

Emphysème pulmonaire : évolution des concepts

Hervé Mal
Bruno Crestani
Michel Aubier
Michel Fournier

La révolution dans les concepts physiopathologiques de l'emphysème est survenue il y a près de 30 ans avec la description, par des chercheurs suédois, du déficit en α 1-antitrypsine. Ces résultats ont abouti à la théorie du déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase, qui demeure encore aujourd'hui la clé de voûte de la physiopathologie de cette maladie. Cependant, il n'y pas actuellement d'argument convaincant en faveur d'un déficit local en antiprotéases dans l'emphysème du fumeur non déficitaire en α 1-antitrypsine et le rôle d'une inactivation de l' α 1-antitrypsine par les oxydants contenus dans la fumée de tabac reste non démontré. Si l'on excepte les traitements médicaux pouvant être proposés à toutes les formes de bronchopneumopathie chronique obstructive à l'état stable, la prise en charge médicale propre à l'emphysème pulmonaire se limite aux perfusions d' α 1-antitrypsine chez les patients déficients en cette protéine. La stratégie chirurgicale repose quant à elle sur deux types d'intervention : la chirurgie de résection pulmonaire et la transplantation pulmonaire. Les progrès des connaissances sur le plan physiopathologique et la progression de l'arsenal thérapeutique ne doivent pas occulter le rôle causal fondamental du tabagisme dans la genèse de l'emphysème.

ADRESSES

H. Mal: *praticien hospitalier*. Service de pneumologie et réanimation respiratoire, Hôpital Beaujon, 100, avenue du Général-Leclerc, 92118 Clichy Cedex, France. B. Crestani: *professeur des universités, praticien hospitalier*. M. Aubier: *professeur des universités, praticien hospitalier, directeur de l'unité Inserm U.408*. Inserm U. 408, Faculté Xavier-Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France; M. Fournier: *professeur des universités, praticien hospitalier*. Service de pneumologie et réanimation respiratoire, Hôpital Beaujon, 100, avenue du Général-Leclerc, 92118 Clichy Cedex, France.

L'emphysème est défini par la distension permanente des espaces aériens distaux situés en aval des bronchioles terminales et par une destruction des parois alvéolaires sans fibrose [1]. L'intoxication tabagique est la première cause d'emphysème chez l'homme. Deux formes principales d'emphysème ont été décrites. Elles se différencient anatomiquement par la région du lobule pulmonaire qui est détruite. L'emphysème centrolobulaire est caractérisé par une destruction focale centrée sur les

bronchioles respiratoires et la portion centrale du lobule pulmonaire. L'emphysème panlobulaire détruit les parois alvéolaires de façon diffuse au-delà des bronchioles respiratoires. Il est probable que la physiopathologie de ces deux entités morphologiquement distinctes soit différente. Malheureusement, la plupart des travaux de la littérature ne différencie pas ces deux formes, ce qui explique probablement certaines incohérences.

Le développement de l'emphysème doit être conçu comme un phéno-

mène dynamique dans le temps et dans l'espace. A sa phase initiale il consiste en des pertes de substance des parois alvéolaires, invisibles à l'œil nu, qui augmentent progressivement en taille et en nombre. On parle d'emphysème microscopique. Ces lésions entraînent une diminution de la force de rétraction élastique du poumon qui, alliée à la destruction précoce des zones d'attachement des septums interalvéolaires sur les bronchioles, explique le développement du trouble ventilatoire obstructif caractéristique de cette maladie. Ces lésions destructrices s'associent à un remodelage de la matrice extracellulaire, caractérisé par une augmentation du contenu en collagène du poumon emphysemateux [2].

Concepts physiopathologiques

Équilibre protéase-antiprotéase

La révolution dans les concepts physiopathologiques de l'emphysème est survenue il y a près de 30 ans avec la description, par des chercheurs suédois, du déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine et la découverte, par des chercheurs américains, que l'instillation intratrachéale d'enzymes protéolytiques induisait chez le rongeur des lésions pulmonaires très proches de l'emphysème humain. Ces résultats ont abouti à la théorie du déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase, qui demeure encore aujourd'hui la clé de voute de la physiopathologie de cette maladie. Selon cette théorie, l'emphysème se développe lorsqu'il existe un déséquilibre entre les défenses antiprotéasiques pulmonaires et les protéases libérées localement par les cellules inflammatoires ou les agents pathogènes. La découverte récente de souris partiellement déficientes en $\alpha 1$ -antitrypsine, qui développent spontanément un emphyseme pulmonaire, a conforté cette théorie [3]. Cependant, il n'y pas actuellement d'argument convaincant en faveur d'un déficit local en antiprotéases dans l'emphysème du fumeur non déficitaire en $\alpha 1$ -antitrypsine et le rôle d'une inactivation de l' $\alpha 1$ -antitrypsine par les oxydants contenus dans la fumée de tabac reste non démontré.

L'élastine, cible des protéases ?

L'élastine est le principal composant des fibres élastiques qui sont présentes en grande quantité dans le poumon et lui confèrent ses propriétés d'élasticité caractéristiques. L'élastine est sécrétée par différents types cellulaires sous la forme d'un précurseur, la tropoélastine. Dans l'espace extracellulaire, les molécules de tropoélastine s'alignent sur un réseau de microfibrilles et forment un polymère insoluble. L'élastine serait la cible principale des protéases intrapulmonaires.

