



## REVUE GENERALE

# Intérêt de la fibroscopie dans la broncho-peumopathie chronique obstructive - BPCO

## *Interest of fibroscopy in chronic obstructive pulmonary disease - COPD*

**L. Portel, J.P. Homasson**

Association Franco-Vietnamienne de Pneumologie.  
94669 Chevilly Larue - FRANCE

### SUMMARY

Bronchoscopy is a major tool for pulmonologist and must be implemented in the management of COPD whatever its stage. The use of bronchoscopy is well-known in the fields of bacteriological and oncological. In the past 10 years, there has been major advancements in using bronchoscopy in non-surgical endoscopic techniques for treating emphysema that is often associated with COPD.

Lung volume reduction surgery has proven its effectiveness in a very selected population with specific morbidity. The endoscopic alternatives to this surgical technique appeal to different artifices to either reduce the volume occupied by the diseased lung parenchyma (occlusion of the bronchial lumen of patients with plugs or valves, territory injection of agents such as adhesives in bronchi to the lung parenchyma) or redistribute the ventilatory flow by performing bronchial fenestrations. The response to treatment with endobronchial valves has achieved less significant results than expected and especially inconsistent even if used with new techniques to predict their effectiveness in assessing the existence of collateral ventilation.

Several techniques are currently in development, several therapeutic trials are underway and should provide new solutions in the treatment of patients with inoperable severe emphysema. Hence, bronchoscopy should allow in the near future an elegant and lightly invasive approach in the management of this serious and debilitating disease because of its safe and non-invasive approach compared to other currently standard procedures.

**KEYWORDS:** COPD, bronchoscopy, emphysema, endobronchial valve, volume resection

### RESUME

La bronchoscopie est un outil majeur du pneumologue et doit être mise en œuvre dans la prise en charge de la BPCO quelque soit son stade. A côté de son intérêt bien connu sur le plan bactériologique et sur le plan carcinologique, elle voit depuis une dizaine d'années se développer des techniques endoscopiques de traitement non chirurgical de l'emphysème qui est souvent présent associé à la BPCO.

La chirurgie de réduction de volume pulmonaire a prouvé son efficacité dans des populations très sélectionnées avec une morbidité parfois importante. Les alternatives endoscopique à cette technique chirurgicale font appel à différents artifices permettant soit de diminuer le volume occupé par ce parenchyme pulmonaire malade (occlusion de la lumière bronchique des territoires malades par des bouchons ou des valves, injection d'agents tels que des colles dans les bronches à destination du parenchyme pulmonaire), soit de redistribuer les flux ventilatoires par la réalisation de fenestrations bronchiques. La réponse au traitement par valves endobronchiques a été moins importante qu'espérée et surtout inconstante même si de nouvelles techniques permettent de prédire leur efficacité en évaluant l'existence d'une ventilation collatérale.

Plusieurs techniques sont en cours de développement, plusieurs essais thérapeutique sont en cours et devraient fournir de nouvelles solutions dans le traitement des patients emphysémateux sévères non opérables. La bronchoscopie devrait donc permettre dans un avenir proche un approche élégante et peu invasive dans la prise en charge de cette pathologie lourde et invalidante du fait de son caractère sûr et peu invasif.

**MOTS CLES:** BPCO, bronchoscopie, emphysème, valve endobronchique, réduction de volume

*Auteur correspondant:* Pr. Jean-Paul HOMASSON. Association Franco-Vietnamienne de Pneumologie. 24, Rue Albert Thuret - Chevilly Larue - France. E-mail: [jphomasson@wanadoo.fr](mailto:jphomasson@wanadoo.fr)

## INTRODUCTION

La bronchoscopie est un outil majeur du pneumologue et doit être mise en œuvre dans la prise en charge de la BPCO quelque soit son stade. A côté de son intérêt bien connu sur le plan bactériologique et sur le plan carcinologique, elle voit depuis une dizaine d'années se développer des techniques endoscopiques de traitement non chirurgical de l'emphysème qui est souvent présent associé à la BPCO. Nous allons dans cet article insister particulièrement sur ces développements récents de l'endoscopie bronchique.

La chirurgie de réduction de volume pulmonaire a prouvé son efficacité dans des populations très sélectionnées avec une morbidité parfois importante. Les alternatives endoscopique à cette technique chirurgicale font appel à différents artifices permettant soit de diminuer le volume occupé par ce parenchyme pulmonaire malade (occlusion de la lumière bronchique des territoires malades par des bouchons ou des valves, injection d'agents tels que des colles dans les bronches à destination du parenchyme pulmonaire), soit de redistribuer les flux ventilatoires par la réalisation de fenestrations bronchiques.

## ETUDE DE L'ANATOMIE FONCTIONNELLE DE L'ARBRE BRONCHIQUE

La bronchoscopie permet une approche visuelle des bronches, tant sur le plan statique que dynamique. L'examen peut révéler l'existence d'anomalies bronchique, de corps étrangers, de tumeurs malignes ou bénignes associés à une BPCO. La trachéobronchomalacie (TBM) se définit par une diminution à l'expiration d'au moins 50% de la lumière bronchique. Cette pathologie souffre d'un sous diagnostic important et peut mimer un asthme ou une BPCO ou y être associé et aggraver ces pathologies. Ce phénomène a été observé dès les années 50 et l'occlusion expiratoire des voies aériennes a été avancée pour expliquer la formation des bulles d'emphysème [1, 2].

Dans un article récent, Kandaswamy estime que 23% des patients atteints de BPCO qui bénéficient d'une bronchoscopie présentent également une TBM, particulièrement les hommes fumeurs [3]. Il est important d'en faire le diagnostic car cette pathologie est évolutive, elle s'aggrave au cours du temps et constitue une cause non négligeable de décès [4]. La délimitation entre TBM, collapsus excessif des voies aériennes et collapsus expiratoire normal est parfois difficile [5]. Enfin afin de standardiser cette pathologie, MURGU et COLT ont proposé la classification FEMOS [6] qui malheureusement ne reflète ni

l'évolution clinique, ni le devenir (*Tableau 1*).

