

Actualisation thérapeutique et prise en charge pluridisciplinaire de la BPCO stable

Update on the treatment and multidisciplinary approach of stable COPD

PÉREZ-BOGERD S.¹, ETIENNE I.¹, TATON O.¹ et VANDER KUYLEN M.²

¹Service de Pneumologie,

²Service de Chirurgie thoracique, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La BPCO est une maladie fréquente et potentiellement mortelle causée principalement par le tabagisme. Une prise en charge précoce est nécessaire afin de prévenir la progression de la maladie, soulager les symptômes, améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie, prévenir et traiter les exacerbations et diminuer la mortalité. Le sevrage tabagique, la vaccination et la pratique d'une activité physique régulière sont d'une importance cruciale quel que soit le stade de la BPCO. Dans le passé, l'évaluation de la sévérité et la prise en charge se basaient sur le degré d'obstruction des voies aériennes (le VEMS ou Volume expiratoire maximal à la 1ère seconde). A ce jour, l'approche est plus individualisée et se base sur l'identification de phénotypes qui pourraient être les cibles d'un traitement optimal (les « traits traitables ») comme par exemple la présence de symptômes, le risque d'exacerbations, la présence d'une éosinophilie sanguine ou d'un emphysème. Une bronchodilatation maximale et une réadaptation respiratoire sont la base du traitement des patients BPCO symptomatiques. L'ajout d'un traitement anti-inflammatoire (corticoïdes inhalés -si éosinophilie périphérique- et/ou azithromycine) est proposé aux exacerbateurs fréquents. Une réduction du volume pulmonaire par valves endobronchiques ou chirurgie est bénéfique pour certains patients atteints d'un emphysème très sévère et bien sélectionnés. La transplantation pulmonaire peut être envisagée en cas d'insuffisance respiratoire terminale chez des patients d'au maximum 65 ans sans comorbidités importantes. Une approche thérapeutique personnalisée, axée sur le phénotype, est recommandée et associée à de plus grands bénéfices.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 406-414

ABSTRACT

COPD is a common and often fatal lung disease, mainly caused by smoking. An early management is necessary in order to prevent the progression of the disease, relieve symptoms, improve exercise tolerance and quality of life, prevent and treat exacerbations, and decrease mortality. Smoking cessation, vaccination and regular physical activity are crucial in any COPD stage. In the past, assessment of severity and management were only based on the degree of airway obstruction (FEV₁). Today, the approach is more individualized and based on the identification of phenotypes that could be the target of an optimal treatment ("treatable traits"). Examples are the presence of symptoms, the risk of exacerbations, the presence of blood eosinophilia or emphysema. Maximal bronchodilation and pulmonary rehabilitation are the standard treatments in symptomatic COPD patients. The addition of an anti-inflammatory therapy (inhaled corticosteroids -if peripheral eosinophilia- and/or long-term azithromycin) is suggested in frequent exacerbators. Lung volume reduction with endobronchial valves or surgery is beneficial in well-selected patients with very severe emphysema. Lung transplantation may be considered for end-stage disease in patients up to 65 years without significant comorbidities. A personalized, phenotype-based therapeutic approach is recommended and associated with greater benefits.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 406-414

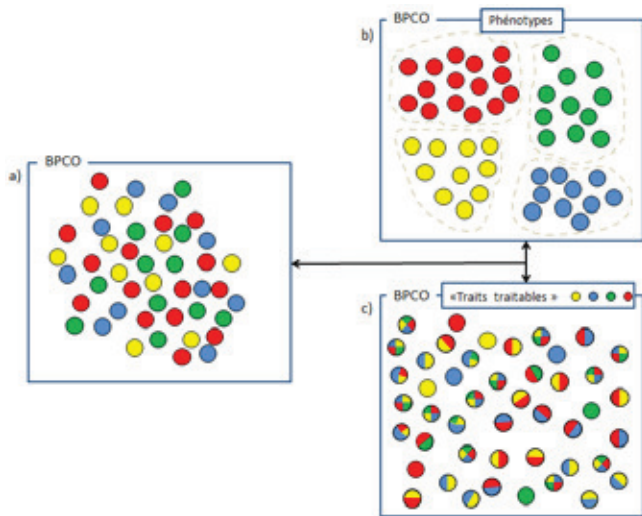
Key words : COPD, treatment-Phenotypes, treatable traits

INTRODUCTION

La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire fréquente, évitable et traitable, qui est causée principalement par le tabagisme dans les pays développés. La BPCO est parmi les cinq causes les plus fréquentes de mortalité dans le monde, soit l'équivalent de plus de trois millions de morts chaque année. Elle se caractérise par des symptômes respiratoires persistants et une limitation du débit aérien causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des petites voies aériennes (bronchiolite obstructive) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème)¹. La mise en évidence d'un trouble obstructif post-bronchodilatation à la spirométrie permet d'établir le diagnostic de BPCO.

Figure 1

a) Représentation graphique de l'hétérogénéité de la BPCO. Chaque point représente un patient et chaque couleur représente une présentation clinique différente ;
 b) Approche de la BPCO basée sur des présentations cliniques similaires (couleurs), appelées **phénotypes** ;
 c) Étant donné que les phénotypes peuvent coexister chez un même patient, approche basée sur les **traits traitables**.



TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

La première mesure à envisager si le sujet est fumeur est, bien sûr, le **sevrage tabagique**. Il s'agit du meilleur moyen d'influencer l'histoire naturelle de la BPCO, d'arrêter le déclin de la fonction respiratoire. De simples conseils de sevrage tabagique, même concis, ont démontré des taux d'abstinence supérieurs à l'autogestion².

La **vaccination** contre la **grippe** et le **pneumocoque** montre une diminution de risque d'exacerbations^{3,4} et d'hospitalisations pour grippe dans la population atteinte de BPCO. Le Conseil supérieur de Santé de Belgique recommande le vaccin antigrippe chez tous

Il y a presque dix ans, l'évaluation de la sévérité et la prise en charge de la BPCO reposaient uniquement sur la mesure du degré d'obstruction des voies aériennes (le VEMS). Cependant, la BPCO est une maladie complexe. Elle se caractérise par des présentations cliniques (dyspnée, symptômes de bronchite chronique, risque d'exacerbation), biologiques (éosinophilie) et radiographiques (emphysème, bronchectasies) très variables. L'approche actuelle tient compte de cette **hétérogénéité** de la BPCO et essaye d'être plus individualisée, axée sur l'identification de **phénotypes** qui pourrait être cibles d'un traitement adéquat (« **traits traitables** ») (figures 1 et 2). Cette prise en charge personnalisée doit être la plus précoce possible et a comme objectifs de prévenir la progression de la maladie, de soulager les symptômes, d'améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie et de prévenir et traiter les exacerbations ainsi que de diminuer la mortalité¹.

Figure 2

Traits traitables dans la BPCO et leurs traitements respectifs.

LABA : bêta2-agonistes de longue durée ; LAMA : anti-muscariniques de longue durée ; ICS : corticoïdes inhalés ; AZT : azithromycine ; antiPDE4 : inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 4 ; anti-IL5 : anti-interleukine5 ; ELVR : réduction endoscopique du volume pulmonaire ; LVRS : chirurgie de réduction du volume pulmonaire.



les patients BPCO et la double vaccination antipneumococcique, conjugué (PCV13) et puis polysaccaridique (PPSV23), chez les patients BPCO de plus de 50 ans.

L'inactivité physique étant un facteur prédictif important de mortalité dans la BPCO, la promotion d'une **activité physique** régulière est essentielle.

La **réadaptation respiratoire** (RR) est un ensemble de soins personnalisés dispensés par une équipe pluridisciplinaire ayant pour objectif de réduire les symptômes, d'améliorer la qualité de vie, d'optimiser les conditions physiques et psychosociales et de diminuer les coûts de santé⁵. Le pilier principal est le

réentraînement, mais la RR comporte également une prise en charge nutritionnelle et psychosociale, une éducation thérapeutique, de la kinésithérapie respiratoire et bien entendu une aide au sevrage tabagique. Une évaluation initiale est primordiale et comprend l'identification des objectifs du patient et de sa capacité d'autogestion, son statut tabagique, son bilan nutritionnel et psychosocial ainsi que l'évaluation de sa capacité fonctionnelle (à l'exercice et musculaire) et le dépistage des comorbidités. La RR s'est avérée le traitement le plus efficace en termes d'amélioration de la dyspnée, de la qualité de vie et de la tolérance à l'effort et de diminution des coûts de santé⁶, bénéfiques bien supérieurs à ceux obtenus avec la bronchodilatation. Selon les consensus internationaux tels que les directives GOLD¹, elle devrait être proposée à tous les patients BPCO symptomatiques et à haut risque d'exacerbations.

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE

Traitement initial : la broncho-dilatation

Le traitement pharmacologique de la BPCO est représenté essentiellement par les **bronchodilatateurs** (BD) et a pour but d'améliorer la fonction respiratoire, d'atténuer les symptômes, de réduire la fréquence et la gravité des exacerbations et d'améliorer la tolérance à l'effort. Malheureusement, il n'existe à ce jour aucun traitement médicamenteux capable de modifier le cours de la maladie, caractérisée par le déclin annuel de la fonction pulmonaire.

Les directives GOLD actuelles¹ classent les patients en 4 groupes **ABCD** en fonction de 2 « traits traitables » : les symptômes (déterminés par l'échelle de dyspnée mMRC et/ou le score CAT) et les antécédents d'exacerbations. Ils proposent pour chacune de ces 4 catégories des traitements de premier choix et de suivi.

Le **traitement initial** a été simplifié (figure 3) :

Figure 3

Traitement pharmacologique **initial** pour les 4 groupes ABCD classés sur la base de l'évaluation des symptômes (mMRC : dyspnée « modified Medical Research Council » ; CAT : COPD Assessment Test) et les antécédents d'exacerbations ; Eos : éosinophiles sanguins.

≥2 moderate exacerbations or ≥1 leading to hospitalisation	Group C LAMA	Group D LAMA or LAMA + LABA* or ICS + LABA** <small>* Consider if highly symptomatic (e.g. CAT >20) ** Consider if eos ≥300</small>
	Group A A bronchodilator mMRC 0–1 CAT <10	Group B A long-acting bronchodilator (LABA or LAMA) mMRC ≥2 CAT ≥10
0 or 1 moderate exacerbations (not leading to hospital admission)		

Groupe A (patients présentant peu de symptômes et pas ou peu d'exacerbations) : un bronchodilatateur de courte (**SABD**) ou longue durée d'action (**LABD**). La prescription d'un LABD à un stade précoce a l'avantage d'améliorer la fonction respiratoire et de diminuer le risque d'exacerbation ;

