

Phénotypage des patients BPCO

Pierre-Régis BURGEL
Hôpital Cochin, Paris



Définition de la sévérité de la BPCO

Classification GOLD

I : LÉGER

II: MODÉRÉ

III: SÉVÈRE

IV: TRÈS SÉVÈRE

VEMS \geq 80%

50% \leq VEMS < 80%

30% \leq VEMS < 50%

**VEMS < 30% ou
VEMS < 50%
+IRC**

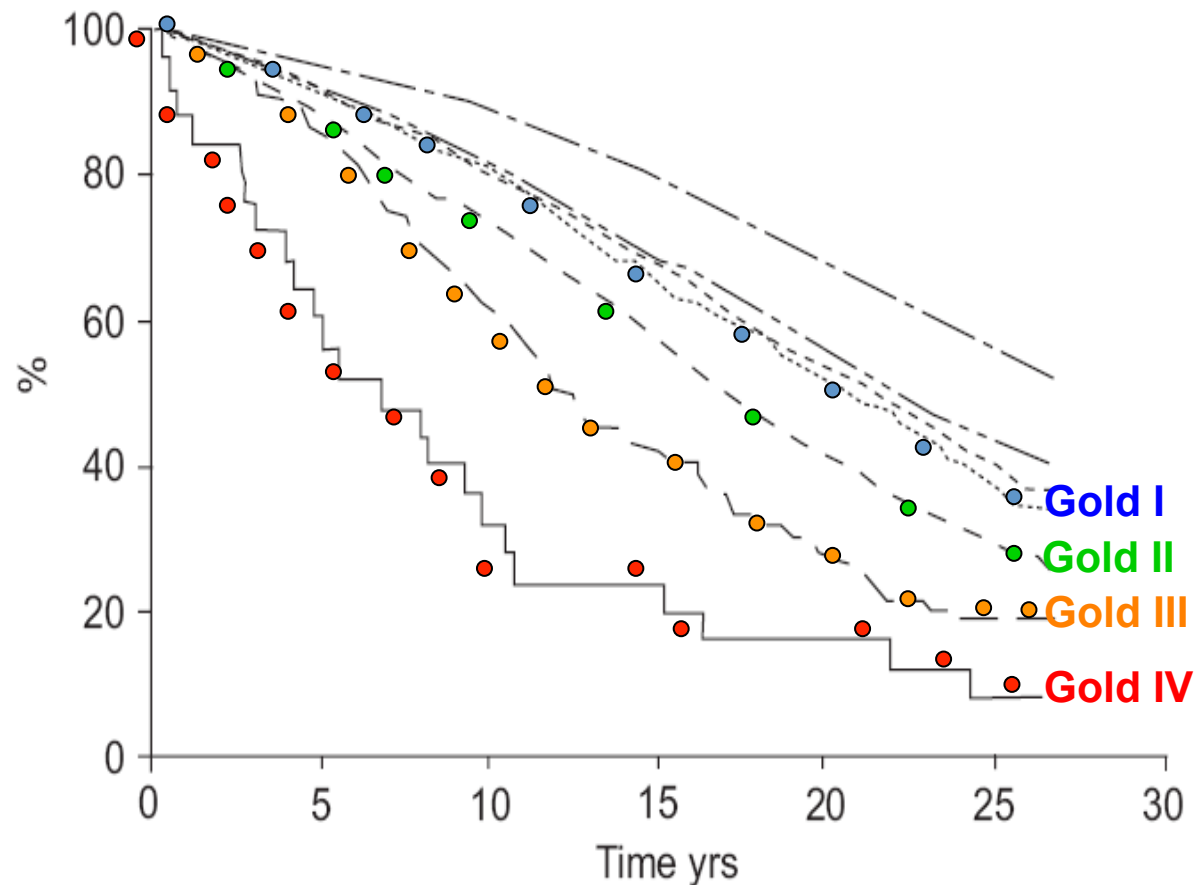


Mortalité en fonction des stades GOLD

The Copenhagen City Heart Study

Epidémiologique, prospective, Début: 1976-1978; N= 14 223

Mortalité au 31/12/2000, (certificats de décès)



