

De la recherche à la santé respiratoire

C. Lenfant

« Ô Dieu, que mon esprit soit toujours clair et illuminé. Ne laisse aucune pensée étrangère le distraire aux côtés du patient. »

Maimonide (1135-1204)

L'histoire de notre connaissance des maladies respiratoires est fort ancienne ; au fil du temps, nombre de découvertes majeures ont donné de nouveaux élans à la recherche sur les causes et traitements de ces maladies. Cet éditorial n'a pas pour but de revenir avec auto-satisfaction sur les progrès effectués lors de notre voyage dans la compréhension des maladies respiratoires au cours des siècles passés. Son but est plutôt de nous rappeler qu'aujourd'hui, nous avons devant nous une profusion d'opportunités d'étendre les limites de notre savoir et ainsi d'aider les millions de malades qui de par le monde souffrent d'affections respiratoires, et qu'il est urgent de saisir ces opportunités.

Néanmoins, il ne faut pas oublier que nous devons à de grands penseurs du passé les outils et la connaissance d'où nous tirons aujourd'hui nos idées et nos attentes. L'un d'eux était René Laennec qui inventa le stéthoscope en 1816 [1]. Sur ses talons, John Hutchinson décrivit les subdivisions du volume pulmonaire et proposa un nouveau spiromètre en 1846 [2]. Cet instrument avait pratiquement toutes les caractéristiques de ceux que nous utilisons aujourd'hui.

Une autre étape marquante de notre parcours au pays de la connaissance des maladies respiratoires a été l'incroyable quête de compréhension de la physiologie de l'appareil respiratoire qui s'est développée pendant la seconde guerre mondiale et après elle. Le travail des écoles de physiologie respiratoire américaines et européennes a permis de remarquables avancées dans ce domaine, établissant les bases des approches utilisées aujourd'hui pour l'étude des maladies pulmonaires. Les cinquante dernières années de recherche et de progrès ont été particulièrement impressionnantes et productives.

Les paragraphes qui suivent mettent successivement en exergue un exemple de succès sans équivoque, un exemple de succès sur le point de se concrétiser, et un exemple d'une problématique où les progrès sont encore très fragmentaires et lents. Bien que ces exemples soient tirés de l'expérience Nord-Américaine, il est probable que des tendances similaires peuvent être observées à travers le monde, compte tenu de la

Correspondance : C. Lenfant
PO Box 83027, Gaithersburg, Maryland, 20883-3027, USA.
lenfantc@prodigy.net

Cet article adressé initialement en langue anglaise a été traduit par N. Roche

Réception version princeps à la Revue : 14.01.2005.
Acceptation définitive : 27.01.2005.

globalisation des échanges scientifiques entre chercheurs et sociétés professionnelles.

Le meilleur exemple de progrès scientifique ayant conduit à un succès indiscutable en terme de santé publique concerne le syndrome de détresse respiratoire néonatale. De 1972 à 2002 (seulement 30 ans), le taux de mortalité infantile lié à cette maladie a été divisé par plus de dix, passant de 265 pour 100 000 naissances vivantes à 23,4. Ceci correspond à une diminution du nombre annuel de décès de 9 763 à 933. Bien sûr, ces chiffres sont encore plus impressionnants à la lumière des changements démographiques qui ont pris place aux États-Unis pendant la même période. En effet, elle a vu la population en âge de procréer (15 à 59 ans pour les hommes et 15 à 44 ans pour les femmes) augmenter d'approximativement 45 %. Si le nombre de parents potentiels était resté inchangé, le nombre de décès par détresse respiratoire néonatale aurait été encore plus faible en 2002 que ce qu'il n'a été réellement. De plus, les enfants qui naissent actuellement sont plus souvent prématurés et de très petit poids de naissance qu'il y a 30 ans, d'où par conséquent un risque de détresse respiratoire néonatale plus élevé.