Dans les modèles animaux chez lesquels l'emphysème est induit par l'instillation de protéases, l'efficacité des préparations de protéases est proportionnelle à leur activité élastinolytique. Ainsi, l'instillation intratrachéale d'élastase entraîne une destruction – en quelques heures à quelques jours – de l'élastine pulmonaire, puis le contenu total en élastine revient à la normale en quelques semaines, tandis que les fibres élastiques apparaissent morphologiquement anormales et le poumon emphysemateux [4]. Dans le poumon emphysemateux humain, le contenu total en élastine est fortement diminué [5] et la structure des fibres élastiques est altérée, les feuillets d'élastine apparaissant fragmentés en microscopie électronique [2, 9].

Le collagène, l'autre cible ?

Chez le cobaye, dans un modèle d'emphysème induit par la fumée de tabac, le développement de l'emphysème est corrélé à l'augmentation de l'activité collagénase pulmonaire et à la diminution du contenu pulmonaire en collagène [6]. Dans d'autres modèles animaux, l'inhibition de la synthèse de collagène majore l'emphysème et induit la formation de bulles géantes [7, 8]. Les souris transgéniques surexprimant le gène de la collagénase interstitielle (*MMP-1*), une protéase n'ayant pas de propriété élastolytique, développent un emphyseme pulmonaire morphologiquement très proche de l'emphysème humain induit par le tabac, mais biochimiquement différent puisqu'il est caractérisé par un contenu pulmonaire en collagène

très abaissé et un contenu en élastine normal [9].

Chez l'homme, l'importance des lésions d'emphysème chez le fumeur est corrélée avec l'activité collagénolytique du liquide broncho-alvéolaire (LBA) [10] et l'expression de la collagénase interstitielle (*MMP-1*) par les macrophages alvéolaires est augmentée chez les patients emphysemateux [10].

L'ensemble de ces données suggère que la destruction puis la réparation anormale des fibres de collagène participent à la physiopathologie de l'emphysème.

Emphysème : qui est l'agresseur ?

La rupture de l'équilibre protéase-antiprotéase dans le poumon est la conséquence d'une inflammation chronique entretenue par l'inhalation de fumée de tabac. Cette hypothèse est confortée par les résultats d'études génétiques montrant que l'allèle muté *TNF2* du gène du $TNF\alpha$, qui est associé à des sécrétions de $TNF\alpha$ plus élevées à l'état basal et après stimulation, est surreprésenté dans une population de sujets fumeurs ayant un trouble ventilatoire obstructif (19%) par rapport à des sujets fumeurs ne développant pas d'obstruction bronchique (2%) [11].

Le rôle respectif des différentes cellules inflammatoires au cours de la genèse de l'emphysème fait encore l'objet de controverses. Les polynucléaires neutrophiles ont été les premiers impliqués dans le développement de l'emphysème du fumeur. Il existe certainement une augmentation des polynucléaires neutrophiles associée à une augmentation de l'élastase neutrophile dans le lavage bronchoalvéolaire chez les fumeurs et l'élastase neutrophile est détectée dans le poumon emphysemateux humain [13]. Cependant, des travaux récents montrent que la destruction des espaces aériens chez les fumeurs est corrélée de façon négative avec le nombre de polynucléaires neutrophiles tandis qu'elle est corrélée positivement avec le nombre de macrophages alvéolaires [14] qui est très augmenté chez les fumeurs. En outre, il existe chez les fumeurs des amas de macrophages dans les bronchioles respiratoires qui sont le siège

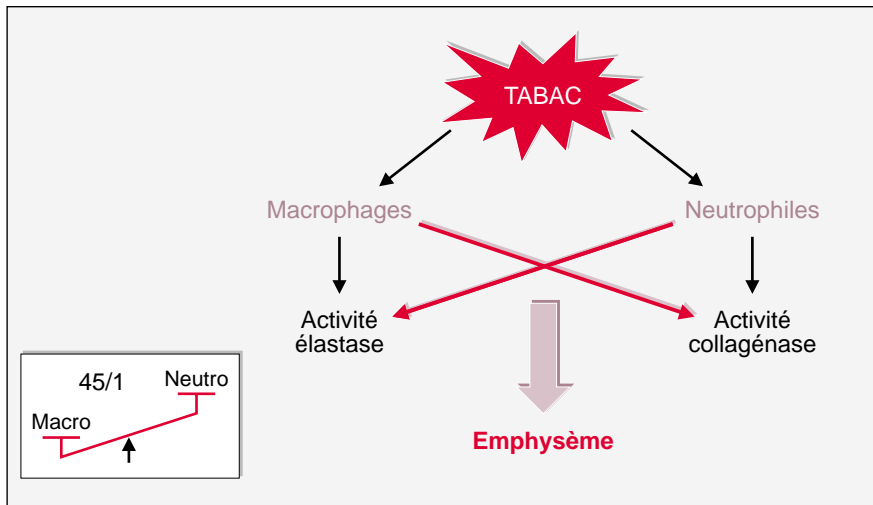


Figure 1. **Macrophages alvéolaires et polynucléaires neutrophiles contribuent à l'agression protéasique des structures pulmonaires qui aboutit au développement de l'emphysème.** Quantitativement, les macrophages alvéolaires sont les plus nombreux dans l'alvéole (45 macrophages pour 1 polynucléaire neutrophile).

des lésions précoces d'emphysème [15]. Les macrophages alvéolaires ont la capacité de dégrader les fibres élastiques [16] sous l'action des métalloprotéases à activité élastolytique qu'ils sécrètent (élastase macrophagique [MMP-12], gélatinase B [MMP-9], gélatinase-A [MMP-2], stromélysine [MMP-3]) et protéinases à cystine (cathepsines L et S). Les macrophages alvéolaires provenant de patients porteurs d'un emphysème expriment significativement plus de MMP-9 et de collagénase interstitielle que les témoins tandis que l'expression de MMP-2 est identique [10].