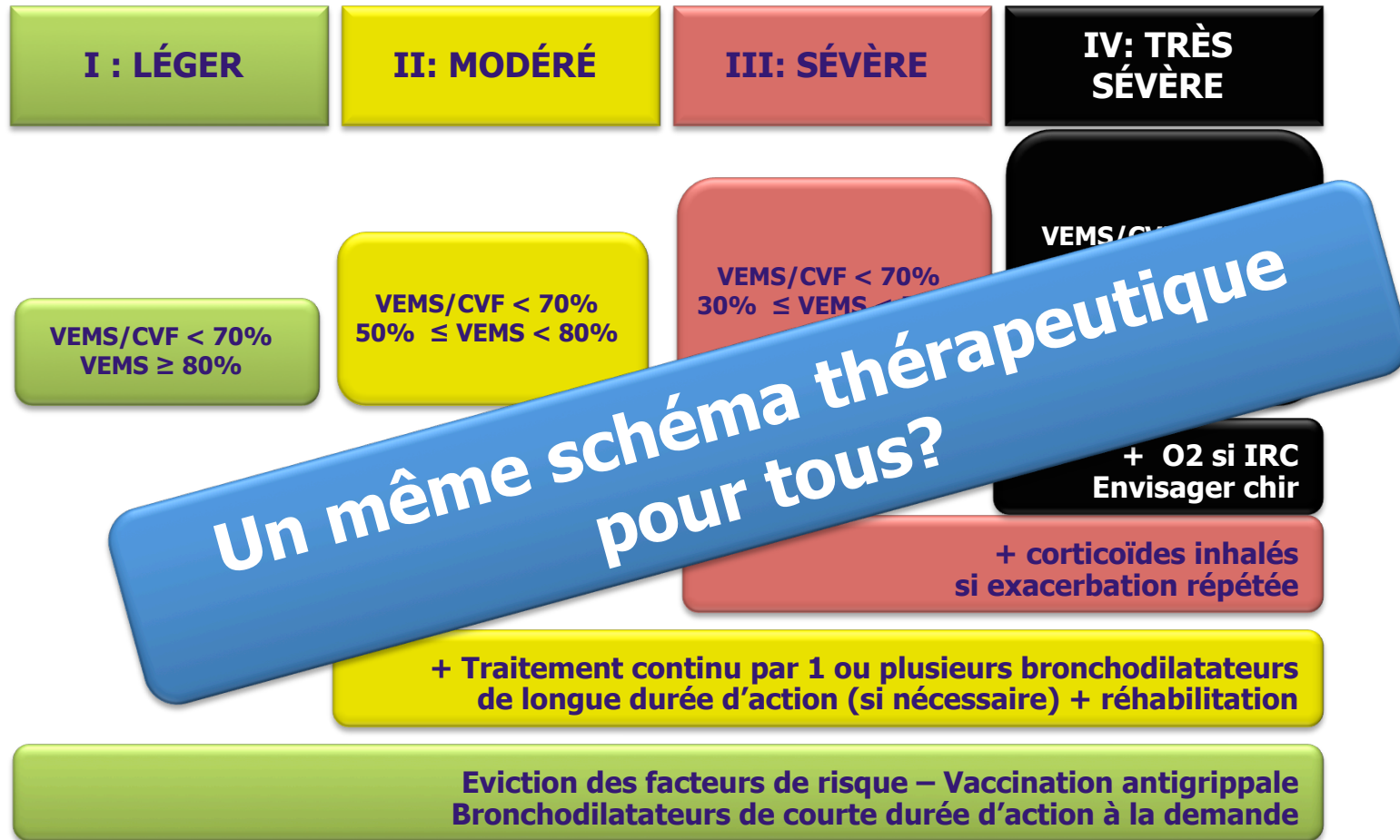
Jensen et al. ERJ 2006



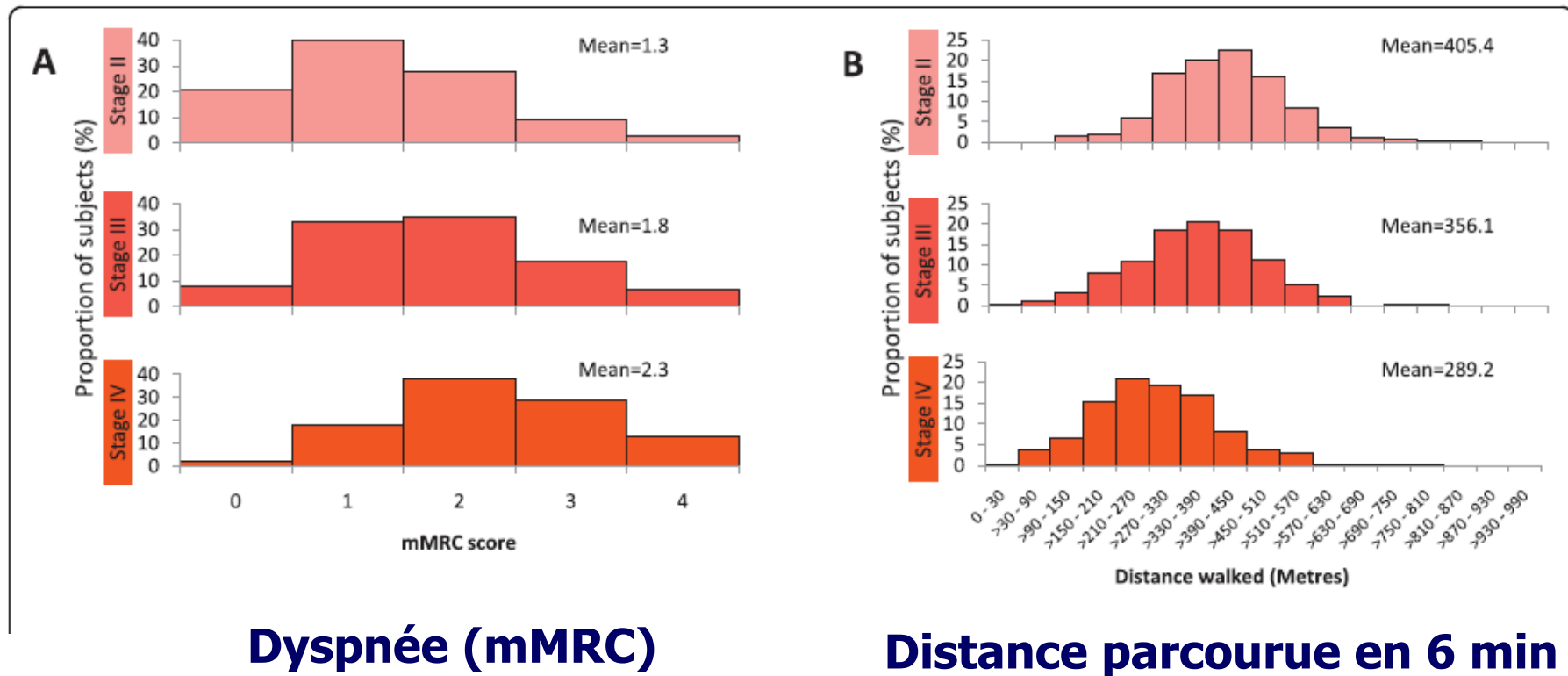
Définition de la BPCO: GOLD 2010

- La BPCO est une maladie que l'on peut prévenir et traiter. Il existe des manifestations extrapulmonaires qui **peuvent contribuer à la sévérité de la maladie chez certains patients.**
- L'atteinte pulmonaire est caractérisée par **une obstruction bronchique qui est incomplètement réversible.**
- L'obstruction bronchique est habituellement d'évolution progressive et est associée à une **réponse inflammatoire pulmonaire anormale** aux gaz et aux particules inhalées.

Pertinence d'une prise en charge de la BPCO basée sur les stade GOLD ?

