

# INNOVATIONS EN PNEUMOLOGIE

## QUE RETENIR DE 2015 ?

L'année 2015 en pneumologie fut une nouvelle fois riche en nouveautés. Nous vous en proposons ici une liste non exhaustive par secteur d'activités. Elles concernent tant les aspects physiopathologiques notamment dans le syndrome des apnées du sommeil, que diagnostiques ou curatifs. Pour les premiers, citons les nouvelles valeurs de référence en spirométrie, l'apport des cryobiopsies dans les pathologies interstitielles diffuses, l'évaluation des bronchiectasies de l'adulte, ... Pour les seconds, nous avons retenus pour vous les progrès thérapeutiques médicamenteux ou non dans l'asthme, la fibrose pulmonaire idiopathique, l'emphysème, le cancer bronchique, ...

*T. Pieters (1), P. Collard (1), C. Dahlqvist (2), J.P. d'Odemont (2, 3), A. Froidure (1), S. Gohy (1), G. Liistro (1), E. Marchand (2), G.B. Mwenge (1), C. Pilette (1), G. Reyckler (1), O. Vandenplas (2).*

### Innovations in pneumology – what are the lessons learned from 2015?

In the field of pneumology, the year 2015 was once again rich in new developments, of which we provide a non-exhaustive list in this article. They concern pathophysiological mechanisms especially in sleep apnea, in addition to diagnostic and curative features. The diagnostic advances include the new reference values for spirometry, the contribution of cryobiopsy to the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases, the assessment of bronchiectasis in adults, etc. Regarding treatments, we have chosen to focus on the advances in drug and non-drug management of asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, emphysema, and bronchial cancer.

### AFFILIATIONS

- (1) Service de Pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
- (2) Service de Pneumologie, CHU-UCL-Namur, site Godinne, Université catholique de Louvain, avenue G. Thérasse 1, B-5530 Yvoir
- (3) Service de Pneumologie, CHR Mons-Hainaut, avenue Baudouin de Constantinople 5, B-7000 Mons

### CORRESPONDANCE

Professeur Thierry Pieters  
thierry.pieters@uclouvain.be

### SOMMAIRE

#### DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DU SAOS EN FONCTION DES PHÉNOTYPES CLINIQUES ET ÉTIOLOGIQUES

Docteur Gimbada Benny Mwenge (1)

#### LES NOUVELLES VALEURS THÉORIQUES EN SPIROMÉTRIE

Professeur Giuseppe Liistro (1),

#### APPORT DES CRYOBIOPSIES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Professeur Thierry Pieters (1)

#### PRISE EN CHARGE DES BRONCHIECTASIES DE L'ADULTE EN 2016

Docteur Sophie Gohy (1)

#### TRAITEMENT DE L'ASTHME SÉVÈRE EN 2016 : ENFIN UNE APPROCHE CIBLÉE ?

Professeur Charles Pilette (1), Docteur Antoine Froidure (1), Professeur Olivier Vandenplas (2)

#### PRISE EN CHARGE DE LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE : UN NOUVEL ESPOIR ?

Docteur Antoine Froidure (1), Docteur Caroline Dahlqvist (2)

#### LA RÉADAPTATION PULMONAIRE PRÉCOCE LORS D'UNE EXACERBATION POUR LE PATIENT ATTEINT DE BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE. QUOI DE NEUF EN 2015 ?

Monsieur Grégory Reyckler, (kinésithérapeute) (1)

#### RÉDUCTION DE VOLUME PULMONAIRE PAR VALVES ENDOBONCHIQUES DANS L'EMPHYSÈME SÉVÈRE

Professeur Eric Marchand (2), Docteur Jean-Paul d'Odemont (2, 3)

#### TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE : LA RÉVOLUTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EST EN MARCHÉ

Professeur Philippe Collard (1)

## DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DU SAOS EN FONCTION DES PHÉNOTYPES CLINIQUES ET ÉTIOLOGIQUES

G.B. Mwenge (1)

### Mots-clés

apnée du sommeil, CPAP

### Key words

Sleep apnea, CPAP

### État de lieux

Le syndrome des apnées et hypopnées obstructives du sommeil SAOS se définit par l'association d'une somnolence diurne excessive (S) et de troubles respiratoires nocturnes survenant durant le sommeil (Apnées Obstructives : AOS). Sa prévalence a longtemps été estimée à 2 à 4 % de la population. L'hypoxie intermittente nocturne induite par les événements respiratoires répétés occasionne une sécrétion accrue de cytokines inflammatoires dont HIF1 responsables d'une dysfonction endothéliale. Il en résulte une morbidité et une mortalité cardiovasculaire. Plus récemment, le SAOS a également été impliqué dans la pathogenèse des maladies métaboliques comme le diabète et même le cancer. Bien qu'il ait été montré que le traitement par pression positive (CPAP) puisse contrecarrer toutes les composantes du syndrome en diminuant la morbidité et la mortalité associées, la compliance a été identifiée comme un problème pour une grande partie des patients.

### Apports 2015

Très récemment, Heinzer a montré que la prévalence des apnées obstructives du sommeil est plus importante que celle rapportée dans la littérature comparativement au syndrome des apnées et hypopnées du sommeil (tenant compte de la somnolence) (1). Ils ont réalisés des polysomnographies chez des patients consécutifs dans la population générale en Suisse. Un index d'apnées et hypopnées supérieur à 15/ heure est retrouvé chez 49.7 % des hommes et 23 % des femmes. Les principaux facteurs de risque associés à la présence de troubles respiratoires du sommeil étaient le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, la circonférence du cou, le rapport taille-hanche (chez les femmes), et le ronflement. Cependant, aucune association n'a été observée entre la gravité des troubles respiratoires du sommeil et la présence de somnolence diurne, mesurée à l'aide de l'échelle de somnolence d'Epworth. Cette étude a confirmé par ailleurs, l'association entre la sévérité des troubles respiratoires du sommeil (IAH>20) et le risque de diabète, l'hypertension, le syndrome métabolique et la dépression en utilisant quatre modèles avec des ajustements progressifs. Ces résultats suggèrent que les troubles respiratoires nocturnes sont très répandus et ont des conséquences importantes sur la santé publique. La définition de la maladie devrait être révisée.

L'émergence de traitements alternatifs ou combinés a la CPAP a également motivé une classification phénotypique basée sur les différentes causes de collapsibilité des voies aériennes supérieures (score PALM)(2) . En effet, en plus d'une anatomie des voies aériennes supérieures prédisposant au collapsus, d'autres traits physiologiques sont de plus en plus reconnus pour leurs contributions au développement de l'apnée obstructive du sommeil (AOS). Ces traits non anatomiques comprennent: la mauvaise réactivité musculaire pharyngée pendant le sommeil, un système de contrôle ventilatoire trop sensible, et un faible seuil d'éveil respiratoire qui conduit à l'excitation plutôt qu'à une ventilation stable. Le score de PALM est utile car il fournit un cadre permettant de diviser les patients entre ceux qui nécessiteraient probablement un traitement par CPAP (23% dans l'article Eckert et ceux qui pourraient être traités avec des thérapies non-CPAP (77%) (3). Par exemple, l'oxygène et acétazolamide peuvent stabiliser le rétrocontrôle ventilatoire tandis que des sédatifs tels que l'eszopiclone et la trazodone peuvent augmenter le seuil d'éveil. La chirurgie des voies respiratoires supérieures et la perte de poids peuvent améliorer l'anatomie des voies aériennes supérieures anatomie. Les thérapies de neurostimulation et les exercices de renforcement de tonus peuvent améliorer la réactivité musculaire. Cette approche thérapeutique ciblée serait efficace chez 48 % des sujets et une approche combinée chez 80 % des sujets.

