

Traitements endoscopiques de l'emphysème : des techniques d'avenir ?

H. Dutau¹, P. Thomas², C. Pinet³

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une affection fréquente et grave grevée d'une mortalité et surtout d'une morbidité importante [1]. Les traitements médicaux de la BPCO sont globalement décevants même si des progrès récents ont permis une amélioration sensible des symptômes respiratoires et de la qualité de vie des patients [2, 3]. Cependant, lorsque la BPCO a atteint un stade évolué, le problème des symptômes occasionnés par la distension thoracique, notamment dynamique, persiste en grande partie [4]. Il est donc licite de concentrer réflexions et efforts thérapeutiques sur la réduction de la distension. L'appréhension de l'importance de cet enjeu a été la source, ces dernières années, de la compréhension d'un des effets thérapeutiques majeurs des bronchodilatateurs au cours de la BPCO, et de la rationalisation de leur usage. Au-delà de la réduction de volume « pharmacologique », par nature transitoire et de magnitude limitée, il est logique de chercher à obtenir une réduction de volume plus importante et « pérenne » (ou du moins prolongée) [4].

Dans les années 1950, Abott et coll. [5] ont proposé d'irradier des zones emphysemateuses afin de diminuer leur compliance et ainsi la distension. Cette idée fut reprise de nombreuses années plus tard par Axford et coll. [6] qui ont montré sur une petite série de 10 patients emphysemateux une amélioration de certains paramètres fonctionnels après irradiation. Bien que séduisante intellectuellement (la fibrose peut, en effet, être considérée comme l'inverse de l'emphysème), aucune étude sérieuse et contrôlée n'a été menée sur cette technique qui est, à ce jour, restée lettre morte, et le restera sans doute en raison des désastres qu'elle provoque quant aux échanges gazeux. Préconisé par Carter dès 1950, le pneumopéritoine est une alternative thérapeutique pour certaines équipes [7]. Le but est de redonner au diaphragme une morphologie et une courbure aussi normale que possible, afin d'améliorer son efficacité. Il n'y a pas là encore d'étude récente et/ou bien menée permettant de valider cette technique d'un point de vue thérapeutique, mais elle pourrait avoir un intérêt quant à la prédiction des résultats d'une chirurgie de réduction de volume pulmonaire.

¹ Unité d'Endoscopie Thoracique, Pôle Thorax, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille.

² Service de Chirurgie Thoracique, Pôle Thorax, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille.

³ Service de Pneumologie, Pôle Thorax, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille.

Correspondance : H. Dutau

Unité d'Endoscopie Thoracique, Pôle Thorax, Hôpital Sainte Marguerite, 270, Boulevard de Sainte Marguerite, 13274 Marseille Cedex 09.
hdutau@ap-hm.fr

Réception version princeps à la Revue : 13.09.04.

Retour aux auteurs pour révision : 16.09.04.

Réception 1^{ère} version révisée : 17.09.04.

Acceptation définitive : 17.09.04.

Actuellement, c'est la chirurgie de réduction de volume pulmonaire qui propose les solutions les plus reconnues pour corriger la distension parenchymateuse [8]. Chez des patients sélectionnés, elle a montré son efficacité clinique en améliorant la qualité de vie et le bilan fonctionnel respiratoire dans des études non contrôlées [9-11] et contrôlées [12-16]. Ces résultats ont été récemment validés par la grande étude américaine du *National Emphysema Treatment Trial* (NETT) qui a montré un bénéfice en terme de survie chez certains sous-groupes de patients ayant bénéficié de la CRVP [16]. Ces travaux ont permis de proposer des indications de réduction chirurgicale de volume pulmonaire en individualisant des groupes de patients à haut risque [17].

Devant la morbidité inhérente à la chirurgie qui reste, bien que raisonnable, non négligeable, devant la mortalité qui n'est pas nulle et surtout devant le nombre potentiel de patients à traiter qui ne rentrent pas dans les critères d'indication de réduction chirurgicale de volume pulmonaire, des techniques de réduction endoscopique du volume pulmonaire ont vu le jour. Les avantages théoriques de ces techniques sont leur faible invasivité, une morbi-mortalité réduite, et une possibilité de réversibilité pour certaines d'entre elles. À ce jour, plusieurs techniques sont en phase d'évaluation [18]. Toutes ont en commun le même principe : exclusion de la ventilation des zones ayant un rapport ventilation/perfusion élevé qui créent un espace mort, peuvent comprimer du parenchyme sain et participe à la distension thoracique. Comme pour réduction chirurgicale de volume pulmonaire, elles ont pour objectif théorique de diminuer l'obstruction bronchique et d'améliorer la fonction diaphragmatique en diminuant la distension thoracique et, à terme, la symptomatologie clinique liée à cette distension.