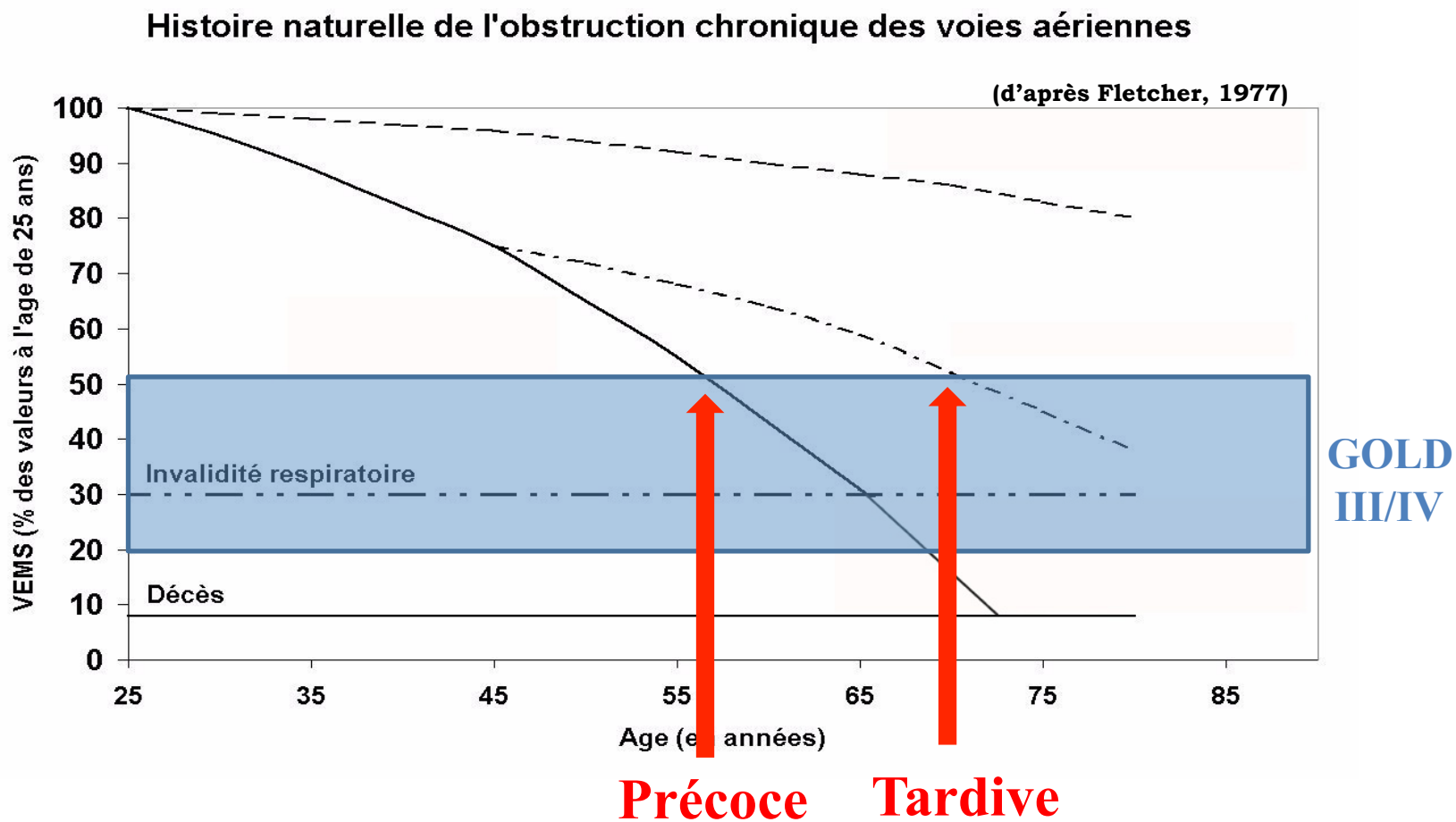


Stade GOLD et symptômes



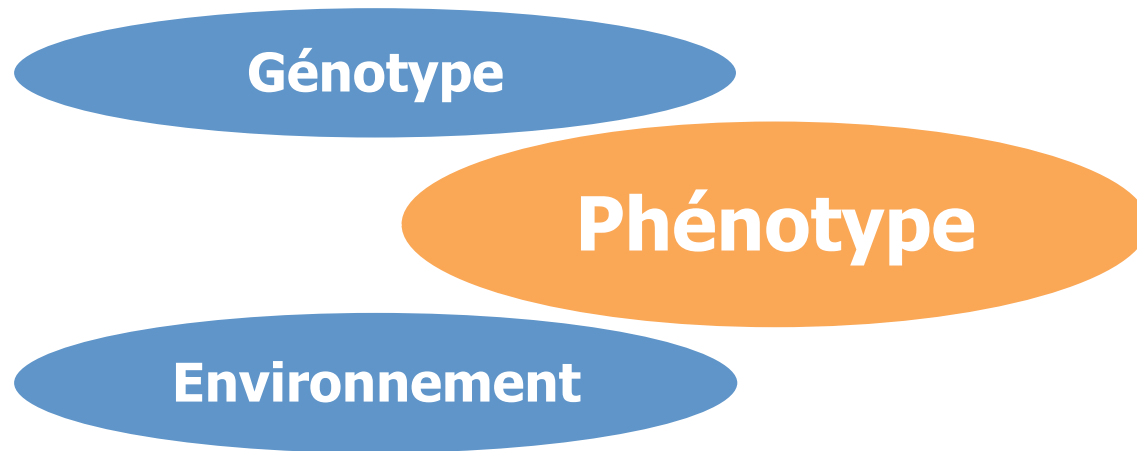
Hétérogénéité au sein d'un même stade GOLD

