



© PATRICK ALLARD/REA

# À la recherche d'un second souffle

**Selon l'OMS, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sera, en 2030, la 3<sup>e</sup> cause de mortalité dans le monde. Sans plus attendre, la recherche s'investit pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine de cette maladie et trouver de nouveaux traitements. Une Journée mondiale lui est consacrée, le moment de faire le point.**

**B**PCO. Derrière ce sigle se cache une maladie méconnue et sous-diagnostiquée qui touche pourtant près de 3,5 millions de Français. Causede par l'inhalation de particules toxiques, la broncho-pneumopathie chronique obstructive se manifeste d'abord par une toux expectorante et un essoufflement à l'effort. Non traités, ces symptômes empirent jusqu'à l'insuffisance respiratoire, voire jusqu'au décès. Près de 16 000 personnes en meurent ainsi chaque année en France. Or, il n'existe que des traitements symptomatiques prescrits selon la gravité de l'obstruction bronchique (voir encadré). « *Comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie est donc essentiel pour identifier de nouvelles voies thérapeutiques* », assure Michel Aubier (☛), de l'université Paris-Diderot.

Le responsable de plus de 80 % des cas de BPCO est bien connu : le tabagisme. Les autres patients développent généralement la maladie suite à une exposition à des poussières ou des polluants dans certains métiers liés à l'agriculture, au bâtiment ou encore à l'industrie minière. Tous ont en commun une inflammation majeure des

**La mesure du débit respiratoire permet de dépister la BPCO.**

bronches dues à l'inhalation chronique de composants toxiques qui « déclenche une réponse immunitaire mobilisant différents types cellulaires : macrophages, neutrophiles ou encore lymphocytes. Ceux-ci libèrent alors une myriade de médiateurs inflammatoires : cytokines, protéases », explique Jorge Boczkowski (☛) de l'Institut Mondor de Créteil.

Cette inflammation entraîne une modification structurelle irréversible de l'appareil respiratoire dénommée « remodelage bronchique ». « *Au niveau des bronches, il se caractérise notamment par une fibrose périlonchique. Les tissus deviennent cicatriciels, ce qui se traduit par un épaississement de la paroi des petites voies aériennes*, détaille Michel Aubier. En parallèle, le muscle lisse qui aide à la circulation de l'air dans les bronches augmente de volume. » Ces deux phénomènes provoquent un rétrécissement du calibre des bronches, d'où la difficulté à respirer.

Ce remodelage a aussi des répercussions sur les cellules épithéliales qui tapissent la paroi des bronches. « *Une partie d'entre elles se mettent à sécréter du mucus visqueux en excès*, poursuit Michel Aubier, et les cellules ciliées, chargées de filtrer

les particules et de ramener le mucus vers le larynx, ne jouent plus leur rôle. » Seules des expectorations peuvent dégager les bronches. Lorsqu'elles deviennent quotidiennes, on parle alors de bronchite chronique - ou « toux du fumeur » - ,

**« Comprendre les mécanismes physiologiques est essentiel pour identifier de nouvelles voies thérapeutiques, »**

un des premiers signes révélateurs de BPCO. C'est notamment sur ces anomalies épithéliales que travaille l'équipe de Michel Aubier. Elle a montré que certaines protéines libérées lors de l'inflammation, dénommées HMGB1 pour *High-mobility group protein B1*, se trouvent en plus grande quantité dans les bronches des fumeurs souffrant de BPCO. En interagissant avec certains



© FREDERIC MAIGROT/REA

**Principal responsable : le tabagisme**

☛ **Michel Aubier** : unité 700 Inserm-Université Paris Diderot-Paris 7, équipe Mécanisme du remodelage bronchique dans l'asthme sévère et la BPCO, CIC Bichat

☛ **Jorge Boczkowski** : unité 955 Inserm-Université Paris-Est-Créteil-Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale, équipe Physiopathologie de la BPCO et d'autres conséquences respiratoires de l'inhalation de particules de l'environnement

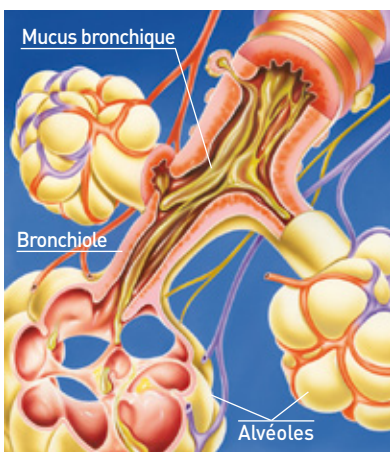
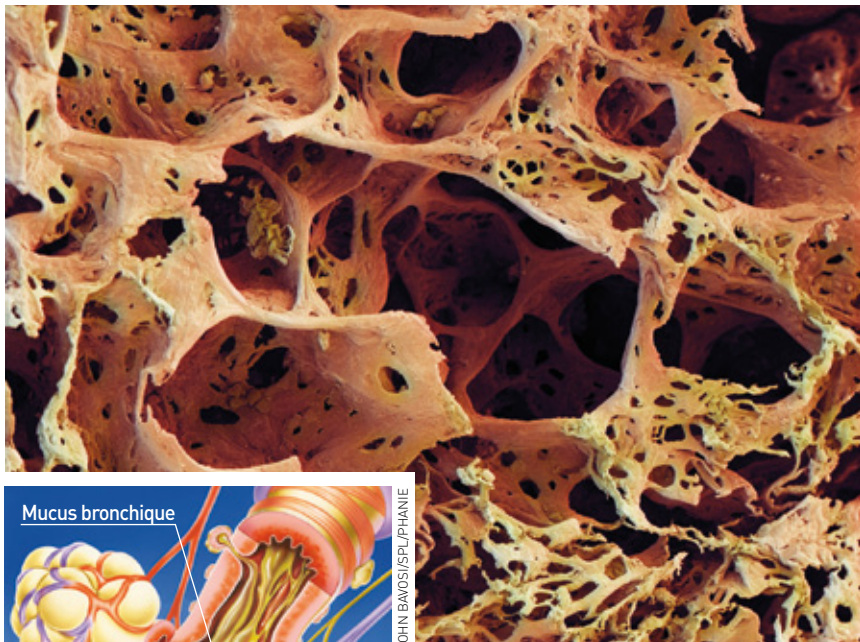
☛ **Vincent Lagente** : unité 991 Inserm-Université de Rennes 1, Foie, métabolismes et cancer

