant un déficit en alpha-1-antitrypsine, la survenue d'un emphysème est accélérée et la supplémentation parentérale en alpha-1-antitrypsine peut ralentir ce processus. D'autres marqueurs sanguins (par ex. fibrinogène, interleukine-6, protéine C réactive, pro-adrénomédulline, copeptine) sont prédictifs de la mortalité et/ou du nombre d'exacerbations [3].

Au cours des exacerbations, des biomarqueurs peuvent également être utiles pour guider le traitement: pro-

calcitonine pour l'antibiothérapie ou, le cas échéant, éosinophilie sanguine pour l'évaluation d'une corticothérapie systémique. A l'état stable, l'éosinophilie sanguine est également prédictive de la réponse aux corticoïdes inhalés. Les crachats, l'air expiré et les échantillons respiratoires (par ex. lavage broncho-alvéolaire, biopsies des muqueuses, etc.) offrent des marqueurs supplémentaires qui sont plus spécifiques des processus inflammatoires bronchiques. Cependant, tout comme pour le VEMS, il n'est guère possible d'appréhender la complexité de la BPCO avec des marqueurs isolés. Pour cette raison, nous n'aurons d'autre choix que de nous baser sur une combinaison de plusieurs paramètres. Les nouvelles recommandations GOLD relatives à la BPCO, qui, en plus du VEMS, tiennent également compte de la dyspnée et la fréquence des exacerbations pour définir les stades A-D, vont déjà dans ce sens. Il a en outre pu être montré que l'utilisation de biomarqueurs individuels (par ex. pro-adrénomédulline) améliorait des scores existants tels que l'index BODE (*body-mass, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index*) et que l'utilisation d'une combinaison de biomarqueurs permettait de prédire la survie de manière plus précise (fig. 2).

Perspectives

Les stratégies thérapeutiques futures s'orienteront en fonction des différents sous-groupes de patients atteints de BPCO. Outre les paramètres de la fonction pulmonaire, la caractérisation se basera également sur des paramètres tomodynamométriques, sur des biomarqueurs sériques et possiblement, sur des échantillons respiratoires.

Grâce à ces connaissances, nous devrions pouvoir utiliser les médicaments disponibles de manière efficace et bien tolérée dans des populations de BPCO clairement définies. Il convient également d'accorder une plus grande importance au traitement des comorbidités. La combinaison de plusieurs biomarqueurs devrait permettre de mieux évaluer l'impact des comorbidités sur la survie des patients atteints de BPCO. Des marqueurs systémiques permettent également d'apprécier la réponse à un traitement, de sorte que des ajustements thérapeutiques individuels sont possibles.

Disclosure statement

Daiana Stolz est soutenue par le Fonds national suisse de la recherche scientifique (PPOOP3_128412).

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- Les critères diagnostiques simples de la BPCO suggèrent qu'il s'agit d'une maladie clairement définie. Or, dans la pratique clinique et la recherche, il s'avère que c'est une affection très hétérogène.
- Diverses causes et de multiples mécanismes moléculaires et cellulaires sont responsables d'affections hétérogènes, qui sont regroupées sous le terme «bronchopneumopathie chronique obstructive» (BPCO).
- En raison du manque de marqueurs bien validés, il est difficile de faire la distinction entre les différents sous-groupes de BPCO et de distinguer la BPCO d'autres maladies.
- Nous espérons qu'une classification plus précise (phénotypage) permettra de traiter les patients atteints de BPCO de manière plus ciblée, et donc plus efficace, et ainsi d'accomplir de plus grands progrès thérapeutiques.