Déclin du VEMS en fonction de l'âge

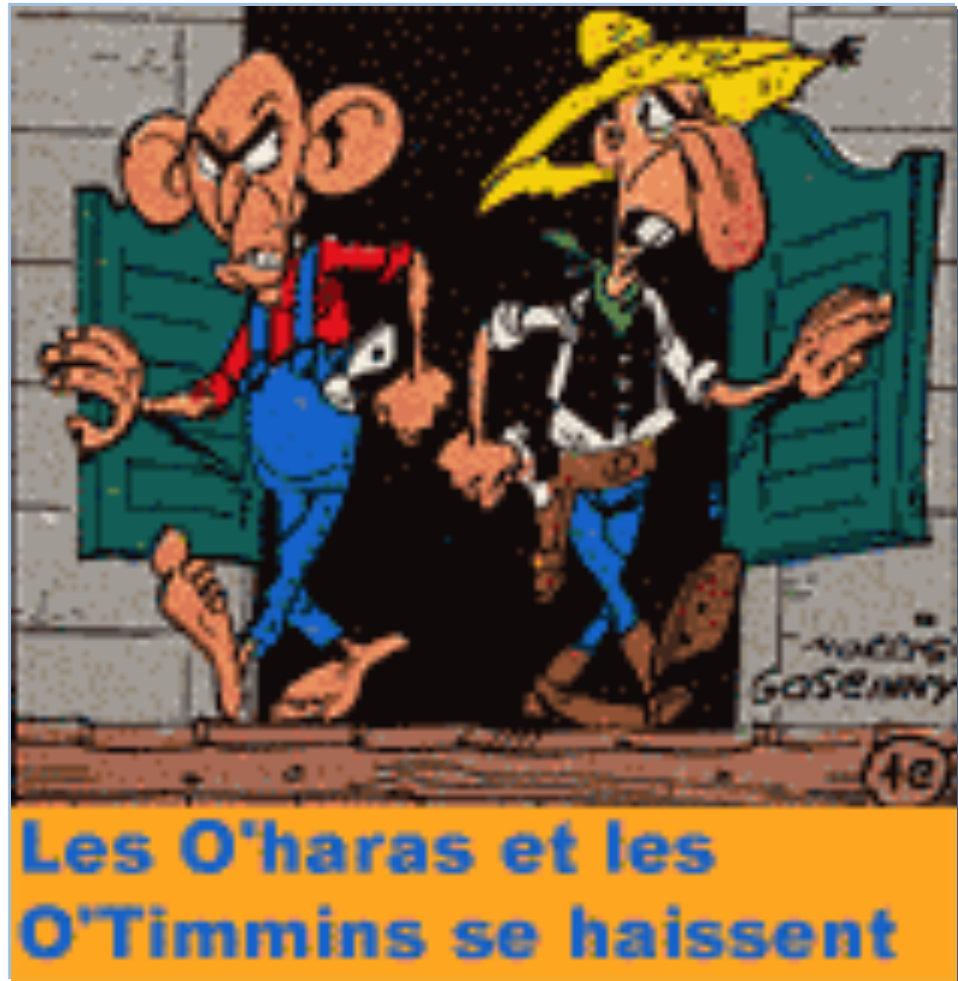


Phénotypes: définition

**caractéristiques apparentes d'un organisme,
résultat de l'interaction entre le génotype et
l'environnement**



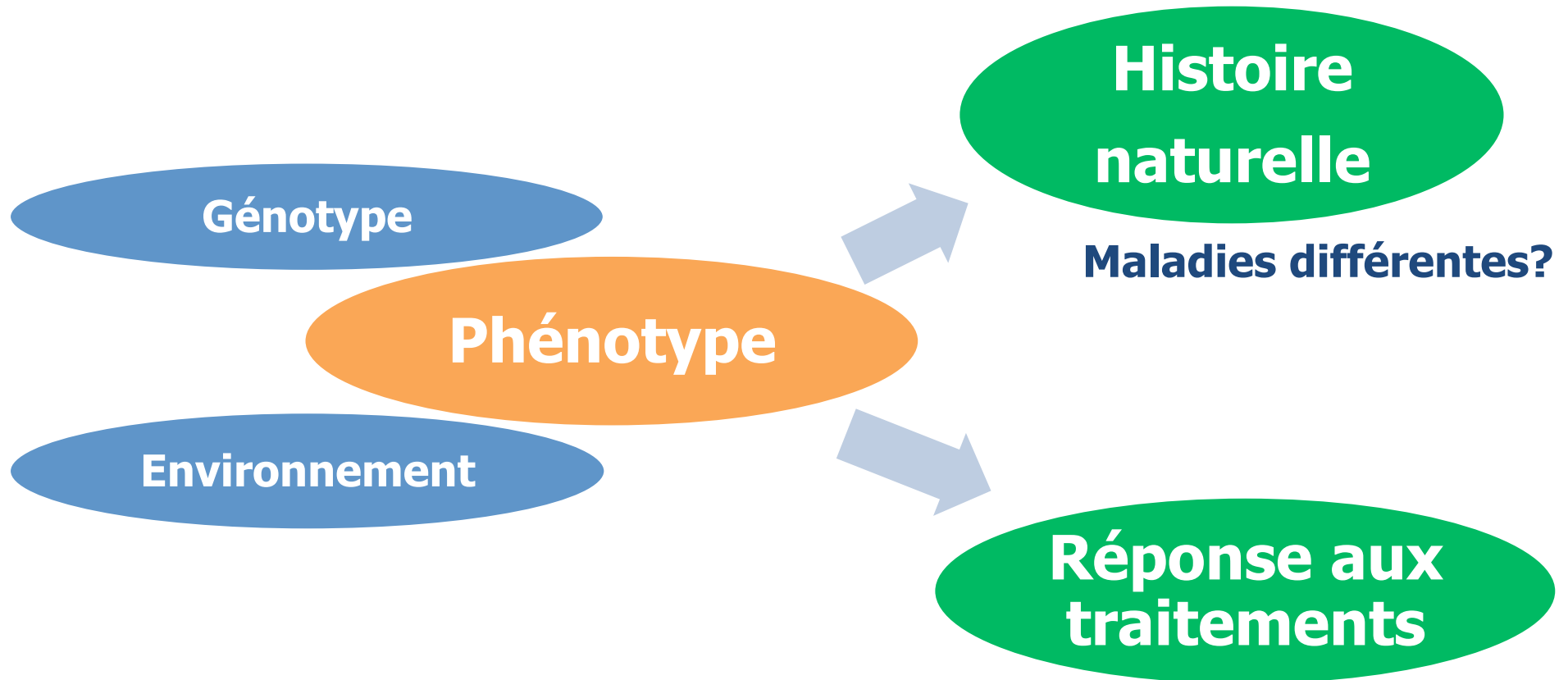
Un exemple de phénotypes différents...