Groupe B (les patients qui sont principalement symptomatiques) : un **LABD** : un bêta₂-agoniste (LABA) ou un anti-muscarinique (LAMA). Les directives GOLD ne préconisent pas une classe particulière ; le choix doit être guidé par la préférence du patient, sa capacité à utiliser l'inhalateur (coordination main-bouche, capacité d'inhalation), les effets secondaires, les comorbidités. Dans ce groupe de patients, l'initiation d'un corticoïde inhalé (ICS) n'est pas recommandée. Le risque accru

de pneumonie est plus élevé que l'effet favorable de la prévention d'exacerbations ;

Groupe C (patients exacerbateurs fréquents peu symptomatiques, ils représentent un pourcentage bas des patients BPCO) : un **LAMA** est proposé comme thérapie initiale car il est supérieur au LABA en termes de prévention des exacerbations⁷ ;

Groupe D (patients symptomatiques présentant des exacerbations fréquentes, soit environ 1/3 des patients BPCO) : une association LABA/LAMA doit être choisie chez les patients très dyspnéiques et/ou intolérants sévère à l'effort. Une association LABA/ICS sera seulement préconisée comme premier choix chez les patients avec une éosinophilie périphérique élevée (de ≥ 300 cellules/μl)⁸.

Traitements de suivi

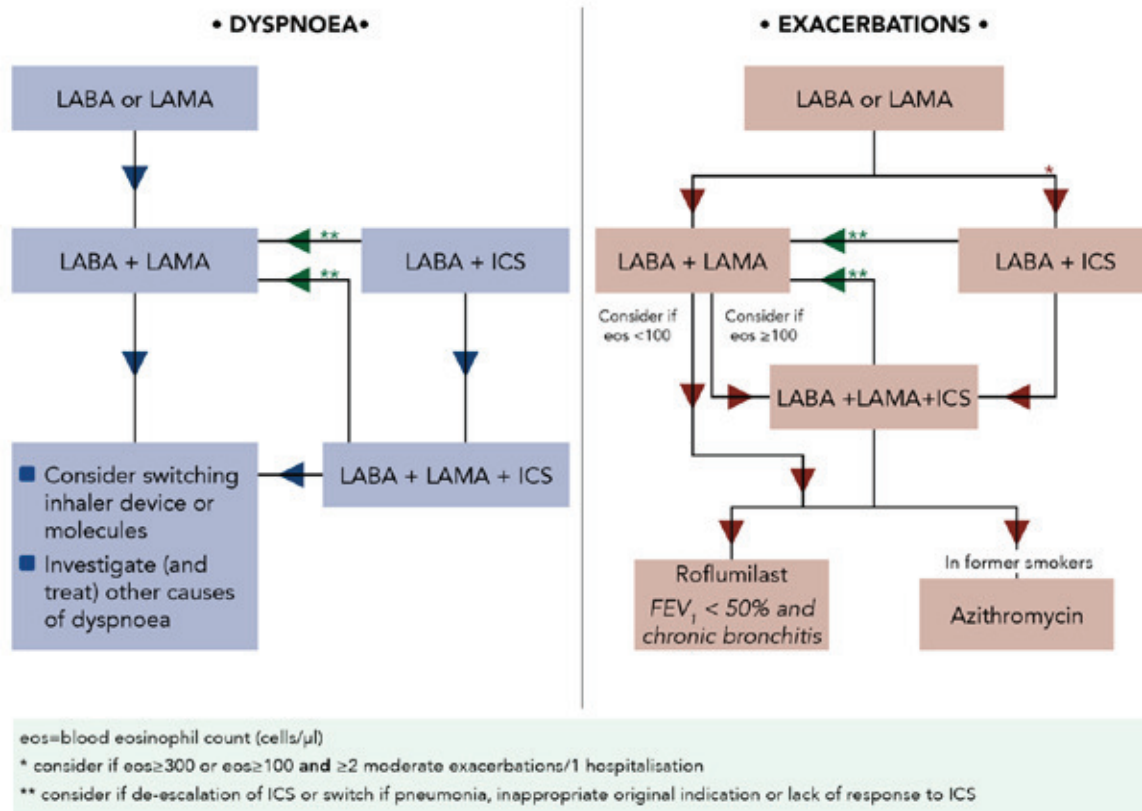
Les directives GOLD proposent des traitements de suivi en cas de persistance de dyspnée ou d'exacerbations (figure 4). Cependant, il faut toujours d'abord vérifier

l'adhérence aux bronchodilatateurs et l'usage correct de l'inhalateur et, si nécessaire, procéder au changement¹.

Figure 4

Traitement pharmacologique de **suivi** : stratégies d'escalade et désescalade. Si la réponse au traitement initial est inappropriée :

- Considérer le trait traitable prédominant (dyspnée ou exacerbation) ;
- Placer le patient dans le cadre correspondant au traitement actuel et suivre les indications ;
- La réponse à l'escalade thérapeutique devrait toujours être réévaluée. La désescalade devrait être proposée s'il n'y a pas de bénéfice clinique et/ou il y a des effets secondaires.



▪ Dyspnée

Si le patient reste **dyspnéique** sous un seul LABD, une bronchodilatation maximale par association LABA/LAMA doit être envisagée. Une méta-analyse (99 études, environ 100.000 patients) montre la supériorité de LABA/LAMA par rapport à LAMA, LABA et placebo seuls en termes de symptômes, de qualité de vie et d'exacerbations⁷. Si l'essoufflement persiste, d'autres causes de dyspnée doivent être recherchées et traitées. Le dépistage des **comorbidités** associées à la BPCO est primordial car elles sont nombreuses et ont un impact sur la mortalité. Les maladies cardiovasculaires et ses facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) sont les plus fréquentes ; l'ostéoporose et l'anxio-dépression sont souvent sous-diagnostiqués malgré leur association à un mauvais pronostic.

