

Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

Un exemple de Médecine Systémique ?



Pr Christophe Pison

Pôle Oncologie, Médecine Aiguë
et Communautaire

Clinique de Pneumologie

CHU de Grenoble

Centre Henri Bazire

Inserm1055 - Lab. Bioénergétique
Fondamentale et Appliquée

Université Joseph Fourier
Grenoble, France

AKCR, Lyon, le 14-1-2013

Bibliographie

- <http://www.goldcopd.com>
- <http://www.cep-pneumo.org/>
- **Revue du Praticien Paris**
<http://www.larevuedupraticien.fr/index.php/ref-universitaires/progecn>
2010;60:559-65

Global Initiative for Chronic
Obstructive
Lung
Disease



POCKET GUIDE
TO COPD DIAGNOSIS, MANAGEMENT,
AND PREVENTION

A Guide for Health Care Professionals

UPDATED 2010

Prévalence

- Mannino DM, Buist AS. Lancet 2007;370:765

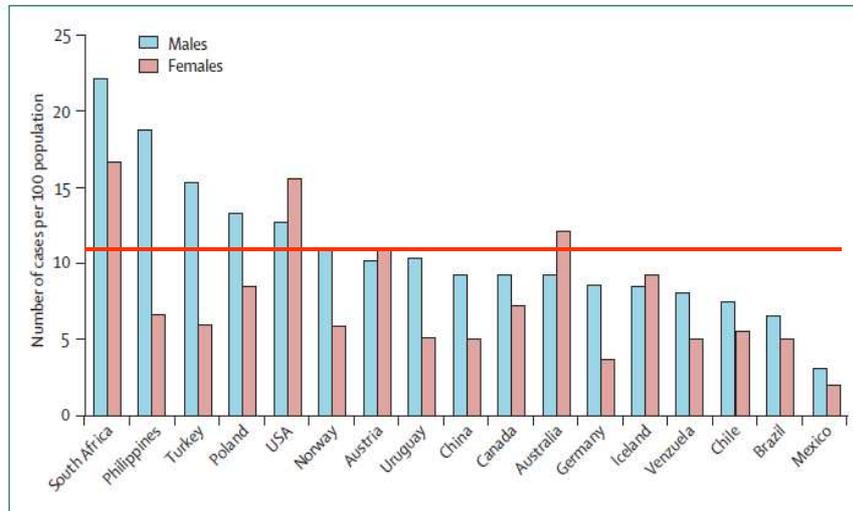


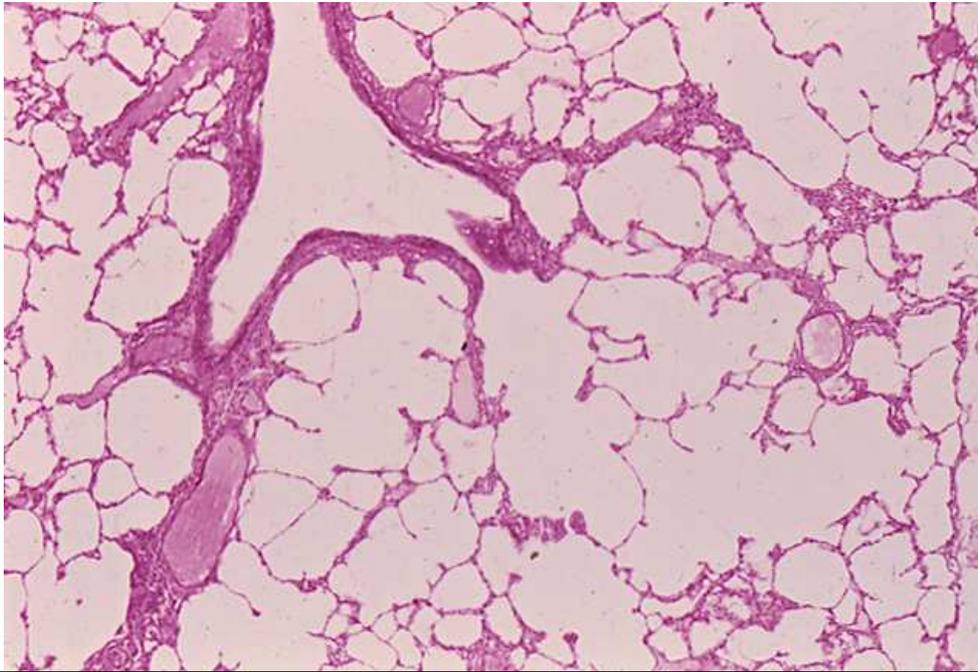
Figure 4: Estimated prevalence of GOLD stage 2 or higher COPD

Data taken from the PLATINO study⁶⁰ and the BOLD project.²⁶ Estimates are for small regions of the listed countries and do not necessarily represent national prevalence estimates.

BPCO en France

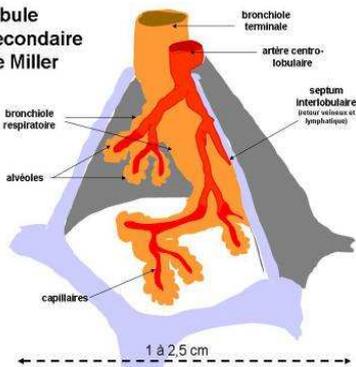
- 3,5 millions patients, 10 à 25% des cas reconnus
- 3,5 milliards € / an
- 3^{ème} cause d'arrêts de travail
- 100 000 sujets sous OLD
- 17 000 décès annuels

