

Les 5^{ème} journées auresiennes de pneumo-physiologie
BATNA le 12 et 13 Mai 2010

Résistance de la BPCO aux corticoïdes

MYTHE OU RÉALITÉ?

SERVICE DE PNEUMOPHTISIOLOGIE E.P.H - BATNA
F.BOURKAB, S.HAMOUD, R.DJEBAILI, F.CHAOUKI, A.DJEBBAR

INTRODUCTION

- Maladie inflammatoire chronique responsable d'un trouble ventilatoire obstructif peu ou pas réversible (bronchite chronique et emphysème).
- la prévalence de la BPCO dans l'asthme: **10%**. (1)
- Le processus inflammatoire impliqué dans les deux pathologies explique leurs réponses différente aux corticoïdes.

Pathogénie de la BPCO

- Réponse inflammatoire anormale du poumon à des agents particulaires ou gazeux nocifs.
- Les cellules impliquées: **les macrophages, PNN et lymphocytes T CD8.**
- Les médiateurs: **IL8, LTB4, TNF alpha, IL6, IL1-B et le TGF-B.**

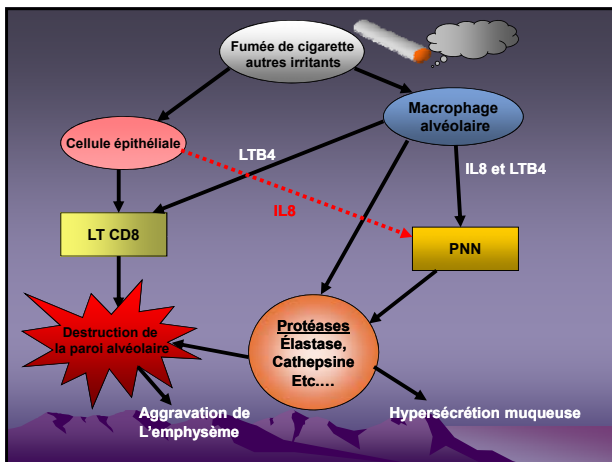
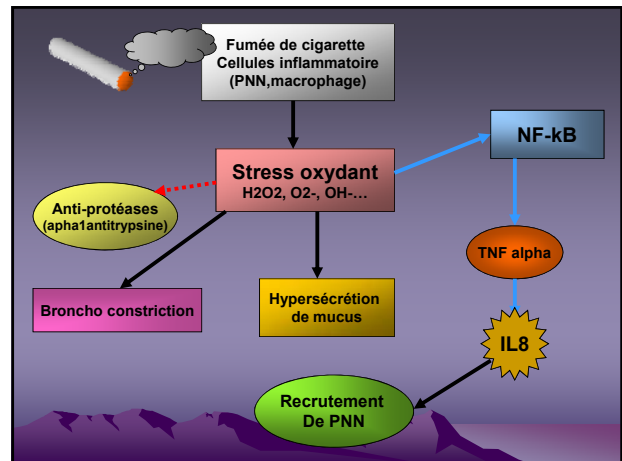
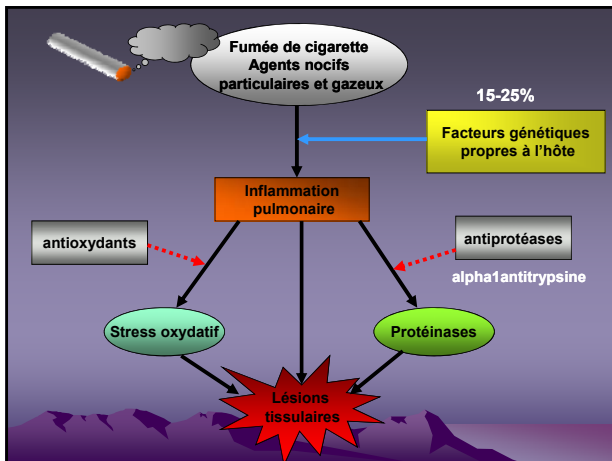
	Asthme	BPCO
Inflammation cellulaire	LymCD4,PNE,mastocyte	LymCD8,PNN,macrophage
Médiateurs, cytokines	IL4-5-9-13,histamine,LTD4	TNF,IL8,LTB4
Épaississement pariétal	Grosses et petites VA	Surtout petites VA
Épithélium	fragile	Métaplasie épidermoïde
Membrane basale	Épaissie	normale
Dépôts de la matrice extra-cellulaire	Grosses VA	Petites VA
Glandes s/muqueuse	hypertrophie	hypertrophie
Vaisseaux sanguins	Important ds les grosses VA	Important ds les petites ds VA

Mucoviscidose:

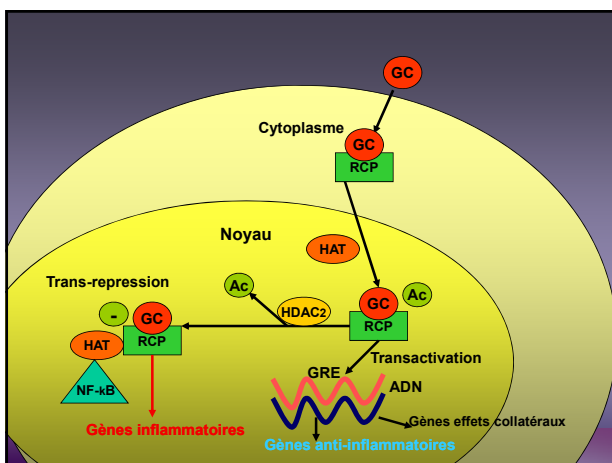
- Maladie génétique.
- Défaut d'inhibition des canaux de Na → favorisant l'infection .
- ↓
- Inflammation : PNN, IL8 et IL6.