- Prévention des exacerbations : traitement anti-inflammatoire

- Corticoïdes inhalés (ICS)

Si le patient reste **exacerbateur fréquent** malgré l'association LABA/LAMA et que ses éosinophiles sanguins sont $> 100/\mu$ l, une triple thérapie **LABA/LAMA/ICS** peut être envisagée. Une méta-analyse récente (6 études, presque 20.000 patients BPCO avec au moins une exacerbation par an) révèle moins d'exacerbations sous trithérapie par rapport à une mono (LAMA) ou bithérapie (LABA/LAMA ; LABA/ICS)⁹. Le meilleur bénéfice est observé chez les patients BPCO ayant une éosinophilie élevée, des exacerbations répétées et qui ont déjà arrêté de fumer¹⁰.

**** Arrêt des ICS : est-ce possible ?** Il faut toutefois tenir compte que l'ajout d'un ICS mène à un risque accru d'effets secondaires comme une pneumonie, des infections à Mycobactéries, une incidence accrue et un mauvais contrôle du diabète, d'ostéoporose, de dysphonie et de candidose oro-pharyngée⁸. Le risque

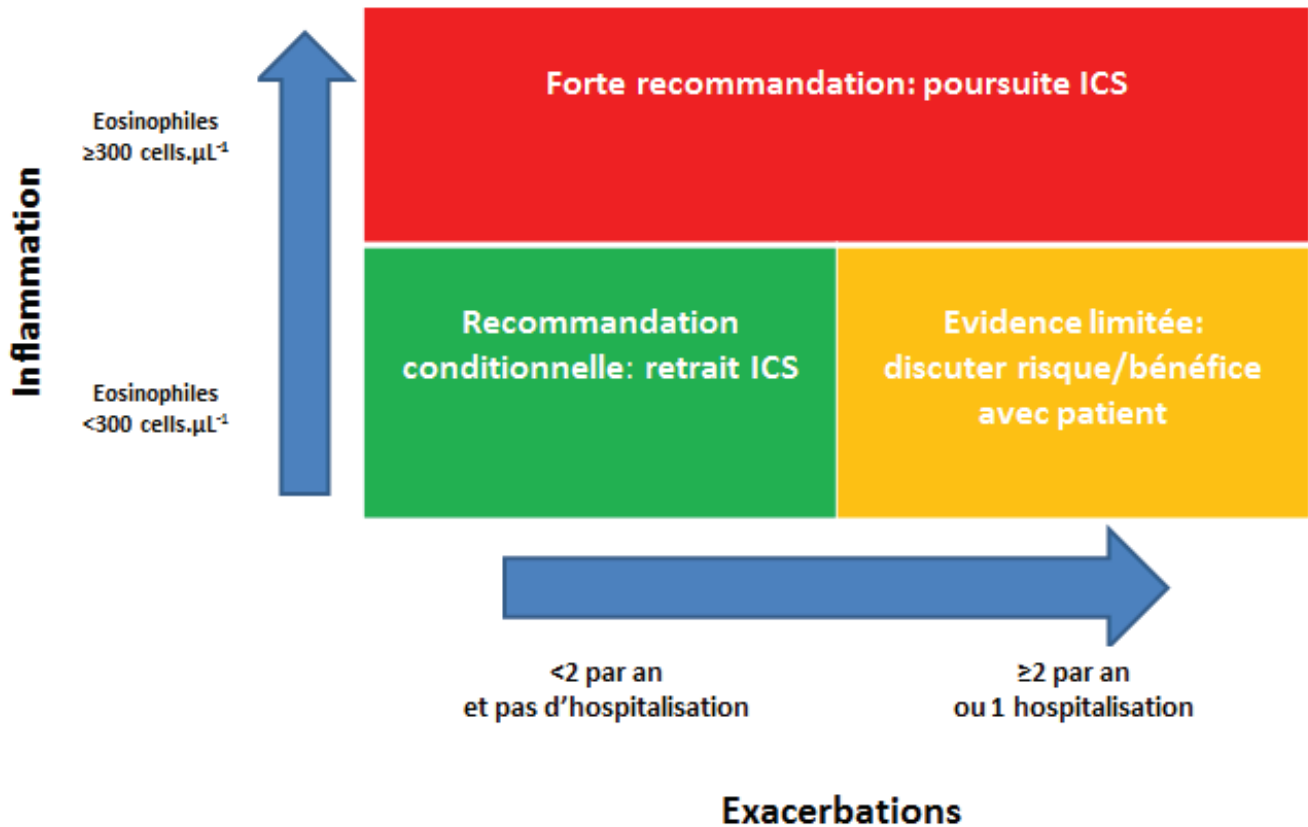
majoré de pneumonie est surtout observé chez les patients âgés, avec un IMC (Indice de Masse Corporelle) bas, une plus grande fragilité et des éosinophiles sanguins $< 100/\mu\text{L}$.