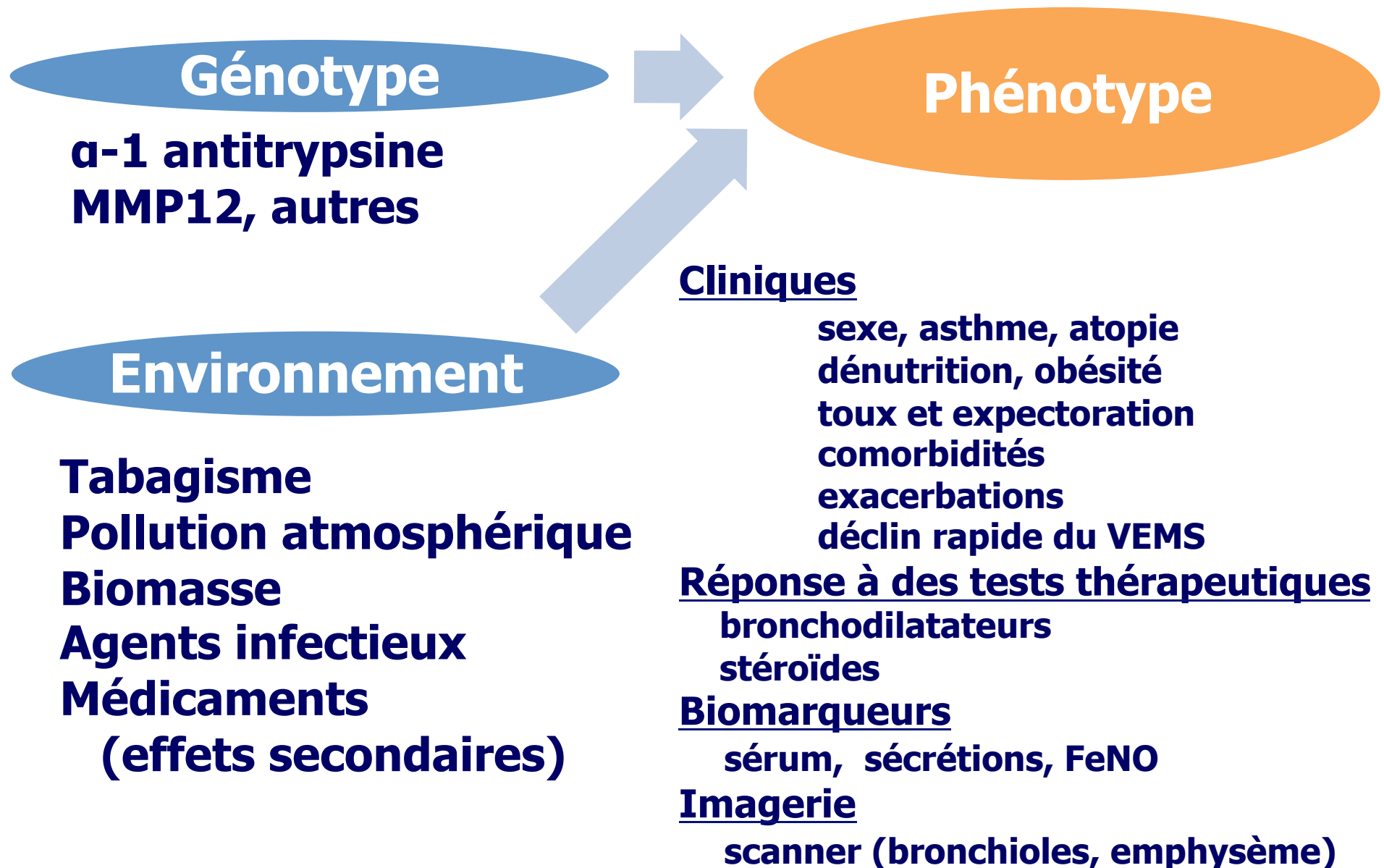
...d'intérêt limité!!

Morriss et Goscinny, *Ed. Dupuis*1962

Intérêts potentiels des phénotypes



Phénotypes dans la BPCO



Comment identifier des phénotypes chez les patients BPCO ?