Enfin, l'existence d'une grande hétérogénéité en termes de symptômes et de comorbidités parmi les patients souffrant de AOS a permis de proposer une classification en sous-type afin de prédire leur compliance à long terme au traitement par CPAP (4). Gagnadoux et coll a identifié cinq groupes distincts. Le groupe 1 est à prédominance féminine avec des taux élevés de plaintes d'insomnie, de symptômes dépressifs, associée à une obésité et des comorbidités. Les patients des groupes 2 et 3 ont des symptômes AOS nocturne et diurne typiques et des symptômes dépressifs fréquents. Le groupe 2 diffère du 3 par une prédominance masculine et des comorbidités plus fréquentes. Le groupe 4 a des symptômes d'AOS nocturnes, des plaintes d'insomnie, mais une faible prévalence de la somnolence diurne excessive, de symptômes dépressifs, et de comorbidités. Le groupe 5 est à prédominance masculine, est minimalement symptomatique, a plus de 65 ans avec un taux élevé de comorbidités. Il ressort de cette étude après ajustement sur le statut socio-économique, que les patients des groupes 1, 4, et 5 faiblement symptomatiques sans comorbidité

importante ont une plus faible probabilité de compliance au traitement CPAP que les patients avec AOS graves du groupe 3.

Ces résultats suggèrent que la classification en sous-types proposée fournit une information pronostique pertinente concernant les résultats du traitement CPAP non fournis par ces seuls critères cliniques.

### Avis critique de l'expert

La meilleure connaissance physiopathologique du SAOS a permis des avancées importantes dans la prise en charge des patients. Malheureusement en pratique clinique la réalisation de ces tests étiologiques sont difficilement faisables et ne sont pas encore bien maîtrisés par tous les praticiens. Le traitement standard par CPAP, reste le gold standard. Une connaissance des comorbidités et des sous types de patients pourraient permettre d'améliorer la compliance au traitement.

### Références

1. R. Heinzer *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus Study. *Lancet Respir Med* 2015 ; 3: 310-18.
2. R. Owens *et al.* An integrative model of physiological traits can be used to predict obstructive sleep apnea and response to non-positive airway pressure therapy. *Sleep* 2015 ; 38: 961-70.
3. D.J. Eckert *et al.* Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 996-1004.
4. F. Gagnadoux *et al.* Relationship between AOS clinical phenotypes and CPAP treatment outcomes. *Chest* 2016; 149: 288-90.

## LES NOUVELLES VALEURS THÉORIQUES EN SPIROMÉTRIE

G. Liistro (1)

### Mots-clés

Spirométrie, valeurs prédites

### Key words

Spirometry, predicted values

Ce n'est pas un véritable bouleversement, mais c'est une évolution attendue depuis 1993 : nous avons enfin des valeurs théoriques statistiquement valables, appropriées pour notre population et qui couvrent une étendue d'âge importante : de 3 à 95 ans.

Pour mieux comprendre, voici deux rappels.

- 1/ La spirométrie mesure les débits et volumes inspirés et expirés. Les paramètres principaux concernés sont le VEMS, la capacité vitale (forcée) et leur rapport, VEMS/CVF. Ce dernier est soit normal, soit abaissé, signifiant alors un déficit ventilatoire obstructif. Les autres paramètres de la fonction respiratoire (capacité pulmonaire totale, capacité de diffusion au CO), ne sont pas encore concernés par ce changement.
- 2/ Les résultats de la spirométrie sont comparés aux valeurs théoriques ou prédites, qui sont calculées en partant de l'âge, du sexe, de la taille et du groupe ethnique du patient.

Pourquoi changer de valeurs théoriques? En fait, les valeurs que nous utilisons actuellement n'ont pas été modifiées depuis leur publication en 1993 (1). Elles sont le résultat d'une compilation d'équations de valeurs prédites issues de plusieurs études, car à l'époque, les auteurs n'avaient pas la possibilité de recueillir eux-mêmes un échantillon suffisant. Ces valeurs sont limitées à la population adulte,

entre 25 et 70 ans et caucasienne. Ceci implique que les valeurs théoriques pédiatriques sont différentes, ce qui crée des problèmes quand les jeunes patients atteignent l'âge adulte. Autres problèmes : au-delà de 70 ans, les valeurs théoriques sont extrapolées car l'échantillonnage des populations étudiées s'arrêtaient à cet âge. Enfin, nous nous sommes rendu compte avec le temps que nos anciennes valeurs théorique sous-estiment en réalité le VEMS et la CVF des sujets. Probablement parce qu'à l'époque de leur élaboration, l'échantillon ne comprenait pas uniquement des sujets sains, que la spirométrie n'était pas standardisée, mais aussi parce qu'il nous faut tenir compte de l'évolution séculaire de la croissance et de la taille de notre population, fait bien connu des anthropologues.

Un groupe de travail international a publié des nouvelles valeurs théoriques appelées GLI-2012 (2). Celles-ci sont donc continues (enfants-adultes, y compris chez les sujets âgés) et comprennent quatre groupes ethniques : les sujets caucasiens (avec la Tunisie et l'Algérie), afro-américains, et originaires d'Extrême-Orient (deux groupes sauf le Japon). Ces nouvelles valeurs ne comprennent plus la mesure de la capacité vitale « lente » qui est utilisée pour calculer l'indice de Tiffeneau (VEMS/CV), ils sont remplacés par la capacité vitale forcée (CVF) et par le rapport VEMS/CVF. Autre absent : le débit expiratoire de pointe.

Concernant l'interprétation, les auteurs proposent, comme recommandé par l'OMS, de confronter les valeurs du patient aux valeurs théoriques en tenant compte de leur « z-score », soit l'écart à la moyenne divisée par l'écart-type ou de la limite inférieure de la normale, au lieu d'utiliser des pourcentages. La limite inférieure de la norme (LLN, pour *lower limit of normality*) équivaut à un z-score de -1,64, ou au percentile 5 pour nos paramètres spirométriques.

En pratique, l'interprétation de la présence ou non d'un déficit obstructif changera peu si nous utilisons déjà la LLN du rapport VEMS/CVF. En revanche, étant donné que les nouvelles valeurs théoriques sont plus élevées que les anciennes, il faut s'attendre à ce que certains patients (et leur médecin !) voient leur VEMS et/ ou leur CVF exprimées en pourcentages des valeurs prédites diminuer du jour au lendemain. Dans le cas d'un suivi longitudinal d'un patient, rappelons que la comparaison la plus objective est celle des valeurs mesurées du patient et non celle des pourcentages de valeurs prédites. Les autres cas où le changement de valeurs théoriques pourra poser des problèmes sont ceux où nous devons (encore) exprimer les résultats en pourcentage, comme c'est le cas pour la classification spirométrique de la BPCO selon GOLD, toujours en vigueur en Belgique pour le remboursement de certains traitements en inhalation.

