





Importance des phénotypes de la BPCO dans le pronostic et la prise en charge

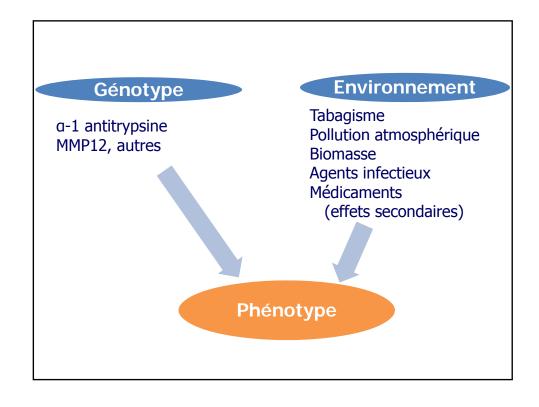
Nicolas Roche Hôtel-Dieu, Paris

Au programme...

- Peu de vérités, beaucoup de questions :
- Quelle est la bonne définition de ce qu'est un bon phénotype ?
- Faut-il plusieurs critères ?
 - VEMS, clinique, imagerie, biologie...
- Les index pronostiques phénotypent-ils?
- Que disent les recommandations ?
- Faut-il recourir aux mathématiques ?
- Quid pour l'avenir ?

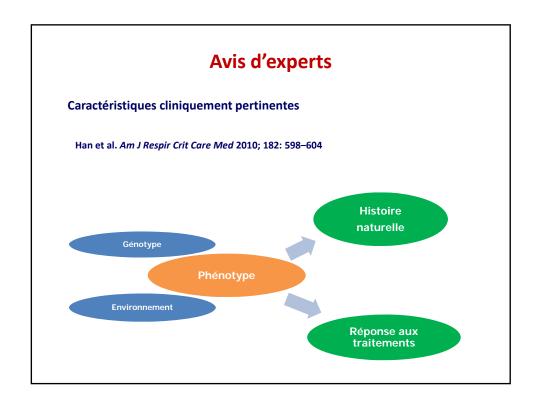
Définition

- Phénotype : caractéristiques apparentes d'un individu, résultat de l'interaction entre le génotype et l'environnement
- Groupe de sujets ayant en commun une caractéristique donnée ou un ensemble de caractéristiques
 - Observation transversale
 - Grand blond
 - VEMS
 - Grand blond aux yeux verts et cheveux noirs
 - o Fonction respiratoire, symptômes, comorbidités, exacerbations
 - Observation longitudinale
 - Évolution / pronostic / réponse thérapeutique
- Buts :
 - Mieux connaitre / comprendre
 - Mieux traiter : personnaliser

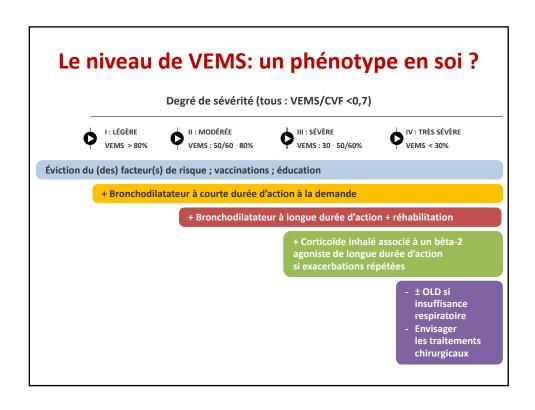


Intérêt d'un phénotypage

- Compréhension (physiopathologie)
- Description (épidémiologie)
- Prédiction (pronostic)
- Décision
 - Explorations
 - Handicap
 - Comorbidités
 - Réponse aux traitements, donc choix thérapeutiques



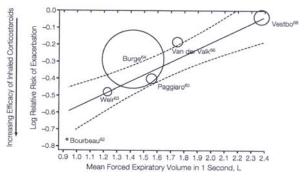
Au-delà du VEMS



Le niveau de VEMS: un phénotype en soi? Degré de sévérité (tous : VEMS/CVF <0,7) I : LÉGÈRE VEMS > 809 II : MODÉRÉE | III : SÉVÈRE | VEMS : 30 - 50/6 VEMS < 30% Éviction du (des) facteur(s) de risque ; vaccinations ; éducation + Bronchodilatateur à courte durée d'action à la demande Initialement : monothérapie LABA ou LAMA Efficacité insuffisante, VEMS > 60% - Remplacer ou associer (selon que efficacité nulle ou partielle)? Efficacité insuffisante, VEMS < 60% LABA + LAMA AF (si exacerbations répétées) +/- LAMA ou BD (LABA et/ou LAMA) + Roflumilast (si BC et exacerbations répétées) ?