Poumon normal

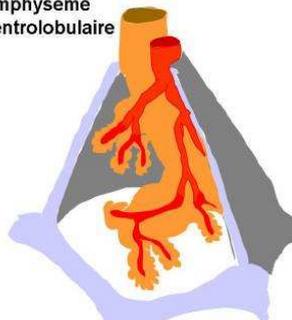


Lésions élémentaires

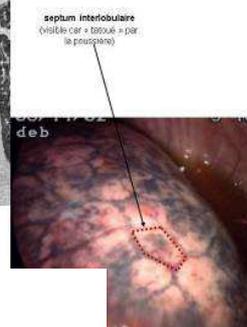
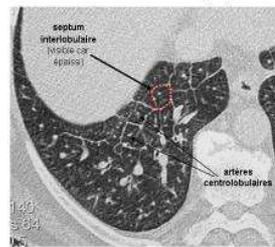
lobule
secondaire
de Miller



Emphysème
centrolobulaire

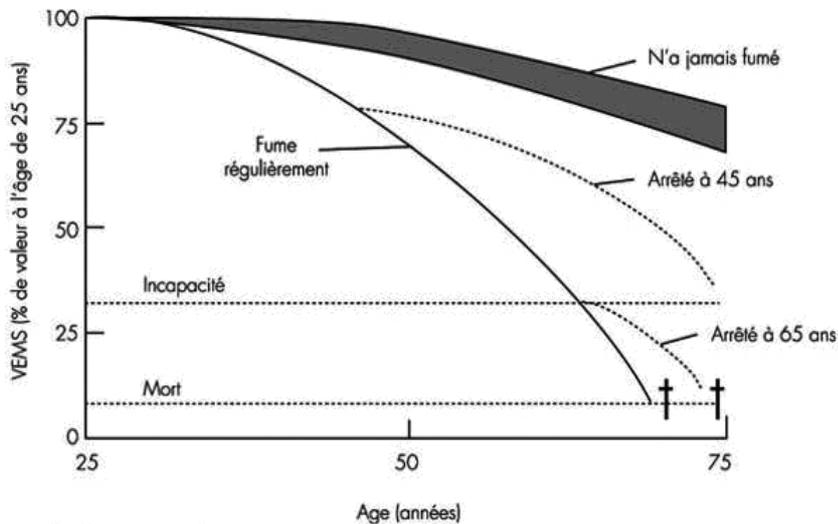


lobule pulmonaire secondaire
vu en scanner ou en thoracoscopie (à la surface du poumon)



Emphysème
panlobulaire





Déclin du VEMS avec l'âge

La zone grise représente le déclin physiologique (non-fumeur ou fumeur non réceptif aux effets néfastes de la cigarette), la ligne continue le déclin accéléré observé chez le fumeur réceptif. La ligne pointillée représente le déclin, à partir de 45 ans, chez un ex-fumeur ayant cessé de fumer à l'âge de 45 ans.

BPCO versus Asthme

	Asthme	BPCO
Infiltration cellulaire	éosinophiles, CD4+ lymphocytes TH2, activation mastocytes, basophiles	neutrophiles, macrophages, CD8+ lymphocytes T éosinophiles
Médiateurs	LTD ₄ , IL-4, IL-5, IL-13	LTB ₄ , IL-8, TNF- α
Conséquences structurales	épithélium fragile, épaissement membrane basale, métaplasie muqueuse, hypertrophie glande muqueuse	métaplasie squameuse épithélium destruction parenchyme, métaplasie muqueuse, hypertrophie glande muqueuse
Clinique	début précoce < 40 ans symptôme variables / intermittents allergie, rhinite, eczéma, histoire familiale	début maturité lentement progressive, symptômes tardifs histoire marquée de tabagisme
EFR	obstruction largement réversible HRB significative	obstruction largement irréversible, HRB variable
Réponse aux corticoïdes	bonne	médiocre

d'après Postgraduate Medicine 2005;117:19-16

Évaluation initiale et suivi

- Histoire clinique diagnostic, co-morbidités
- Addictions : tabac, alcool,
- État nutritionnel : histoire du poids, IMC, composition corporelle
- Exacerbations, mauvaise observance

- Débits, volumes, DICO, échanges gazeux
- Test de marche de 6 minutes
- Épreuve d'effort
- Mesure de la force musculaire squelettique et respiratoire
- BODE

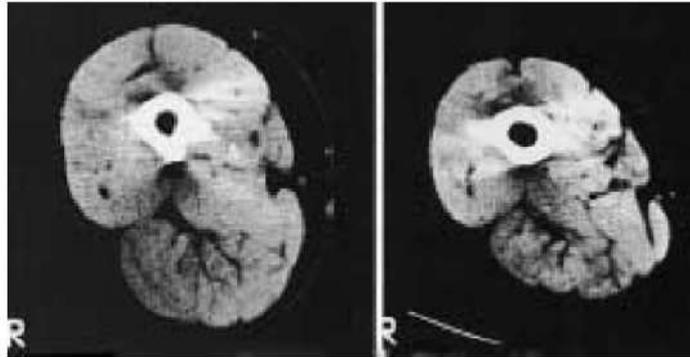
- Questionnaires qualité de vie spécifique, CAT, VRSQ, DIRECT
- Questionnaires génériques : HAD, SF36

Évaluation initiale et suivi



BPCO - Maladie Systémique

- Sédentarité
- Corticothérapie systémique
- Troubles ioniques
- Dénutrition catabol. / anabolisme
- Hypogonadisme