Parmi les techniques endoscopiques décrites, l'injection de colle biologiquement active est une option intéressante. Ingenito et coll. [19] ont traité des moutons souffrant d'emphysème induit par aérosols de papaïne par l'injection endoscopique d'une colle biologique à base de fibrine dans le but de fibroser les zones de parenchyme détruit et de collaber les bronches qui y mènent. Ils ont comparé ce traitement endoscopique à une chirurgie de réduction de volume classique. Cette étude montrait une efficacité similaire de la technique endoscopique comparée à la réduction chirurgicale avec un retour à la normale des valeurs de la CPT et du VR dans les deux cas. L'atélectasie parenchymateuse était visible à l'autopsie pour 11 segments pulmonaires sur 20 traités. Deux moutons sur 4 ont développé des abcès stériles avec la technique endoscopique. La même équipe a développé une technique différant légèrement de la première par l'instillation, préalable à la colle, d'une solution enzymatique de trypsine dans le but de détruire les cellules épithéliales de la zone cible [20]. Cette étude, faite également chez des moutons, trouvait une amélioration significative de la CPT, de la CRF et du VR à 9 semaines. Le scanner et l'autopsie à 9 semaines montraient la transformation fibreuse du parenchyme traité avec dépôts

de collagène et l'absence d'abcès stériles distaux. Il n'y a pas d'étude disponible chez l'homme avec cette technique.

Une technique expérimentale, réalisée *ex vivo* dans une chambre de ventilation pressurisée, sur douze poumons emphysémateux prélevés avant transplantation a permis d'évaluer l'effet de court-circuit de bronches périphériques par la création de fenestrations entre bronches segmentaires ou sous-segmentaires avec le parenchyme de voisinage [21]. Ces fistules *de novo* étaient réalisées à l'aide d'un cathéter de radio-fréquence introduit dans un fibroscope souple et pérennisées par la pose de *stents* coronariens de 3 mm de large et 15 mm de long. Une augmentation moyenne et significative du VEMS de 245 à 666 ml a pu être observée. Il ne s'agissait cependant que d'une étude *ex vivo* et ces résultats demandent à être confirmés *in vivo* sur l'animal et éventuellement sur l'homme.

L'embolisation bronchique complète aux moyens de bouchons pleins en silicone représente une autre approche décrite dans le cadre de la réduction endoscopique du volume pulmonaire. Elle a été testée initialement au Japon dans un groupe de patients souffrant de BPCO porteurs de fistules broncho-pleurales chroniques avec pneumothorax persistant [22]. La mortalité de la procédure était nulle et les seules complications étaient 2 pneumonies et une exacerbation de BPCO. Chez un patient, traité par ce dispositif pour une bulle géante, une augmentation paradoxale de la taille de la bulle s'est cependant produite, probablement à cause d'une ventilation collatérale [23]. L'implantation de dispositifs médicaux endobronchiques sous forme de valve unidirectionnelle est à ce jour la technique expérimentale la plus avancée chez l'homme et la plus prometteuse. La société américaine *Spiration* dispose d'une valve possédant la forme d'une ombrelle faite d'une membrane en polyuréthane et d'une armature en silicone pour l'ancrer dans la paroi bronchique. La pose de cette valve se fait à l'aide d'un fibroscope souple et d'un fil guide permettant de cathétériser la bronche cible. La convexité de l'ombrelle, dirigée vers la périphérie, permet le passage unidirectionnel du flux respiratoire à l'expiration. Les études animales témoignent d'une excellente faisabilité et confirment, après thoracotomie, l'obtention d'une réduction du volume pulmonaire à 6 jours [24]. Des études chez l'homme ne sont pas encore disponibles avec cette valve. Sur le même principe, la société *Emphasys* a été la première à développer la technique de pose d'une valve unidirectionnelle (*Emphasys Bronchial Valve* : EBV) chez l'homme. Ces valves possèdent une armature métallique auto-expansive en nitinol et une couverture en silicone pour l'étanchéité. Tout comme la valve de la société *Spiration*, la pose de l'EBV, se fait à l'aide d'un fibroscope souple et d'un fil guide introduit dans le canal opérateur puis dans la bronche cible. Trois diamètres de valves sont disponibles en fonction de la bronche cible. Les études animales ont démontré l'obtention d'un collapsus en aval des valves dans 83 % des cas [25]. La première génération de valves a été étudiée chez 10 patients souffrant de BPCO