Récemment, Shapiro *et al.* ont démontré le rôle potentiel de l'élastase macrophagique (MMP-12) dans la genèse de l'emphysème pulmonaire lié à l'inhalation de fumée de tabac chez la souris [17]. Les souris, dont le gène codant pour l'élastase macrophagique a été invalidé, ne développent ni alvéolite macrophagique ni emphysème pulmonaire lorsqu'on les expose pendant 6 mois à la fumée de tabac, contrairement aux souris témoins. L'élastase macrophagique est donc probablement suffisante pour induire le développement d'un emphysème chez la souris sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir l'élastase neutrophile. Il pourrait en être autrement chez

l'homme. En effet, l'homologue humain de l'élastase macrophagique n'est pas inhibé par l' α 1-antitrypsine et possède des propriétés élastolytiques très faibles. En outre, les macrophages alvéolaires provenant de patients ayant un emphysème pulmonaire n'expriment pas plus de MMP-12 que les témoins et l'activité MMP-12 n'est pas détectée dans leur surnageant de culture [10].

Un dysfonctionnement des macrophages alvéolaires, qui s'accumulent dans les alvéoles et dont le cytoplasme contient des inclusions lipidiques, pourrait également expliquer le développement d'un emphysème pulmonaire chez les souris dont le gène codant pour l'apoprotéine D du surfactant a été invalidé [18].

Peut-on rêver à la réparation de l'emphysème ?

Le déséquilibre protéase-antiprotéase observé dans l'emphysème renvoie à un déséquilibre inflammation-réparation. On connaît très peu de chose de la réparation des fibres élastiques chez l'homme. La synthèse d'élastine pulmonaire débute au cours de la vie foetale, atteint son maximum dans la période néonatale, persiste à un niveau plus faible durant l'adolescence, et cesse à l'âge adulte bien que le gène de la tropoélastine soit

encore transcrit [19]. Dans le poumon, les fibres élastiques doivent normalement durer la vie entière [20]. *In vitro*, les fibroblastes pulmonaires ont la propriété de réparer des fibres d'élastine altérées par l'élastase pancréatique [21]. Chez le hamster, après une instillation intratrachéale d'élastase, on observe une augmentation de l'expression de l'ARNm codant pour l'élastine et la chaîne α 1 du collagène de type I dans la plèvre, les vaisseaux et les voies aériennes. Dans les espaces aériens distaux, on ne détecte pas l'ARNm du collagène tandis que l'ARNm de l'élastine est très faiblement exprimé, principalement dans les extrémités libres des septums alvéolaires [22]. Il n'existe pas de données équivalentes chez l'homme.

Quoique limités, ces phénomènes de réparation sont probablement importants. En effet, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des fibres d'élastine augmente les lésions d'emphysème [7]. La fumée de tabac pourrait inhiber partiellement ces phénomènes de réparation par l'intermédiaire de la nicotine ou du cadmium qu'elle contient [23-25].

Récemment Gloria et Donald Massaro ont montré que l'administration d'acide rétinoïque tout-*trans* (500 μ g/kg/j par voie intrapéritonéale de J25 à J36 après l'administration d'élastase) corrigeait l'emphysème induit par l'instillation intratrachéale d'élastase pancréatique porcine chez le rat mâle adulte [26]. Le mode d'action de l'acide rétinoïque dans ce modèle n'est pas élucidé. On sait que l'acide rétinoïque joue un rôle particulier dans la formation des alvéoles. Chez le rat, l'administration d'acide rétinoïque pendant la période post-natale augmente de près de 50 % le nombre d'alvéoles et corrige l'effet inhibiteur des corticostéroïdes [27]. Ces résultats sont importants par les possibilités thérapeutiques qu'ils laissent entrevoir, mais ils demandent avant tout à être reproduits par d'autres équipes, dans d'autres espèces (chez le rat, la croissance du poumon est permanente pendant toute la vie, ce qui n'est pas le cas chez l'homme) et dans le modèle d'emphysème lié à l'inhalation de fumée de tabac qui est le plus proche de la maladie humaine.

Concepts thérapeutiques

Si l'on excepte les traitements médicaux pouvant être proposés à toutes les formes de bronchopneumopathie chronique obstructive à l'état stable (arrêt du tabagisme, utilisation de bronchodilatateurs, oxygénothérapie de longue durée, ventilation mécanique à domicile, réhabilitation respiratoire, etc.), la prise en charge médicale propre à l'emphysème pulmonaire se limite aux perfusions d' α -1-antitrypsine (α ₁-AT) chez les patients déficitaires en cette protéine. La stratégie chirurgicale repose quant à elle sur deux types d'intervention: la chirurgie de résection pulmonaire et la transplantation pulmonaire.

Traitement substitutif du déficit en α 1-antitrypsine

À la fin des années 1980, il a été démontré, chez des sujets de phénotype PiZZ, que l'on pouvait, par des perfusions d' α 1-AT d'origine humaine, obtenir sans effets secondaires des taux subnormaux d' α 1-AT dans le sang et le liquide de recouvrement épithélial alvéolaire et restaurer une activité anti-élastasique normale dans ces milieux. Ce traitement ne s'adresse qu'aux patients présentant un déficit héréditaire en α 1-AT avec des concentrations plasmatiques ≤ 11 mM (correspondant au phénotype Pi de type ZZ, ZNull ou Null Null). Des programmes de substitution au long cours par de l' α 1-AT administrée par des perfusions hebdomadaires ou mensuelles [28] ou par aérosolisation ont été débutés, en Amérique du Nord et en Europe principalement. Actuellement, ce traitement substitutif est utilisé par plusieurs milliers de patients dans le monde. Avec le recul, on peut affirmer que la tolérance du produit est excellente, que le risque de transmission d'un agent viral a été minimisé par le processus de fabrication de l' α 1-AT. Le risque de transmission de prion est, en revanche, inconnu et ne peut être négligé. Ce traitement substitutif qui doit être prescrit à vie, est astreignant pour le patient et son coût est élevé (environ 100 000 F par an et par patient). Ces inconvénients seraient tolérables si le traitement substitutif permettait de modifier le