☛ **Patrick Berger** : unité 1045 Inserm - Université de Bordeaux, équipe Remodelage Bronchique

▣ N. Ferhani et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1<sup>er</sup> mai 2010 ; 181 (9) : 917-27

▣ M. Dagouassat et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1<sup>er</sup> avril 2013 ; 187 (7) : 703-14

▣ S. Mallet et al. *Inflammation Research*, 1<sup>er</sup> janvier 2005 ; 54 (1) : 31-36



© JOHN BAVOSI/SPL/PHANIE

© DR TONY BRAINS/SPL/PHANIE

**L'emphysème provoque une augmentation du volume des alvéoles pulmonaires (à gauche schéma d'alvéoles et d'une bronchiole), pouvant aboutir à la rupture de leur paroi.**

ces protéines contribueraient à maintenir l'inflammation et donc à accentuer le remodelage bronchique. Si elle finit par affecter les alvéoles pulmonaires, ces petites poches situées au bout des bronchioles (☞), où s'effectuent les échanges gazeux entre l'air et le sang, un « emphysème pulmonaire » peut apparaître. « Les parois entre les alvéoles sont détruites par l'activité de protéases, libérées par le système immunitaire suite à l'inflammation. Ces enzymes ne sont plus inhibées par les mécanismes censés les contrôler. On parle de déséquilibre protéases/anti-protéases », explique Jorge Boczkowski. Parmi elles, on trouve notamment des métalloprotéinases matricielles (☞), comme la MMP-12.

**“ Le but est de trouver un bloqueur général de l'inflammation ,”**

Vincent Lagente (☛), de l'université de Rennes 1, et ses collaborateurs ont montré qu'elle est présente en plus grand nombre dans les poumons des patients. Sans parois alvéolaires, des bulles d'air restent prisonnières des poumons, ce qui entraîne une réduction de la surface disponible pour absorber l'oxygène. D'où un essoufflement, d'abord à l'effort, puis au repos si rien n'est fait.

de Jorge Boczkowski et leurs collaborateurs ont récemment montré que certains d'entre eux, les prostaglandines PGE2, perpétuent, voire amplifient la sénescence des fibroblastes, ces cellules du tissu conjonctif qui en synthétisent les principaux constituants (fibres et collagène). Et cela accentue l'inflammation des alvéoles et *in fine* leur destruction.

Cibler les médiateurs de l'inflammation est donc une des voies de traitement les plus prometteuses. « Il existe des pistes en développement qui viseraient certaines des cytokines impliquées dans la réponse immunitaire comme les interleukines ou les chimiokines, indique Patrick Berger (☛), pneumologue au Centre de recherche cardiothoracique de Bordeaux, dont c'est l'objet de ses travaux. *Le but ultime étant de trouver un bloqueur général de l'inflammation de la BPCO.* »

La recherche a donc fait et continue de faire de grands progrès dans la compréhension des mécanismes et de leurs interactions, et de nouvelles cibles thérapeutiques ont été mises au jour. Avec l'espoir d'obtenir prochainement un traitement efficace. En attendant, les patients retiennent leur souffle. ■

## La BPCO, cela se soigne ?

Non. Les traitements ne s'attaquent malheureusement qu'aux symptômes en fonction de sa gravité. La Haute Autorité de santé (HAS) a défini quatre stades - léger, modéré, sévère et très sévère - en fonction des capacités et volumes pulmonaires des patients. La première mesure à prendre est d'éviter les composés toxiques responsables de l'inflammation bronchique. « *Ce qui, dans la plupart des cas, signifie l'arrêt du tabac* », insiste Patrick Berger. À partir du stade modéré (-20 % de la capacité respiratoire), une réhabilitation à l'effort doit être effectuée pour réapprendre à respirer et casser le cercle vicieux du déconditionnement musculaire. Au niveau de la pharmacopée, des bronchodilatateurs peuvent être prescrits avec une durée d'action plus ou moins longue suivant la gravité de l'obstruction bronchique. Les patients les plus critiques, atteints d'insuffisance respiratoire chronique, doivent suivre une oxygénothérapie jusqu'à dix-huit heures par jour. Près de 100 000 Français vivent sous assistance respiratoire à domicile.



**La ventilation respiratoire est un des traitements de la BPCO.**

© PHOTOTAKE /GARBERA/BSIP

### ☞ Bronchioles

Petites branches des voies respiratoires de moins d'un millimètre de diamètre, situées dans le prolongement des bronches

### ☞ Métalloprotéinases matricielles

Enzymes de type protéases, qui hydrolysent les protéines et modifient la matrice extracellulaire dans laquelle nos cellules sont liées.

### ☞ Sénescence

Vieillesse naturelle des cellules et des organismes