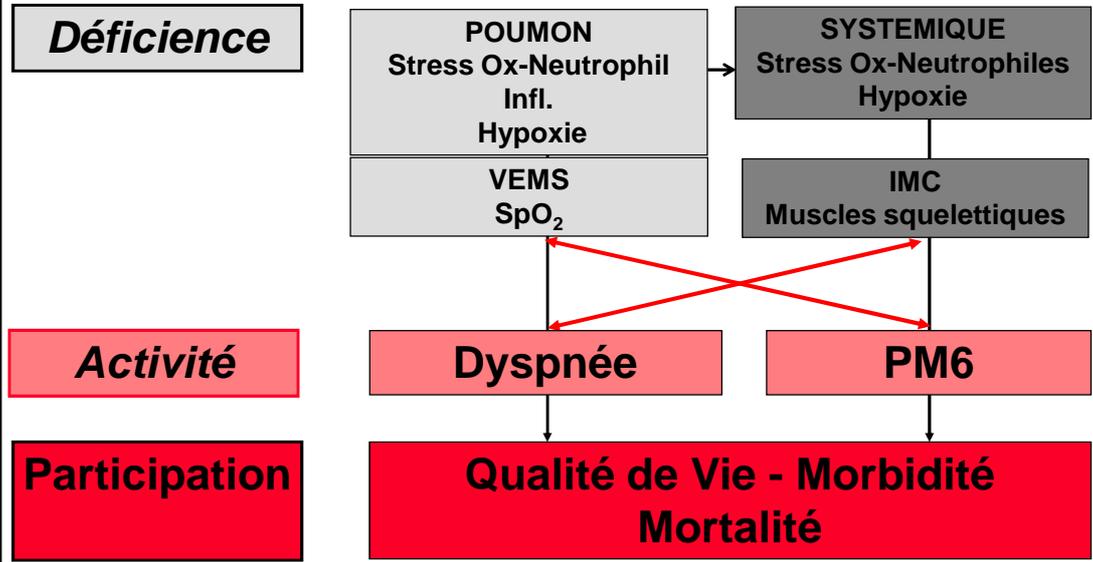
- **Inflam. systémique**
- **Hypoxémie**
- **Stress oxydatif**
- **Anomalies réactivité vasculaire**

FIG. 1. — Tomographie assistée par ordinateur d'un sujet sain (à gauche) et d'un sujet atteint de BPCO (à droite) appartenant au même groupe d'âge. La surface transversale du muscle de la cuisse est considérablement réduite chez le sujet atteint de BPCO par rapport au sujet sain. Tiré de Bernard *et al.* *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 629-4.



BPCO : réduction des débits expiratoires non totalement réversible, progressive et associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons

Classification Internationale du Fonctionnement-CIF, OMS, 2001

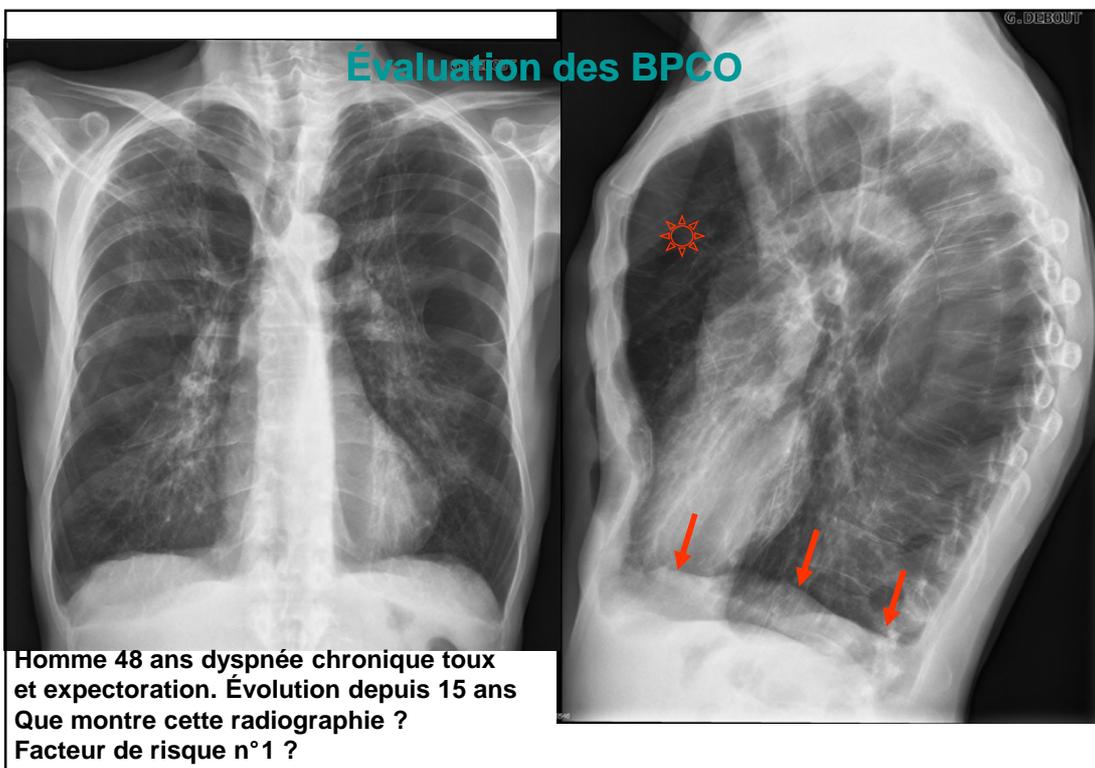
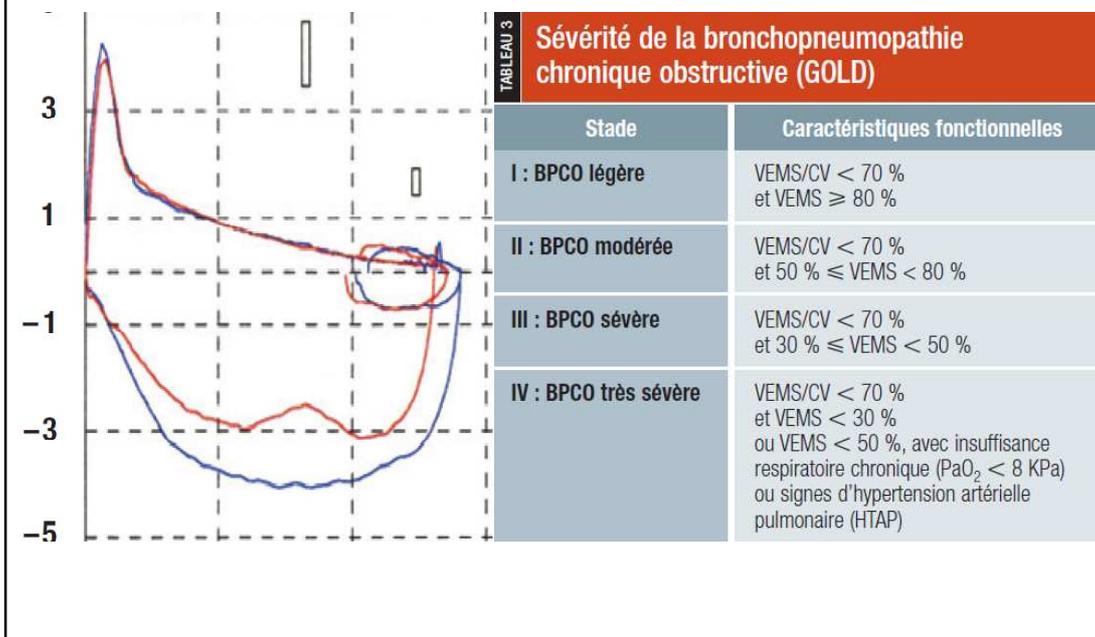