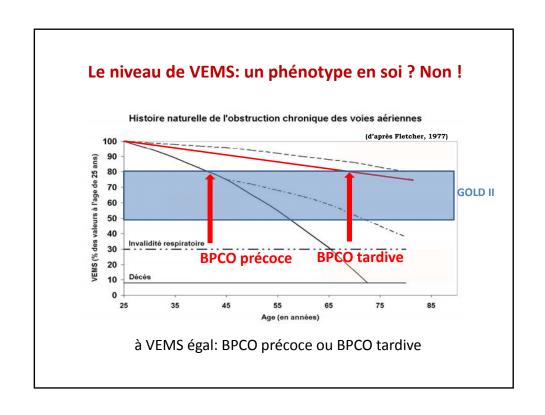
Le niveau de VEMS: un phénotype en soi ?

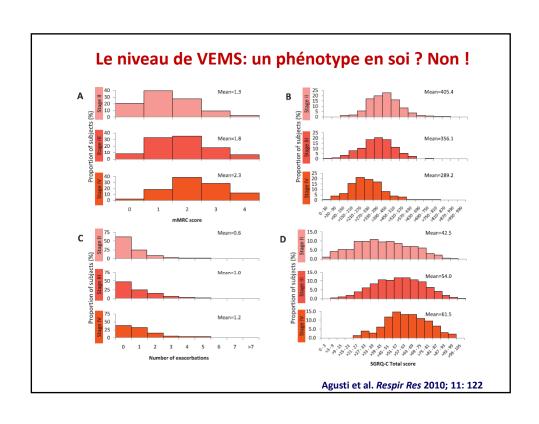
• Effet plus marqué des corticoïdes en cas d'atteinte sévère

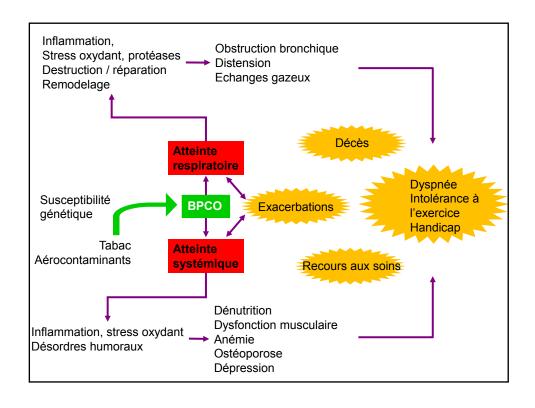


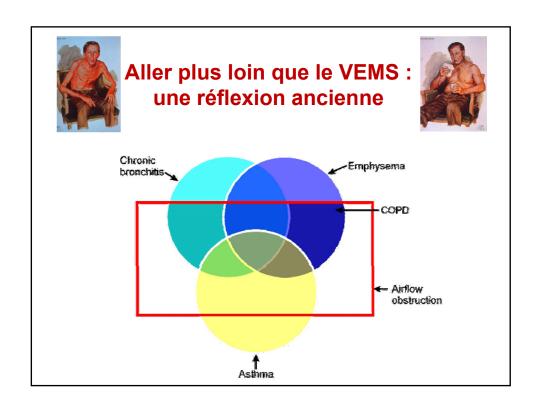
 Résultat observé dans d'autres études : effet plus marqué des associations fixes chez les sujets au VEMS inférieur à 50 %

iin DD, McAlister FA, Man SFP, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 1003 nov 5;290(17):2301-2312.



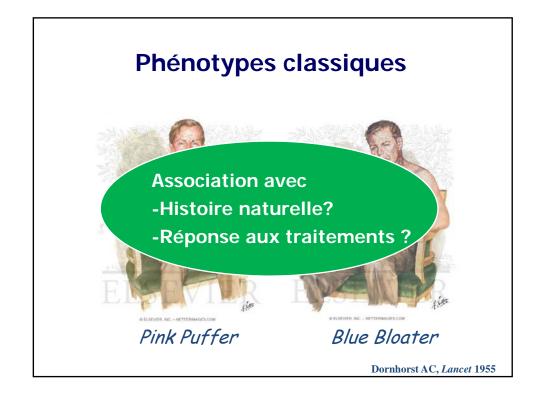






Comment identifier des phénotypes chez les patients BPCO ?