Ce qui ne changera pas maintenant mais qui se profile à l'horizon 2017 : de nouvelles valeurs théoriques pour la capacité de diffusion au CO et, nous l'espérons, deux ans plus tard les autres variables mesurées en fonction respiratoire.

Quand vont donc arriver ces nouvelles valeurs dans nos spiromètres ? La Société Belge de Pneumologie, appuyée par l'*European Respiratory Society*, recommande d'implémenter ces nouvelles valeurs théoriques dès maintenant. Les laboratoires de fonction respiratoire du Royaume sont donc invités à modifier leurs protocoles, tout en informant bien sûr les prescripteurs.

Une dernière information : les nouveaux appareils de spirométrie disponibles sur le marché belge, y compris les petits appareils utilisés en médecine générale, sont déjà équipés de valeurs théoriques GLL-2012.

## Références

1. Quanjer PH, *et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 5-40.
2. Quanjer PH, *et al.* Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40(6): 1324-43.

## APPORT DES CRYOBIOPSIES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

T. Pieters (1)

### Mots-clés

Pneumopathie interstitielle diffuse, fibrose pulmonaire idiopathique, cryobiopsie

### Key words

Diffuse interstitial pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, cryobiopsy

Les techniques endoscopiques en pathologies pulmonaires se sont développées dans deux voies : l'approche diagnostique et curative des maladies respiratoires. Toutes deux ont connu un développement majeur au cours de la dernière décennie. En matière diagnostique, la possibilité de réaliser des ponctions-biopsies ganglionnaires en mode réel sous guidage échographique a constitué un tournant majeur dans la prise en charge du cancer bronchique. L'exploration échographique endoscopique et les ponctions des différentes aires ganglionnaires médiastinales et hilaires par l'écho-endoscopie (EBUS pour *EndoBronchial UltraSound*) est actuellement avec l'EUS (*esophageal Ultrasound*) l'étalon or dans le diagnostic mais aussi la stadification du cancer bronchique, maladie qui touche près de 8000 personnes par an en Belgique (1).

Les pathologies interstitielles diffuses du poumon constituent un groupe de maladies comportant plus de 200 étiologies différentes. Le diagnostic repose souvent sur l'histologie. L'obtention d'un matériel biopsique

suffisant permettant aussi d'avoir une représentation de l'hétérogénéité pathogénomique de certaines de ces maladies est fondamentale et requiert bien souvent un abord chirurgical. Cela est vrai notamment pour les fibroses pulmonaires idiopathiques (IPF pour *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* dans la littérature anglo-saxonne, dont l'image en histologie est définie par l'UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*)), appelées aussi pneumopathies interstitielles communes (PIC)), une maladie dont le pronostic vital est comparable à celui du cancer bronchique puisque la médiane de survie n'est que 3 ans. Leur diagnostic est difficile. Récemment, à l'instar de ce qui se fait en oncologie, les recommandations internationales ont mis en avant le rôle du CT scan thoracique et d'une concertation multidisciplinaire où la place de la biopsie chirurgicale est bien définie (2). Malheureusement, la chirurgie est associée à un risque parfois vital (mortalité à 30 jours estimée à 3-4%) (3). Des procédures invasives apportant les mêmes renseignements sont dès lors souhaitées. Les biopsies

transbronchiques ne sont plus prônées dans ce contexte (2). La très récente technique de cryobiopsies apporte probablement une solution.

La cryobiopsie se réalise au moyen d'une cryoprobe d'un diamètre de 2.4 mm introduite dans le canal à biopsie d'un endoscope souple (4). La procédure se déroule sous anesthésie générale au travers d'un bronchoscope rigide sous contrôle radioscopique. En général, quatre biopsies sont réalisées dans deux bronches segmentaires différentes. La taille des biopsies obtenue après congélation de 5 à 6 secondes est impressionnante si l'on se réfère à celle des biopsies transbronchiques classiques (diamètre 5-10 vs 2-3 mm ; surface 15.11 (extrême 2.15-54.15) vs 5.82 (0.58-20.88) mm<sup>2</sup>). Il existe un risque d'hémorragie d'autant plus préoccupant que l'endoscopiste n'a pas de contrôle visuel de site biopsié lors de l'extraction du spécimen. La cryoprobe doit en effet être retirée en bloc avec l'endoscope souple car le spécimen ne passe pas dans le canal à biopsie. Aussi est-il recommandé de placer au préalable un ballon de type Fogarty à l'entrée de la bronche segmentaire cathétérisée. Il sera systématiquement gonflé lors de l'extraction de la cryoprobe et de l'endoscope souple. Ces complications hémorragiques sont cependant peu fréquentes et n'ont jamais été majeures. Par contre, des pneumothorax peuvent survenir nécessitant souvent l'insertion d'un drain pleural. Une incidence de 0 à 33% est rapportée. Elle est de 20% dans notre centre. Il va sans dire que le taux de pneumothorax est de 100% en cas de biopsie chirurgicale. La durée de séjour se limite aussi à 24 heures par rapport à 2 à 4 jours pour la chirurgie.

L'impact de cette technique dans la prise de décision multidisciplinaire concernant l'IPF vient d'être publié (5). Bien que non randomisée, cette étude locale portant sur 117 patients atteints de pathologie interstitielle diffuse

(58 cryobiopsies et 59 biopsies chirurgicales) a montré que les deux techniques apportent une information supplémentaire aux données cliniques et radiologiques dans 78% des cas.

De nombreuses questions restent encore sans réponse. Quelle est la sédation idéale ? Faut-il mettre d'emblée un ballon à visée hémostatique ? Quel est le nombre idéal de biopsies à réaliser, dans combien de segments, dans combien de lobes ? Pour tenter d'y répondre, plusieurs études sont menées dont une prospective et multicentrique est actuellement en cours en Belgique.

## Références

1. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* 2015 ; 47 : 545-559.
2. Raghu G, Collard H, Egan J, Martinez F, Behr J, Brown K, et al., on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 788-824.
3. Kaarteenaho R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Res* 2013 ; 14 :43.
4. Poletti V, Casoni G, Gurioli C, Ryu J, Tomassetti S. Lung cryobiopsies : a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy. *Respirology* 2014 ; 19 : 645-654.
5. Tomassetti S, Wells A, Costabel U, Cavazz A, Colby T, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 10.1164/rccm.201504-07 OC.

## PRISE EN CHARGE DES BRONCHECTASIES DE L'ADULTE EN 2016

S. Gohy (1)

### Mots-clés

Bronchectasies

### Key words

Bronchiectasis

### Introduction

Les bronchectasies ou dilatations de bronches ont été décrites initialement par Laennec en 1819 (1). Elles sont définies par une dilatation permanente et irréversible des bronches de petit et moyen calibre. Les manifestations cliniques sont marquées par une toux grasse, une bronchorrhée chronique, des infections broncho-pulmonaires répétées, de la dyspnée ou encore des hémoptysies (2). Le diagnostic est basé sur la

tomodensitométrie thoracique à haute résolution selon trois critères : l'absence de réduction progressive du calibre des bronches (sur deux centimètres), un diamètre bronchique intra-luminal supérieur à celui de l'artère adjacente ou des bronches visualisées au niveau du tiers externe du parenchyme pulmonaire (3). Les bronchectasies constituent généralement l'évolution naturelle d'un certain nombre de pathologies qui nécessitent un traitement spécifique. L'identification de la pathologie sous-jacente est donc essentielle (Table 1). Néanmoins, après un bilan

exhaustif, dans 35 à 53% des cas, aucune cause n'est identifiée. En Belgique, les bronchectasies sont plus souvent associées à une bronchopneumopathie chronique obstructive (4).