Évaluation des BPCO

TABLEAU 1 Échelle de dyspnée <i>Medical Research Council</i>		TABLEAU 2 Indice pronostique BODE				
Stade 1	Dyspnée pour les efforts importants		0 pt	1 pt	2 pts	3 pts
Stade 2	Dyspnée un étage ou une côte à marche normale	IMC (kg/m²)	> 21	≤ 21		
Stade 3	Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge	VEMS (% théorique, post-bêta-2)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Stade 4	Dyspnée au moindre effort de la vie courante	Dyspnée (échelle MRC)	0-1	2	3	4
		Périmètre de marche en 6 min (m)	≥ 350	250-349	150-249	< 150
		Sévérité	Pronostic (% de survie à 1 an)*			
		Quartile 1 : Score 0 à 2	80			
		Quartile 2 : Score 3 à 4	70			
		Quartile 3 : Score 5 à 6	60			
		Quartile 4 : Score 7 à 10	20			

* Celli BR, et al. New Engl J Med 2004;350:1005-12.

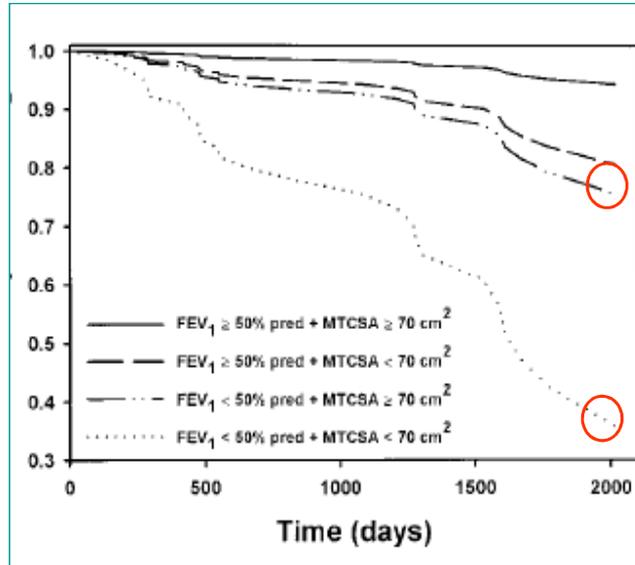
Évaluation des BPCO



Évaluation des BPCO

- Section partie moyenne cuisse par TDM
142 BPCO
 - 65 ± 16 ans
 - VEMS : 42 ± 16 % th.
 - Survie

AJRCCM 2002;166: 809



Nom:

Date:



Quel est l'état de votre BPCO? Répondez au questionnaire CAT (COPD Assessment Test™) pour évaluer votre BPCO

Ce questionnaire vous aidera, ainsi que votre médecin, à mesurer l'impact de la BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) sur votre bien-être et votre vie au quotidien. Vous pourrez, ainsi que votre médecin, utiliser les réponses et les scores du questionnaire pour mieux prendre en charge votre BPCO et obtenir le meilleur bénéfice de votre traitement.

Pour chaque élément ci-dessous, veuillez indiquer d'une croix (x) la case qui correspond le mieux à votre état actuel. Prenez soin de ne sélectionner qu'une seule réponse par question.

Exemple: Je suis très heureux (heureuse) 0 1 2 3 4 5 Je suis très triste

Je ne tousse jamais 0 1 2 3 4 5 Je tousse tout le temps

POINTS

		POINTS					
Je ne tousse jamais	0 1 2 3 4 5	Je tousse tout le temps	<input type="text"/>				
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons	0 1 2 3 4 5	J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus)	<input type="text"/>				
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	0 1 2 3 4 5	J'ai la poitrine très oppressée	<input type="text"/>				
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essouffé(e)	0 1 2 3 4 5	Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essouffé(e)	<input type="text"/>				
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	0 1 2 3 4 5	Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="text"/>				
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	0 1 2 3 4 5	Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>				
Je dors bien	0 1 2 3 4 5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>				
Je suis plein(e) d'énergie	0 1 2 3 4 5	Je n'ai pas d'énergie du tout	<input type="text"/>				
			<input type="text"/>				

Le logo CAT et COPD Assessment Test est une marque déposée du laboratoire GlaxoSmithKline

SCORE

QUESTIONNAIRE DIRECT *

- 
1. Vous arrive-t-il d'être gêné(e) pour parler, discuter ?

0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps
- 
2. Vous arrive-t-il d'être gêné(e) pour faire votre toilette, vous habiller ?

0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps
- 
3. Vous arrive-t-il d'être gêné(e) pour faire vos courses dans votre quartier ?