- Approche observationnelle classique
- Approche mathématique





Les premiers phénotypes cliniques de BPCO : pré-modernes !



- Pink puffer : emphysème prédominant
 - Dyspnée, tirage,
 - Peu « bronchitique »
 - Asthénique, maigre
 - Hypoxie moindre, peu d'hypercapnie
 - Distendu
 - Peu d'exacerbations

- Blue bloater : bronchitique
 - Dyspnée progressive
 - Surpoids, cyanose
 - Pas de tirage
 - Hypoxie, hypercapnie ++
 - HTAP
 - Exacerbations fréquentes

Critères possibles pour le phénotypage

- Fonction respiratoire
 - Obstruction
 - Réversibilité
 - Distension
 - Diffusion
 - Exercice
- Symptômes
 - Bronchite chronique
 - Dyspnée, activité
 - Exacerbations
 - Qualité de vie
- Manifestations associées
 - HTAP
 - Retentissement psychologique
 - Etat nutritionnel
 - Fonction musculaire
 - Comorbidités cardiovasculaires
 - Ostéoporose
 - Anémie

- Démographie
 - Age, sexe
- Atopie
- Biologie : biomarqueurs
 - Systémiques (CRP/TNF-alpha, Protéine D du surfactant, CC16, desmosine...)
 - Respiratoires (IL-8, PNN/E, NO...)
- Imagerie
 - Parenchyme (emphysème)
 - Bronches
 - Morphologie
 - Volume
 - Piégeage
- Réponse au traitement

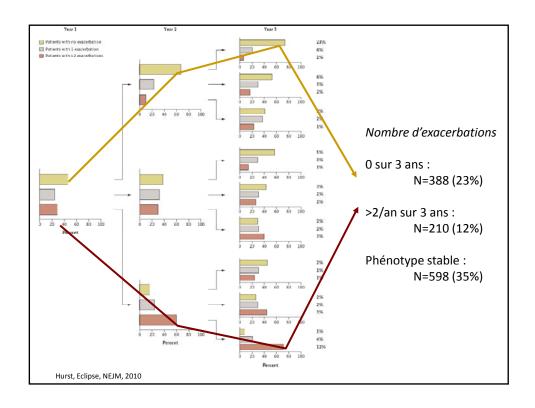
Exacerbations et exacerbateurs

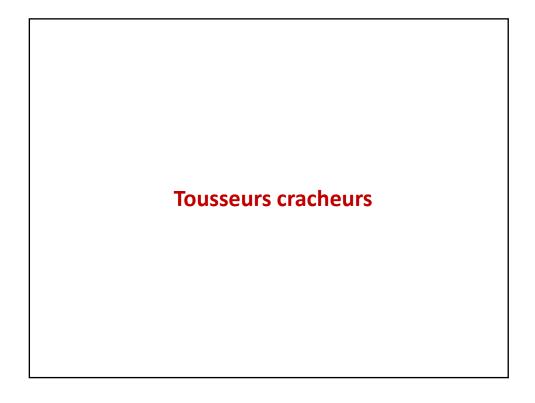
Phénotype exacerbateur fréquent

Facteurs	Nombre d'exacerbations					p pour modèle complet	
	≥2 vs. 0		1 vs. 0		≥2 vs. 1		
	odds ratio (95% CI)	р	odds ratio (95% CI)	р	odds ratio (95% CI)	р	
Exacerbation durant l'année précédente (≥1 vs 0)	5,72 (4,47-7,31)	<0,001	2,24 (1,77-2,84)	<0,001	2,55 (1,96-3,31)	<0,001	<0,001
VEMS (pour 100 ml de perte)	1,11 (1,08-1,14)	<0,001	1,06 (1,03-1,08)	<0,001	1,05 (1,02-1,09)	<0,001	<0,001
Score St George (variation 4 points)	1,07 (1,04-1,10)	<0,001	1,01 (0,99-1,04)	0,38	1,06 (1,03-1,09)	<0,001	<0,001
Antécédent de reflux ou brulure oeso (Oui vs Non)	2,07 (1,58-2,72)	<0,001	1,61 (1,23-2,10)	<0,001	1,29 (0,97-1,70)	<0,005	<0,001
Taux leucocytes (Augmentation de 1x10³/mm³)	1,08 (1,03-1,14)	0,002	1,02 (0,97-1,08)	0,45	1,06 (1,01-1,12)	<0,001	0,007

Facteurs associés avec une augmentation de la fréquence des exacerbations

Hurst JR New Engl J Med 2010;363:1128-38





Toux et expectoration chronique (bronchite chronique): un phénotype?