**Table 1. Principales étiologies des bronchectasies**

- **Post-infectieuses :**
  - Virale : adénovirus, virus influenza, HIV
  - Bactérienne : Pseudomonas, Haemophilus
  - Aspergillus
  - Mycobactéries
- **Immunodéficience :**
  - Primaire : hypogammaglobulinémie
  - Secondaire : chimiothérapie, immunosuppresseurs, cancer
- **Anomalies congénitales :**
  - Dyskinésie ciliaire primitive - Kartagener
  - Déficit en alpha-1 antitrypsine
  - Mucoviscidose
  - Trachéobronchomégalie (syndrome de Mounier-Kuhn)
  - Déficience cartilagineuse (syndrome de Williams-Campbell)
  - Séquestration pulmonaire
  - Syndrome de Marfan
- **Aspergillose broncho-pulmonaire allergique**
- **Bronchopneumopathie chronique obstructive**
- **Par traction :**
  - Fibrose (post-tuberculose, post-radique, sarcoïdose,...)
  - Post-lobectomie
- **Inhalation :** cigarette, substances corrosives, corps étranger.
- **Par obstruction :** tumeur bronchogénique bénigne, broncholithiases, élargissement de ganglions lymphatiques.
- **Collagénoses :** polyarthrite rhumatoïde, Sjögren, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux disséminé,...
- **Autres :**
  - Amyloïdose
  - Maladie coeliaque
  - Endométriose
  - Yellow Nail Syndrome (ongles jaunes atrophiques, lymphoedème, pathologie pulmonaire chronique)
  - Syndrome de Young (bronchiectasies, rhino-sinusite chronique, azoospermie obstructive)
  - Maladies inflammatoires chroniques intestinales

### Prise en charge en 2016

Comme pour toute pathologie respiratoire chronique, la prise en charge débute par un arrêt du tabac chez les fumeurs actifs. Les bronchectasies sont une maladie hétérogène dont l'impact sur les patients est très variable. Suivant l'étendue des bronchectasies et la sévérité de la pathologie sous-jacente, certains patients seront asymptomatiques et d'autres évolueront vers l'insuffisance respiratoire terminale avec nécessité de transplantation pulmonaire si cela est possible. Le déclin fonctionnel sera d'autant plus rapide en cas de colonisation par Pseudomonas ou d'exacerbations fréquentes.

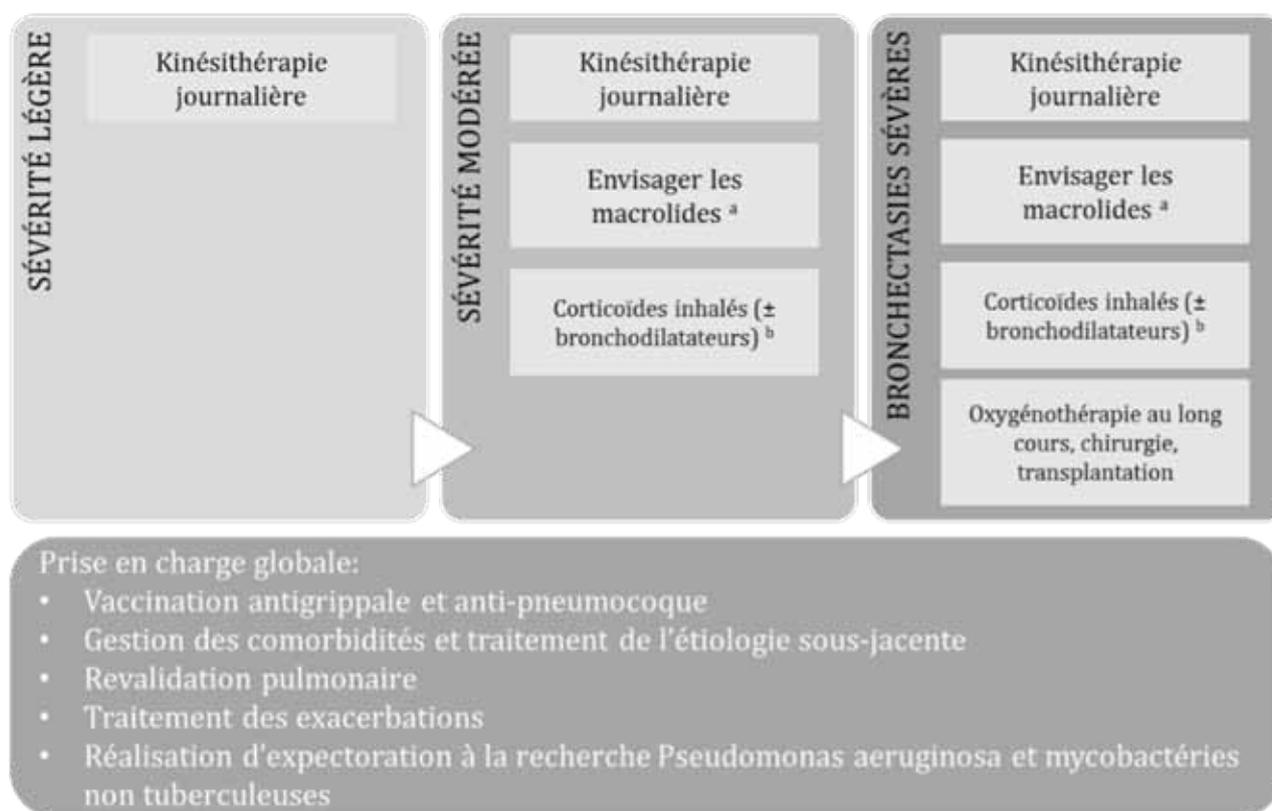
Le traitement doit être adapté à la sévérité de la maladie. Celle-ci peut être évaluée et classifiée par le Bronchiectasis Severity Index (BSI) (5) (Table 2).

**Table 2. The Bronchiectasis Severity Index (adapté de Chalmers et al(5))**

	<b>Points</b>
<b>Age</b>	
<50 ans	0
50-69 ans	2
70-79 ans	4
>80 ans	6
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b>	
<18.5	2
≥18.5	0
<b>VEMS (% des valeurs prédites)</b>	
>80	0
50-80	1
30-49	2
<30	3
<b>Hospitalisation(s) dans les deux ans</b>	
Oui	5
Non	0
<b>Exacerbation(s) dans les 12 mois</b>	
0-2	0
≥3	2
<b>Score de dyspnée selon MRC</b>	
1-3	0
4	2
5	3
<b>Colonisation bactérienne</b>	
Pseudomonas Aeruginosa	3
Autres microorganismes potentiellement pathogènes	1
Aucune	0
<b>Sévérité radiologique</b>	
≥3 lobes ou bronchectasies kystiques	1
<3 lobes	0

0-4 points : risque faible d'hospitalisations et de mortalité ;  
5-8 points : risque modéré ; ≥9 points : risque élevé.

