

# Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et échanges gazeux : à propos de l'intérêt des corrélations structure-fonction du poumon

R. Rodríguez-Roisin, V. I. Peinado, J. A. Barberà

Servei de Pneumologia, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Departament de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

**Soutiens** : Red Respira-ISCIII-RTIC-03/11, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS-02/0558) et Generalitat de Catalunya (2001 SGR00286).

Version originale en castillan, traduction Dr Jésus Gonzalez-Bermejo.

**Correspondance** : R. Rodríguez-Roisin  
Servei de Pneumologia, Hospital Clínic, Villarroel, 170, Barcelona, E-08036.  
rororo@clinic.ub.es

Réception version princeps à la Revue : 31.08.2004.  
Retour aux auteurs pour révision : 12.11.2004.  
Réception 1<sup>ère</sup> version révisée : 19.11.2004.  
Acceptation définitive : 20.11.2004.

La définition actuelle de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) selon le groupe « GOLD » (*Global initiative for Obstructive Lung Disease*) inclut une limitation du flux ventilatoire, généralement progressive et peu réversible, associée à une réaction inflammatoire pulmonaire anormale provoquée par l'inhalation de particules nocives [1], en pratique, quasi exclusivement celles de la fumée du tabac.

Cette réponse inflammatoire se développe dans les voies aériennes périphériques (petites voies aériennes) et centrales (voies aériennes de gros calibre), donnant respectivement bronchiolite et bronchite chronique obstructive. Elle se développe également dans les espaces alvéolaires, entraînant de l'emphysème et dans les vaisseaux pulmonaires, provoquant un remodelage du réseau artériel et favorisant le développement et la pérennisation d'une hypertension artérielle pulmonaire. Ce processus entraîne à la longue un déséquilibre marqué des rapports ventilation/perfusion ( $\dot{V}/\dot{Q}$ ) [2-4], responsable d'une dégradation de l'hématose et des anomalies gazométriques caractéristiques de la maladie.

Depuis quelques années, les données décrivant les corrélations structure-fonction au cours de la BPCO se sont multipliées et des concepts importants en ont émergé. Ces données concernent surtout la BPCO « légère » et « modérée », soit les stades 0 à II de la classification « GOLD », au cours desquels les anomalies gazométriques sont discrètes [5-7]. L'acquisition de ces données a surtout été possible grâce à l'étude de tissu pulmonaire obtenu lors d'interventions chirurgicales à visée carcinologique (ablation de nodules ou de petites lésions localisées) chez des patients dont les rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  avaient été auparavant quantifiés par la technique d'élimination des gaz inertes multiples [2-4]. On peut résumer les avancées récentes dans ce domaine en 3 grandes étapes.

Dans un premier temps, il a été démontré qu'il existe une corrélation entre la composante structurelle d'un poumon emphysémateux et les deux marqueurs les plus représentatifs du déséquilibre des rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$ , à savoir la dispersion de la perfusion pulmonaire (que l'on exprime au moyen du

logarithme de l'écart-type de la distribution de la perfusion, Log SDQ) et celle de la ventilation alvéolaire (que l'on exprime au moyen du logarithme de l'écart-type de la distribution de la ventilation, Log SDV). Plus l'emphysème est grave, plus le déséquilibre  $\dot{V}/\dot{Q}$  est marqué [5]. La première variable, Log SDQ, renseigne sur les zones pulmonaires composées d'alvéoles à  $\dot{V}/\dot{Q}$  normal ou diminué, en excluant les zones qui reflèteraient une augmentation du shunt (effet court circuit) intrapulmonaire ( $\dot{V}/\dot{Q}$ )= 0 . La seconde variable, Log SDV, quantifie les régions à  $\dot{V}/\dot{Q}$  normal ou élevé, en excluant l'espace mort physiologique ( $\dot{V}/\dot{Q}$  infini). Ainsi la perte des ancrages alvéolaires sur les parois bronchiolaires, phénomène caractéristique de l'emphysème et source de distorsion et de rétrécissement de la lumière bronchiolaire, entraînera en théorie l'apparition de zones alvéolaires à rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  diminués, reflétée par une augmentation de Log SDQ. En parallèle, une dégradation du réseau capillaire pulmonaire entraînera l'apparition de zones alvéolaires à rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  élevés, exprimée par une augmentation de Log SDV.