À quoi ce progrès est-il dû ? D'abord, et c'est très important, un programme de recherche très actif a permis des avancées très significatives parmi lesquelles on compte la ventilation en pression positive continue [3], la découverte de la source du surfactant (les cellules alvéolaires de type II) [4], l'identification des lipides du surfactant [5] puis de ses protéines [6], le développement d'un surfactant synthétique [7], et finalement l'utilisation d'un traitement combinant surfactant et corticostéroïdes. Un autre facteur important a été la coopération dynamique et fertile entre recherche fondamentale et recherche clinique, qui, à son tour, a permis que les résultats de la recherche soient appliqués dans différents cadres de soins.

L'exemple suivant illustre le cas d'une maladie, l'asthme, pour laquelle d'immenses progrès sont d'ores et déjà acquis, d'autres sont en cours, avec en perspective un succès en voie de se concrétiser. L'asthme est l'une des plus anciennes maladies respiratoires à avoir attiré l'attention des médecins. Maimonide publia le premier traité sur l'asthme il y a huit siècles [8] puis il écrivit « je n'ai aucun remède magique à rapporter ». Tel est peut-être encore le cas aujourd'hui, mais les malades bénéficient grandement des multiples résultats obtenus par la recherche fondamentale et la recherche clinique. Au cours des trois dernières décades, une véritable pandémie asthmatique s'est développée, affectant la plupart des pays quel que soit leur développement économique [9]. Heureusement, la communauté médicale n'est pas restée passive devant cette situation, et une recherche très active s'est développée avec l'appui et l'investissement de nombreuses disciplines dans diverses directions ; se sont ainsi focalisées sur l'asthme l'épidémiologie, la recherche fondamentale, la recherche clinique, ainsi qu'une politique active d'éducation des patients. L'industrie pharmaceutique a rallié ce mouvement, et a permis aux médecins de disposer d'une panoplie de

nouvelles molécules et de nouvelles approches thérapeutiques reposant sur une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'asthme. Grâce à ces progrès, il est rapidement devenu clair que traiter l'asthme en réduit la mortalité, en donnant de la crédibilité à l'assertion selon laquelle « personne ne devrait mourir d'asthme ». De même, l'application clinique à large échelle des résultats de la recherche sur l'asthme a été associée à une amélioration de tous les index de morbidité, qu'il s'agisse du nombre d'hospitalisation, de la durée de séjour à l'hôpital, de l'absentéisme scolaire et professionnel [10]. On pourrait donc se demander pourquoi le combat contre l'asthme ne s'est-il pas soldé par une victoire aussi indiscutable que celle de la bataille contre le syndrome de détresse respiratoire néonatale ? La réponse tient probablement à une dissémination incomplète des applications de la recherche dans le domaine : en effet, tous les patients ne bénéficient pas des traitements les plus efficaces. Des efforts internationaux et nationaux ont été mis en œuvre pour remédier à cette situation. Le projet GINA (*Global Initiative For Asthma*) [11], qui remonte désormais à près de 15 ans, a eu un impact remarquable sur les résultats de la prise en charge de l'asthme dans les pays développés et les pays en développement, et ses effets continuent de se faire sentir. Cet effort international, associé aux programmes nationaux, laisse penser qu'il est réaliste d'attendre de la généralisation des stratégies rationnelles de traitement de l'asthme qu'elle débouchera sur un succès complet contre cette maladie.

Dans notre troisième exemple, malheureusement, les progrès de la recherche doivent encore être considérés comme insuffisants, ou, au mieux, comme trop lentement transposés à la prise en charge des malades. Il s'agit de la bronchopneumopathie obstructive ou BPCO. L'absence de progrès significatif dans cette maladie a conduit à une situation complètement différente de celle du syndrome de détresse respiratoire néonatale et de l'asthme. En effet, nous avons été les témoins d'une augmentation de la mortalité par BPCO et d'une aggravation de la plupart de ses indices de morbidité. Aux seuls États-Unis, le nombre de décès attribués à la BPCO était d'environ 35 000 en 1970, mais s'élevait en 2002 à 124 816 [10]. Toutefois, il est actuellement permis d'espérer que cette situation va changer, en grande partie grâce à un effort impressionnant de la recherche internationale, effort qui implique d'innombrables acteurs, chercheurs, cliniciens, industrie pharmaceutique, autorités de santé, gouvernements et autres organisations, par-dessus tout, les patients eux-mêmes.