## TABLEAU 1. Classification FEMOS [6].

### Statut fonctionnel: score OMS

0/4  
1/4  
2/4  
3/4  
4/4

### Basée sur l'origine

#### Primitive :

Génétique  
Idiopathique

#### Secondaire :

Post traumatique  
BPCO, infections chroniques, bronchites  
Inflammation chronique : polychondrite  
Compression trachéale extrinsèque

### Basée sur la sévérité: valeur du collapsus expiratoire

Légère : 50-75%  
Modérée : 75-100%  
Sévère : 100%

### Basée sur la morphologie

Aspect en lame de sabre  
Aspect en croissant ou en fourreau  
Aspect circonférentiel

### Basée sur le localisation

Trachéomalacie  
Bronchomalacie  
Trachéobronchomalacie

Enfin dans un article récent, LORING a étudié 80 patients BPCO. Il n'a pas trouvé de lien entre rétrécissement des voies aériennes centrales et limitation du flux expiratoire [7]. Il faut retenir que le collapsus expiratoire joue un faible rôle dans l'augmentation des résistances des voies aériennes, mais augmente le trapping aérien ce qui assombrit le pronostic [8]. Enfin, mentionnons la possibilité d'interventions thérapeutiques par voie endoscopique avec l'implantation de prothèses ou de stents bronchiques.

### Aspects de l'arbre bronchique et des sécrétions

Tout d'abord, sur le plan macroscopique, l'aspect de la muqueuse bronchique pourra être étudié en bronchoscopie : sa couleur, sa vascularisation, son relief, son épaisseur, son caractère oedématié, infiltré ou congestif pourront être décrits. De même, on notera la forme des orifices glandulaires qui apparaissent souvent dilatés.

L'analyse de l'expectoration revêt un caractère sémiologique important. En cas de recueil impossible, une bronchoscopie permettra de déterminer les caractères des sécrétions bronchiques. De plus, la réalisation de biopsies bronchiques permet de mesurer l'inflammation bronchique et l'effet des traitements. L'intégrité de la muqueuse, l'épaisseur

de la membrane basale, l'hyperplasie glandulaire, le typage lymphocytaire pourront alors être étudiés. Habituellement, la muqueuse bronchique prend un aspect humide ; lubrifié et réfléchissant bien la lumière, les sécrétions sont fluides et rares. Dans la BPCO, on observe volontiers des sécrétions en abondance (faible, moyenne voire importante) et des bouchons muqueux peuvent également être présents. Les sécrétions peuvent prendre un aspect fluide, mucopurulent, filant, visqueux, mousseux ; leur couleur allant de l'incolore transparent au marron en passant par le rosé, le rouge, le gris, le verdâtre ou le noir.

Sur le plan thérapeutique, les mucolytiques pourront être utilisés in situ.

### APPORT DE LA BRONCHOSCOPIE SUR LE PLAN BACTERIOLOGIQUE

Il arrive parfois que l'expectoration du patient BPCO soit difficile, voire impossible ou que les analyses bactériologiques d'une expectoration franchement purulente à l'occasion d'une exacerbation soit négative sur le plan bactériologique. La bronchoscopie permet alors la réalisation de prélèvements dirigés, et/ou protégés. Cela revêt une importance particulière lorsqu'une documentation bactériologique s'impose, par exemple en cas de dilatations de bronches, à la recherche des germes témoignant d'une gravité particulière ou en cas d'échec d'une antibiothérapie probabiliste. La découverte d'un staphylocoque doré, d'un *Pseudomonas aeruginosa* ou d'une actinomycose guideront le clinicien dans son choix antibiotique.

Enfin devant une hémoptysie, la réalisation systématique d'une endoscopie pourra permettre de découvrir une tuberculose ou une tumeur bronchique et ce dernier point sera détaillé à la fin de cet article.

### TRAITEMENT NON CHIRURGICAL DE L'EMPHYSEME

L'emphysème se caractérise par une destruction progressive et irréversible du parenchyme pulmonaire [9]. La destruction alvéolaire en diminuant la surface d'échange gazeux disponible, ainsi que l'hyperinflation pulmonaire tant dynamique que statique jouent un rôle important dans la dyspnée chez les sujets atteints d'emphysème [10, 11]. Le traitement médical de l'emphysème et le réentraînement à l'effort offrent un bénéfice certain, mais la majorité des patients demeure symptomatique malgré un traitement médical optimal. Par ailleurs, l'arrêt du tabac, l'oxygénothérapie de longue durée

chez les patients hypoxémiques et la chirurgie de réduction de volume pulmonaire chez une population sélectionnée ont tous démontré un bénéfice en termes de survie [11, 12]. La réduction du volume pulmonaire peut être bénéfique mais cette chirurgie entraîne des coûts et une morbidité parfois trop importants. Ces techniques de réduction de volume pulmonaire ont été résumées dans un article récent : « *Lung Volume Reduction Therapies for Advance Emphysema: an update* » [13].

Nous ne détaillerons pas dans ce chapitre la chirurgie de réduction de volume pulmonaire (CRVP). Retenons simplement que l'étude *National Emphysema Treatment Trial* (NETT) a démontré un bénéfice de survie de la CRVP chez un sous-groupe de patients ayant un emphysème prédominant aux sommets et une capacité d'effort faible après un programme de réadaptation [12].

Le principe du « reformatage », expliquant le bénéfice potentiel sur le plan physiologique de la réduction de volume pulmonaire dans l'emphysème a été pour la première fois proposé par Brantigan en 1956 [14] puis précisé par Fessler et Permutt en 1998 [15, 16].

Ainsi, la résection du tissu pulmonaire malade fonctionne en diminuant le volume résiduel et en améliorant le rapport VR/CPT, rendant ainsi la cavité thoracique distendue plus compliante et entraînant une amélioration globale de la mécanique ventilatoire. Ceci se traduit par une amélioration de la spirométrie (VEMS et CVF), des volumes pulmonaires et de la capacité à l'effort chez des patients sélectionnés, des résultats qui furent confirmées par l'essai randomisé du NETT [12, 15, 16].

Dans ce contexte s'est développé un intérêt pour les techniques endoscopiques alternatives de réduction de volume pulmonaire, le but étant de pouvoir proposer ces techniques à un plus grand nombre de patients. Des telles techniques pourraient par exemple permettre d'offrir un traitement de réduction de volume à des patients ayant des comorbidités contre-indiquant une chirurgie.