cours évolutif de la maladie. Malheureusement, on ne dispose pas de certitudes quant à son efficacité clinique. Les quelques études parues sur le sujet [29-31], suggérant que la substitution permettait de ralentir le déclin du VEMS (volume expiré maximal par seconde) sont peu convaincantes du fait du faible nombre de patients inclus, de l'absence de groupe témoin et d'un suivi trop court. Seule une grande étude clinique contrôlée aurait permis de répondre à la question de l'efficacité mais cette étude avait été considérée dès les années 1980 comme infaisable du fait de son coût et de la difficulté logistique. Une approche indirecte de l'efficacité de la substitution en α 1-AT pourrait être la démonstration d'une diminution de la dégradation de l'élastine *in vivo*. Des marqueurs reflétant la dégradation de l'élastine *in vivo* (desmosine, peptides de l'élastine) ont été décrits. La démonstration d'une diminution de la concentration plasmatique ou urinaire de ces marqueurs pourrait plaider indirectement pour l'efficacité du traitement [32].

Malgré ses justifications théoriques, le traitement substitutif par α 1-AT des sujets présentant un déficit sévère n'a pas fait l'objet d'une évaluation satisfaisante. On ne peut pas recommander de débiter une substitution en dehors d'un protocole d'évaluation.

Traitement chirurgical de l'emphysème

Si, par le passé, diverses stratégies chirurgicales telles que thoracoplasties, pleurectomies pariétales, sections phréniques, résections de cartilages costaux, vagotomies, glomectomies, sympathectomies ont été réalisées, l'approche chirurgicale actuelle de l'emphysème ne repose plus que sur deux techniques: la chirurgie de résection pulmonaire et la transplantation.

• Chirurgie de résection

Cette technique comprend la chirurgie de résection de bulles de grande taille, d'une part, et la chirurgie de réduction de volume pulmonaire, d'autre part.

– Résection de grosses bulles

En cas de bulle unique de grande taille, associée à un parenchyme pulmonaire sain ou peu pathologique,

l'abstention chirurgicale est la règle si le patient est asymptomatique. La chirurgie de résection est discutée en cas de complications telles qu'un pneumothorax, une hémorragie, une infection.

La chirurgie de l'emphysème diffus s'est longtemps limitée à la résection, par plicature ou agrafage, de bulles de grande taille. Cette chirurgie doit s'opposer à l'effet mécanique supposé des grosses bulles: (1) compression ou tassement du parenchyme adjacent à la bulle (la réalité de ce phénomène est discutée); (2) modification de la géométrie des muscles respiratoires; (3) voire la compression des cavités cardiaques. Les résultats de ce type de chirurgie ont été colligés dans quelques revues générales [33, 34]. La mortalité péri-opératoire est, dans ces études, généralement inférieure à 10% et le gain de VEMS obtenu à court terme varie de 50% à 200% même chez les patients présentant un syndrome obstructif sévère. Parmi les facteurs prédictifs d'un bon résultat post-opératoire figurent la taille de la bulle (bulles dont le volume est supérieur au tiers d'un hémithorax) et la présence d'une compression du parenchyme adjacent à la bulle. Peu de données sont disponibles sur les résultats à long terme de la bullectomie mais on considère qu'un bénéfice se maintient dans 30% à 50% des cas à 5 ans.

– Réduction de volume pulmonaire pour emphysème diffus sans bulle volumineuse
Cette technique, réalisée par Otto Brantigan dans les années 1950 aux États-Unis [35], repose sur l'hypothèse selon laquelle la résection de tissu pulmonaire permettrait d'augmenter la pression de recul élastique du poumon et de diminuer l'obstruction bronchique en restaurant une traction circonférentielle sur les petites voies aériennes. Plus récemment, Cooper et son équipe ont démontré qu'une réduction de volume bilatérale par sternotomie médiane [36] permettait une amélioration substantielle des patients, tant d'un point de vue symptomatique que spirométrique, sans mortalité périopératoire, chez 20 patients emphysémateux. On dispose à ce jour de plusieurs dizaines d'articles publiés sur le sujet portant sur l'expression des résultats, la physio-

pathologie de l'amélioration observée ou l'analyse des facteurs prédictifs de succès.

Pour ce qui concerne l'analyse des résultats, les études publiées sont très inhomogènes, différant les unes des autres par de nombreux points :

1. Les critères de sélection des patients sont très variables. L'absence de grosses bulles identifiées en tomodynamométrie, la présence d'une dyspnée d'effort franche, d'un VEMS inférieur à 35 % de la valeur théorique, d'une distension thoracique et d'un arrêt stable du tabagisme sont communs aux diverses études. En revanche, le niveau maximal toléré de corticothérapie, le seuil de PaCO₂ ou de pression artérielle pulmonaire systolique au-delà desquels les patients ne sont pas retenus pour une chirurgie de réduction de volume sont variables. De même, dans certains centres, on ne retient pour la chirurgie que les patients capables de réaliser un réentraînement à l'effort, ce qui est un biais de sélection important. Le type de lésions emphysemateuses, telles qu'elles peuvent être appréciées en tomodynamométrie ou en scintigraphie de perfusion, est considéré par certains centres comme un critère de sélection majeur, la chirurgie devant alors être réservée aux formes hétérogènes de destruction emphysemateuse. Dans d'autres études au contraire, ce critère de sélection n'est pas mentionné.