- Approche observationnelle classique
- Approche mathématique

Approche observationnelle



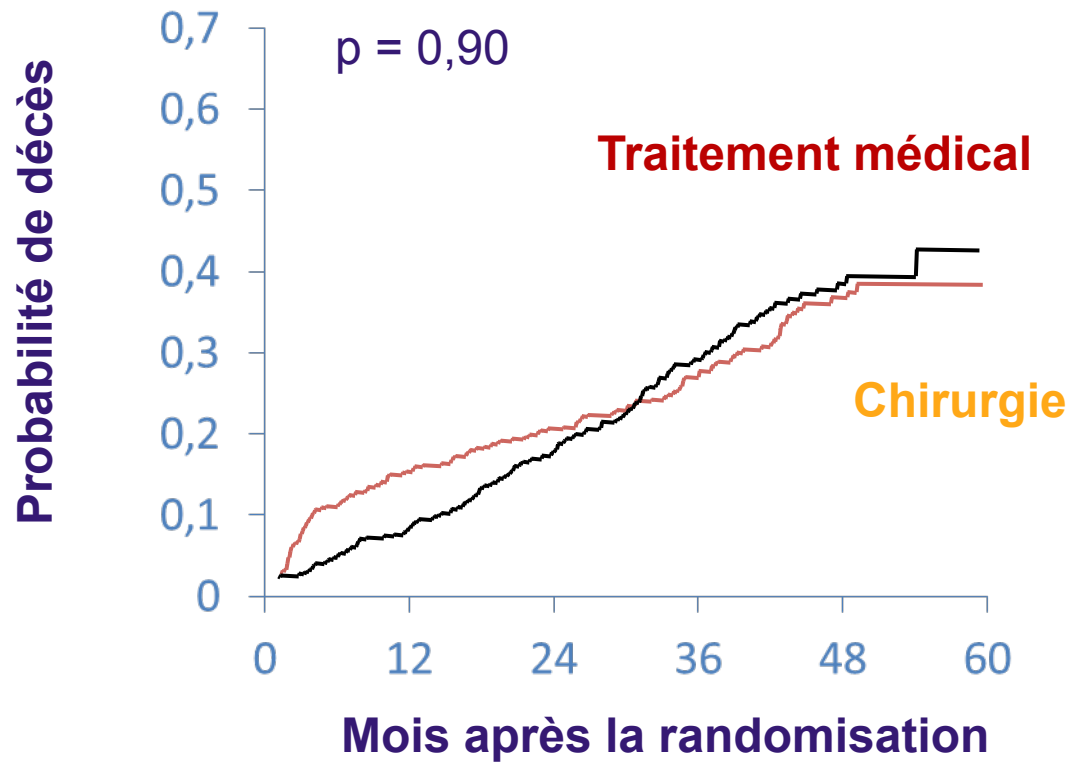
Pink Puffer

Blue Bloater

Dornhorst AC, *Lancet* 1955

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

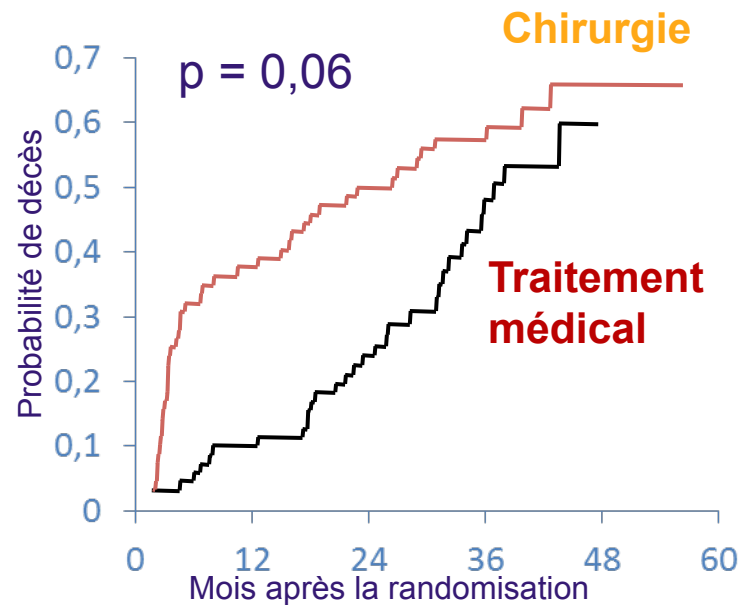
Ensemble des patients (N=1218; GOLD III et IV; VEMS moyen 27%)



Tous les 3 mois: identification des facteurs associés à une mortalité inacceptable (>8% à J30)

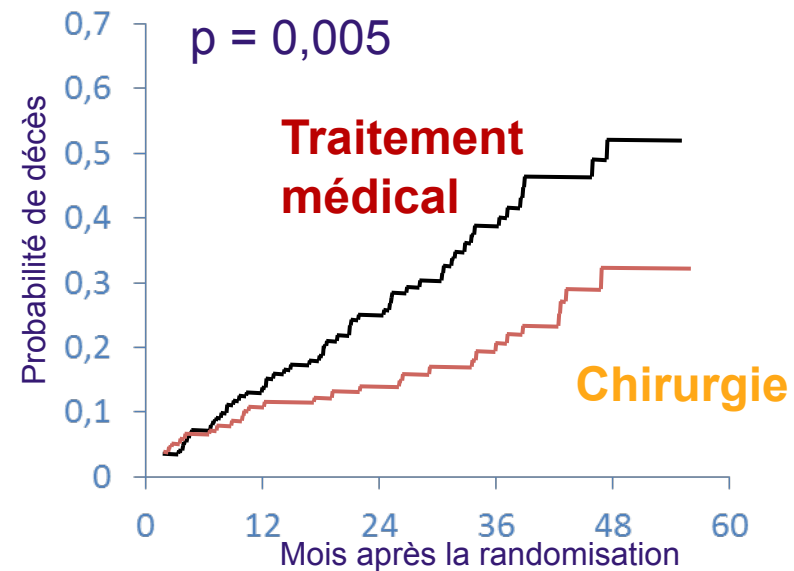
Identification de phénotypes: intérêt thérapeutique