### LES TECHNIQUES ENDOSCOPIQUES DE REDUCTION DE VOLUME PULMONAIRE

À ce jour, plusieurs techniques de réduction de volume par voie endoscopique font l'objet d'études cliniques et abandonnent petit à petit leur caractère expérimental. Ces techniques font appel à deux concepts distincts pour arriver à une réduction des volumes pulmonaires, d'une part la fermeture des voies aériennes anatomiques et d'autre, la création de conduits aériens extra-anatomiques.

### La fermeture de voies aériennes anatomiques

La première méthode consiste à utiliser des « endobronchial occluders ». Sabanathan et coll. ont été les premiers à introduire dans l'arbre bronchique des ballonnets de silicone remplis de produit de contraste. En raison de migrations malencontreuses, ces ballonnets ont été remplacés par des stents métalliques type Gianturco remplis d'éponge bio compatible. Les auteurs rapportent alors les cas de 5 patients avec une amélioration clinique subjective mais sans amélioration fonctionnelle respiratoire [17].

Contributeur involontaire à cette méthode, Sasada a utilisé des faussets (Endobronchiol Watanabe Spigots ; *Figure 1*) introduits par le canal opérateur d'un fibroscope flexible chez 24 patients emphysemateux afin d'occlure des fistules broncho pleurales persistantes. Trois patients qui avaient eu un lobe entier occlus ont présenté une atélectasie permettant une réduction de volume pulmonaire, mais ce n'était pas un résultat souhaité par les auteurs de cette étude [18].

Cette technique expose toutefois au risque d'infection en raison du drainage impossible des sécrétions en aval de l'occlusion ainsi qu'à la reventilation collatérale et donc à un risque d'échec de cette méthode de réduction de volume pulmonaire.

La deuxième méthode consiste en l'utilisation d'agents chimiques (« sealants ») permettant une occlusion bronchique.

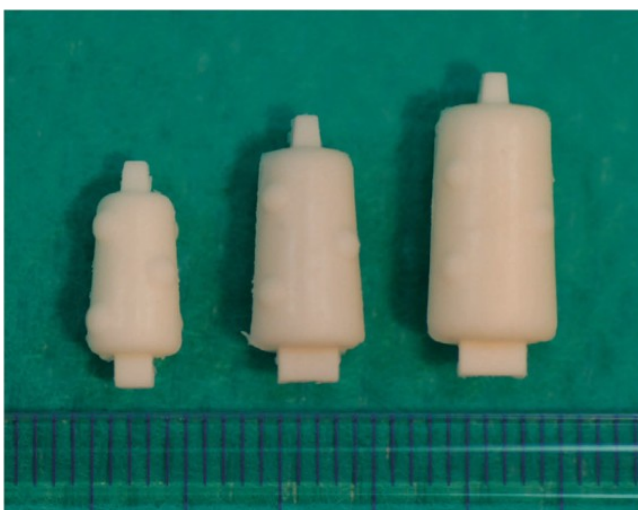


FIGURE 1. Endobronchial Watanabe spigots de taille 5 (small), 6 (medium) et 7 mm (large).

L'avantage potentiel de la technique d'encollage lobaire, encore appelée Biological Lung Volume Reduction, est de pouvoir contourner la réexpansion locale due à la ventilation collatérale du lobe visé par le traitement. Cette technique agit au niveau alvéolaire plutôt que bronchique et a le désavantage

potentiel d'être irréversible.

Ingenito en utilisant une colle à base de fibrine sur un modèle animal caprin a réussi à obtenir une réduction de volume significatif sur la CPT, le VR et la compliance pulmonaire confirmée par les données scanographiques. Les auteurs ont ensuite amélioré leur technique en préférant une solution de fibrine et thrombine qui permet une réaction fibroblastique et donne de meilleurs résultats [19, 20].

Chez l'homme, la firme Closure Medical Inc (Raleigh, NC) a proposé une colle cyano acrylate afin d'occlure les voies aériennes. Un autre procédé consistant en l'administration de deux substances différentes via un cathéter double-lumière passant à travers le canal opérateur d'un bronchoscope flexible a été mis au point par Aeris Therapeutics (Woburn, MA, USA). Il a fait l'objet d'études animales, notamment dans un modèle d'emphysème ovin, où il était bien toléré et induisait une rétraction locale, avec amélioration de la mécanique ventilatoire [20]. Ce procédé a par la suite été étudié chez six sujets atteints d'emphysème avec une réponse clinique favorable et un profil de sécurité a priori acceptable [21]. Plus récemment, une étude de phase 2 faite chez 50 sujets atteints d'emphysème a démontré une amélioration significative du VEMS, de la CVF et du rapport VR/CPT douze semaines après le traitement, avec encore une fois un profil de sécurité semblant acceptable [22]. Des essais cliniques plus importants sont en cours en Europe et en France.

### Les valves endobronchiques

Les valves endobronchiques sont des dispositifs de blocage bronchique unidirectionnels. Leur mécanisme d'action est d'empêcher l'air de pénétrer dans la zone cible lors de l'inspiration tout en lui permettant de sortir lors de l'expiration. Leur but est d'induire un collapsus local par atélectasie du lobe obstrué tout en permettant le drainage des sécrétions bronchiques afin de réduire le risque potentiel de pneumonie post-obstructive. Il existe actuellement 2 types de valves: la valve Zéphir® fabriquée initialement par Emphasys Medical (Redwood City, CA, USA) puis à présent par Pulmonx (Peseux, Neuchâtel, Suisse) et la valve Spiration® de Spiration Incorporated (Redmond, WA, USA) distribuée en Europe par Olympus (Spiration® IBV valve system) [23, 24]. Ces 2 valves n'ont pas reçu l'approbation de la FDA mais bénéficient du marquage CE.

La valve Zéphir® est composée d'un tuteur cylindrique métallique auto-expansible en nitinol (alliage de nickel et de titane) à mémoire de forme à l'intérieur duquel se trouve une valve unidirectionnelle en silicone en forme de bec de canard (*Figure 2*). Des informations complémentaires sont disponibles sur



le site de la société Pulmonx: <http://www.pulmonx.com/>.