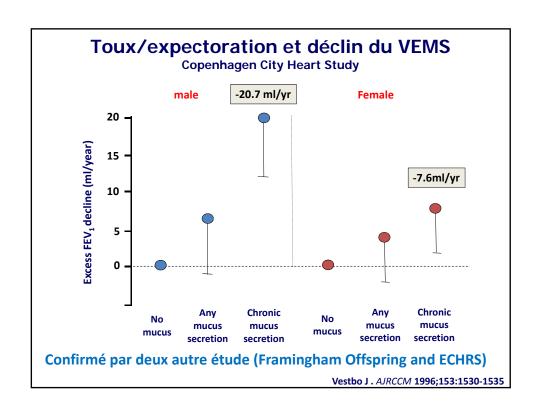
The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD : An Analysis of the COPDGene Study

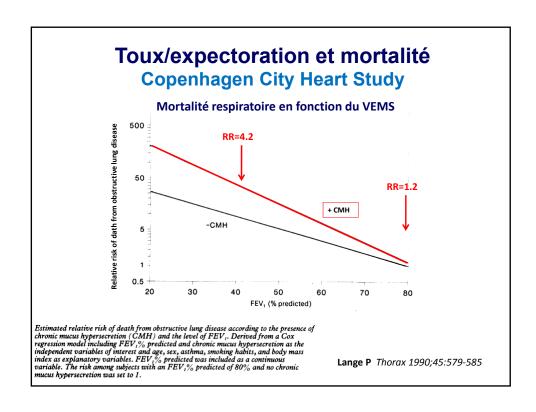
Victor Kim, MeiLan K. Han, Gwendolyn B. Vance, Barry J. Make, John D. Newell, John E. Hokanson, Craig P. Hersh, Douglas Stinson, Edwin K. Silverman, Gerard J. Criner and the COPDGene Investigators

Chest 2011;140;626-633; Prepublished online April 7, 2011; DOI 10.1378/chest.10-2948

Chronic Bronchitis Phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study

Montes de Oca et al. Eur Resp J 2012, in press





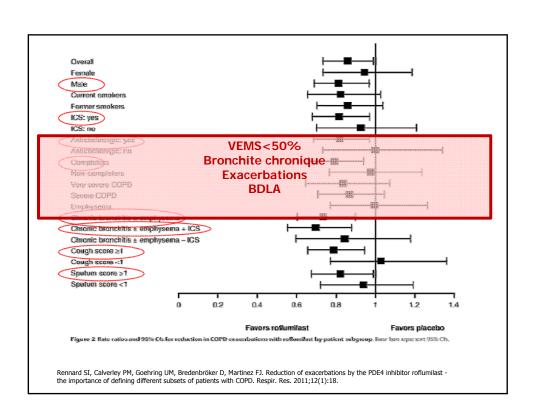
Association toux/expectoration et exacerbations: Inconstante dans les études transversales

	Population	n	Chronic cough and/or	cough (%)		Exacerbations (number/patient/year)		
			sputum (%)	Cough and sputum	No cough and sputum	Cough and sputum	No cough and Sputum	
Agusti [2] ECLIPSE	Clinic-based (Europe)	2161	34.6	G2: 52* G3: 46* G4: 37*	G2: 31 G3: 33 G4:21	G2: 0.6±1.1 G3: 1.0±1.2 G4: 1.2±1.6	G2: 0.7±1.0 G3: 1.0±1.4 G4: 1.2±1.3	
Burgel [15] Initiatives BPCO	Clinic-based (France)	433	74.1	28*	18	2.2±2.2*	1.0±1.2	
Kim [<u>16</u>] COPDGene	Clinic-based (USA)	1061	27.3	48*	27	1.2±1.6*	0.63±1.1	
Montes de Oca [<u>14</u>] PLATINO	Population- based (Latin America)	759	14.4 ⁺	47*	32	5.42	2.66	
Lu [<u>17]</u>	Population- based (China)	1668	30.0	48*	37	N/A	N/A	

Burgel Eur Resp J 2012, in press

Toux/expectoration chronique: un phénotype de BPCO?