0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps
4 - Je ne peux plus les faire Ce n'est pas moi qui m'occupe des courses
- 
4. Vous arrive-t-il d'être gêné(e) pour faire le ménage ou du bricolage dans la maison ?

0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps
4 - Je ne peux plus les faire Je ne fais ni ménage ni bricolage
- 
5. Vous arrive-t-il d'être gêné(e) au cours de vos déplacements à pied ?

0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps
4 - Je ne peux plus les faire

	6. Vous arrive-t-il d'être gêné(e) pour monter les escaliers ?	<input type="checkbox"/>
	0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps 4 - Je ne peux plus les faire	
	7. Vos difficultés respiratoires vous limitent-elles dans ce que vous aimez faire dans votre vie de tous les jours ?	<input type="checkbox"/>
	0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps	
	8. Vos difficultés respiratoires vous limitent-elles dans vos relations avec les autres (dans votre vie de tous les jours ou votre vie professionnelle) ?	<input type="checkbox"/>
	0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps	
	9. Vos difficultés respiratoires vous obligent-elles à compter sur les autres pour faire certaines tâches ?	<input type="checkbox"/>
	0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps	
	10. Vos difficultés respiratoires vous obligent-elles à vous reposer pendant la journée ?	<input type="checkbox"/>
	0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Souvent 3 - Tout le temps	
TOTAL		<input type="checkbox"/>
*Disability RElated to COPD Tool		

A	D		A	D	
3		Je suis tendu(e)			
2		La plupart du temps			
1		Une bonne partie du temps			
0		De temps en temps, occasionnellement			
		Pas du tout			
	0	Je prends plaisir aux mêmes choses qu'avant			
	1	Tout autant, sans aucun doute			
	2	Pas vraiment autant			
	3	Un peu seulement			
		Presque plus du tout			
3		J'éprouve une certaine appréhension comme si quelque chose de terrible allait arriver			
2		Très nettement et assez intensément			
1		Oui, mais ce n'est pas trop intense			
0		Un peu, mais ça ne m'inquiète pas			
		Pas du tout			
	0	Je ris et vois le bon côté des choses			
	1	Autant que par le passé			
	2	Plus autant maintenant			
	3	Vraiment moins qu'avant			
		Plus du tout			
3		Des idées inquiétantes me passent par la tête			
2		La majeure partie du temps			
1		Une bonne partie du temps			
0		Pas très souvent			
		Un peu			
	3	Je me sens gai(e)			
	2	Jamais			
	1	Rarement			
	0	Parfois			
		La plupart du temps			
0		Je peux rester tranquille et me détendre			
1		Sans aucun mal			
2		En général			
3		Rarement			
		Jamais			
		J'ai l'impression de fonctionner au ralenti			
		Pratiquement tout le temps			
		Très souvent			
		Parfois			
		Pas du tout			
	0	J'éprouve une certaine appréhension comme si j'avais l'estomac noué			
	1	Du tout			
	2	Parfois			
	3	Assez souvent			
		Très souvent			
		Je ne m'intéresse plus à mon apparence physique			
		Du tout			
		Je ne m'y intéresse pas autant que je le devrais			
		Il est possible que je ne m'y intéresse plus			
		autant qu'avant			
		Je m'y intéresse autant qu'avant			
		Je suis agité(e) comme si je n'arrivais pas à tenir en place			
		Vraiment beaucoup			
		Beaucoup			
		Pas beaucoup			
		Pas du tout			
		Je me réjouis à l'idée des choses à venir			
		Autant qu'avant			
		Un peu moins qu'avant			
		Bien moins qu'avant			
		Presque pas du tout			
		J'ai des accès de panique			
		Vraiment très souvent			
		Assez souvent			
		Pas très souvent			
		Jamais			
		J'ai plaisir à lire un bon livre, écouter la radio ou regarder la télévision			
		Souvent			
		Parfois			
		Rarement			
		Très rarement			
Vérifiez maintenant que vous avez répondu à toutes les questions					
TOTAL				A	D
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Puissance Maximale		Puissance Soutenue (50%)		FONCTIONS	
MET	VO ₂ ml ⁻¹ .min ⁻¹ .kg ⁻¹	MET	VO ₂ ml ⁻¹ .min ⁻¹ .kg ⁻¹	Marche Km.h ⁻¹	ACTIVITÉ
3	10.5	1.5	5.25	2	non autonome
4	14	2	7	3	Domestique de base
5	17.5	2.5	8.75	3.5	Domestique utilitaires
6	21	3	10.5	4	Récréative
7	24.5	3.5	12.25	4.5	
8	28	4	14	5	
9	31.5	4.5	15.75	5.5	
10	35	5	17.5	6	Entretien de Condition Physique
12	42	6	21	6	
14	49	7	24.5	6	
16	56	8	28	8	
18	63	9	31.5	9	Sportives
20	70	10	35	10	
22	77	11	38.5	11	
24	84	12	42	12	

VSRQ*

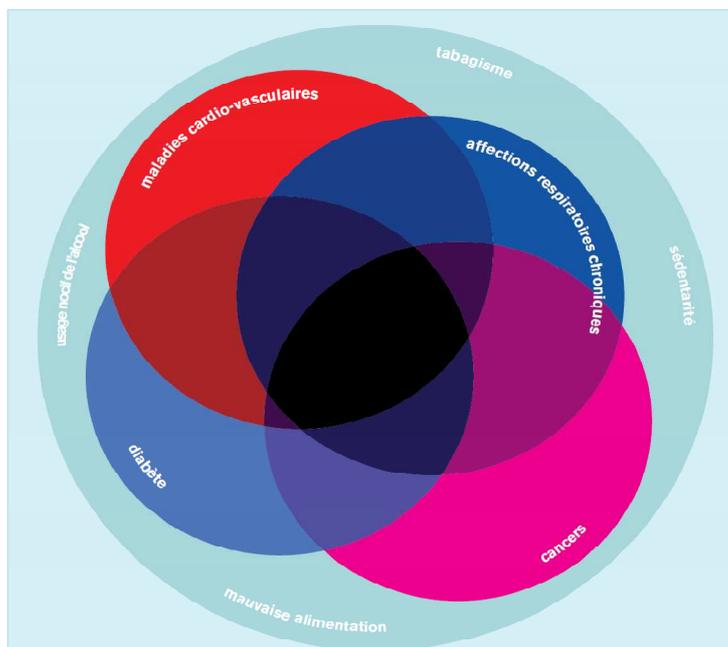
Ajuster le curseur selon les réponses de votre patient, de 0 (gêne extrême) à 10 (aucune gêne)