Selon des guidelines récents de l'*European Respiratory*

Society (ERS), l'arrêt du traitement par ICS pourrait être envisagé chez les patients BPCO avec peu d'exacerbations et des éosinophiles $< 300/\mu\text{L}$ (figure 5) à risque d'une perte peu significative de fonction respiratoire. Il s'agit d'une recommandation conditionnelle, c'est au clinicien d'évaluer la balance risque-bénéfice⁸.

Figure 5

Résumé des recommandations de l'*European Respiratory Society* pour le retrait des corticoïdes inhalés (ICS). Les patients avec des exacerbations fréquentes et des éosinophiles $\geq 300 \text{ cells.}\mu\text{L}^{-1}$ ne doivent pas arrêter les ICS. Les patients ne répondant pas à ses critères pourraient être des candidats pour le retrait des ICS.



- Prophylaxie antibiotique

Revenant à la figure 4 des directives GOLD, si le patient continue à faire des **exacerbations**, un traitement complémentaire est le recours aux antibiotiques à titre préventif. Une méta-analyse récente¹¹ (14 études, presque 4.000 patients BPCO exacerbateurs fréquents) montre une réduction des exacerbations grâce aux **macrolides** surtout chez les anciens fumeurs et les personnes de plus de 65 ans. Cependant, la prise de macrolides continue à faire débat, notamment en raison du risque accru de cardiotoxicité par allongement de l'intervalle QT, de troubles auditifs et de développement de résistance aux antibiotiques. Un monitoring par électrocardiogramme et un suivi ORL sont souhaitables lors de l'instauration d'un macrolide. La prescription reste limitée aux spécialistes dans des centres de référence.

- Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4)

Le roflumilast, un inhibiteur de la PDE4, s'est montré efficace dans la réduction de la fréquence d'exacer-

bations sévères chez les patients BPCO exacerbateurs fréquents avec un VEMS $< 50 \%$ et des symptômes de bronchite chronique¹². Cependant, les effets indésirables sont nombreux comme la perte de poids, les nausées et les diarrhées. Pour diminuer ces effets, des inhibiteurs de la PDE4 inhalés sont en cours d'essai. Mais, à ce jour, ce groupe de médicaments n'est pas remboursé en Belgique.

- Mucolytiques/Antioxydants

Une méta-analyse de 38 études montre une légère augmentation de la période sans exacerbation sous traitement mucolytique comparé au placebo¹³. Cependant, en raison de la grande hétérogénéité entre les études, ces données doivent être interprétées avec prudence et une population ciblée ne peut être définie.

- Traitement biologique

Les études du traitement par anti-interleukine 5 (mepolizumab et benralizumab) montrent des résultats variables sur la réduction des exacerbations chez des patients BPCO éosinophiliques qui restent exacerba-

teurs fréquents malgré une thérapie inhalé intensive. Des analyses post-hoc¹⁴ suggèrent un bénéfice chez les patients avec une éosinophilie périphérique plus marquée, ayant des antécédents plus fréquents d'exacerbations (≥ 3 par an) et ayant fréquemment recours aux stéroïdes oraux.

OXYGÉNOTHÉRAPIE

Lorsque la BPCO atteint le stade de l'insuffisance respiratoire ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg ou 55-60 mmHg avec évidence d'une hypertension pulmonaire - PAPs > 45 mmHg - ou d'une polyglobulie - hémocrite $> 55\%$ -), une **oxygénothérapie** de longue durée est indiquée. Ce traitement permet d'augmenter la survie et a également des effets favorables sur la qualité de vie et la diminution des hospitalisations. Par ailleurs, il n'y a pas d'indication d'oxygénothérapie en cas de désaturation à l'effort car il n'y a pas de bénéfice démontré en termes de mortalité, d'hospitalisation et de qualité de vie¹⁵.

TRAITEMENTS INTERVENTIONNELS

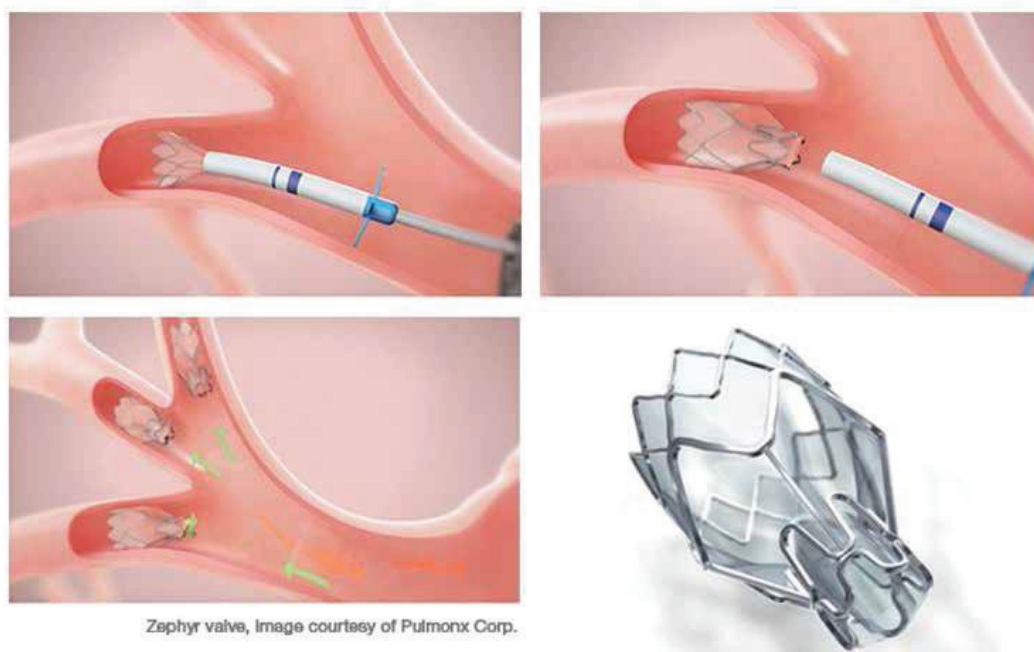
Les traitements de seconde intention proposés uniquement dans des centres de référence comprennent les techniques chirurgicales et endoscopiques. Ils s'adressent à des patients qui restent symptomatiques en dépit d'une prise en charge médicale maximale.