Il s'agit du système le plus étudié, et qui a fait l'objet d'un essai randomisé dont les résultats sont en cours de publication [25-32]. Les valves Zéphir® sont chargées dans un cathéter de déploiement passant à travers le canal opérateur d'un bronchoscope flexible. Elles sont ensuite déployées dans les bronches segmentaires du ou des lobes visés par le traitement afin de les occlure. Elles s'ouvrent et se ferment selon le temps de la respiration du patient (Figure 3). Pour des raisons de commodité, précision de la pose et durée du geste, la procédure est généralement faite sous anesthésie générale mais peut être pratiquée avec succès sous sédation et anesthésie locale [24]. Au besoin, ces valves peuvent à tout moment être retirées en agrippant la partie métallique à l'aide d'une simple pince à biopsie.



FIGURE 2. Valve Zéphir®, vue externe.

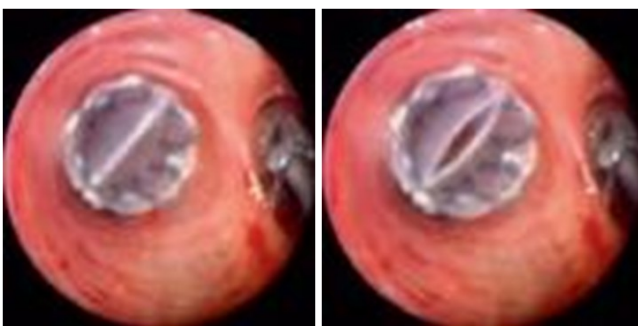


FIGURE 3. Valve Zéphir®, vue interne posée au niveau de l'entrée d'une bronche sous segmentaire. La valve en bec de canard est fermée lors de l'inspiration (à gauche). Elle est ouverte lors de l'expiration et laisse l'air s'échapper du lobe cible (à droite).

La valve Spiration® IBV ressemble à un parapluie de silicone avec 5 points d'ancrage déployé autour d'une structure en nitinol. La partie proximale est recouverte d'un polymère synthétique qui permet au dispositif de se conformer aux voies aériennes.

L'ensemble ressemble à un parapluie qui s'ouvre et se ferme selon les temps respiratoires et permet aux sécrétions de s'évacuer (Figure 4). Le procédé de mise en place, similaire à celui de la valve Zéphir® est représenté sur la Figure 5. Des informations complémentaires sont disponibles sur le site du fabricant: <http://www.spiration.com/downloads/Airleaks/US/nstructions%20for%20Use%20IBV%20Valve%20System%20HUD.pdf>, <http://www.spiration.com/downloads/Airleaks/US/IBV%20Valve%20System%20Physician%20Brochure%20HUD.pdf>.

La compagnie PneumRx (Mountain View, CA, USA) fabrique également un « bloqueur » ou « coil » métallique en nitinol ayant la propriété de se rétracter pour causer un collapsus local (Figure 6). Plus d'informations sont disponibles sur le site du fabricant, mais pour l'instant nous n'avons pas trouvé d'essai clinique dans la littérature (<http://www.pneumrx.com/physicians.aspx>)

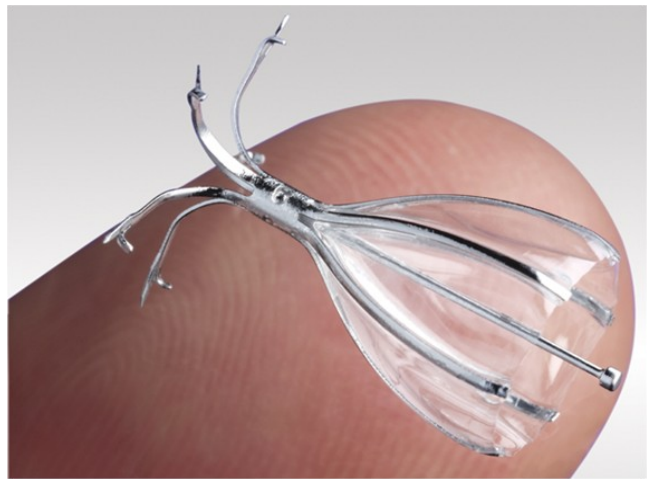


FIGURE 4. Valve Spiration® IBV.

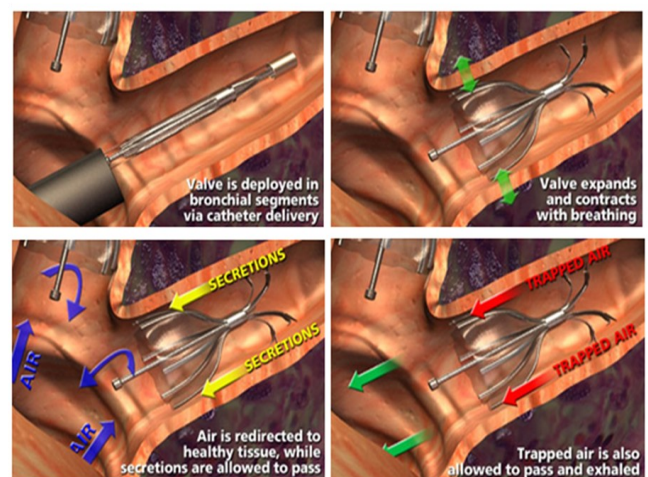


FIGURE 5. Pose et fonctionnement de la valve Spiration® IBV. L'air peut s'échapper autour du parapluie mais ne peut pénétrer la zone ciblée lors de l'inspiration.

Il a été démontré que la chirurgie de réduction de volume pulmonaire améliorerait la symptomatologie

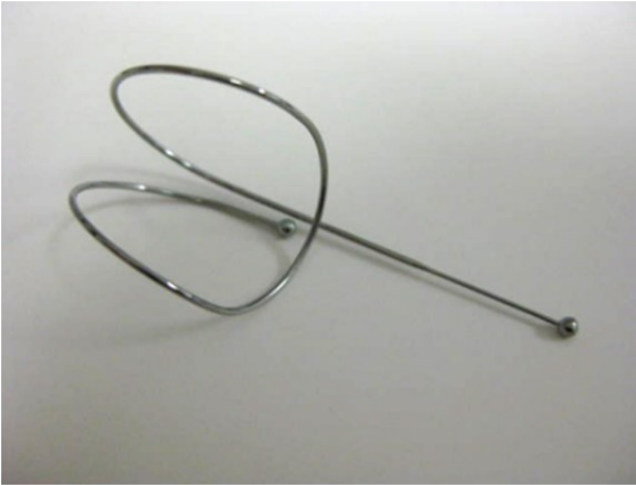


FIGURE 6. RePneu™ Lung Volume Reduction Coil.

dans l'emphysème en entraînant une amélioration de la capacité à l'effort, du VEMS et de la CVF ainsi qu'une diminution du volume résiduel [12, 15, 16]. Par contre, les données disponibles sur les valves endobronchiques suggèrent que la réponse clinique à cette thérapie est variable et inconstante. Plusieurs patients notent une amélioration de leur dyspnée objectivée par différents questionnaires, sans amélioration objective de leur capacité à l'effort ou de leur fonction respiratoire au repos.