Patients à haut risque (N=140)
VEMS et DLCO bas, emphysème homogène



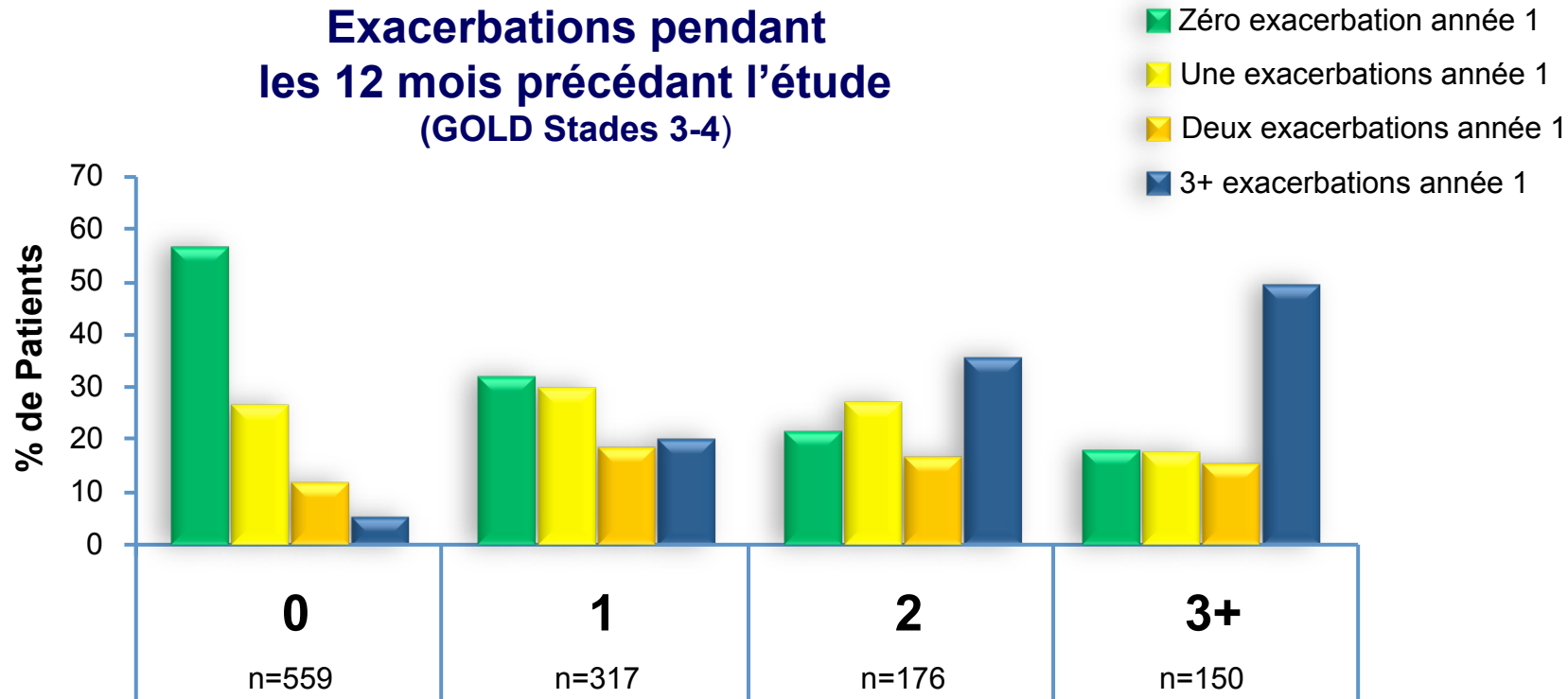
Mortalité élevée
bénéfice fonctionnel faible

Prédominance dans lobe supérieur,
faible capacité à l'exercice (N=290)



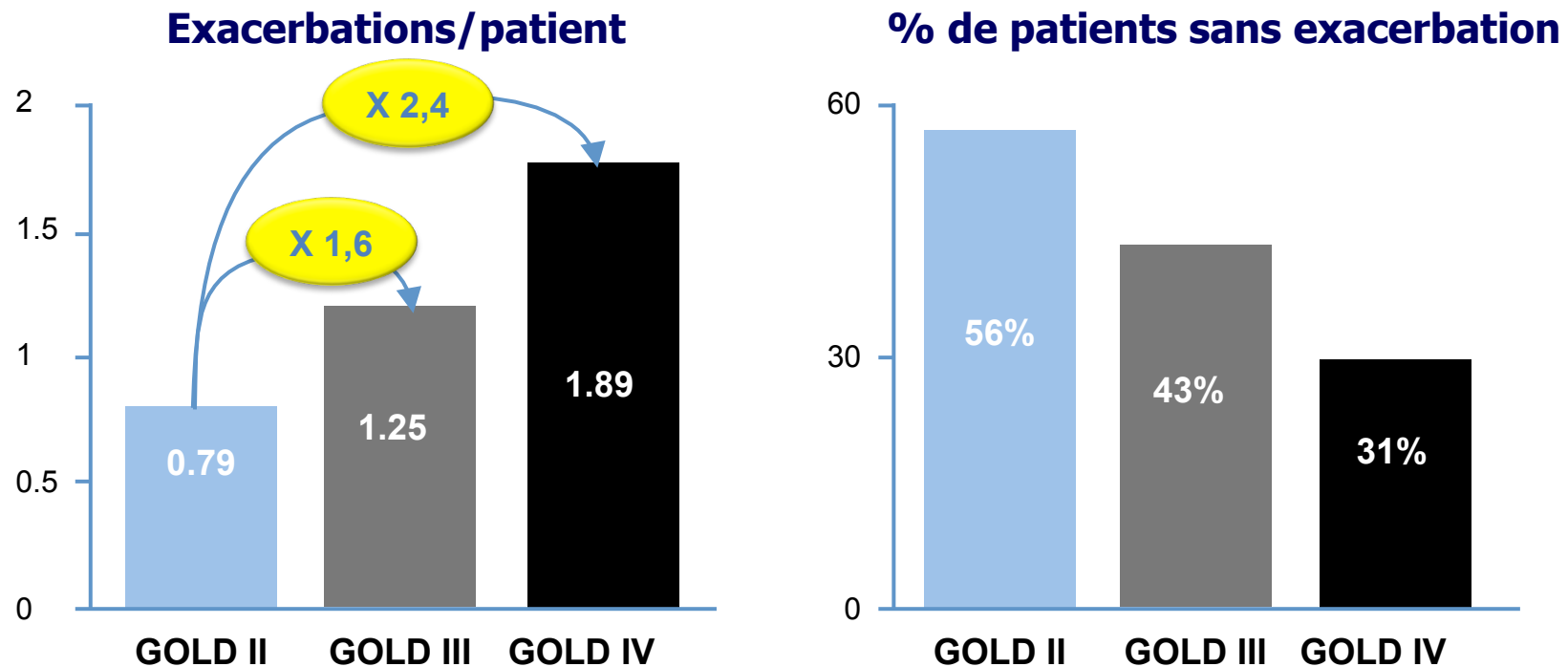
Réduction de la mortalité
Bénéfice fonctionnel important

Identification de phénotypes: exacerbations fréquentes



Le nombre d'exacerbation est relativement constant d'une année sur l'autre. Exacerbateurs fréquents vs. non-exacerbateurs

Un VEMS abaissé permet-il d'identifier individuellement les patients à risque ?