Valves endobronchiques (Endoscopic lung volume reduction, ELVR)

Depuis une demi-douzaine d'années, la réduction endoscopique du volume pulmonaire par valves endobronchiques unidirectionnelles de type zéphyr (figure 6) est de plus en plus utilisée¹⁶. Leur coût est pris en charge par l'INAMI depuis février 2020. Ces valves, placées par voie endoscopique dans les bronches segmentaires du lobe cible, s'ouvrent lors de l'expiration et se ferment lors de l'inspiration, permettant la vidange de l'air stagnant dans les zones d'emphysème du lobe où les valves ont été placées. Dès lors, après quelques heures, une atélectasie complète de ce lobe cible est obtenue.

Figure 6

Traitement endoscopique de réduction pulmonaire par valves Zephyr.



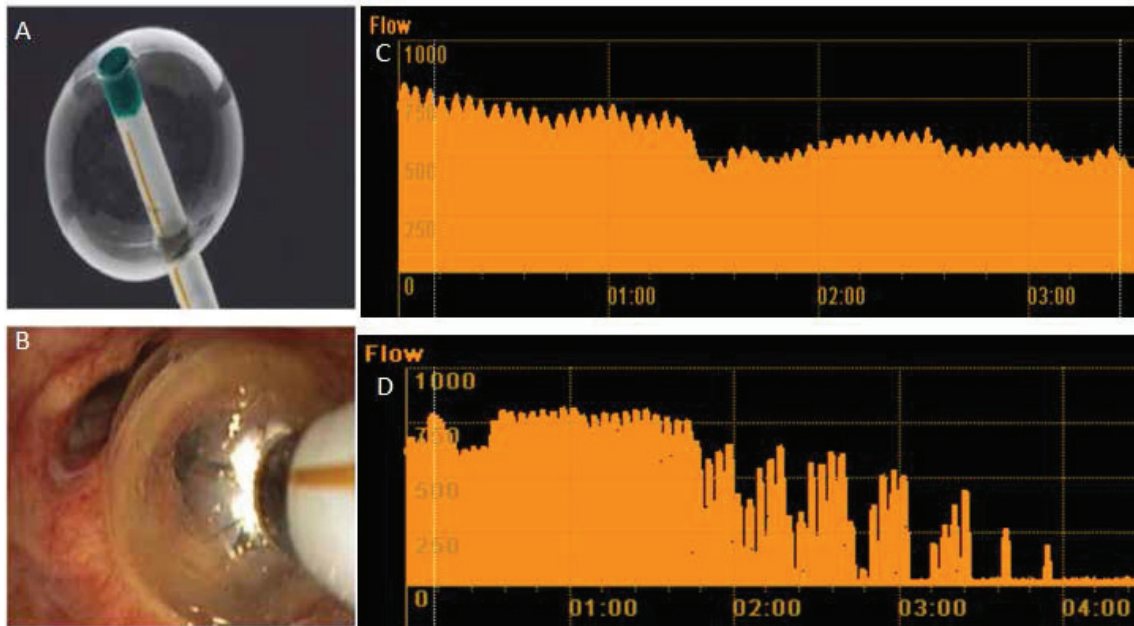
Zephyr valve, image courtesy of Pulmonx Corp.

Lors des premières études publiées, aucune amélioration après mise en place des valves n'avait pu être observée. Cependant, après une analyse spécifique des patients améliorés, il a été démontré que seuls les patients ayant une scissure interlobaire complète au scanner thoracique développaient une atélectasie du lobe cible et une amélioration. En effet, d'autres patients possèdent une ventilation collatérale (c'est-à-dire que certains segments du lobe cible sont ventilés via le lobe adjacent au travers de la scissure) empêchant l'apparition de l'atélectasie. C'est pourquoi, avant la mise en place de valves, il est nécessaire d'évaluer les scissures interlobaires au scanner afin de déterminer la présence ou non d'une ventilation collatérale.

Si celles-ci sont complètes, il y a une absence de ventilation collatérale dans 95 % des cas. Pour s'assurer de cette absence à 100 %, une procédure complémentaire appelée *Chartis* est réalisée durant la procédure endoscopique de mise en place des valves¹⁷. Elle consiste à gonfler un ballonnet dans la bronche du lobe cible afin de l'occlure et de mesurer le débit aérien résiduel. L'absence de ventilation collatérale est définie comme l'abolition complète du flux d'air après occlusion de la bronche (figure 7). Si le débit persiste, il y a une ventilation collatérale et il est donc inutile de placer des valves endobronchiques car aucune atélectasie ne se produira.

Figure 7

Procédure de Chartis. Elle consiste à gonfler un ballonnet (A) dans la bronche du lobe cible afin de l'occlure (B) et de mesurer le débit aérien résiduel. L'absence de ventilation collatérale est définie comme l'abolition complète du flux d'air après occlusion de la bronche (D). Si le débit persiste, il y a une ventilation collatérale et il est donc inutile de placer des valves endobronchiques car aucune atélectasie ne se produira (C).