2. Le type de réduction de volume réalisé varie d'une étude à l'autre. Dans la plupart des séries, la chirurgie est unilatérale (par thoracotomie latérale ou thoracoscopie vidéoassistée) ou bilatérale (par sternotomie médiane, thoracoscopie vidéoassistée, thoracomie antérieure trans-sternale plus rarement) alors que d'autres études mêlent les deux types de réduction. La technique de réduction est, selon les études, un agrafage à l'agrafeuse automatique et/ou une réduction au laser.

L'analyse des résultats à court terme (3 à 6 mois après l'intervention) fournis par les principales études indique que la chirurgie de réduction de volume entraîne une amélioration de la dyspnée (exprimée en termes de grades de dyspnée) et une augmentation de la distance parcourue au cours du test de marche de

6 minutes. L'augmentation du VEMS varie selon les études de 20 % à 80 % par rapport aux valeurs de base et la capacité pulmonaire totale (CPT) baisse de 5 % à 20 %. La PaO₂ augmente significativement alors que la PaCO₂ diminue ou reste stable selon les études. La mortalité est assez faible, se situant autour de 5 % (0-11 %) selon les séries. Les résultats obtenus sont meilleurs après réduction à l'agrafeuse automatique qu'après réduction au laser. La sternotomie et la thoracoscopie donnent des résultats voisins pour ce qui concerne la chirurgie de réduction bilatérale. La réduction bilatérale permettrait un gain supérieur à celui observé après réduction unilatérale. Malgré un processus de sélection souvent rigoureux, une amélioration n'est observée que chez trois quarts des patients.

En ce qui concerne les résultats à long terme, les données sont encore maigres. Dans une série rétrospective, Roué *et al.* démontraient qu'à 12 mois et à 36 mois, l'amélioration de la dyspnée persistait respectivement chez 82 % et chez 31 % des patients alors que le gain de VEMS persistait respectivement chez 46 % et 21 % des patients [36]. Les grandes séries prospectives commencent à confirmer ces données avec une diminution du bénéfice fonctionnel à partir d'un ou deux ans après l'intervention [38-41].

– Facteurs prédictifs de succès postopératoire

L'hétérogénéité de destruction, à savoir l'existence de zones très dystrophiques à réséquer, contrastant avec des zones encore relativement préservées, l'existence d'un pourcentage élevé de zones encore peu atteintes, l'atteinte des lobes supérieurs plutôt qu'inférieurs ont été identifiés comme des facteurs prédictifs d'un succès postopératoire. Cependant, les patients présentant une forme d'emphysème à distribution homogène ne doivent pas être définitivement exclus de la chirurgie de réduction. Les valeurs préopératoires de la PaO₂, du VEMS et du coefficient de rétraction pulmonaire (pression statique maximale à la CPT/CPT) ne peuvent pas prédire le succès de l'intervention. Enfin, on ne sait pas aujourd'hui si les résultats

sont différents selon que l'on s'adresse à un emphysème centrolobulaire ou à un emphysème panlobulaire, ou même si le résultat dépend de la masse de tissu réséqué ou du degré de distension préopératoire.

On peut, à partir de l'expérience acquise, dégager un certain nombre de critères de sélection et d'exclusion, résumés sur le *Tableau I* [42, 43]. Ces critères sont évolutifs car beaucoup d'entre eux n'ont pas fait l'objet d'une évaluation satisfaisante et ne représentent en fait que l'attitude actuelle de certains centres pionniers. Par exemple, un rapport récent portant sur une petite série de 3 patients vient de démontrer la faisabilité et l'efficacité de la réduction de volume chez des patients trachéotomisés et ventilés à domicile, ayant des niveaux de PaCO₂ pouvant aller jusqu'à 70 mmHg [44].

S'agissant d'une chirurgie fonctionnelle sans certitude que la survie des patients est améliorée, cette technique ne doit être discutée que chez des patients ayant une dyspnée très invalidante.

• Transplantation pulmonaire

Historiquement, la transplantation cardiopulmonaire a permis d'obtenir les premiers succès cliniques au début des années 1980, chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire sévère. La transplantation mono-pulmonaire a été introduite dès 1983 chez des patients atteints de fibrose pulmonaire et c'est à partir de 1986 qu'ont été réalisées les premières greffes bipulmonaires chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Pour ces derniers patients, il était alors admis que seule une transplantation cardiopulmonaire ou bipulmonaire pouvait être proposée. La transplantation mono-pulmonaire était alors formellement contre-indiquée. En effet, on supposait que la ventilation se dirigerait de façon préférentielle vers le côté natif plus compliant alors que la perfusion irait majoritairement vers le côté greffé aux résistances vasculaires pulmonaires les plus basses. L'équipe médico-chirurgicale de l'hôpital Beaujon (Paris, France) a démontré en 1988 que ce raisonnement physiopathologique était erroné et que la perfusion (envi-

Tableau I
CRITÈRES DE SÉLECTION POUR LA CHIRURGIE DE RÉDUCTION DE VOLUME

Critères d'inclusion

- Dyspnée invalidante au repos ou pour une activité physique minime malgré un traitement médical optimal
- VEMS après bronchodilatateurs < 35% des valeurs prédites
- Distension avec CPT > 120% des valeurs prédites
- Présence en tomодensitométrie thoracique d'un emphyseme diffus sans grosse bulle individualisable
- Distribution hétérogène des lésions emphysemateuses en tomодensitométrie avec présence à coté de territoires relativement respectés, de zones très détruites, correspondant à une perfusion pulmonaire diminuée ou absente en scintigraphie. Les zones de destruction parenchymateuses doivent être accessibles à une résection chirurgicale
- Haut degré de motivation du patient après explication des risques encourus et des incertitudes sur le résultat