Table 2. Prise en charge par étape des bronchectasies non liées à la mucoviscidose (adapté de Chalmers et al (6)). a. Si exacerbations fréquentes, colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* ou en cas de morbidité importante malgré le traitement standard. b. Si bronchectasies associées à une hyperréactivité bronchique.



Il s'agit d'un outil aidant à la décision thérapeutique et basé sur différents critères : âge, BMI, VEMS, hospitalisations dans les deux ans, fréquence d'exacerbations dans les 12 derniers mois, score de dyspnée selon MRC, colonisation bactérienne et étendue radiologique. Le patient sera classifié en léger, modéré ou sévère suivant le nombre de points obtenus. Cette classification permet ainsi de prédire la mortalité à 4 ans, le risque d'exacerbations et d'hospitalisations ainsi que l'altération de la qualité de vie. Il est ainsi possible de proposer une approche par étape de la prise en charge des bronchectasies similaires à celle de la BPCO et de l'asthme (Figure 1).

## Références

1. Laennec RTH. *A treatise on the disease of the chest*. Forbes J, trans. New York: Library of the New York Academy of Medicine, Hafner Publishing, 1962,78.
2. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, on behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guideline Group; British Thoracic Society Guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65, 1-58.
3. Grenier PA, Beigeleman-Aubry C, Brillet PY et al. Sémiologie de l'atteinte bronchique en scanner. *J Radiol* 2009 ; 90, 1801-1818.
4. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162, 1277-1284.
5. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. Derivation and validation of the bronchiectasis severity index: an international multi-centre observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189, 576-585.
6. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015; 45, 1446-62.

## TRAITEMENT DE L'ASTHME SÉVÈRE EN 2016 : ENFIN UNE APPROCHE CIBLÉE ?

Ch. Pilette, A. Froidure, O. Vandenplas

**Mots-clés**

Asthme, phenotypes, endotypes, thermoplastie bronchique

**Key words**

Asthma, phenotypes, endotypes, bronchial thermoplasty

L'asthme est une maladie broncho-obstructive inflammatoire chronique, caractérisée par une dyspnée typiquement paroxystique, parfois plus continue, en fonction de la nature de l'obstruction des voies aériennes, ainsi que souvent toux et hypersécrétion de mucus. Sa prévalence a augmenté dans les pays industrialisés pour toucher 5 à 10% de la population mondiale (6% en Belgique, soit 700.000 individus) (1). Une forme sévère est observée dans une faible proportion des cas ( $\leq 5\%$ , environ la moitié des cas d'asthme « difficile à traiter », soit 1/1.000 individu) (2), mais ces patients sont les plus à risque de décès et d'exacerbation grave, et contribuent de manière majeure au coût socio-économique de cette affection (3). La définition d'un asthme sévère intègre l'absence de contrôle de l'asthme malgré un traitement optimal de niveau 4 ou 5 selon les recommandations du *Global Initiative for Asthma* (5), en termes de symptômes persistants, d'exacerbations requérant corticothérapie systémique ( $\geq 2$  par an) voire d'exacerbation grave (requérant hospitalisation ou soins intensifs), ainsi que d'obstruction bronchique persistante en spirométrie (VEMS  $< 80\%$  prédit et VEMS/CV  $<$  limite inférieure de la norme) (4).

Un regain d'intérêt pour le phénotypage inflammatoire s'est marqué depuis ~10 ans, afin d'être en mesure de mieux cibler le type d'inflammation associée (6). Le concept d'endotypage réfère quant à lui au rôle prouvé ou présumé d'anomalies immuno-biologiques dans la pathogénèse de l'asthme (7). L'inflammation principalement identifiable chez ces patients est de nature allergique IgE-médiée et/ou éosinophilique, rapportée par une élévation de l'éosinophilie sanguine, sputaire ou de l'oxyde nitrique expiré, voire de la périostine sérique (8) qui représente un biomarqueur épithélial de l'inflammation bronchique de type Th2. L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, représente la première thérapie ciblée dans l'asthme sévère de nature allergique, disponible en Belgique depuis 2007. Différentes biothérapies anti-interleukine (IL)-5 (mépilizumab, reslizumab, benralizumab), ciblant ainsi les éosinophiles, ont plus récemment prouvé leur efficacité dans les asthmes éosinophiliques (9, 10) et sont en phase finale d'évaluation clinique. Les approches anti-IL13 (lebrikizumab, tralokinumab) et anti-IL4R (dupilumab) sont également en cours d'étude dans l'asthme sévère, surtout éosinophilique (10). L'asthme de type neutrophilique, moins bien défini, pourrait davantage bénéficier de stratégies ciblant d'autres cytokines comme l'IL-17 et l'IL-23. Enfin, la thermoplastie bronchique est un traitement récemment

enregistré consistant à brûler (65°C) le muscle bronchique (typiquement hypertrophié), au cours de trois séances endoscopiques sous anesthésie à un mois d'intervalle ; il pourrait davantage s'appliquer aux formes paucigranulocytaires (11) ou en cas d'échec des biothérapies. Les études positives avec ces nouveaux traitements montrent une réduction de 30 à 60% des exacerbations sévères, ainsi que généralement des indices d'activité de la maladie (symptômes, qualité de vie liée à l'asthme, et dans une moindre mesure l'obstruction bronchique) si appliqués à une population présélectionnée. En effet, l'étude princeps avec le mépolizumab (anti-IL-5) s'était avérée négative en ne ciblant pas les patients présentant des indices persistants d'inflammation éosinophilique (12).

Différents problèmes rendent cependant complexe la médecine personnalisée dans l'asthme sévère, afin de sélectionner, en routine clinique, les répondeurs potentiels: la variabilité des biomarqueurs (Jia) et/ou du phénotype lui-même (13) et surtout leur pertinence clinique limitée pour « sonder » le rôle des IgE ou des éosinophiles chez un patient donné (14,15), ainsi que l'accès des patients aux centres d'expertise (actuellement non identifiés). En résumé, de nouvelles approches seront bientôt disponibles pour mieux traiter l'asthme sévère, mais faudra conforter l'évidence apportée par les essais randomisés par des études d'efficacité en routine clinique (seuls 1 à 10% des patients étant éligibles pour ces études, (16) ainsi que l'assortir de l'identification et la validation par la recherche de transfert de biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique.

**Références**

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004 May;59(5):469-78.
2. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Apr;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
3. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J* 2013 Sep;42(3):559-63.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014 Feb;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013. Epub 2013 Dec 12. Erratum in: *Eur Respir J* 2014 Apr;43(4):1216.