- Associée à:
 - Déclin plus rapide du VEMS
 - Mortalité plus importante
 - exacerbations: études discordantes (raison inconnues)
- Problème pour affirmer le diagnostic:
 - Définition imprécise
 - Fait appel au ressenti du patient
 - Facteurs de variabilité: hommes vs. femmes, différences culturelles....
- · Un phénotype? Probablement pas de façon isolée
- Des symptômes sans importance? Non
- Phénotype sensible au roflumilast : VEMS<50%, exacerbations et toux/expectoration chronique. (calverley et al Lancet 2009; 374: 685–94)



Morphotype ou morpho-phénotype?

Morpho-phénotypes

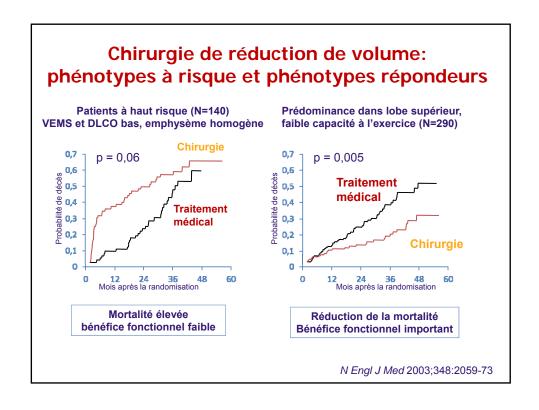
Airway Wall Thickening and Emphysema Show Independent Familial Aggregation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Bipen D. Patel^{1,2*}, Harvey O. Coxson^{3,4*}, Sreekumar G. Pillai⁵, Alvar G. N. Agusti⁶, Peter M. A. Calverley⁷, Claudio F. Donner⁸, Barry J. Make⁹, Nestor L. Müller³, Stephen I. Rennard¹⁰, Jørgen Vestbo^{11,12}, Emiel F. M. Wouters¹³, Melanie P. Hiorns³, Yasutaka Nakano⁴, Patricia G. Camp⁴, Paola V. Nasute Fauerbach³, Nicholas J. Screaton³, Edward J. Campbell¹⁴, Wayne H. Anderson⁵, Peter D. Paré⁴, Robert D. Levy⁴, Stephen L. Lake¹⁵, Edwin K. Silverman^{15†}, and David A. Lomas^{1†}, on behalf of the the International COPD Genetics Network

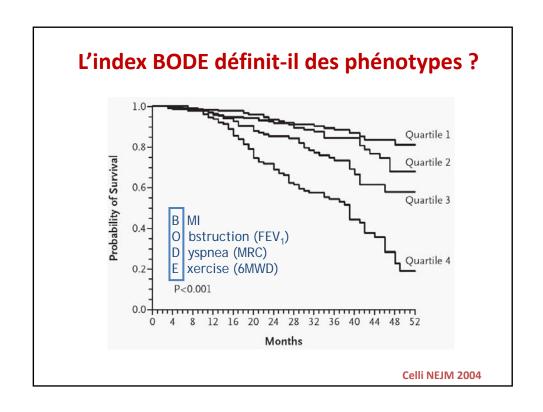
Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 500-505, 2008