Dilatation des bronches:

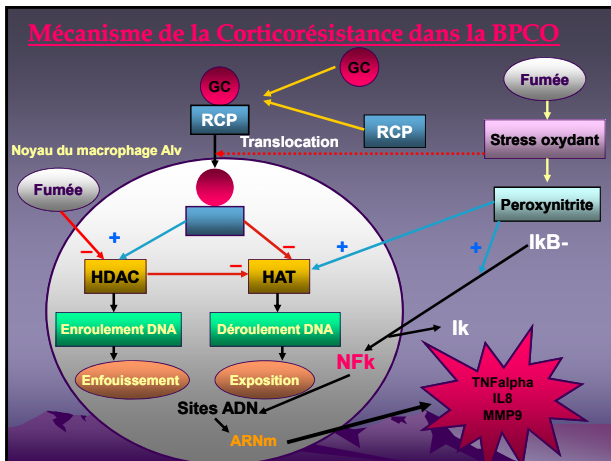
Mécanismes de l'inflammation



Mécanisme d'action des corticoïdes



La corticorésistance dans la BPCO



Hypothèse de BARNES

La corticorésistance résulte de l'inactivation de la HDAC2 par des médiateurs contenus dans la fumée de tabac et/ou des médiateurs du stress oxydant.

Persistance de l'inflammation après arrêt du tabagisme

Plusieurs hypothèses:

- Persistance d'une stimulation de l'inflammation par:
 - une colonisation bactérienne.
 - Auto AC dirigés contre le tabac ou autre AG.
- Phénomènes inflammatoires de réparation.

Preuve et contre preuve

Résultats discordants:

- Nombre de malades recrutés.
- Les critères d'inclusion.
- Sévérité de la maladie.
- Critères de jugement et d'interprétation.

Keatings et coll.:

- Impact des CSI sur l'asthme et sur la BPCO

1^{er} Temps:

- Mesure: cellularité, TNF alpha, IL8, ECP, EPO, MPO et HNL dans l'expectoration induite des BPCO
- Avant et après un Trt avec budésonide 1600 µg/j pdt 15j.
- Suivi clinique, fonctionnel et biologique.

Résultats:

Pas de modification

Keatings et coll.:

2^{eme} Temps:

- Les même mesures.
- 10 asthmatiques et 08 BPCO.
- Trt prednisolone 30 mg/j pdt 15j.
- Résultats:
- Asthmatiques: amélioration clinique, fonctionnelle et ↓ des PNE.
- **BPCO: Pas de changement PNN, PNE, TNF, ECP et EPO.**

Revue Cochrane 2007

- Analyse de 47 études.
- 13000 patients.
- L'HRB et la réversibilité de l'obstruction bronchique sous B2 mimétique n'étaient pas des critères d'exclusion.
- **Résultats:**
Ni le déclin du VEMS, ni la mortalité ne sont modifiés par les CSI,
MAIS on note une ↘ du nb d'exacerbations et du déclin de la qualité de vie.

Étude ISOLDE

- A servi de base pour l'étude de puissance statistique de l'étude TORCH.
- Retrouve une **diminution** de la mortalité dans le groupe de patients traités par Fluticasone seule.

Étude TORCH:

- Plus importante étude clinique.
- Intérêt des CSI au cours de la BPCO.
- 6000 patients
- **Résultats:**
- Intérêt de l'association **B2m LDA+CSI** sur la qualité de vie, nbr d'exacerbation et le VEMS chez les BPCO.
- Excès de **pneumonies** dans le groupe traité par CSI seule.
- Mortalité globale à 03 ans:
 - 12,6% groupe B2m +CSI
 - 15,2% groupe Placebo
 - 16% groupe CSI seul

Étude Post hoc de TORCH

L'amélioration de la survie dans le groupe traité par l'association fixe était surtout liée à l'utilisation du B2m et non pas à du CSI.

Les biais dans l'étude TORCH:

- Sevrage d'un Trt antérieur.
- Nombre de malades ayant abandonné l'étude, mais ce biais n'existe pas dans le calcul de la mortalité.

Qu' est ce qui modifie l'histoire naturelle de la BPCO?

- L'arrêt du tabagisme → ralentit le déclin du VEMS
- L'oxygénothérapie de longue durée → améliore le Pc stabilise l'HTAP
- La chirurgie de réduction de volume → **25%** des emphysémateux sévères
- Réhabilitation respiratoire.

Traitements pharmacologiques

- Pas de preuve qu'ils ralentissent le déclin du VEMS
- L'association fixe améliore la qualité mais son action sur la survie n'atteint pas le seuil de signification statistique.
- Nouvelles molécules en cours d'évaluation: théophylline, antiphosphodiesterase, tiotropium, inhibiteurs de la kB kinase, AC monoclonal anti-TNF, B2 très longue durée d'action...
- Le rôle des anticholinergiques et des B2mimetiques.

Effet anti-inflammatoire des anti-cholinergiques

La stimulation des:

- Macrophage : LTB4
 - Fibroblaste : collagène
 - PNN : lysozymes
 - LT : IL
- } Inflammation
- Blocage des récepteurs d'Ach → effet anti-inflammatoire

Conclusion

- L'inflammation observée au cours de la BPCO est difficile à contrôler par les CTC à cause du tabac et son action sur HDAC2.
- L'efficacité clinique des CSI reste discutée.
- L'intérêt d'autres alternatives.
- La corticorésistance est un phénomène réel qu'il faut prendre en compte dans la prise en charge de la BPCO.

Merci
Pour votre attention

Pathogénie du déficit en HDAC2