Dans un second temps a été établie la démonstration que seule l'augmentation de Log SDV est corrélée au degré d'obstruction des voies aériennes, obstruction essentiellement due aux processus inflammatoires. Ceci laisse à penser que les lésions inflammatoires entraînent, surtout au niveau bronchiolaire, une distribution hétérogène de l'air inspiré avec l'apparition de zones alvéolaires à rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  augmentés [5]. De façon surprenante, il n'a jamais été mis en évidence de corrélation entre le degré d'obstruction bronchique et l'augmentation de Log SDQ, ni, a fortiori, de corrélation entre le degré d'obstruction et l'importance des zones alvéolaires à rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  diminués. Il est toutefois fort probable que cette corrélation existe chez des patients atteints de BPCO à un stade plus avancé, où les altérations des gaz du sang sont beaucoup plus marquées, comme cela a été observé dans d'autres études sur les échanges gazeux [2-4].

Chez les patients encore aux stades précoces de la BPCO, les déséquilibres des rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$ , qui peuvent apparaître modestes au repos, s'améliorent sensiblement lors d'une épreuve d'exercice sous-maximale [6]. Par extrapolation, ceci suggère que les anomalies gazométriques présentes aux stades avancés de la maladie pourraient surtout être dues à un défaut d'adéquation entre les adaptations respectives, à l'effort, de la ventilation minute et du débit cardiaque (qui constituent deux des composantes extrapulmonaires majeures des modifications physiologiques nécessaires au maintien d'échanges gazeux satisfaisants lors d'une augmentation de la demande métabolique telle qu'elle survient à l'exercice).

De ces différentes constatations découle naturellement qu'il faudrait caractériser la BPCO essentiellement en fonction du degré d'anomalies des rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  existant à un moment donné. À une extrémité du spectre d'une telle classification on trouverait des patients souffrant de BPCO à un stade précoce de la maladie, avec des anomalies gazométriques modestes [5-7] tandis qu'à l'autre extrême on trouverait des

patients avec une BPCO beaucoup plus avancée, et une altération marquée des gaz du sang. Le phénotype « emphysémateux » correspondrait à une majorité de zones pulmonaires à rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  élevés, alors que le phénotype « bronchitique chronique » correspondrait à un profil de zones pulmonaires à rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  diminués. Il manque encore actuellement la démonstration de la réalité de ces éléments, les études disponibles sur ce sujet restant purement physiologiques et insuffisamment solides pour permettre de conclure [2-4]. Des données récentes, préliminaires, obtenues chez des patients atteints de BPCO subissant une chirurgie de réduction de volume, ne permettent pas non plus d'avancer car les patients étudiés ont des caractéristiques cliniques, fonctionnelles et radiologiques qui ne sont pas représentatives de la majorité des patients atteints de BPCO [8].

Le troisième volet des avancées récentes dans le domaine des corrélations structure-fonction de la BPCO concerne la description du rôle de la vascularisation pulmonaire [7]. Un lien fort entre l'importance de l'épaississement de l'intima des vaisseaux artériels pulmonaires et la réactivité vasculaire pulmonaire a été mis en évidence ; or l'épaississement intimal dépend du degré de l'inflammation et est aussi corrélé avec les anomalies des marqueurs des rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  [7]. Ces données sont essentielles pour la compréhension des déséquilibres des rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  au cours de la BPCO et fournissent probablement une explication au fait qu'une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ( $PAP_M$ ) > 18 mm d'Hg soit un facteur prédictif d'hospitalisation pour exacerbation aiguë [9]. Ainsi l'étude de la circulation pulmonaire devient-elle un outil crucial pour mieux comprendre la traduction de l'hypoxie alvéolaire, fréquente lors d'une exacerbation, en l'hypoxémie artérielle, traduction dont on sait qu'elle varie notablement d'un patient à un autre. Par ailleurs, les données actuelles imposent de considérer l'hypertension artérielle pulmonaire comme partie intégrante de l'histoire naturelle de la BPCO dans ses formes sévères [9-10].

Du point de vue pathogénétique, les mécanismes principaux de l'hypertension artérielle pulmonaire de la BPCO incluent le remodelage vasculaire, la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, la polyglobulie et la destruction emphysémateuse du parenchyme pulmonaire [2, 4]. Le remodelage vasculaire, ensemble d'anomalies de la structure vasculaire qui sont la conséquence d'une réponse réparatrice anormale face à une agression aiguë ou chronique, revêt ici une importance fondamentale. L'hypertension artérielle pulmonaire de la BPCO est peu réversible, malgré l'effet bénéfique d'une oxygénothérapie sur l'hypoxémie artérielle. Elle est de fait présente à tous les stades de la BPCO, bien entendu aux stades avancés avec atteinte marquée de la média et de l'intima des artères musculaires et précapillaires, mais aussi aux stades moins sévères [2, 4]. Chez des patients atteints de BPCO ayant subi une transplantation pulmonaire, il a été possible d'établir une corrélation entre la fonction endothéliale vasculaire pulmonaire et le degré d'hypoxémie artérielle prétrans-