TABLE 3. MULTIVARIATE ANALYSIS OF FAMILIAL AGGREGATION OF EMPHYSEMA AND AIRWAY WALL THICKNESS

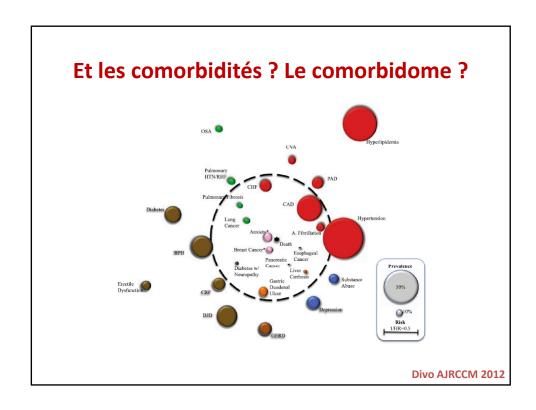
Predictor of Sibling Pi10	Regression Coefficient (95% CI)	P Value	Predictor of Sibling Emphysema at -950 HU	Regression Coefficient (95% CI)	P Value
Proband Pi10	0.41 (0.28 to 0.53)	< 0.0001	Proband emphysema	0.15 (0.07 to 0.24)	0.0005
Pack-years	0.00027 (0.000078 to 0.00045)	0.006	Pack-years	0.0002 (-0.0001 to 0.0006)	0.2
Sex	0.016 (0.0078 to 0.025)	0.0003	Sex	0.033 (0.016 to 0.051)	0.0002
Current smoking	0.01 (0.0019 to 0.020)	0.02	Current smoking	-0.028 (-0.046 to -0.0097)	0.003
Weight (kg)	0.0007 (0.0004 to 0.001)	< 0.0001	Weight (kg)	-0.0005 (-0.001 to 0.000)	0.05
Age	0.00035 (-0.0002 to 0.0009)	0.2	Age	0.0018 (0.00077 to 0.0028)	0.0007
Center	NA	0.049	Center	NA	< 0.0001



Index pronostiques



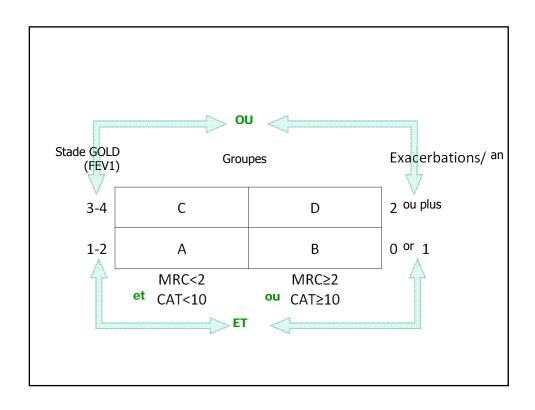
		N	ION!		
		0	1	2	3
В	IMC (kg/m²)	< 21	≥ 21		
0	VEMS (% pred)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	MMRC (0-4)	0-1	2	3	4
E	Distance parcourue TM6 (m)	≥350	250-350	150-249	≤ 149

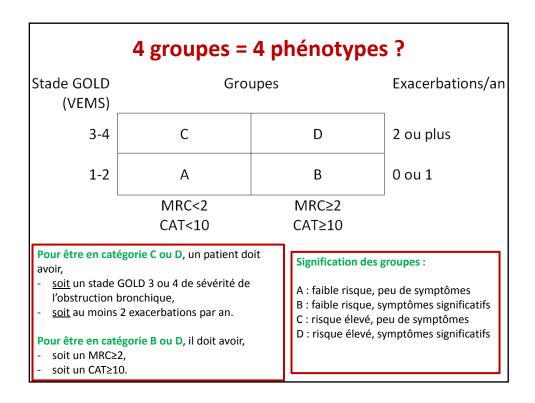


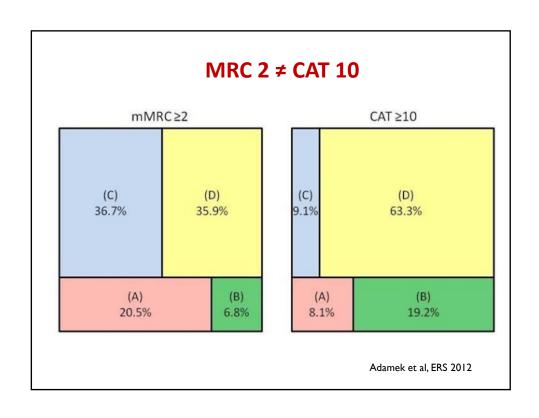
GOLD année 2011... et suivantes ??