Il est difficile de distinguer cette réponse d'un effet placebo. Un autre groupe de patients montre une amélioration objective de leur capacité d'effort (test de marche de 6 minutes ou épreuve d'effort) sans changement au niveau de leurs paramètres ventilatoires au repos (spirométrie et mesure volumes pulmonaires). Finalement, certains patients objectivent une réponse clinique subjective et objective tant à l'effort qu'au repos, avec une augmentation significative du VEMS et de la CVF combinées à une diminution du VR et du rapport VR/CPT.

Les études pilotes menées par Snell portaient sur 5 patients avec des valves Zéphir® de première génération, puis sur 10 patients avec des valves de deuxième génération. Elles ont montré quelques complications attendues : 3 exacerbations de BPCO, un pneumothorax et une pneumopathie [26]. L'expérience initiale menée par Toma sur les huit premiers patients traités avec la valve Zéphir® avait démontré une amélioration significative avec augmentation du VEMS de 34 % et une diminution du VR de 11 %. On notait un collapsus lobaire (<http://www.em-consulte.com/module/displayarticle/article/237466/iconosup/RMR-12-2009-26-10-0761-8425-101019-200907870-IGR3>) chez les trois sujets ayant eu la plus importante amélioration du VEMS, alors que les sujets ayant une réponse moins importante n'avaient pas de collapsus radiographique [27].

Par la suite, d'autres petites cohortes ont démontré une variabilité dans l'amélioration de la dyspnée, du VEMS, de la CVF, de la capacité d'effort chez les sujets ayant reçu des valves endobronchiques, avec des patients montrant des degrés de réponse variable [25-30]. Les résultats d'un essai multicentrique portant sur 98 patients traités avec la valve Zéphir® montraient cependant une amélioration faible mais significative du VEMS de  $10,7 \pm 26,2$  % ( $p = 0,007$ ) de la CVF de  $9 \pm 23,9$ % ( $p = 0,024$ ) ainsi que de la distance réalisée au test de marche de 6 minutes (TM6) de  $23 \pm 55,3$ % ( $p = 0,001$ ) [28].

Encore une fois, la réponse clinique subjective observée ne semblait pas toujours en lien avec le degré d'amélioration physiologique mesuré objectivement au repos. Une corrélation entre l'amélioration de la symptomatologie et la présence d'une plus grande perte de volume pulmonaire, mesurée par tomographie à densité avant et après traitement, a également été démontrée. Cette étude, par contre, ne retrouvait pas de lien entre l'amélioration des tests fonctionnels respiratoires et la présence de collapsus radiographique chez les 57 sujets traités avec des valves endobronchiques [33].

Le système Spiration IBV a fait l'objet d'une étude pilote multicentrique portant sur 30 patients [34]. Chaque patient a reçu en moyenne 6,1 valves après une mesure par ballon calibré de la taille de chaque bronche implantée. La procédure est longue: en moyenne  $65 \pm 33$  minutes [15-125 minutes] aucun effet secondaire inattendu majeur (tels que : migration de valve, saignement ou érosion bronchique) n'est rapporté avec un suivi allant de 1 à 12 mois. On note de façon attendue pneumopathie et une exacerbation de BPCO. Même si cette étude n'était pas destinée à mesurer l'efficacité de la méthode, on peut retenir une amélioration significative de la qualité de vie mesurée par le Questionnaire Respiratoire de Saint Georges (SGRQ) qui se maintient à 6 mois.

Concernant le suivi à long terme, une étude a montré par réalisation de bronchoscopies à 1, 3, 6, 12 et 24 mois, l'apparition de granulomes ne nécessitant pas de traitement spécifique, une amélioration significative du VEMS chez seulement 1 patient sur les 5 étudiés et de la CVF chez 3 patients sur 5 à 24 mois avec toutefois une amélioration significative du score de Saint Georges à 6 mois. Le faible effectif de cette étude ne permet pas de tirer de conclusions même si les auteurs s'interrogent sur l'efficacité à long terme de cette technique.

Hopkinson et coll. ont aussi observé une amélioration significative de la capacité à l'effort chez 19 patients traités unilatéralement avec des valves endobronchiques. Sur leur cohorte, seuls 5 patients

avaient des signes radiologiques d'atélectasie après traitement. Ils expliquaient cette amélioration par une diminution de l'hyperinflation dynamique observée chez ces sujets, phénomène qui était même observé chez des patients n'ayant pas de collapsus radiologique. Ainsi, ils suggéraient que la ventilation collatérale empêchait le collapsus local mais que, si la résistance de ces canaux de ventilation collatérale était assez élevée, il pouvait tout de même en résulter une diminution de l'hyperinflation à l'effort [35].

Devant ces premiers résultats encourageants, la valve Zéphir® a fait l'objet d'un essai randomisé multicentrique, l'étude VENT [36]. Le traitement médical standard a été comparé à l'implantation unilatérale de valves endobronchiques chez 321 patients atteints d'emphysème sévère et hétérogène, avec un rapport de randomisation de 2:1 en faveur des valves endobronchiques. On utilisait un système de ciblage basé sur les images tomodensitométriques afin de déterminer le lobe à traiter. Les critères principaux de cet essai étaient l'amélioration du VEMS et de la distance de marche à 6 minutes six mois après traitement. L'étude visait également à établir le profil de sécurité de ce traitement. Chez le groupe de patients ayant reçu des valves endobronchiques, on a observé une amélioration faible mais significative du VEMS de 6,8 % ( $p = 0,002$ ) et du TM6 de 5,8 % ( $p = 0,02$ ). Cette réponse était plus marquée chez les sujets ayant un score radiologique « d'hétérogénéité » de leur emphysème élevé avant traitement (différence de sévérité de l'atteinte emphysémateuse entre les différents lobes en TDM), 35,2 % des emphysémateux hétérogènes montrant une amélioration de leur VEMS supérieure à 15 %, en comparaison à seulement 12,5 % des contrôles. La présence d'une scissure complète du lobe traité était également prédictive d'une réponse fonctionnelle et radiologique plus prononcée, témoignant une fois de plus de l'importance de la ventilation collatérale.