plantation [11]. Des travaux récents ont aussi décrit la présence d'un épaissement de l'intima vasculaire pulmonaire chez des patients atteints de BPCO dès le stade le plus précoce (Stade 0 de GOLD), étudiés comparativement à des sujets sains, non-fumeurs, à fonction pulmonaire normale [12, 13]. Il a été aussi démontré qu'il existe, chez des patients atteints de BPCO modérée, une moindre réactivité des artères pulmonaires à des vasodilatateurs monoxyde d'azote (NO)-dépendants, comme l'acétylcholine et l'adenosine-diphosphate [12, 14], ceci dans le contexte d'une infiltration inflammatoire lymphocytaire T de type CD8 + [15, 16], qui est aussi présente dans les voies aériennes de gros [17] et de petit calibre [18, 19], et également dans les espaces alvéolaires [20]. L'hypo-réactivité vasculaire pulmonaire semble corrélée au degré d'obstruction bronchique. En outre, au cours de la BPCO modérée, l'expression de la NO synthase endothéliale (eNOS) dans la paroi des artères pulmonaires [21] apparaît diminuée, sans augmentation de celle de l'endotheline-1 (ET-1) mais avec une expression plus intense du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) [22]. Ces constats ne se vérifient pas dans le poumon emphysemateux [22]. Ces éléments ont été confirmés par des observations indépendantes [23]. On peut émettre l'hypothèse que certaines différences quant à l'expression vasculaire de la BPCO soient liées à une hétérogénéité des cellules musculaires lisses de la couche intimale vasculaire quant leurs capacités prolifératives. En effet, chez des fumeurs à fonction respiratoire normale et chez des patients atteints de BPCO aux stades précoces, la prolifération intimale de cellules musculaires lisses a été observée, avec une absence d'expression de filaments contractiles [13] suggérant une faible différenciation phénotypique. Dans la mesure où, chez des individus fumeurs symptomatiques à fonction pulmonaire normale (stade 0 de GOLD), ont été retrouvées des aspects intermédiaires entre ceux constatés chez des patients atteints de BPCO modérée et ceux de sujets non tabagiques, il est fort probable que le tabac, *per se*, joue un rôle pathogène dans le développement des anomalies vasculaires de la BPCO [13-15, 21, 22].

Si l'on s'intéresse à présent aux patients atteints de BPCO avancée (les stades III et IV de GOLD), comme le sont par définition les patients candidats à une transplantation pulmonaire, force est de constater qu'il manque dans la littérature médicale des informations solides sur les relations structure-fonction du tissu pulmonaire (en particulier en termes d'échanges gazeux), et sur les aspects morphologiques et fonctionnels cellulaires et moléculaires de la circulation pulmonaire. Même si ces patients ne représentent qu'une minorité de la vaste population des malades atteints de BPCO, ils consomment une quantité importante de soins médicaux [25], et, partant, méritent que l'on s'y intéresse. L'accent doit être mis sur les répercussions vasculaires de la BPCO grave. En effet, il semble aujourd'hui assez clair que les déséquilibres des rapports  $\dot{V}/\dot{Q}$  constituent le principal déterminant intrapulmonaire de l'insuffisance respiratoire aiguë et chronique

de la BPCO [1-4] (environ 60 % des patients atteints de BPCO décèdent porteurs d'une insuffisance respiratoire hypoxémique et/ou hypercapnique ou à cause d'elle [26]), et l'on a vu précédemment que cela ne pouvait que correspondre à des anomalies vasculaires marquées. Dans la cohorte Barcelonaise, les patients atteints de BPCO ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire sur les 10 dernières années présentaient une hypoxémie artérielle modérément grave ( $\text{PaO}_2$ ,  $57 \pm (\text{SD}) 11$  mmHg) avec ou sans hypercapnie ( $\text{PaCO}_2$ ,  $48 \pm 11$  mmHg), et des chiffres de  $\text{PAP}_M$  élevée ( $41 \pm 51$  mmHg) [27].