L'histoire de la BPCO est aussi ancienne que surprenante. Au cours des années, la définition de la maladie a évolué d'une manière parfois confuse mais, aujourd'hui, il existe fort heureusement un quasi-consensus autour d'une définition unique. La première mention de l'emphysème, composante primordiale de la BPCO et initialement la seule décrite, peut être trouvée dans le traité intitulé « l'anatomie morbide de quelques-unes des plus importantes parties du corps » écrit par Matthew Baillies, neveu de William et John Hunter, et publié à Londres en 1793 [12]. Laennec fournit une descrip-

tion plus détaillée de l'emphysème dans son traité sur les diagnostics par auscultation médiate des poumons et des maladies cardiaques, publié à Paris en 1819 [1]. Plus d'un siècle plus tard, les physiologistes et les pathologistes décrivaient la bronchite chronique et, finalement, le terme BPCO, recouvrant un « mélange » à part variable de lésions emphysema-teuses et bronchitiques, fut introduit et accepté par la grande majorité, quoique lentement [13, 14].

Aux États-Unis, le rapport du « *Surgeon General* » daté de 1964 sur le tabagisme et la santé [15] fit véritablement l'effet d'un électrochoc. La communauté scientifique et le public prirent conscience que le tabagisme est la cause principale de la BPCO. Cependant, pendant près de 30 ans, le principal objectif, louable, fut d'éliminer la cause, mais on ne consacra que peu ou pas d'efforts à la lutte contre la maladie proprement dite. La transition vers cette dernière fut lente à venir, mais finit par arriver !

Le travail des Suédois Laurell et Erickson [16, 17] au cours des années 1960 établit incontestablement le premier lien entre la recherche biochimique puis moléculaire et la pathobiologie de l'emphysème et, par la suite, de la BPCO. Certains chercheurs suivirent d'emblée la route ouverte par l'école suédoise, mais ils restèrent très peu nombreux jusqu'à ces dernières années. Aujourd'hui, la plupart des disciplines de la biologie, pour ne pas dire toutes, participent à la course vers la compréhension et la maîtrise de la BPCO. Les efforts portent sur un ensemble de cibles qui vont de l'arrêt du tabac à la compréhension des mécanismes et du rôle de l'inflammation, en passant par l'étude de la réparation et du remodelage tissulaire, et par l'étude des moyens d'agir sur ces processus. Cet éditorial ne peut prétendre résumer même grossièrement toute la recherche qui est en cours, ni rendre justice à sa qualité et à sa prescience, mais certains concepts nouveaux méritent une mention particulière.

Il est actuellement communément admis que la BPCO procède d'une réponse inflammatoire à des agents exogènes et/ou un stress oxydatif [18]. Cette notion a conduit à des travaux extensifs sur les métalloprotéinases matricielles et diverses autres molécules. La probable mise en jeu de phénomènes apoptotiques, récemment documentée, accroît la complexité des concepts physiopathologiques. Ceci bien illustré par les notions de réparation, de remodelage, et de migration des cellules alvéolaires, qui ont conduit à examiner le rôle dans la BPCO de médiateurs comme l'*Epidermal Growth Factor* (EGF) [19] et le facteur nécrotique tissulaire (TNF-alpha) [20]. Sans aucun doute, chacun de ces médiateurs et beaucoup d'autres pourraient conduire à la découverte de molécules dotées de vertus thérapeutiques ; cependant, à ce jour, relativement peu de travaux ont été menés dans ce domaine.