5. Global Initiative for Asthma (GINA) : <http://www.ginasthma.org/>
6. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Sep 15;192(6):660-8.
7. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Feb;127(2):355-60.
8. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al.; Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Sep;130(3):647-654.e10.
9. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009 Mar 5;360(10):973-84. doi: 10.1056/NEJMoa0808991. Erratum in: *N Engl J Med* 2011 Feb 10;364(6):588.
10. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet* 2015 Sep 12;386(9998):1086-96.
11. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Sep;136(3):531-45.
12. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al.; International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Dec 1;176(11):1062-71.
13. Boudier A, Curjurić I, Basagaña X, Hazgui H, Anto JM, Bousquet J, et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Sep 1;188(5):550-60. doi: 10.1164/rccm.201301-0156OC.
14. Mouthuy J, Viart S, Ladjemi MZ, Detry B, Henket M, Bachert C, Louis R, Pilette C. Mite allergen-specific IgE is detectable in bronchial secretions of patients with nonatopic asthma and correlates with mucosal expression of periostin. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Dec;136(6):1685-1688.e2.
15. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016 Jan;47(1):304-19.
16. Pahuš L, Alagha K, Sofalvi T, Vachier I, Bourdin A, Molinari N, Chanez P; COBRA consortium. External Validity of Randomized Controlled Trials in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Jul 15;192(2):259-61.

## PRISE EN CHARGE DE LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE : UN NOUVEL ESPOIR ?

A. Froidure (1), C. Dahlqvist (2)

### Mots-clés

Fibrose pulmonaire idiopathique, pirféridone, nintedanib

### Key words

Idiopathic pulmonary fibrosis, pirfenidone, nintedanib

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente des pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques. Elle se caractérise par le remplacement progressif du parenchyme pulmonaire par du tissu fibreux, et ce en l'absence de cause identifiée. Affectant le plus souvent l'adulte de plus de 60 ans, le concept actuel veut que la maladie se développe suite à une agression au long cours par des irritants (tabac, toxiques professionnels, reflux gastro-œsophagien), entraînant une activation de l'épithélium alvéolaire ainsi que la prolifération de fibroblastes et leur différenciation en myofibroblastes. La mortalité est élevée, la survie médiane ne dépassant pas 3 ans (1). En outre, aucun traitement ne ralentissait l'évolution de la maladie jusqu'il y a peu, la transplantation pulmonaire étant le seul espoir thérapeutique chez les patients qui peuvent en bénéficier.

Un changement de paradigme se produit cependant depuis 3 ans, lié à l'apparition des premières médications permettant de ralentir l'évolution de la FPI. Le premier traitement à avoir été disponible est la pirféridone. Un effet de cette molécule sur le déclin de la capacité vitale forcée (CVF) chez les patients présentant une forme légère à modérée de FPI a été démontré dans les études CAPACITY

(2) et ASCEND (3). De plus, les données combinées de ces études indiquent que la pirféridone a également un impact positif en termes de mortalité. Le second médicament ayant montré une efficacité dans les formes légères à modérées de FPI est le nintedanib, un inhibiteur de tyrosine kinase : l'étude INPULSIS (4), incluant plus d'un millier de sujets, a mis en évidence un ralentissement du déclin de la CVF chez les sujets recevant le médicament actif en comparaison au placebo, ainsi qu'une diminution significative du nombre d'exacerbations aiguës de la FPI. Ces deux traitements sont administrés par voie orale mais ne sont pas dénués d'effets secondaires, principalement digestifs (la pirféridone provoque nausées et dyspepsie, le nintedanib des diarrhées) et cutanés (pirféridone), affectant plus de la moitié des patients (3, 4).

La disponibilité de ces nouvelles molécules antifibrosantes a radicalement changé la prise en charge des maladies interstitielles pulmonaires : en effet, l'efficacité de ces médications, non dépourvues d'effets secondaires et très chères, n'a à ce stade été démontrée que dans la FPI. Dans ce contexte, les dernières recommandations conjointes des sociétés américaine, européenne et sud-américaine de pneumologie concernant la FPI (5) soulignent l'importance

d'une discussion multidisciplinaire, le diagnostic reposant sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et pathologiques.

L'avenir concernant la prise en charge de la FPI s'annonce passionnant : en plus de l'arrivée de thérapies efficaces, de nouveaux outils diagnostiques et pronostiques sont en développement. Les cryobiopsies par voie endoscopique (6) éveillent actuellement beaucoup d'intérêt tout comme la recherche de biomarqueurs spécifiques de la maladie ou encore l'étude des 5-10% de formes familiales (7). La meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la FPI ouvre la porte au développement de molécules dont certaines sont actuellement évaluées dans des études de phase 2. Enfin, de nouvelles études devront confirmer l'efficacité des traitements existants dans les formes sévères de FPI, puisque actuellement en Europe, ces patients n'ont pas d'accès au traitement.

## Références

1. King TE, Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011;378(9807):1949-61.
2. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-9.
3. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083-92.
4. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-82.
5. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-19.
6. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015.
7. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet* 2015;47(5):512-7.

## LA RÉADAPTATION PULMONAIRE PRÉCOCE LORS D'UNE EXACERBATION POUR LE PATIENT ATTEINT DE BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE. QUOI DE NEUF EN 2015 ?

G. Reychler (1)

### Mots-clés

BPCO, réadaptation pulmonaire

### Key words

COPD, pulmonary rehabilitation

Le niveau d'activité physique des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un paramètre clinique important puisqu'on sait qu'il est en lien direct avec le niveau de dyspnée (symptôme majeur dans la BCPO) et le nombre d'exacerbations qui conditionnent le pronostic de ces patients. De plus, il a récemment été mis en évidence dans une grande cohorte de patients BPCO (n=719) que le recours aux bronchodilatateurs à courte durée d'action (Ventolin) et aux corticostéroïdes oraux était majoré chez les patients BPCO inactifs comparativement aux patients actifs, sans retentissement de l'inactivité cependant sur le traitement de fond (1).

À l'admission pour une exacerbation, le niveau d'activité physique est encore plus faible et s'explique par la majoration des symptômes. Ce niveau d'activité physique, mesuré par le nombre de pas quotidiennement parcourus, va s'améliorer pendant l'hospitalisation, à la maison lors de la première semaine après la sortie et pendant les six

semaines suivantes mais sans que cette augmentation ne soit significative. Cela montre que les patients ne récupèrent pas leur niveau d'activité physique après une exacerbation (2).

Si l'efficacité des programmes de réadaptation pulmonaire chez les patients BPCO est bien démontrée depuis longtemps avec un niveau de preuve élevé, l'intérêt d'une réadaptation pulmonaire spécifique pendant la phase d'exacerbation n'est jusqu'aujourd'hui pas bien documenté. Récemment, une étude randomisée contrôlée réalisée chez des patients BPCO âgés et instables (n=61) a démontré qu'un programme biquotidien de réadaptation pulmonaire comprenant des séances de 10 à 30 minutes d'exercices pendant les quatre jours de l'hospitalisation pour exacerbation améliorait de manière significative la dyspnée, la toux, les expectorations et la tolérance à l'effort. Cette amélioration était plus importante pour les patients ayant participé au programme comparativement au groupe contrôle (3). Dans le même temps, une étude similaire

a confirmé la faisabilité d'une réadaptation pulmonaire pendant la phase d'exacerbation avec une amélioration de la qualité de vie pour les patients participants au programme en comparaison aux autres patients (4).