Globalement, l'utilisation de valves endobronchiques semble sûre avec un taux de mortalité inférieur à 1 % et des complications comprises entre 3 et 17 %. Parmi les complications, ont été observées des pneumothorax avec ou sans fuite broncho-pleurale persistante, des exacerbations de BPCO, des insuffisances respiratoires post-procédure et des pneumonies post-obstructives [25, 28, 30, 33, 34]. Dans l'étude VENT, la complication la plus fréquemment observée était la pneumonie tardive chez 9 sujets (4,2 %) ; aucune n'a causé de décès mais trois patients ont nécessité l'ablation de leurs valves. Certains auteurs ont suggéré que l'apparition d'un pneumothorax localisé était plutôt en lien avec un collapsus local plutôt qu'avec un traumatisme iatrogène, ces derniers étant observés chez des patients ayant eu une réponse

radiologique notable et la fuite siégeant par ailleurs dans le lobe adjacent au lobe traité [28].

Les résultats de l'étude VENT montraient un bénéfice relativement modeste, même s'il était hautement significatif, si l'on prenait l'ensemble des patients étudiés. Contrairement à la LVRS, le traitement endoscopique de l'emphysème n'améliorait la survie d'aucun sous-groupe de patients traités, avec une mortalité similaire du traitement par valve par rapport au groupe contrôle. L'amélioration du VEMS et du test TM6 ne suivait malheureusement pas une courbe « normale » au sens statistique du terme. Il existe en effet clairement des patients répondeurs et des patients non répondeurs.

Devant ces résultats la *Food and Drug Administration* (FDA) a demandé au fabricant de mener une étude complémentaire pour valider les facteurs prédictifs de réponse (emphysème hétérogène, différence de score de destruction interlobe > 15 %, scissures complètes). Malheureusement, ce dernier a décidé de renoncer à ces études et de ce fait la FDA a décidé de ne pas donner son approbation à la commercialisation de la valve Zéphir®. La firme Emphasys a par la suite été rachetée par la firme Pulmonx et il est prévu que la réponse potentielle au traitement soit évaluée au préalable par mesure de la ventilation collatérale *in situ* (per endoscopique) à l'aide d'un cathéter spécial. Ces travaux ont été validés sur 11 patients atteints d'emphysème lors d'une étude récente [37]. Enfin, à la suite à l'étude de faisabilité de Gompelmann [38], une étude multicentrique évaluant le système Chartis® vient de se terminer. Son but est d'évaluer et déterminer de façon quantitative la ventilation collatérale pour permettre de prédire la réponse optimale au traitement endoscopique de l'emphysème pulmonaire (Figure 7).

Ses premiers résultats viennent d'être publiés au congrès de l'ERS sous la forme d'un poster montrant les résultats prometteurs de cette technique ([http://www.zephyrelor2012.com/media/28872/ers\\_poster\\_chartis\\_and\\_ct\\_final\\_14\\_sept\\_2011.pdf](http://www.zephyrelor2012.com/media/28872/ers_poster_chartis_and_ct_final_14_sept_2011.pdf)) [39].

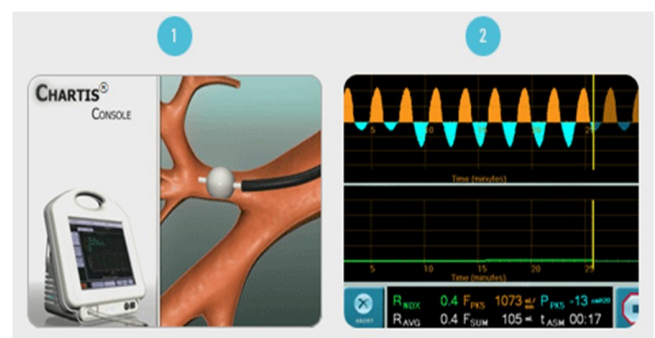


FIGURE 7. Système CHARTIS®.



Fenestration bronchique: création de conduits aériens extra-anatomiques. En créant des conduits aériens extra-anatomiques dans un lobe atteint d'emphysème, il serait possible de court-circuiter les voies aériennes limitant l'expiration dans ce lobe et diminuer les résistances à l'expiration. Ce concept initialement dénommé ventilation collatérale par Macklem en 1978 suggérait que la création de voies extra-anatomiques entre la surface du poumon et la peau à travers la paroi thoracique pouvait diminuer l'hyperinflation pulmonaire et améliorer la mécanique ventilatoire [40]. Cette idée n'a pas connu de développements cliniques principalement en raison d'une acceptation difficile. Sur ce même principe, plusieurs auteurs dont Lausberg a développé le concept en travaillant sur 12 poumons emphysemaux explantés reliés à un pneumotachographe et placés dans des chambres de ventilation [41, 42]. Les auteurs ont réalisé par voie endoscopique des bypass aériens à partir des bronches sous segmentaires vers les zones d'emphysème. Les résultats de cette étude étaient très encourageants avec une nette amélioration du VEMS qui passait de 245+/-107 ml à 666+/-284 ml après réalisation de 3 fenestrations. Aucune amélioration n'était notée dans le groupe contrôle formé de poumons sains.

La procédure se fait en trois étapes. Après réalisation d'une échographie endobronchique par doppler dans le but d'identifier les structures vasculaires péribronchiques, un cathéter de dilatation similaire aux cathéters utilisé pour la dilatation des sténoses coronariennes est mis en place pour réaliser une fenestration (en clair une perforation bronchique) entre la bronche visée et le parenchyme pulmonaire adjacent. Enfin, un stent métallique similaire aux stents artériels est mis en place dans l'orifice pour maintenir ouverte cette fenestration. Après différents essais de divers matériels, les derniers travaux utilisent une aiguille à ponction transbronchique 22G suivie d'une sonde de dilatation à ballonnet et implantent d'un stent actif recouvert de paclitaxel [43].