Nouvelle classification GOLD 2011

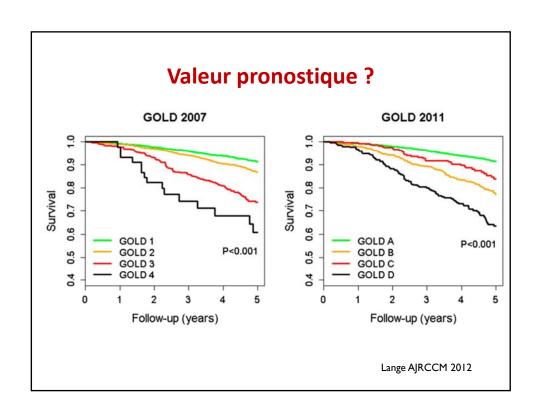
- Objectif principal:
 - Mieux prendre en compte le retentissement clinique de la maladie, par rapport à la classification antérieure basée exclusivement sur le VEMS
- · La nouvelle classification prend en compte :
 - VEMS (idem antérieurement)
 - Exacerbations (2 ou plus vs 0-1 dans l'année)
 - Traduit un risque particulier d'exacerbations ultérieures
 - Symptômes
 - MRC (2 ou plus vs 0-1)
 - CAT (10 ou plus vs 0-9)







COPDgene study					
	% of the population	Exacerbations / yr			
C1 (FEV1)	4%	0,58			
C2 (exacerbations)	1%	0,552			
C3 (both)	<1%	1,39			
D1 (FEV1)	26%	0,89			
D2 (exacerbations)	6%	1,34			
D3 (both)	9%	1,86			
N =	4484 H	an Lancet Respir Med 2012			



Mathématiser la BPCO?

Approche mathématique : la « médecine des systèmes »

- Réunir une grande quantité de données données cliniques, biologiques, imagerie...
- Etablir des modèles mathématiques prédictifs analyses en clusters, en composantes principales, en correspondances multiples
- Comparer les résultats du modèle avec la réalité histoire naturelle (mortalité, exacerbations)
- · Modifier les modèles initiaux

Auffray, Genome Medicine 2009, 1: 2

Phénotypes: approches en cluster

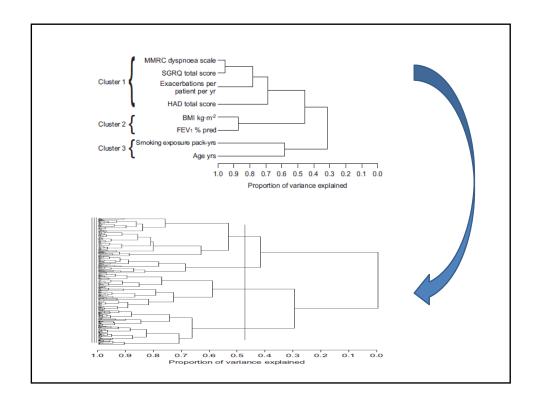
- Deux études publiées:
 - Burgel et al. Eur Respir J 2010; 36: 531-539: 4 phénotypes
 - Garcia-Aymerich et al/ Thorax 2011;66:430-437: 3 phénotypes
- Points communs: impact de la maladie respiratoire mais aussi des comorbidités (cardio-vasculaire, diabète, dépression)
- Etudes multiples en cours:
 - ECLIPSE, COPDgene study, SPIROMICS....
- Absence de conséquences cliniques consensuelles à ce jour



Cohorte Initiatives BPCO

- Cohorte prospective de patients atteints de BPCO.
- Diagnostic: VEMS/CVF<70% post bronchodilatateur.
- 17 hôpitaux français (principalement CHU).
- 584 patients recrutés (début 2008).
- Questionnaire standardisé:
 - Démographie, facteurs de risques, symptômes.
 - Epreuves fonctionnelles respiratoires.
 - Questionnaires (dyspnée, qualité de vie, anxiétédépression...).

Burgel Eur Resp J 2010, sous presse



Jeunes/sévères

- Atteinte pulmonaire très sévère:
 GOLD III et IV, dyspnée majeure,
 exacerbations+++
- Dénutrition
- Comorbidités cardiaques=0
- Dépression fréquente
- Qualité de vie très altérée

Agés/légers

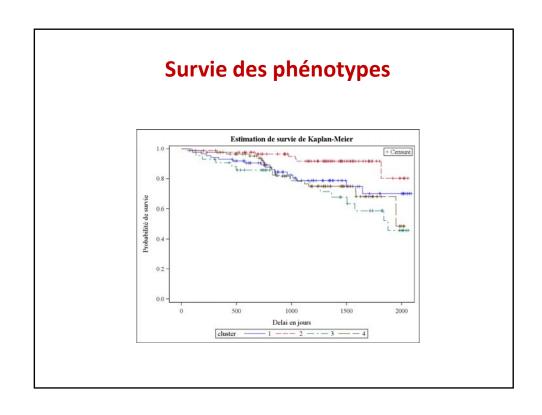
- Atteinte pulmonaire très modérée: 85% GOLD I et II, dyspnée peu importante, exacerbations=0
- Surpoids
- Comorbidités cardiaques=0
- Dépression=0
- Qualité de vie conservée