Critères d'exclusion consensuels

- Âge > 75-80 ans
- Tabagisme persistant
- Coronaropathie instable ou dysfonction systolique du ventricule gauche
- Présence de dilatations des bronches en tomодensitométrie
- Pathologie extrathoracique sévère (rénale, hépatique, gastro-intestinale, neuropsychiatrique...)
- Pathologie néoplasique avec espérance de vie < 2ans

Critères d'exclusion en vigueur dans certains centres

- PAP moyenne > 35 mmHg
- PaCO₂ > 55 mmHg
- Impossibilité de réaliser une réhabilitation postopératoire
- Corticoïdes oraux à dose > 15 mg/j
- Malnutrition avec BMI < 18 kg/m

ron 80 %) ainsi que la ventilation (environ 70 %) se dirigeaient préférentiellement vers le greffon [45]. A la suite de ces travaux, la greffe mono-pulmonaire a connu un grand essor chez les patients atteints de BPCO (qu'ils soient ou non porteurs d'emphyseme pulmonaire).

Les critères de sélection des patients receveurs, présentés sur le *Tableau II*, ont fait l'objet, pour nombre d'entre eux, d'une modification voire d'une révision complète [46] au fil du temps.

– Choix de la technique

D'un point de vue théorique, les trois types de transplantation pulmonaire peuvent être proposés aux patients emphysemateux. La transplantation cardio-pulmonaire n'est plus pratiquée dans cette indication pour plusieurs raisons: il s'agit d'une intervention lourde, elle amène à greffer un cœur alors que ce n'est pas nécessaire, la pénurie de greffons cardio-

pulmonaires conduit à les réserver à leurs indications préférentielles à savoir les maladies vasculaires pulmonaires. Les seules techniques qui, en pratique, restent en compétition chez les patients emphysemateux sont les greffes mono- et bipulmonaires. Les registres internationaux qui colligent les résultats des greffes indiquent que la probabilité actuarielle de survie de la greffe mono-pulmonaire n'est pas significativement différente de celle de la greffe bipulmonaire [47]. Le gain spirométrique obtenu après greffe bipulmonaire est certes plus important (approximativement le double) qu'après greffe mono-pulmonaire [47] mais les deux techniques donnent des résultats comparables en termes de distance parcourue lors d'un test de marche de 6 minutes [48] ou de capacité maximale à l'effort (VO₂ max atteinte comprise entre 40 % et 50 % des valeurs théoriques) [49]. La greffe mono-pulmonaire est, par ailleurs,

techniquement plus simple que la transplantation bipulmonaire; elle peut donc être proposée à des patients âgés et à un stade très évolué de leur maladie obstructive. Enfin, elle permet une économie d'organe. Les registres internationaux indiquent d'ailleurs que la transplantation mono-pulmonaire est le mode de transplantation préférentiellement choisi dans cette indication. Cette stratégie permet de ne proposer la transplantation pulmonaire que le plus tard possible dans le cours évolutif de leur maladie, c'est-à-dire au stade d'incapacité fonctionnelle majeure.

– Évolution des patients

Différentes complications peuvent émailler le cours évolutif des patients après transplantation pulmonaire (*Tableau III*). Ces complications sont communes à tous les types de transplantation. Leur fréquence explique que la transplantation pulmonaire reste associée à une mortalité non négligeable qui peut être soit précoce, c'est-à-dire pendant l'intervention ou dans les semaines qui suivent la greffe, soit retardée. Le taux de survie est encore actuellement moins bon que ce que l'on observe après greffe de cœur, de foie ou de rein, mais les résultats globaux de la transplantation pulmonaire s'améliorent. Le registre de l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* et le registre international de Saint-Louis (Missouri, États-Unis) donnent, pour les BPCO, des taux de survie très proches et pratiquement superposables pour les greffes mono- et bipulmonaires. Les taux de survie à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 78 %, 72 %, 65 %, et 45 %. Si on analyse, dans les deux registres, les résultats en fonction de la maladie, les patients BPCO ont les meilleurs résultats de survie et les patients greffés pour hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sévère les moins bons. Il s'agit néanmoins de données globales qui ne doivent pas occulter le fait qu'il existe de grandes disparités selon les centres. A long terme, peu de données fonctionnelles sont disponibles, mais il est clair qu'un pourcentage important de patients va voir se développer une altération progressive du greffon aboutissant à un syndrome obs-

Tableau II

CRITÈRES DE SÉLECTION DES PATIENTS
POUR LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE**Critères généraux**

- Maladie pulmonaire à un stade évolué non accessible à un autre traitement
- Survie spontanée inférieure à 2-3 ans
- Absence de dysfonctionnement significative d'autres organes vitaux tels que foie, rein, système nerveux central
- Critères psycho-sociaux :
 - Absence de pathologie psychiatrique sévère
 - Absence de toxicomanie
 - Haut degré de motivation pour la transplantation
 - Environnement social et familial adéquat
 - Tabagisme arrêté de façon stable
- État nutritionnel adéquat (ni dénutri ni obèse)
- Absence d'infection extrapulmonaire active
- Absence de néoplasie non considérée comme définitivement guérie

Critères dépendant du type de transplantation réalisée

- Âge < 65 ans pour les transplantations mono-pulmonaires
< 55 ans pour les transplantations bipulmonaires
< 55 ans pour les transplantations cardiopulmonaires
- Pour les transplantations mono et bipulmonaires, absence de dysfonctionnement ventriculaire gauche ou d'atteinte coronarienne significative