- Pour quels patients ?

Il est essentiel de bien sélectionner les patients afin de limiter les risques et d'obtenir un maximum de bénéfices. Les patients atteints d'emphysème sévère éligibles pour la mise en place de valves endobronchiques sont ceux qui restent très symptomatiques (dyspnée mMRC ≥ 3) malgré une prise en charge médicale optimale (bronchodilatation maximale, arrêt du tabac depuis plus de 6 mois, revalidation optimale), ayant une hyperinflation majeure (capacité pulmonaire totale, CPT ≥ 100 % et volume résiduel, VR ≥ 180 %), des scissures complètes au scanner thoracique, une absence de bronchiectasies colonisées par du staphylocoque doré ou du *Pseudomonas aeruginosa*, une absence d'hypertension artérielle pulmonaire (PAPs ≤ 45 mmHg), une distance parcourue au test de marche de 6 minutes ≥ 200 mètres et l'absence de pathologie cardiaque non contrôlée.

- Quels sont les bénéfices attendus pour les patients ?

Les bénéfices escomptés sont une amélioration de la fonction respiratoire (moins d'obstruction et d'hyperinflation), de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie¹⁶.

- Quels sont les risques pour les patients ?

Dans 20 à 30 % des cas, un pneumothorax peut survenir. Celui-ci nécessite le plus souvent un drainage thoracique pendant 3 à 6 jours. Cependant, l'apparition d'un pneumothorax n'exclut pas la possibilité d'une amélioration fonctionnelle. Les autres complications peuvent être une exacerbation de BPCO (< 10 % des cas) ou une pneumonie bactérienne (8 % des cas)¹⁶.

Chirurgie de réduction du volume pulmonaire (Lung Volume Reduction Surgery, LVRS)

Le principe de la LVRS est de réséquer du parenchyme pulmonaire malade non fonctionnel, c'est-à-dire qui contribue peu aux échanges gazeux. Cela permet au poumon plus sain de récupérer son recul élastique et de réduire la fermeture précoce des voies aériennes et le trappage aérien. Ainsi, le diaphragme se remet en position favorable pour une ventilation plus efficace, ce qui permet d'améliorer les échanges gazeux en modifiant la distribution de la perfusion et de la ventilation.

- Pour quels patients ? Quels bénéfices attendus ?

La plus grande étude randomisée contrôlée menée à ce jour, le « *National Emphysema Treatment Trial* » (NETT)¹⁸, nous a appris qu'une bonne sélection des patients est la clé du succès de la chirurgie. Le candidat idéal est le patient très symptomatique avec une mauvaise capacité à l'effort mais un VEMS et une capacité de diffusion pulmonaire (DLCO) encore > 20 % et un emphysème hétérogène prédominant dans les lobes supérieurs. La LVRS dans ce sous-groupe a permis d'augmenter la survie et d'améliorer la fonction respiratoire, la tolérance à l'effort et la qualité de vie¹⁸.

A ce jour, les critères d'inclusion pour la LVRS ont été élargis au-delà du NETT. Des exemples sont, entre autres, l'emphysème prédominant dans les lobes inférieurs, la présence d'une hypertension pulmonaire, d'une hypercapnie chronique ou d'une DLCO < 20 %¹⁹. Chez des patients bien sélectionnés, la LVRS doit être envisagée préférentiellement au placement de valves endobronchiques. La LVRS peut être un traitement al-

ternatif s'il y a une contre-indication à la transplantation pulmonaire ou peut être une solution pour améliorer le patient en attendant la greffe.

- Quels sont les risques de la chirurgie ?

L'approche chirurgicale actuelle se fait par thoracoscopie vidéo-assistée (VATS). Elle permet de visualiser le parenchyme cible défini sur le scanner thoracique et de le réséquer à l'aide d'agrafeuses. L'intégrité de la scissure n'a pas d'importance. Cette approche minimale invasive limite l'impact chirurgical sur la douleur et favorise la revalidation du patient. Elle peut être réalisée uni ou bilatéralement (même temps opératoire ou en deux temps). La complication classique est une fuite aérienne persistante post-opératoire qui prolonge le séjour hospitalier ; cependant, une réintervention est très rare. La kinésithérapie respiratoire et la mobilisation précoce du patient sont essentielles pour éviter une pneumonie ou d'autres complications. Une bonne réadaptation préopératoire favorise la revalidation postopératoire.

La transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est reconnue depuis plusieurs dizaines d'années comme une option thérapeutique pour les patients présentant une insuffisance respiratoire terminale malgré la mise en place de tous les traitements médicaux et chirurgicaux possibles. La survie post-transplantation reste cependant encore limitée (médiane de survie chez les BPCO de 6 ans), principalement due à la survenue d'une dysfonction chronique du greffon mais également de complications extrapulmonaires multiples notamment cardiovasculaires et rénales. Il est essentiel d'effectuer une sélection minutieuse des candidats afin de déterminer quels patients en tireront un réel bénéfice, non seulement en termes de survie mais aussi en termes de qualité de vie. Il est également important de ne pas référer les patients trop tardivement aux centres experts, l'évaluation pré-greffe étant un processus long et fastidieux et le temps d'attente une fois inscrit sur la liste augmentant ces dernières années en Belgique.

- Quelles sont les contre-indications absolues à la transplantation ?