L'histoire naturelle de la BPCO a été remarquablement bien décrite et est désormais bien connue. Elle est cependant fortement articulée sur les symptômes cliniques. Le projet GOLD (*Global initiative for chronic Obstructive Lung Diseases*), qui se veut le pendant « BPCO » de GINA, qui a produit son premier rapport en 2001 [21], définissait initiale-

ment 5 niveaux de sévérité de la BPCO et proposait pour chacun d'entre eux des recommandations de prise en charge. Cette classification a fait l'objet d'une large diffusion et d'une large acceptation par la communauté médicale. Si elle a des limites et peut susciter certaines réserves, elle a l'avantage du pragmatisme. Elle doit, de plus, être considérée par les chercheurs comme une opportunité de développer une histoire naturelle moléculaire et biochimique de la maladie. Il faut espérer que tisser des liens entre événements moléculaires et biochimiques et événements cliniques, à tous les stades de la maladie, conduira au développement de nouvelles approches thérapeutiques efficaces.

Il est désormais établi et reconnu, depuis de nombreuses années, que les malades atteints de BPCO souffrent progressivement des conséquences systémiques de la maladie pulmonaire [22], dont l'une des expressions majeures est la dysfonction et l'atrophie des muscles locomoteurs. La faiblesse musculaire satellite de la BPCO limite la capacité d'exercice indépendamment de l'état fonctionnel respiratoire. Pendant un certain temps, la réponse à ce problème a exclusivement consisté en une supplémentation nutritionnelle. Nous savons désormais que l'inflammation systémique est une conséquence de l'hypoxie, de l'inactivité, et des altérations structurales des muscles, dont certaines sont génétiquement déterminées [23, 24]. S'ouvre ainsi une nouvelle voie de recherche qui commence à attirer l'attention.

Simultanément, les traitements « palliatifs » de la BPCO, essentiellement à visée symptomatique, se développent. De nouvelles molécules dans les classes thérapeutiques existantes, et de nouvelles classes thérapeutiques, sont ainsi en cours de développement. Ceci inclut de nouveaux broncho-dilatateurs, des inhibiteurs de la libération de médiateurs, des anti-inflammatoires comme les inhibiteurs de la PDE 4 [25] et de PPAR-gamma [26], et des agents remodelants.

Malheureusement ces agents sont actuellement utilisés ou essayés expérimentalement chez des patients présentant un stade avancé et très probablement irréversible de la maladie. La connaissance de l'histoire naturelle moléculaire et biochimique de la BPCO devrait permettre une intervention plus précoce et plus bénéfique, avant que des lésions définitives ne soient constituées.

À travers les efforts internationaux, la bataille contre la BPCO fait rage, mais sur le long terme la victoire pourrait être retardée par le fait que la détection précoce de la maladie n'est pas encore la norme. En effet, la plupart des praticiens n'utilisent pas la spirométrie dans leurs cabinets médicaux, alors que la fonction respiratoire devrait être mesurée régulièrement comme le sont le taux de sucre dans l'urine ou la pression artérielle. Si l'on considère que le volume pulmonaire inspiratoire a été mesuré pour la première fois par Borelli en 1680 [27], cette omission est pour le moins stupéfiante ! Détecter la BPCO chez des sujets asymptomatiques à risque, ou chez des sujets ne présentant que des manifestations légères de BPCO doit devenir une préoccupation aussi commune que la détection de l'hypertension artérielle. Pour cela, il faut

donner aux praticiens les outils nécessaires, c'est-à-dire une formation à l'exploration de la fonction respiratoire et des spiromètres simples et fiables, et également valoriser la pratique de la spirométrie.

Beaucoup de connaissances ont d'ores et déjà été accumulées à propos de la BPCO, mais davantage encore restent à acquérir. Les patients souffrant de BPCO peuvent avoir confiance en l'avenir, à mesure que la recherche sur cette maladie continue son expansion. La santé de la population en dépend !