Tableau III

COMPLICATIONS DES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES

Complications propres à la phase postopératoire précoce

- Hémorragies
- Œdème pulmonaire de réimplantation
- Défaillance hémodynamique

Complications pouvant survenir à tout moment après la greffe

- Rejet aigu
- Complications infectieuses
 - Bactériennes (bronchites purulentes, pneumopathies)
 - Virales (herpèsvirus, cytomégalovirus)
 - Fongiques (*Aspergillus* sp, *Candida* sp)
 - Parasitaires (pneumocystose, toxoplasmose)
- Complications bronchiques (sténose, déhiscence)

Complications tardives

- Rejet chronique
- Syndrome lymphoprolifératif
- Carcinomes

valeur théorique, la survie spontanée à 2 ans est comprise entre 60 % et 70 %. Une étude récente suggère d'ailleurs que la transplantation pulmonaire n'améliore pas la survie de ces patients [51]. Pour la majorité des patients atteints de BPCO, l'indication de greffe n'est pas posée pour une menace vitale à court terme mais plutôt pour une dégradation profonde de la qualité de vie. Chez des patients ayant un VEMS inférieur à 25 % de la valeur théorique, le degré de dyspnée d'effort, la vitesse de dégradation de la fonction respiratoire, la fréquence et la sévérité des épisodes de décompensation, la profondeur de la désaturation en oxygène du sang artériel à l'effort seront des éléments importants de la décision d'inscription.

• Transplantation ou réduction de volume ?

Les patients de moins de 65 ans présentant un emphysème évolué peuvent se voir proposer, s'ils remplissent les critères de sélection, une réduction de volume ou une transplantation. A notre avis, ces techniques ne sont pas en compétition (un antécédent de chirurgie thoracique n'est plus un critère d'exclusion pour une transplantation) et toute stratégie permettant de retarder l'inscription sur la liste d'attente de transplantation mérite attention. La réduction de volume pourrait ainsi être considérée comme un moyen d'attendre une transplantation ultérieure. La réduction de volume doit donc être discutée systématiquement en première intention chez tous les patients présentant un emphysème diffus sans grosse bulle individualisable. Si la réduction n'est pas réalisable, le seul recours est la transplantation.

Conclusions

Les progrès de nos connaissances physiopathologiques et l'accroissement de nos possibilités thérapeutiques pour la prise en charge des patients atteints d'emphysème sont réels. Ils ne doivent pas faire oublier le rôle causal fondamental du tabagisme dans la genèse de l'emphysème. La prévention du tabagisme demeure un objectif prioritaire ■

tructif sévère (syndrome de bronchiolite oblitérante). Plusieurs études ont également montré que la qualité de vie des patients était significativement améliorée par la transplantation pulmonaire.

– *Quand inscrire sur une liste de transplantation ?*

La définition du moment optimal d'inscription en liste d'attente est un problème complexe. Le critère d'inscription le plus habituel est une sur-

vie prévisionnelle inférieure à 2 ans mais il n'est pas toujours simple de prédire cette survie de façon fiable pour un patient donné. Chez les patients atteints de BPCO (qui représentent numériquement l'indication principale des transplantations), la survie est principalement influencée par l'âge, par le degré de diminution du VEMS et par le niveau de pression artérielle pulmonaire moyenne [50]. Même en cas de VEMS inférieur à 30 % de la