Le premier essai multicentrique portant sur 35 patients porteurs d'un emphysème homogène a montré une amélioration de la CVF, de la CPT, du VR et de la qualité de vie (évaluée par un Questionnaire de Saint Georges) chez les patients présentant un rapport VR/CPT supérieur à 0,67. Aucune amélioration n'était notée sur le test de marche de 6 minutes, ni sur le VEMS. Six mois plus tard, 69% des stents restaient perméables [43].

Un système dédié de fenestration bronchique dénommé Exhale Airway Stents développé par *Broncus Incorporated* (Mountain View, CA, USA) a été approuvé par la FDA malgré les résultats décevants

d'un vaste essai pivot (EASE trial) portant sur 315 patients montrant une amélioration significative transitoire du score clinique mais sans augmentation significative du VEMS [44].

Enfin, une technique récente utilisant de la vapeur d'eau a été proposée par Snell sous la terminologie: Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA) [45]. L'étude qui porte sur 44 patients porteurs d'un emphysème prédominant aux sommets a montré à 6 mois une amélioration du VEMS de 141 ± 26 ml ( $p < 0,001$ ) et une réduction du VR de 406 ± 113 ml ( $p < 0,0001$ ), une amélioration du SGRQ de 14,0 ± 2,4 points ( $p < 0,001$ ), du TM6 de 46,5 ± 10,6 m et du score de dyspnée mMRC de 0,9 ± 0,2 ( $p < 0,001$  pour les deux items).

### SECURITE DE L'ACTE ENDOSCOPIQUE CHEZ LE PATIENT BPCO

La bronchoscopie est donc de plus en plus souvent réalisée chez des patients atteints de BPCO, cependant la plupart des données disponibles sur la réalisation de cet acte porte sur des patients asthmatiques. Il est suggéré que la bronchoscopie est plus sûre chez des patients BPCO que chez des patients asthmatiques en raison d'une hyper réactivité bronchique moindre [46].

Toutefois, il n'existe pas de consensus sur la valeur minimale du VEMS nécessaire, ni d'étude spécifique portant sur les aspects relatifs à la sécurité de la bronchoscopie et des biopsies bronchiques chez les patients atteints de BPCO à l'exception d'une seule étude.

Sur un effectif de 57 patients BPCO sans autre comorbidité significative et en phase stable de leur maladie, Hattutowa rapporte 98 bronchoscopies [47]. L'anesthésie locale était complétée par l'injection de 2,5 à 10 mg de midazolam. Pour des raisons de sécurité, lorsqu'une biopsie était indiquée, elle ne concernait que le lobe moyen et les lobes inférieurs et 6 échantillons étaient prélevés. Le VEMS moyen était de 1,39 L (0,64 - 2,7 L) soit 46% de la valeur prédite. Les auteurs rapportent 5 effets secondaires majeurs dont un bronchospasme sévère, un pneumothorax nécessitant un drainage pleural. Ces 2 patients avaient bénéficié de biopsies bronchiques et d'un LBA. Aucun décès n'était constaté et tous les patients avaient récupéré sans séquelle à long terme.

Pendant l'acte la saturation en oxygène était monitorée et une désaturation était notée en cas de LBA et de toux prolongée, l'apport d'oxygène a alors permis de normaliser la saturation. Trois patients ont présenté une hémoptysie de faible abondance



rapidement résolutive. Aucune décompensation respiratoire n'était observée,

Au total, les auteurs trouvent une incidence de 2% pour les événements nécessitant un traitement hospitalier et une incidence de 3.1% pour les hémoptysies ne nécessitant pas d'intervention. Concernant la réalisation d'un LBA, un volume de 180 ml de sérum salé isotonique était proposé comme sûr. Seule restriction, les auteurs recommandent la plus grande prudence en cas de pathologies multiples associées, en particulier cardiaques. Ils insistent sur la surveillance de 2 heures qui doit suivre le geste et la fourniture au patient d'un numéro de téléphone d'urgence à contacter en cas d'effet secondaire différé.

## CONCLUSION

La bronchoscopie fournit donc de nombreuses informations au clinicien prenant en charge des patients atteints de BPCO. Outre les prélèvements à visée bactériologiques et carcinologiques qu'elle apporte, elle ouvre de nouvelles portes à la thérapeutique dans l'emphysème.

## CONFLIT D'INTERETS

Aucun.

## REFERENCES

1. POHL R. Generalized malacia of the tracheobronchial tree (malacic tracheobronchopathy), *Fortschr Geb Rontgenstr.* 1951 Jan;74(1):40-3.
2. HERZOG H. Expiratory stenosis of the trachea & great bronchi by loosening of the membranous portion; plastic chip repair. *Thoraxchirurgie.* 1958 Jan;5(4):281-319.
3. Kandaswamy C, Balasubramanian V. Review of adult tracheomalacia and its relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2009 Mar;15(2):113-9].
4. Nuutinen J. Acquired tracheobronchomalacia. A clinical study with bronchological correlations. *Ann Clin Res.* 1977 Dec;9(6):350-5].
5. Murgu SD, Colt HG. Treatment of adult tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse : an update. *Treat Respir Med.* 2006;5(2):103-15].
6. Murgu SD, Colt HG. Description of a multidimensional classification system for patients with expiratory central airway collapse. *Respirology.* 2007 Jul;12(4):543-50.]
7. Loring SH, O'donnell CR, Feller-Kopman DJ, Ernst A. Central airway mechanics and flow limitation in acquired tracheobronchomalacia. *Chest.* 2007 Apr;131(4):1118-24.
8. Zhang J, Hasegawa I, Hatabu H, Feller-Kopman D, Boiselle PM. Frequency and severity of air trapping at dynamic expiratory CT in patients with tracheobronchomalacia. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Jan;182(1):81-5.
9. The definition of emphysema : Report of a National Heart Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985 ; 132 : 182-5.
10. Suki B, Lutchen KR, Ingenito EP : On the progressive nature of emphysema : roles of proteases, inflammation, and mechanical forces. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 516-21.
11. Celli BR : Update on the Management of COPD. *Chest* 2008 ; 133-1451-62.
12. 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.
13. Berger RL, Decamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung volume reduction therapies for advanced emphysema: an update. *Chest.* 2010 Aug;138(2):407-17.
14. Brantigan OC, Mueller E : Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg* 1957 ; 23 : 789-804.
15. Fessler HE, Permutt S : Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Resp Crit Care Med* 1998 ; 157 : 715-22.