sévère. 4 d'entre eux ont eu une amélioration symptomatique ainsi qu'une augmentation significative du TLCO après pose de la valve ; la spirométrie et le test de marche de 6 minutes n'étaient pas modifiés à un mois chez ces patients ; quelques complications ont été signalées : 3 exacerbations de BPCO, 1 hémoptysie, 1 pneumothorax et 1 pneumopathie infectieuse [26]. Une deuxième étude pilote, effectuée cette fois-ci avec une nouvelle génération de valves a porté sur 8 patients souffrant d'emphysème sévère [27]. Quatre patients ont présenté des signes radiologiques de réduction du volume pulmonaire. Ces 4 mêmes patients ont vu le VEMS et le TLCO s'améliorer significativement à 4 semaines mais le VR, le test de marche et la qualité de vie n'étaient pas modifiés. Deux pneumothorax et 3 exacerbations de BPCO ont compliqué les procédures.

Fort de ces résultats encourageants, une étude internationale, prospective, multicentrique et randomisée est actuellement en cours (protocole *VENT internationale*). Il s'agit de la seule étude actuellement en cours en France concernant la réduction endoscopique du volume pulmonaire. Le protocole d'étude fait l'objet d'une présentation complète dans ce numéro de la *Revue* [28]. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'EBV. Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont d'une grande similitude avec ceux utilisés dans l'étude chirurgicale du NETT. En pratique, ils s'avèrent être très restrictifs, occasionnant actuellement des difficultés pour inclure des patients. Quoi qu'il en soit, cette étude a le mérite d'exister car la question de l'efficacité de la réduction endoscopique du volume pulmonaire soulève à l'évidence beaucoup d'enthousiasme et d'espoir au sein de la communauté scientifique internationale. Les patients souffrant de BPCO sont fragiles, porteurs de nombreuses co-morbidités (cardiovasculaires pour l'essentiel) et à risques per et post-opératoires non négligeables. Ainsi, concernant la réduction endoscopique du volume pulmonaire des questions se posent : pourra-t-elle compléter le traitement médical souvent décevant ? Pourra-t-elle constituer une alternative aux non-candidats (nombreux) à la chirurgie de réduction chirurgicale de volume pulmonaire ? Remplacera-t-elle carrément la chirurgie de réduction chirurgicale de volume pulmonaire ? En fait, comme la plupart des données actuelles sur la réduction endoscopique du volume pulmonaire sont le fait d'études animales, de petites séries humaines et/ou de communications dans des congrès, tout reste à faire et à prouver par des études prospectives contrôlées de grande envergure, comme l'étude *VENT internationale*, actuellement en cours. Bien qu'il semble plus que probable que la faisabilité des différentes techniques de réduction endoscopique du volume pulmonaire sera établie, leur innocuité à moyen et long terme ainsi que leurs bénéfices en terme de fonction respiratoire, de réduction des symptômes, d'amélioration de la qualité de vie et d'amélioration de la survie demeurent inconnus. Si des études montraient cela, il serait alors temps de lancer des études comparatives chirurgie de réduction chirurgicale de volume

pulmonaire *versus* réduction endoscopique du volume pulmonaire puis des études élargissant les critères de sélection des patients candidats à la réduction endoscopique du volume pulmonaire. Ce ne sera vraiment qu'à ce moment là que l'on pourra parler de techniques vouées à un avenir. En fait, à ce jour, et probablement dans l'avenir, opposer chirurgie de réduction chirurgicale de volume pulmonaire et réduction endoscopique du volume pulmonaire serait une erreur. Les deux approches seront probablement complémentaires soit en s'adressant à des populations différentes soit dans leur possible association. Pourquoi ne pas envisager de proposer, dans un premier temps, une réduction endoscopique du volume pulmonaire temporaire qui, en cas de succès, pourrait permettre, dans un deuxième temps, une approche chirurgicale définitive ?