RÉFÉRENCES

1. Snider G, Kleinerman LJ, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of lung diseases workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 182-5.
2. Finlay GA, O'Donnell MD, O'Connor CM, Hayes JP, Fitzgerald MX. Elastin and collagen remodeling in emphysema. *Am J Pathol* 1996; 149: 1405-15.
3. Martorana PA, Brand T, Gardi C, et al. The pallid mouse. A model of genetic alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lab Invest* 1993; 68: 233-41.
4. Goldstein RA, Starcher BC. Urinary excretion of elastin peptides containing desmosine after intra-tracheal injection of elastase in hamsters. *J Clin Invest* 1978; 61: 1286-90.
5. Cardosa WV, Sekhon HS, Hyde DM, Thurlbeck WM. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 975-81.
6. Seman M, Montano M, Ramos C, et al. Tobacco-smoke induced emphysema in guinea pigs is associated with increased interstitial collagenase. *Am J Physiol* 1996; 271: L734-43.
7. Kuhn C, Starcher BC. The effect of lathyrogens on the evolution of elastase-induced emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 453-60.
8. Niewohner DE, Hoidal JR. Lung fibrosis and emphysema: divergent responses to a common injury. *Science* 1982; 217: 359-60.
9. D'Armiento J, Dalal SS, Okada Y, Berg RA, Chada K. Collagenase expression in the lungs of transgenic mice causes pulmonary emphysema. *Cell* 1992; 71: 955-61.
10. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, JB, et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 240-7.
11. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor- α gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1436-9.
12. Fera T, Abboud RT, Richter A, Johal SS. Acute effect of smoking on elastase-like esterase activity and immunologic neutrophil elastase levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 568-73.
13. Damiano VV, Tsang A, Kucich U, et al. Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs. *J Clin Invest* 1986; 78: 482-93.
14. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1666-72.
15. Niewohner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathological changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1977; 291: 755-8.
16. Senior RM, Connelly NL, Cury JD, Welgus HG, Campbell EJ. Elastin degradation by human alveolar macrophages: a prominent role of metalloproteinase activity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1251-6.
17. Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997; 277: 2002-4.
18. Whittsett JA, Wert SE, Jones T, Fisher J, Korfhagen TR. Spontaneous emphysema in SP-D gene targeted mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A729.
19. Sweet M, Parks WC, Pierce RA. Developmental regulation of elastin production: expression of tropoelastin pre-mRNA persists after down regulation of steady-state mRNA levels. *J Biol Chem* 1995; 270: 14899-906.
20. Shapiro SD, Endicott SK, Province MA, Pierce JA, Campbell EJ. Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of D-aspartate and nuclear weapons related radiocarbon. *J Clin Invest* 1991; 87: 1828-34.
21. Morris SM, Thomas KM, Rich CB, Stone PJ. Degradation and repair of elastic fibers in rat lung interstitial fibroblast cultures. *Anat Rec* 1998; 250: 397-407.
22. Lucey EC, Goldstein RH, Stone PJ, Snider GL. Remodeling of alveolar walls after elastase treatment of hamsters. Results of elastin and collagen mRNA *in situ* hybridization. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 555-64.
23. Chambers RC, McAnulty RJ, Shock A, Campa JS, Newman Taylor AJ, Laurent GJ. Cadmium selectively inhibits fibroblast procollagen production and proliferation. *Am J Physiol* 1994; 267: L300-8.
24. Nakamura Y, Romberger DJ, Tate L, et al. Cigarette smoke inhibits lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1497-503.
25. Tomek RJ, Rimar S, Eghbali-Webb M. Nicotine regulates collagen gene expression, collagenase activity, and DNA synthesis in cultured cardiac fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 1994; 136: 97-103.
26. Massaro GD, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema. *Nat Med* 1997; 3: 675-7.
27. Massaro GD, Massaro D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in the rat. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol 14)* 1996; 270: L305-10.
28. Wewers MD, Casolaro A, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316: 1055-62.
29. Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest* 1994; 105: 1046-50.
30. Alpha-1-antitrypsin deficiency Group. A registry of patients with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Chest* 1994; 106: 1223-32.
31. Alpha-1-antitrypsin Deficiency Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of α 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49-59.
32. Stone PJ, Morris TA, Franzblau C, Snider GL. Preliminary evidence that augmentation therapy diminishes degradation of cross-linked elastin in alpha-1-antitrypsin-deficient humans. *Respiration* 1995; 62: 76-9.
33. Mal H, Andreassian B. Place de la chirurgie dans le traitement des bronchopneumopathies obstructives. *Rev Mal Respir* 1993; 10: 175-81.
34. Snider GL. Reduction pneumoplasty for giant bullous emphysema. Implications for surgical treatment of nonbullous emphysema. *Chest* 1996; 109: 540-8.
35. Brantigan OC, Mueller E, Kress MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 194-202.
36. Roué C, Mal H, Sleiman C, et al. Lung volume reduction in patients with severe diffuse emphysema. A retrospective study. *Chest* 1996; 110: 28-34.
37. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 106-19.
38. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan S, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1319-30.
39. Cordova F, O'Brien G, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline J, Criner GJ. Stability of improvements in exercise performance and quality of life following bilateral lung volume reduction surgery in severe COPD. *Chest* 1997; 112: 907-15.
40. Gelb AF, Brennert M, Mc Kenna RJ, Zamel N, Fischel R, Epstein JD. Lung function 12 months following emphysema resection. *Chest* 1996; 110: 1407-15.
41. Brenner M, McKenna RJ, Gelb AF, Fishel RJ, Wilson AF. Rate of FEV1 change following lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113: 652-9.
42. Russi EW, Stammberger U, Weder W. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 1997; 10: 208-18.
43. Weinmann GG, Hyatt R. Evaluation and research in lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 54: 1913-8.
44. Criner RJ, O'Brien G, Furukawa S. Lung volume reduction surgery in ventilator-dependent COPD patients. *Chest* 1996; 110: 877-84.
45. Mal H, Andreassian B, Pamela F, et al. Unilateral lung transplantation in end-stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 797-802.

RÉFÉRENCES

46. Mal H, Sleiman C, Roué C, *et al.* Critères de sélection des candidats à la transplantation pulmonaire. *Rev Mal Respir* 1997; 14: 423-9.
47. Trulock EP. Lung transplantation for COPD. *Chest* 1998; 113: 269S-76S.
48. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, *et al.* Morbidity, mortality and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1119-26.
49. Willams TJ, Patterson GA, Mac Lean PA, Zamel N, Maurer JR. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 101-5.
50. Manaker S, Tino G. Natural history and prognosis of advanced lung disease. *Clin Chest Med* 1997; 18: 435-55.
51. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-7.

TIRÉS À PART

B. Crestani.

Summary

Emphysema: new concepts

Pathophysiologic and therapeutic concepts concerning lung emphysema are evolving. The old pathophysiologic concept is based upon the hypothesis that emphysema is the consequence of an imbalance between the proteases released by neutrophils and the anti-proteases shield in the alveolar space that allows the destruction of elastin fibers. Recent data suggest (1) that proteases secreted by alveolar macrophages might be more relevant to the pathogenesis of the disease than that released by neutrophils (2) that collagenolytic enzymes might participate to the destruction process within the lung as well as elastolytic protease, (3) that the repair of elastin and collagen fibers occurs in the lung simultaneously to their destruction, at least in animal models of emphysema, and (4) that repair is possible in a rat model of elastase-induced emphysema using all trans-retinoic acid. Therapeutic options in human emphysema are also evolving. Increasing the antiprotease alveolar shield through the intravenous or inhaled administration of α -1-antitrypsin in selected patients with genetical α -1-antitrypsin deficiency is used worldwide in selected patients despite the lack of scientific evidence of efficacy. Surgical treatments have been developed in the past 10 years and are currently under investigation. Lung transplantation is used in patients with severe airway obstruction on lung function tests and functionally disabled. Its beneficial effect in terms of survival is not proved but quality of life is improved with the technique. Lung volume reduction surgery improves dyspnea, lung function and gas exchange in most patients, but long term beneficial effects, selection criteria of the patients are currently unknown.