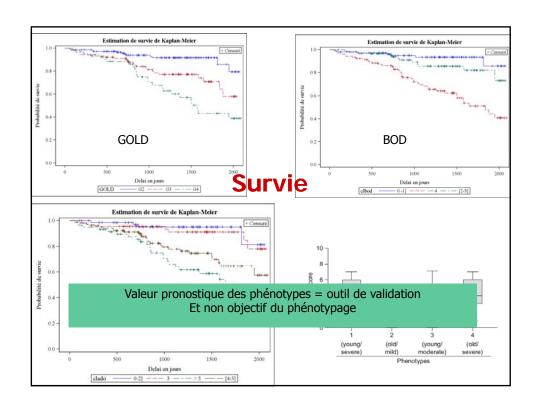
Jeunes/modérés

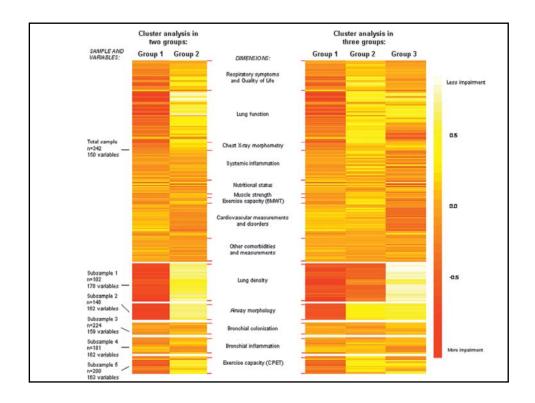
- Atteinte pulmonaire modérée/sévère GOLD II/III/IV, dyspnée modérée exacerbations+
- Etat nutritionnel normal
- Comorbidités cardiaques=0
- Dépression=0
- Qualité de vie altérée

Agés/sévères

- Atteinte pulmonaire modérée/sévère GOLD II/III/IV, Dyspnée importante
- exacerbations++
- Surpoids modéré
- Comorbidités cardiaques+++
- Dépression fréquente
- Qualité de vie très altérée





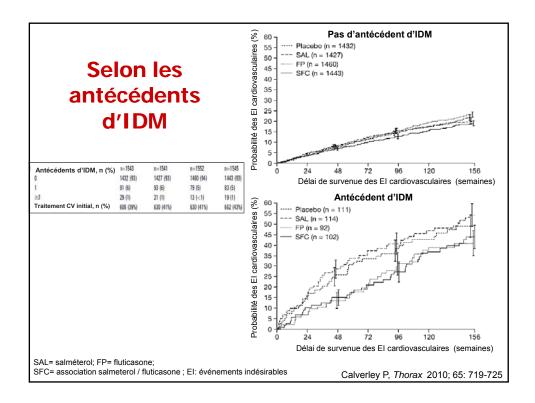


Malades inclus à la première hospitalisation pour exacerbation

- Groupe 1 (n = 126, 67 ans):
 VEMS bas (38 %) faible
 performance effort
- Groupe 2 (n = 125, 69 ans):
 VEMS 63 %
- Groupe 1 : plus d'hospitalisations (HR 3.28); mortalité de causes variées (HR 2.36)
- Groupe 3 (n = 91; 67 ans)
 VEMS 58 %, plus d'obèse, de cormorbidités cardiovasculaires, diabète.
- Groupe 3 : plus d'hospitalisations pour maladies CV (HR 2.87)



Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. Thorax [Internet]. 2010 déc 21 [cité 2011 avr 17]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177668



Conclusions

- Grande hétérogénéité de la BPCO
- Méconnaissance des facteurs impliqués (génétique / environnement ?)
- Plusieurs critères « consistants » de phénotypage, complémentaires
 - VEMS, exacerbations, toux/expectoration, morphotype
- Associations avec histoire naturelle, réponse à certains traitements
- Passage du collectif à l'individuel ??? (effet entonnoir!)