- 1** Avez-vous été gêné(e) par votre essoufflement ?
- 2** Du fait de vos problèmes respiratoires, avez-vous été gêné(e) pour effectuer vos activités domestiques habituelles (ménage, bricolage, jardinage...)?
- 3** Vos problèmes respiratoires vous ont-ils gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances ?
- 4** La qualité de votre sommeil a été :
- 5** Avez-vous pris plaisir aux mêmes choses qu'autrefois ?
- 6** Vous êtes-vous senti(e) dynamique ?
- 7** Vous êtes-vous fait du souci pour votre santé ?
- 8** Vos problèmes respiratoires vous ont-ils gêné(e) dans votre vie sexuelle ?

Faire régulièrement ce test vous permettra de suivre l'évolution de la qualité de vie de votre patient

Une variation moyenne du score total VSRQ supérieure ou égale à 3,4 entre 2 évaluations correspond à une amélioration cliniquement pertinente

Médecine Systémique & Soins innovants Nouvelle Taxonomie & RCT multimodaux



25

Qu'est ce qui marche ?

- **Maladies respiratoires obstructives fixées**
Qu'est ce qui marche ?
Niveau A
 - Arrêt tabac ++++
 - Réhabilitation +++
 - Oxygénothérapie ++, 100 000 en France
 - Transplantation +, 300 / an en France ..

Réhabilitation Respiratoire une médecine globale !



“Pulmonary rehabilitation is an evidence-based, multidisciplinary, and comprehensive intervention for patients with chronic respiratory diseases who are symptomatic and often have decreased daily life activities. Integrated into the individualized treatment of the patient, pulmonary rehabilitation is designed to reduce symptoms, optimize functional status, increase participation, and reduce health care costs through stabilizing or reversing systemic manifestations of the disease.” *AJRCCM 2006;173:1390-413*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

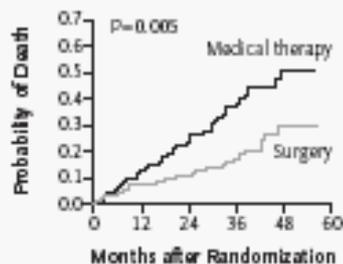
ESTABLISHED IN 1812

MAY 22, 2003

VOL. 348 NO. 21

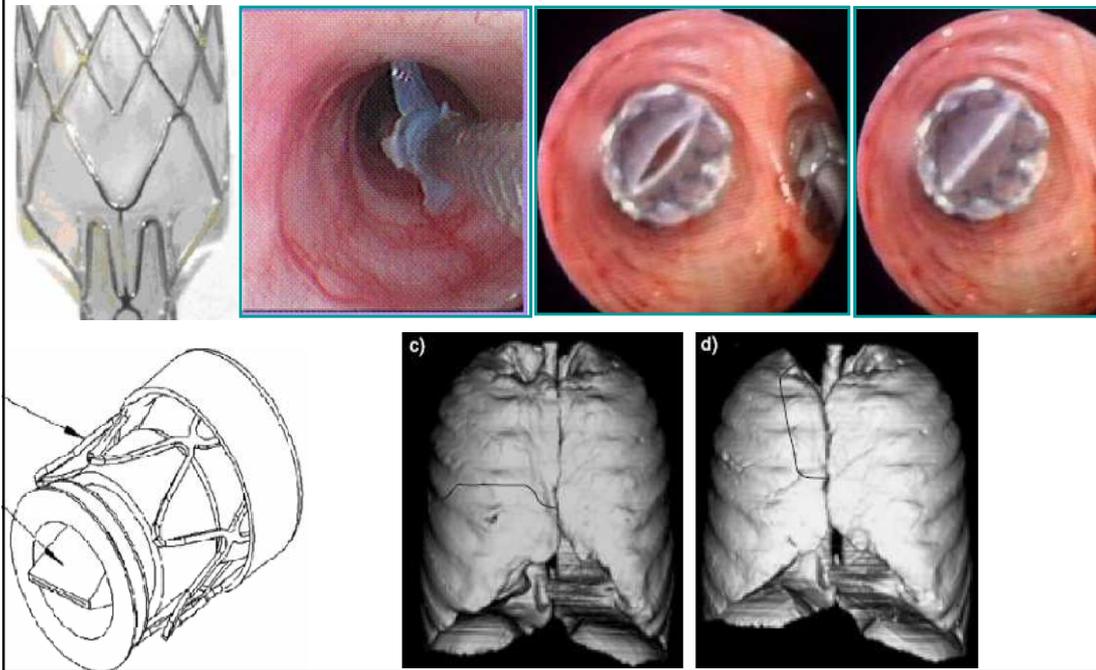
A Randomized Trial Comparing Lung-Volume–Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema

D Upper-Lobe Predominance, Low Base-Line Exercise Capacity (N=290)