En 2015, une étude basée sur la méthode Delphi a permis de produire un document guidant les décisions cliniques concernant la prescription d'un programme d'exercices lors d'exacerbation pour BPCO (5). Un panel d'expert comprenant 9 chercheurs, 13 cliniciens et 7 patients a approuvé les 110 *items* de ce document regroupés en cinq catégories portant sur l'évaluation, les critères d'arrêt, les règles de sécurité et de surveillance, la progression des exercices et les critères de sortie d'hospitalisation.

La réadaptation pulmonaire qui ne se limite pas à de la marche doit faire partie intégrante de la prise en charge des patients BPCO lors de la phase d'exacerbation. Il s'agit bien souvent de continuer ce qui a déjà été initié préalablement à l'exacerbation (comme les recommandations internationales le préconisent (6)). Cependant, vu le taux encore bien trop faible de patients BPCO en état stable à qui un programme de réadaptation est prescrit, la période d'exacerbation est aussi l'occasion d'initier cette réadaptation lors de la phase aiguë et de la poursuivre lors de la sortie.

## Références

1. Katajisto M, Koskela J, Lindqvist A *et al.* Physical activity in COPD patients decreases short-acting bronchodilator use and the number of exacerbations. *Respir Med* 2015; 109(10):1320-1325.
2. Tsai LL, Alison JA, McKenzie DK *et al.* Physical activity levels improve following discharge in people admitted to hospital with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2015.
3. Liao LY, Chen KM, Chung WS *et al.* Efficacy of a respiratory rehabilitation exercise training package in hospitalized elderly patients with acute exacerbation of COPD: a randomized control trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:1703-1709.
4. He M, Yu S, Wang L *et al.* Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit* 2015; 21:806-812.
5. Camp PG, Reid WD, Chung F *et al.* Clinical Decision-Making Tool for Safe and Effective Prescription of Exercise in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results From an Interdisciplinary Delphi Survey and Focus Groups. *Phys Ther* 2015; 95(10):1387-1396.
6. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8):e13-e64.

## RÉDUCTION DE VOLUME PULMONAIRE PAR VALVES ENDOBRONCHIQUES DANS L'EMPHYSÈME SÉVÈRE

E. Marchand (2), J.-P. d'Odemont (2, 3)

### Mots-clés

BPCO, emphyseme, réduction du volume pulmonaire, valves endobronchiques

### Key words

COPD, emphysema, reduction of pulmonary volume, endobronchial valves

La dyspnée est le symptôme principal en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) à un stade avancé. Malgré un traitement adapté (bronchodilatateurs et réhabilitation respiratoire en particulier), la dyspnée reste invalidante chez de nombreux patients. Jusqu'il y a peu, la transplantation pulmonaire, offrant une médiane de survie de 5 à 6 ans était la seule option thérapeutique disponible pour les patients souffrant d'une maladie très sévère.

La distension pulmonaire est un élément essentiel dans la genèse de cette dyspnée et est un facteur indépendant prédictif de la mortalité (1). Il y a une vingtaine d'années, l'équipe de J Cooper a remis au goût du jour une technique chirurgicale qui avait été proposée 40 ans plus tôt mais vite abandonnée en raison d'une mortalité trop importante (2). L'idée était simple : réséquer les zones les plus emphysemateuses de poumons de patients BPCO sévère qui participent de manière importante à la distension pulmonaire et donc à la dyspnée sans plus contribuer de manière significative aux échanges gazeux.

Cette technique, appelée chirurgie de réduction de volume pulmonaire (CRVP) permet de réduire la distension pulmonaire et d'améliorer les paramètres fonctionnels respiratoires tels que le volume expiré maximal en une seconde (VEMS) et la capacité vitale. Pour simplifier, ceci est obtenu par la réexpansion de territoires pulmonaires moins malades comprimés par les zones emphysemateuses distendues réséquées.

Malgré des résultats très positifs chez des patients bien sélectionnés (patients avec emphyseme hétérogène prédominant dans les lobes supérieurs)(3), l'enthousiasme entourant la CRVP a été tempéré en raison de la lourdeur de l'intervention en termes de durée d'hospitalisation, souvent liée à des fuites prolongées sur les sutures pulmonaires et d'une mortalité importante à court terme chez certaines catégories de patients.

C'est dans ce contexte qu'ont été développées des techniques alternatives visant à obtenir une réduction du volume pulmonaire selon la même philosophie que la technique chirurgicale (réduire le volume de zones

emphysémateuses et non fonctionnelles) tout en réduisant la morbidité post-procédure.

La technique la plus étudiée à ce jour concerne des valves endobronchiques unidirectionnelles (4). Celles-ci sont placées au cours d'une endoscopie bronchique habituellement effectuée sous anesthésie générale, le but étant d'exsuffler le territoire pulmonaire que draine la ou les bronches occluses par une ou plusieurs valves unidirectionnelles. Les études préliminaires ont montré qu'un bénéfice très significatif pouvait être obtenu à condition d'obtenir une atelectasie complète du territoire occlus (5-Hopkinson NS 2005). Ceci ne peut être réalisé que par l'occlusion de bronches lobaires ou de l'ensemble des bronches segmentaires d'un même lobe pulmonaire car il existe une ventilation collatérale entre les territoires alvéolaires d'un même lobe. Seuls des patients dont un lobe est diffusément et préférentiellement atteint par l'emphysème sont donc candidats à un tel traitement.

Les premières études sur ce traitement ont souligné que malgré une occlusion complète des bronches d'un lobe, l'atelectasie ne survient pas toujours, en raison de la présence d'une ventilation collatérale interlobaire chez certains patients (5-8). Cette ventilation collatérale est liée à un caractère incomplet ou perméable des scissures interlobaires. En présence d'une ventilation collatérale, l'air chassé via les valves peut retrouver le chemin du territoire occlus via ces communications interlobaires et ainsi compromettre sa perte de volume.

Des techniques ont ainsi été développées pour prédire la présence d'une ventilation collatérale au niveau du lobe cible. Il s'agit de technique endoscopique (système Chartis dont la description sort du cadre de cet article) (9) et d'évaluation par imagerie (évaluation du caractère complet des scissures interlobaires en tomodynamométrie thoracique) (10).

Une première étude randomisée (8) incluant des patients avec scissure interlobaire complète en imagerie a montré récemment une amélioration moyenne du VEMS 6 mois après le traitement plus importante que dans les essais antérieurs incluant des patients non sélectionnés.

Une deuxième étude randomisée (11) a évalué l'effet de la réduction pulmonaire par valves endobronchiques chez des patients ne présentant pas de ventilation collatérale interlobaire (évaluée par le système Chartis) vient d'être également récemment publiée. Elle a inclus 68 patients (âge moyen 59 ans) avec BPCO sévère à très sévère comme en témoigne un VEMS initial moyen à 29% des valeurs prédites.

Par rapport à un traitement conventionnel, les patients ayant bénéficié du placement de valves endobronchiques ont vu une amélioration très significative du VEMS, de la capacité vitale forcée (CVF), de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes et de la qualité de vie évaluée par le score de Saint George 6 mois après le traitement (Tableau).