Les patients présentant une histoire récente de cancer (< 5 ans), une dysfonction sévère et non contrôlée d'un autre organe que le poumon, une cardiopathie ischémique sévère ou une maladie coronarienne non contrôlée, un trouble de la coagulation non corrigeable, une infection non contrôlée à germe virulent ou résistant, y compris la tuberculose, une obésité morbide (IMC > 35 kg/m²), une déformation thoracique sévère, une non-compliance thérapeutique, une maladie psychiatrique non contrôlée, un abus de drogue, des troubles cognitifs ou toute autre circonstance compromettant le

suivi médical, ne sont pas des candidats potentiels à une transplantation²⁰. Des contre-indications relatives existent également, elles sont laissées à l'appréciation des centres experts et ne sont donc pas détaillées ici²⁰.

- Quels patients BPCO référer aux centres experts ?

Tout patient présentant une BPCO sévère et progressive avec une fonction respiratoire très altérée (VEMS < 25 %), une hypoxémie sévère (paO₂ < 60 mmHg) et/ou une hypercapnie (paCO₂ > 50 mmHg) et/ou un index de BODE (score basé sur le VEMS, la dyspnée, l'indice de masse corporelle et le test de marche de 6 minutes) entre 5 et 6 malgré un traitement médical maximal, y compris une revalidation respiratoire bien conduite, doit être référé pour avis auprès d'un centre expert²⁰.

- Quels patients inscrire sur la liste d'attente de transplantation ?

Les patients qui seront inscrits sur la liste d'attente sont ceux qui ne présentent pas de contre-indication absolue ou relatives multiples après bilan exhaustif, qui sont abstinentes tabagique depuis au moins 6 mois et qui présentent des critères qui ont été objectivés pour diminuer la survie dans la BPCO. Ces critères sont les suivants : index de BODE ≥ 7, VEMS < 15 à 20 %, 3 ou plus exacerbations sévères dans l'année qui précède ou une exacerbation ayant entraîné une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique, développement d'une hypertension pulmonaire modérée à sévère²⁰.

- Le suivi post-greffe

Les patients greffés pulmonaires seront immunocompromis à vie. Ils peuvent présenter de nombreuses complications comme des infections, un rejet aigu ou chronique du greffon mais aussi de nombreuses complications extra-pulmonaires, qui peuvent compromettre leur survie. Un suivi spécialisé est dès lors nécessaire dans les centres de référence.

En résumé, la réduction de volume pulmonaire par voie endoscopique (ELVR) ou chirurgicale (LVRS) n'est réservée qu'à certains patients atteints d'emphysème sévère bien sélectionnés. Elle permet d'améliorer la capacité fonctionnelle et la qualité de vie et même d'augmenter la survie dans le cas de la chirurgie. La transplantation pulmonaire est une option thérapeutique établie pour prolonger la survie et améliorer la qualité de vie des patients BPCO en stade terminal mais uniquement chez des patients minutieusement sélectionnés et chez qui toutes les autres options médicales ou chirurgicales ont échoué. Une concertation pluridisciplinaire dans un centre expert est primordiale afin d'évaluer les différentes options thérapeutiques (ELVR, LVRS, transplantation) et choisir la plus appropriée.

CONCLUSION

La prise en charge globale de la BPCO stable repose sur 5 piliers : le sevrage tabagique, la vaccination, l'activité physique, le dépistage des comorbidités ainsi que les traitements pharmacologiques et interventionnels. L'approche actuelle est individualisée, basée sur l'identification de phénotypes de BPCO cibles d'un traitement optimal. La bronchodilatation et la réadaptation respiratoire sont la base thérapeutique des patients BPCO symptomatiques. L'ajout des corticoïdes inhalés et/ou de l'azithromycine prophylactique est proposé aux patients exacerbateurs fréquents. Une réduction du volume pulmonaire (endoscopique ou chirurgicale) ou une transplantation pulmonaire peuvent être envisagées chez les patients les plus sévères chez qui toutes les autres options ont échoué, après une sélection minutieuse dans des centres d'experts.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report). [Internet]. Available at www.goldcopd.org
2. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD009329.
3. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD002733.
4. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD001390.
5. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester 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):e13-64.
6. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(2):CD003793.
7. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD012620.
8. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D *et al.* Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(6).
9. Langham S, Lewis J, Pooley N, Embleton N, Langham J, Han MK *et al.* Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res.* 2019;20(1):242.
10. Pascoe S, Pavord I, Hinds D, Locantore N, Barnes N. The association between blood eosinophils and risk and treatment outcome in COPD is not dichotomised. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):e18.
11. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD009764.
12. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9971):857-66.
13. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:CD001287.
14. Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M *et al.* Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):158-70.
15. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research G, Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA, Jr. *et al.* A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1617-27.
16. 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(24):2325-35.
17. Koster TD, Slebos DJ. The fissure: interlobar collateral ventilation and implications for endoscopic therapy in emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:765-73.
18. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons learned about emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(7):763-70.
19. Caviezel C, Schneiter D, Opitz I, Weder W. Lung volume reduction surgery beyond the NETT selection criteria. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 23):S2748-S53.
20. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S *et al.* A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15.

Travail reçu le 6 octobre 2020 ; accepté dans sa version définitive le 21 octobre 2020.

CORRESPONDANCE :

S. PEREZ BOGERD
Hôpital Erasme
Service de Pneumologie
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-Mail : silvia.perez.bogerd@erasme.ulb.ac.be