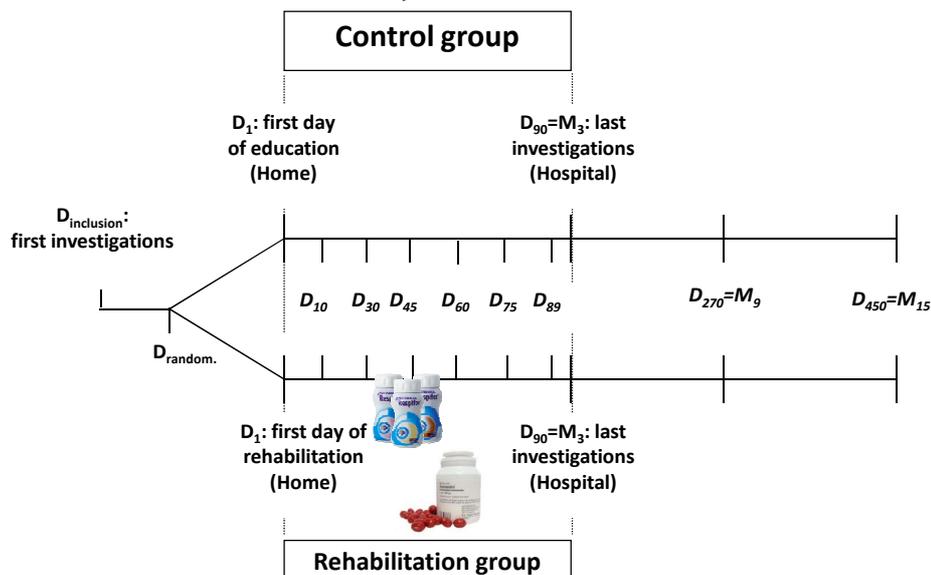
No. at Risk	0	12	24	36	48	60
Surgery	139	121	93	61	17	
Medical therapy	151	120	85	43	13	

Réduction endoscopique de volume pulmonaire



Traitements multimodaux de l'IRC

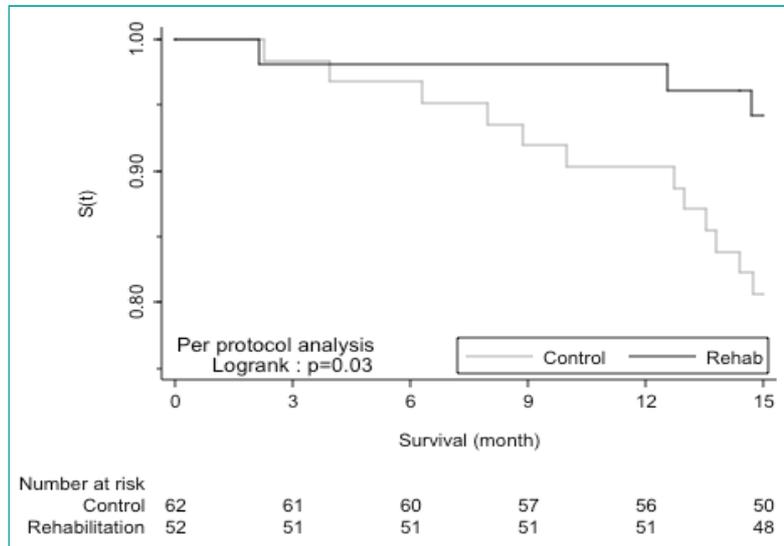
- IRAD2 study in Chronic Respiratory Failure
Pison et al. Thorax 2011;66:953-60



30

Traitements multimodaux de l'IRC

- IRAD2 study in Chronic Respiratory Failure
Pison et al. Thorax 2011;66:953-60



31

Indications BPCO

Guidelines for Referral

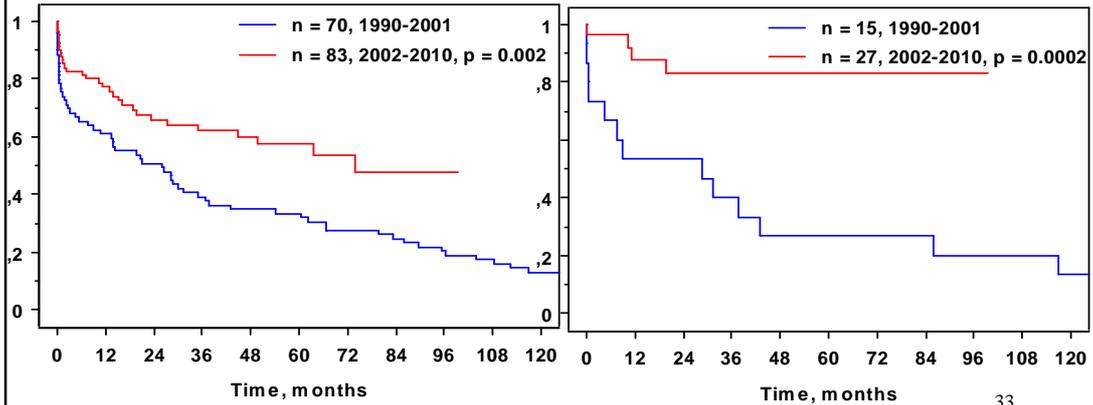
- BODE index exceeding 5.¹⁶

Guidelines for Transplantation

- Patients with a BODE index* of 7 to 10¹⁶ or at least 1 of the following:
- History of hospitalization for exacerbation associated with acute hypercapnia (P_{CO_2} exceeding 50 mm Hg).¹⁴
- Pulmonary hypertension or cor pulmonale, or both, despite oxygen therapy.¹⁸
- FEV₁ of less than 20% and either DLCO of less than 20% or homogenous distribution of emphysema.¹⁷

Transplantation pulmonaire

- Grenoble Lung Transplantation group, 160 Tx / 156 recipients
2 epochs, all / CF patients
Disease management in CF (2001) & Home nutritional rehabilitation (2009). *Transplantation Proceedings 2009;41:687-91*