16. Fessler HE, Scharf SM, Permutt S : Improvement in spirometry following lung volume reduction surgery: Application of a physiologic model. *Am J Resp Crit Care Med* 2002 ; 165 : 34-40.
17. Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davies S. Bronchoscopic lung volume reduction. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2003 Feb;44(1):101-8.
18. Sasada S, Tamura K, Chang YS, Okamoto N, Matsuura Y, Tamiya M, Suzuki H, Uehara N, Kobayashi M, Hirashima T, Kawase I. Clinical evaluation of endoscopic bronchial occlusion with silicone spigots for the management of persistent pulmonary air leaks. *Intern Med*. 2011;50(11):1169-73. Epub 2011 Jun 1.
19. Ingenito EP, Reilly JJ, 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 Jul 15;164(2):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. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R, Celli B : Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest* 2007 ; 131 : 1108-13.
22. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, Dransfield M, Gotfried M, Leeds W, McLennan G, Refaely Y, Tewari S, Krasna M, Celli B : Biologic lung volume reduction (BioLVR) in advanced upper lobe emphysema: Phase 2 results. *Am J Resp Crit Care Med* 2009 ; 179 : 791-8.
23. Brenner M, Hanna NM, Mina-Araghi R, Gelb AF, McKenna RJ, Colt H : Innovative approaches to lung volume reduction for emphysema. *Chest* 2004 ; 126 : 238-48.
24. Toma TP, Hopkinson NS, Polkey MI, Geddes DM : Endobronchial volume reduction: A myth or a marvel? *Sem Respir Crit Care Med* 2004 ; 25 : 399-404.
25. Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, Ciccone AM, Diso D, Perrone A, Parola D, Anile M, Coloni GF : Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 79 : 411-7.
26. Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL ; Thomson KR, Kalff V, Smith JA, Williams TJ : The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses. A pilot study. *Chest* 2003 ; 124 : 1073-80.
27. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema *Lancet* 2002 ; 361 : 931-933
28. Wan I.Y., Toma T.P., Geddes D.M., et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema. Report on the first 98 patients *Chest* 2006 ; 129 : 518-526
29. De Oliveira H.G., Macedo-Neto A.V., John A.B., et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment. 1-month to 24-month endoscopic follow-up *Chest* 2006 ; 130 : 190-199
30. Yim A.P., Hwong T.M., Lee T.W., et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ; 127 : 1564-1573
31. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J, Noppen M, Criner GJ, Scirba FC, the VENT Study Group : Design of the endobronchial valve for emphysema palliation trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulmonary Medicine* 2007 ; 7 : 10.
32. Leroy S, Marquette CH : VENT: International study of bronchoscopic lung volume reduction as a palliative treatment for emphysema. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1144-52
33. Coxson HO, Fauerbach PV, Storness-Bliss C, Muller NL, Cogswell S, Dillard DH, Finger CL, Springmeyer SC : Computed tomography assessment of lung volume changes after bronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2008 ; 32 : 1443-50.
34. Wood DE, McKenna RJ, Yusen RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, Gonzales X, Mulligan MS, Gildea T, Houck WV, Machuzak M, Mehta AC : A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 ; 133 : 65-73.
35. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, Goldstraw P, Moxham J, Geddes DM : Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise during emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 453-60.
36. Scirba FC, Ernst A, Herth F, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz K, Chiacchierini RP, Goldin J, McLennan G ; for the VENT Study Research Group : Effect of bronchoscopically implanted endobronchial valves on lobar volumes, lung function and exercise tolerance in patients with severe emphysema
37. Aljuri N, Freitag L : Validation and pilot clinical study of a new bronchoscopic method to measure collateral ventilation before endobronchial lung volume reduction. *J Appl Physiol* 2009 ; 106 : 755-6.
38. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJ. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration*. 2010;80(5):419-25. Epub 2010 Jul 21.
39. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Ficker J , Reichenberger F, Ek L, Schmidt B, Herth FJ. Comparison between Chartis® pulmonary assessment system detection of collateral ventilation vs corelab CT fissure analysis in predicting atelectasis in emphysema patients treated with endobronchial valves *Eur Respir J* 2011; 38: Suppl. 55, 631s. P3536. Disponible à : [http://www.zephyrelvr2012.com/media/28872/ers\\_poster\\_chartis\\_and\\_ct\\_final\\_14\\_sept\\_2011.pdf](http://www.zephyrelvr2012.com/media/28872/ers_poster_chartis_and_ct_final_14_sept_2011.pdf).
40. Macklem P.T. Collateral ventilation *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 49-50
41. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, Meyers BF, Toeniskoetter PD, Cooper JD. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. *Ann Thorac Surg*. 2003 Feb;75(2):393-7; discussion 398.
42. Choong CK, Macklem PT, Pierce JA, Das N, Lutey BA, Martinez CO, Copper JD : Airway bypass improves the mechanical properties of explanted emphysematous lungs. *Am J Resp Crit Care Med* 2008 ; 178 : 902-5.

43. Cardoso PF, Snell GI, Hopkins P, Sybrecht GW, Stamatias G, Ng AW, Eng P. Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents: early results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Oct;134(4):974-81. Epub 2007 Aug 20.
44. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti E, Voelker K, Levine B, Russell ME, Goldin J, Brown M, Cooper JD, Sybrecht GW; EASE trial study group. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicenter trial. *Lancet.* 2011 Sep 10;378(9795):997-1005.
45. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg.* 2009 Dec;88(6):1993-8.
46. Workshop summary and guidelines: investigative use of bronchoscopy, lavage, and bronchial biopsies in asthma and other airway diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 1991 Nov;88(5):808-14.
47. Hattotuwa K, Gamble EA, O'Shaughnessy T, Jeffery PK, Barnes NC. Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest.* 2002 Dec;122(6):1909-12.