Références

- 1 Laennec RTH : De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. J.A. Brosson and J.S. Chaude, Paris, 1819.
- 2 Hutchinson J : On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans* 1846 ; 29 : 137-252.
- 3 Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK : Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971 ; 284 : 1333-40.
- 4 Mason RJ, Williams MC, Greenleaf RD, Clements JA : Isolation and properties of type II alveolar cells from rat lung. *Am Rev Respir Dis* 1977 ; 115 : 1015-26.
- 5 Mason RJ, Williams MC : Phospholipid composition and ultrastructure of A549 cells and other cultured pulmonary epithelial cells of presumed type II cell origin. *Biochim Biophys Acta* 1980 ; 617 : 36-50.
- 6 Kuroki Y, Voelker DR : Pulmonary surfactant proteins. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 25943-6.
- 7 Holliday HL : Overview of clinical trials comparing natural and synthetic surfactants. *Biol Neonate* 1995 ; 67 (suppl) : 32-47.
- 8 Moses ben Maimor (1135-1204), better known as Maimonides. Treatise on asthma.
- 9 Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R : The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004 ; 59 : 469-78.
- 10 National Heart, Lung, and Blood Institute : Morbidity and Mortality: chart-book on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda MD. DHHS, PHS, NIH. 1998 www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm.
- 11 GINA Workshop Report : Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2004. www.ginasthma.org.
- 12 Baillies M : The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body. Bulmer, London 1793.
- 13 Rogers RM : What is chronic obstructive pulmonary disease? *In: Lung Development and Regeneration*. Massaro DJ, De Carlo Massaro G, Chambon P, editors. Lung Biology in Health and Disease, Marcel Dekker. New York 2004 ; 190 : pp. 51-66.
- 14 Pride NB : Definitions of chronic obstructive pulmonary disease. *In: Long-term intervention in chronic obstructive lung disease*. Pauwels RA, Postma DS, Weiss ST, editors. Lung Biology in Health and Disease, Marcel Dekker, New York, 2004 ; 191 : pp. 1-13.
- 15 Smoking and Health: report of the advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. 1964. http://www.cdc.gov/tobacco/srg_srg1964/srg64.htm.
- 16 Laurell CB, Ericksson S : The electrophoretic α 1-antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Lab Invest* 1963 ; 15 : 132-40.
- 17 Eriksson S : Pulmonary emphysema and α 1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1964 ; 175 : 197-205.
- 18 MacNee W : Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 429 : 195-207.
- 19 Zahm JM, Chevillard M, Puchelle E : Wound repair of human surface respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991 ; 5 : 242-8.
- 20 Rabinowitz MH, Andrews RC, Becherer JD, Bickett DM, Bubacz DG, Conway JG, Cowan DJ, Gaul M, Glennon K, Lambert MH, Leesnitzer MA, McDougald DL, Moss ML, Musso DL, Rizzolio MC : Design of selective and soluble inhibitors of tumor necrosis factor- α converting enzyme (TACE). *J Med Chem* 2001 ; 44 : 4252-67.
- 21 GOLD Workshop Report : Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2004. www.goldcopd.org.
- 22 Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD : Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2002 ; 59 : 574-80.
- 23 Debigare R, Marquis K, Cote CH, Tremblay RR, Michaud A, LeBlanc P, Maltais F : Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003 ; 124 : 83-9.
- 24 Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigare R, Michaud A, Koechlin C, Prefaut C : Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am R Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1664-9.
- 25 Giembycz MA : Development status of second-generation PDE4 inhibitors for asthma and COPD: the story so far. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002 ; 57 : 48-64.
- 26 Jiang C, Ting AT, Seed B : PPAR- agonists inhibits production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998 ; 391 : 82-6.
- 27 Borelli GA : De motu animalium. Angelo Bernabo, Rome, 1680.