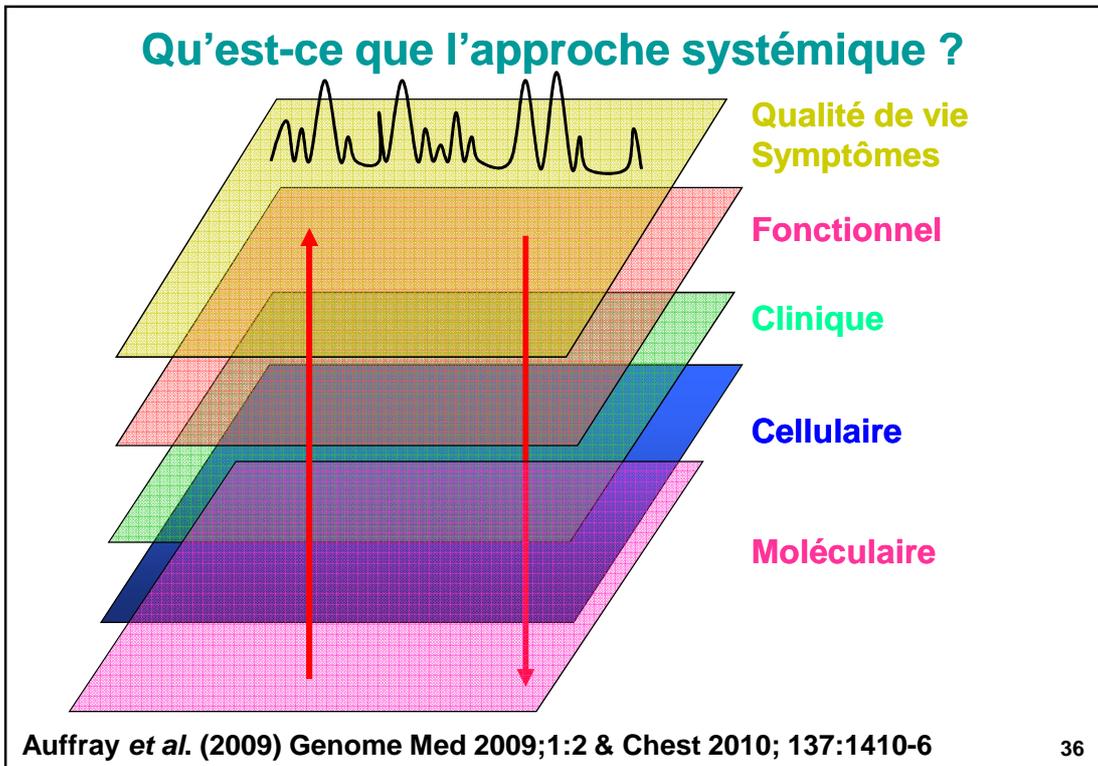
Traitements combinés

- 67 yr man with emphysema & PH, Home Nutritional rehabilitation, then LUL Endoscopic Volume Reduction 01-2010, Right Lung Tx 05-2010



Date	09-2009	02-2010	07-2010
Weight, BMI	56, 21	61, 22.9	60, 22.6
FEV ₁ , L	0.77	1.17	2.25
FVC, L	2.27	2.86	3.31
PaO ₂ , kPa	5.36	6	12

Stades		Traitement	
VEMS/CVF < 70%	Stade I léger VEMS ≥ 80%	Réduction des facteurs de risque (arrêt du tabac) Vaccination antigrippale Bronchodilatateur de courte durée d'action (à la demande)	Bronchodilatateur(s) de longue durée d'action en traitement de fond : anticholinergique et/ou β_2 agoniste Réhabilitation respiratoire
	Stade II modéré VEMS 50-80%		
	Stade I sévère VEMS 30-50%		
	Stade IV très sévère VEMS < 30% OU VEMS < 50% ET insuffisance respiratoire ou cardiaque droite		
		Glucocorticostéroïdes inhalés en association avec un β_2 agoniste si exacerbations répétées	Oxygénothérapie longue durée si insuffisance respiratoire chronique



Qu'est-ce que l'Approche Systémique ?

- Complexité de la biologie et des maladies
 - 3 niveaux de compréhension
 - briques ou modules
 - interconnexions
 - dynamique du système
- } Fonction versus Dysfonction
- 2 types d'informations
 - signaux environnementaux : air, exercice, nutrition, sommeil, stress, « exposome »
 - informations digitales génomiques
 - Des informations aux phénotypes: réseaux et machines moléculaires

Hood et al. Biotechnol. J. 2012;7:992-1001

37

Box 1: The car analogy to personalized medicine.



The paradigm shift required to make the change from today's medical practices to the predictive personalized medical care is revolutionary, but by no means unprecedented. A metaphor for this is how radically automobile "healthcare" has been digitally transformed over the past five decades by Moore's Law. In the late 1950s and 1960s, you took your car to the mechanic when you heard loud thumps or saw smoke come out of the engine. When you went in with such a "symptom," you invariably were told: "This is going to cost you," since you had burned up some key part of the mechanical or electrical systems. Cars in those days had limited lifetimes and typically "died of a chronic failure" before you reached 100 000 miles.

Médecine systémique : méthodes

Smarr L. Biotechnol. J. 2012;7:980-91

Médecine systémique : méthodes

As microprocessors, flash memory, and sensors exponentially decreased in cost, car manufacturers could afford to put more electronic devices into cars to measure moment-by-moment functioning of every key subsystem. Rather than wait until you have a costly “symptom,” you now take your car into a service facility every 10 000 miles for “preventive maintenance,” during which the car’s measurements are digitally read out and compared with a database of all other cars of the same model. Should the data be out of range of the “norm”, then you get “personalized car service,” which involves a repair on a specific set of items determined by the sensor readings. The end result is that your car at 200 000 miles runs just as well as the day you bought it.



Smarr L. *Biotechnol. J.*
2012;7:980-91