Références

- 1 Société de Pneumologie de Langue Française : Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. *Epidémiologie. Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 4S14-17.
- 2 Sutherland ER, Cherniak RM : Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2689-97.
- 3 Société de Pneumologie de Langue Française : Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Prise en charge à l'état stable. Réhabilitation. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 4S46-9.
- 4 Vogiatzis I, Nanas S, Kastanakis E, Georgiadou O, Papazahou O, Roussos Ch : Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur Respir J* 2004 ; 24 : 385-90.
- 5 Abbot OA, Hopkins WA, Van Fleit WE, Robinson JS : A new approach to pulmonary emphysema. *Thorax* 1953 ; 8 : 116-32.
- 6 Axford AT, Cotes JE, Deeley TJ, Smith CW : Clinical improvement of patients with emphysema after radiotherapy. *Thorax* 1977 ; 32 : 35-9.
- 7 Carter MG, Gaensler EA, Kyllonen A : Pneumoperitoneum in the treatment of pulmonary emphysema. *N Engl J Med* 1950 ; 243 : 549-58.
- 8 Estenne M : Chirurgie de l'emphysème : progrès récents. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 287-98.
- 9 Yusef RD, Lefrak SS, Gierada DS, Davis GE, Meyers BF, Patterson GA, Cooper JD : A prospective evaluation of lung volume reduction surgery in 200 consecutive patients. *Chest* 2003 ; 123 : 1026-37.
- 10 Gelb AF, McKenna RJ Jr, Brenner M, Epstein JD, Zamel N : Lung function 5 yr after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1562-6.
- 11 Scirba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J 3rd, Ferson PF, Holbert JM, Brown ML, Landreneau RJ : Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1095-9.
- 12 Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V, O'Brien GM : Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 2021-7.

- 13 Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, Agent P, Cullinnan P, MacNeill SJ, Goldstraw P : Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 239-45.
- 14 Goodnight-White S, Jones JW, Baaklini WA : Prospective, randomized, control trial comparing bilateral lung volume reduction surgery (LVRS) to medical therapy alone in patients with emphysema. *Chest* 2000 ; 118 : S102.
- 15 Pompeo E, Martino M, Nofron I, Matteucci G, Mineo TC : Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 70 : 948-54.
- 16 National Emphysema Treatment Trial Research Group : A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2059-73.
- 17 National Emphysema Treatment Trial Research Group : Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1075-83.
- 18 Maxfield RA : New and Emerging minimally invasive techniques for lung volume reduction. *Chest* 2004 ; 125 : 777-83.
- 19 Ingenito EP, Reilly JL, Mentzer SJ, Swanson SJ, Vin R, Keuhn H, Berger RL, Hoffman A : Bronchoscopic volume reduction a safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 295-301.
- 20 Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, Reilly JJ, Tsai L, Hoffman A : Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 771-8.
- 21 Lausberg HF, Chino K, Patterson, Meyers BF, Toeniskoetter PD, Cooper JD : Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : 393-7.
- 22 Toma TP, Matsuo K, Tamaoki A : Endoscopic bronchial occlusion with spigots in patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : B9.
- 23 Watanabe Y. LVRS with WBA : Presented at: World Congress of Bronchology, June 16-19, 2002, Boston, MA.
- 24 Brenner M, Gonzalez X, Jones B, Ha R, Osann K, McKenna R, Milliken J : Effects of a novel implantable elastomer device for lung volume reduction surgery in a rabbit model of elastase-induced emphysema. *Chest* 2002 ; 121 : 201-9.
- 25 Fann JL, Berry GJ, Burdon TA : Lung volume reduction using bronchoscopically deployed endobronchial valve devices. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : A532.
- 26 Snell GJ, Holsworth LC, Borrill ZL : Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) using bronchial prostheses: a pilot safety and efficacy study. *Chest* 2002 ; 122 : S193.
- 27 Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG, Polkey MI, Geddes DM : Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003 ; 361 : 931-3.
- 28 Leroy S, Marquette CH : VENT : étude internationale de la Valve Endobronchique pour le traitement palliatif de l'emphysème. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1144-52.