Qu'attendre du futur ? Bien qu'il soit, à l'heure actuelle, accepté que l'hypertension artérielle pulmonaire soit une complication fréquente de la BPCO, la caractérisation du processus inflammatoire des vaisseaux pulmonaires avec des techniques cellulaires, moléculaires et histologiques avancées n'a pas intéressé beaucoup d'équipes. La description précise du tissu pulmonaire par l'emploi de nouvelles méthodes relevant de la génomique et de la protéomique, est attendue comme l'un des éléments les plus prometteurs dans la recherche biomédicale dans le domaine de la BPCO [28]. Il est clair que bientôt tout tissu pulmonaire provenant d'un patient souffrant de BPCO opéré ou mieux transplanté se transformera en une banque de données tissulaires extraordinaire pour ces recherches. Du point de vue thérapeutique, il est clair que les options actuelles sont d'une efficacité limitée, avec en particulier une absence complète d'effet sur la pente de dégradation du VEMS. Il ne semble pas se profiler de changement de cette situation dans un futur proche. Seule l'introduction de nouvelles classes pharmaceutiques et de nouvelles stratégies thérapeutiques plus ambitieuses peut améliorer l'efficacité de la prise en charge de la BPCO. Ce développement nécessite une meilleure connaissance des processus physiopathologiques, qui passera forcément par davantage d'études des corrélations structure-fonction. Se placer dans la perspective des échanges gazeux et de leurs répercussions sur la physiologie vasculaire pulmonaire est certainement un moyen d'avancer, et l'utilisation des données issues de l'activité de transplantation pour BPCO sévère sera certainement très fructueuse.

## Références

- 1 Global initiative for chronic obstructive lung disease : Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2004. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- 2 Barberà JA : Chronic obstructive pulmonary disease. *In*: Roca J, Rodríguez-Roisin R, Wagner PD. (eds). Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease. New York: Marcel Dekker, Inc, 2000 : 229-61.
- 3 Glenny R, Wagner PD, Roca J, Rodríguez-Roisin R : Gas exchange in health: rest, exercise, and ageing. *In*: Roca J, Rodríguez-Roisin R,

- Wagner PD (eds). Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000 : 121-48.
- 4 Rodríguez-Roisin R, Barberà JA, Roca J : Pulmonary gas exchange. *In*: Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI (eds). Chronic obstructive pulmonary disease (2<sup>nd</sup> edition). London: Arnold, 2003 ; 175-93.
- 5 Barberà JA, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ussetti P, Rodríguez-Roisin R : Gas exchange during exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease. Correlation with lung structure. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 520-5.
- 6 Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, Wiggs BR, Rodríguez-Roisin R : Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 423-9.
- 7 Barberà JA, Ramirez J, Roca J, Wagner PD, Sanchez-Lloret J, Rodríguez-Roisin R : Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 : 895-901.
- 8 Cremona G, Barberà JA, Appendini L, Melgosa MT, Roca J, Casado C, *et al.* : Mechanism of improved gas exchange after lung volume reduction surgery (LVRS) (abstract). *Eur Respir J* 2004 ; 24 : 324s.
- 9 Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E : Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 158-64.
- 10 Barberà JA, Peinado VI, Santos S : Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 892-905.
- 11 Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, Large SR, Wells FC, Wallwork J : Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1539-47.
- 12 Peinado VI, Barberà JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, Gimferrer JM, Rodríguez-Roisin R : Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : L908-13.
- 13 Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Melgosa T, Roca J, Rodríguez-Roisin R, Barberà JA : Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 632-8.
- 14 Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodríguez-Roisin R, Barberà JA : Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an *in vitro* study. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 332-8.
- 15 Peinado VI, Barberà JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, Rodríguez-Roisin R : Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1605-11.
- 16 Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, Cavallero G, Tropeano G, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM : CD8+ cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 711-7.
- 17 Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, Maestrelli P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM : Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1633-9.
- 18 Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM : T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 822-6.
- 19 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD : The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2645-53.
- 20 Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghe B, Monti S, Formichi B, Boschetto P, Harari S, Papi A, Maestrelli P, Fabbri LM, Saetta M : Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with lung function and radiographic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 105-10.
- 21 Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodríguez-Roisin R : Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 709-13.
- 22 Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales-Blanchir J, Bastos R, Roca J, Rodríguez-Roisin R, Barberà JA : Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1250-6.
- 23 Kasahara Y, Tudor RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF : Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 163 : 737-44.
- 24 Melgosa T, Peinado VI, Santos S, Morales-Blanchir J, Ramirez J, Roca J, *et al.* : Expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in pulmonary arteries of patients with severe COPD (abstract). *Eur Respir J* 2002 ; 22 : 20s.
- 25 Cydulka RK, McFadden ER, Jr., Emerman CL, Sivinski LD, Pisanelli W, Rimm AA : Patterns of hospitalization in elderly patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1807-12.
- 26 Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ : The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1005-12.
- 27 Rodríguez E, Roldán J, Roman A, Martí S, Bravo C, Monforte V, *et al.* : Enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratada mediante trasplante de pulmón. Riesgo de mortalidad preoperatoria (abstract). *Arch Bronconeumol* 2003 ; 39 (Supl 2) :107.
- 28 Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, Wise RA, Crapo JD, Buist AS : Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1142-9.