Table 1. Caractéristiques des patients et variations observées à 6 mois dans les deux groupes de patients

	Groupe valve	Groupe contrôle	p
VEMS initial (L)	0,86 ± 0,30	0,79 ± 0,27	NS
VEMS initial (% prédit)	29 ± 7	29 ± 8	NS
ΔVEMS à 6 mois (L)	+ 0,161	+ 0,021	0,002
CVF initiale (L)	2,80 ± 0,83	2,50 ± 0,90	NS
CVF initiale (%)	78 ± 16	77 ± 20	NS
ΔCVF à 6 mois (L)	+ 0,416	+ 0,069	0,005
Test de marche 6' (m)	372 ± 90	377 ± 84	NS
ΔTest de marche 6' (m) à 6 mois	+ 60	- 14	<0,001
Score SGRQ (points)	59,1 ± 13,7	59,3 ± 11,6	NS
ΔScore SGRQ (points) à 6 mois*	14,7		<0,001

VEMS : Volume expiré maximal en une minute ; CVF : capacité vitale forcée ; SGRQ : Saint George respiratory questionnaire (questionnaire de qualité de vie) ; \* : différence de variation du SGRQ à 6 mois entre le groupe valve et le groupe contrôle ; NS : non significatif

La tolérance au traitement est généralement très bonne et permet une hospitalisation courte (48 heures le plus souvent). Malgré tout, des complications sérieuses sont possibles, principalement sous la forme de pneumothorax ; 6/34 patients).

En comparaison à la chirurgie de réduction de volume pulmonaire chirurgicale le traitement par valves endobronchiques est donc beaucoup moins lourd en termes de morbidité post-procédure. Les résultats sont cependant moins spectaculaires en termes d'amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires, de la tolérance à l'exercice et de la qualité de vie. Ceci est probablement lié au caractère unilatéral du traitement par valves . Un autre avantage du traitement endoscopique par valves est son caractère potentiellement réversible.

D'autres techniques de réduction de volume pulmonaire par voie endoscopique permettant d'obtenir une réduction de volume en particulier en présence d'une ventilation collatérale interlobaire sont en cours de développement mais leur efficacité semble inférieure (spirales) (12). Pour d'autres techniques (e.g. vapeur (6)- mastic endobronchique (13)), des effets secondaires importants limitent leur développement .

Outre le fait que ces traitements s'adressent à une population de patients très sélectionnés, leur utilisation se heurte actuellement en Belgique à l'absence de remboursement de ces dispositifs. De rares assurances hospitalières complémentaires acceptent toutefois leur prise en charge. Grâce à un financement interne, nous avons pu traiter une dizaine de patients en deux ans au CHU Godinne.

En conclusion, la réduction de volume pulmonaire est un traitement efficace pour améliorer la dyspnée et la qualité de vie ainsi que les paramètres fonctionnels respiratoires dans une population très sélectionnées de patients emphysémateux sévères ayant arrêté de fumer. Les valves endobronchiques unidirectionnelles permettant une réduction de volume par atelectasie lobaire sont une alternative attractive à la réduction de volume chirurgicale chez des patients ne présentant pas de ventilation collatérale interlobaire. Son gros avantage est une morbidité post-procédure moindre. Son emploi est cependant limité par un nombre faible de candidats au traitement et un coût relativement important.

## Références

1. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.
2. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-16.
3. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
4. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931-3.
5. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, Goldstraw P, Moxham J, Geddes DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:453-60.
6. Herth FJ, Ernst A, Baker KM, Egan JJ, Gotfried MH, Hopkins P, et al. Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:397-405.
7. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1233-44.
8. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFI study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ;386:1066-73.
9. Mantri S, Macaraeg C, Shetty S, Aljuri N, Freitag L, Herth F, et al. Technical advances: measurement of collateral flow in the lung with a dedicated endobronchial catheter system. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009;16:141-4.
10. Reymond E, Jankowski A, Pison C, Bosson JL, Prieur M, Aniwidy-aningsih W, et al. Prediction of lobar collateral ventilation in 25 patients with severe emphysema by fissure analysis with CT. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W571-5.
11. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373:2325-35.
12. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014;69 :980-6.
13. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J*. 2015 ;46:651-62.

## TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE : LA RÉVOLUTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EST EN MARCHÉ

P. Collard (1)

**Mots-clés**

Cancer bronchique - immunothérapie

**Key words**

Lung cancer, immunotherapy

L'immunothérapie par anticorps immunomodulateurs est devenu un traitement standard pour les patients porteurs d'un mélanome métastatique. Ces inhibiteurs des points de contrôle de la réaction immunitaire viennent de faire leurs preuves dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique, une maladie essentiellement incurable.

Parmi toutes les tumeurs, le mélanome et le cancer bronchique sont celles qui renferment le plus d'anomalies moléculaires, et donc de néo-antigènes constituant des cibles potentielles de notre système de surveillance immunitaire.

Les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 permettent de libérer le frein par lequel certaines tumeurs paralysent l'immunité anti-tumorale.

En 2<sup>e</sup> ligne thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules, 3 études de phase 3 viennent de démontrer la très nette supériorité de l'immunothérapie anti-tumorale par anticorps monoclonaux anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) par rapport à la chimiothérapie cytotoxique par Docetaxel qui était le traitement de référence jamais surpassé depuis 15 ans (1-3). Les résultats sont inégalés en termes de taux de réponse objective (2 à 4 fois plus élevé que la chimiothérapie), de gain de survie et d'amélioration de la qualité de vie.

L'effet antitumoral supérieur va de pair avec un profil de sécurité très acceptable et une toxicité réduite par rapport à la chimiothérapie cytotoxique.

Fait remarquable, un maintien prolongé de la réponse à l'immunothérapie peut être observé, avec un plateau de survie proche de 20 % à 3 ans, terme au delà duquel les décès par cancer deviennent rares. Ceci contribue à transformer le cancer bronchique métastatique en une maladie chronique, voire guérissable.

Il reste à identifier le meilleur biomarqueur permettant de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier le plus de l'immunothérapie, par exemple l'expression du récepteur PD-L1 au sein de la tumeur ou la charge mutationnelle des cellules néoplasiques.

Dans l'immédiat, l'immunothérapie devrait s'imposer comme le nouveau standard thérapeutique du cancer bronchique progressif après au moins une ligne de chimiothérapie cytotoxique.

Le coût et les particularités de ce traitement justifient une validation de l'indication en concertation multidisciplinaire d'oncologie et une prise en charge par une équipe spécialisée, notamment pour la gestion des effets secondaires de type auto-immuns, comme la pneumopathie interstitielle, la dysthyroïdie, l'hypophysite, la colite, l'hépatite, le diabète de type 1...

Cette classe thérapeutique est en cours de développement dans le cadre du traitement de première ligne du cancer bronchique (également à petites cellules), en association avec la chimiothérapie et/ou la radiothérapie qui pourraient en potentialiser l'effet, notamment par un accès accru aux antigènes tumoraux. De même, en association avec la chimiothérapie adjuvante après résection complète d'un cancer bronchique au stade précoce, puisque l'on sait que le cancer est susceptible de récidiver chez près de la moitié des patients opérés à visée curative.

À n'en pas douter, l'immunothérapie anti-tumorale va bouleverser le traitement du cancer bronchique et de nombreux autres types de cancer durant les années à venir.

**Références**

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhard WEE, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-1639
3. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016, in press.