Suggère que des patients « exacerbateurs fréquents » et « non-exacerbateurs » existent dans tous les stades GOLD

Données de l'étude ECLIPSE : cohorte prospective. Données sur 1 an

Approche mathématique : la « médecine des systèmes »

- Réunir une grande quantité de données obtenues avec des méthodologies variées
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



Exemple de phénotypage

- **Cohorte INITIATIVES BPCO**
- **Diagnostic: VEMS/CVF < 70% post-bronchodilatateur**
- **17 hôpitaux français**
- **Questionnaire standardisé:**
 - **Démographie, facteurs de risques, symptômes**
 - **Epreuves fonctionnelles respiratoires**
 - **Questionnaires (dyspnée, qualité de vie, anxiété-dépression...)**

Variables d'intérêt (Initiatives BPCO)

n=584 patients

Variables	Données disponibles	Données manquantes
Age	n=584	n=0
Tabagisme (paquets-année)	n=560	n=24
VEMS (% théorique)	n=584	n=0
IMC (kg/m ²)	n=584	n=0
Exacerbations	n=576	n=8
Dyspnée: MMRC	n=549	n=35
Qualité de vie: SGRQ	n=419	n=165
Anxiété-Dépression: HAD	n=385	n=199

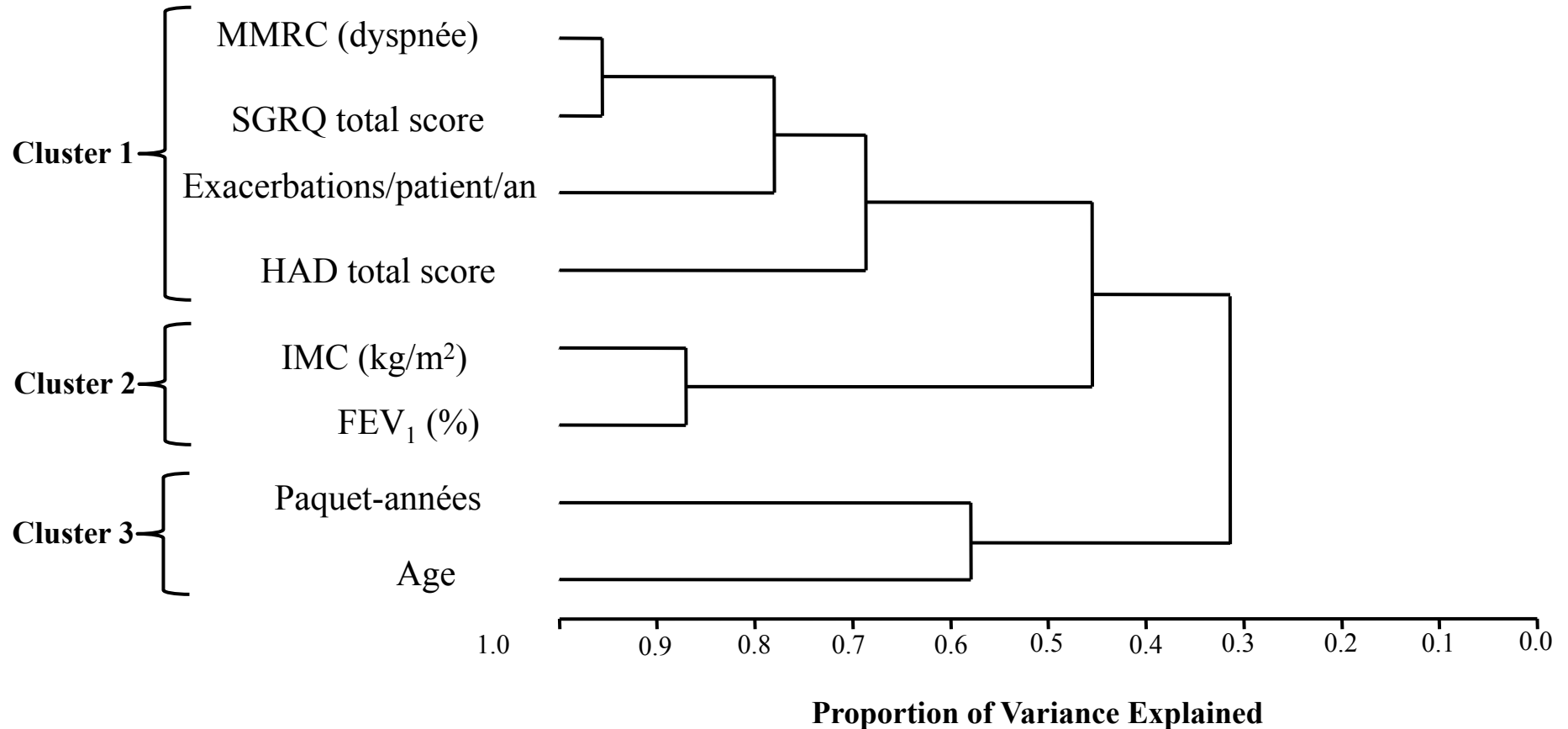
Données complètes pour 322 patients

(non différent des 262 autres pour âge, tabagisme, VEMS, dyspnée MMRC, IMC et exacerbations)

Caractéristiques des 322 patients BPCO selon le stade GOLD

	GOLD 1 n=21	GOLD 2 n=135	GOLD 3 n=107	GOLD 4 n=59	<i>Valeur de P</i>
Hommes/Femmes, %	71.4/28.6	78.5/21.5	71.0/29.0	84.8/15.2	0.20
Age, années	66.0 [58.0 ; 75.0]	66.0 [58.0 ; 72.0]	64.0 [57.0; 73.0]	63.0 [58.0; 72.0]	0.48
Tabac, paquet-années	41.2 [28.0; 56.0]	42.0 [26.0; 55.0]	38.0 [25.0; 50.0]	43.8 [30.0; 72.0]	0.74
VEMS, %	84.7 [81.9; 86.4]	65.4 [59.1; 71.4]	40.3 [34.4; 44.8]	25.1 [21.2; 28.8]	<0.0001
CVF, %	109.8 [99.9; 115.2]	87.4 [78.8; 96.4]	74.6 [59.4; 86.8]	57.0 [48.6; 70.3]	<0.0001
IMC, kg/m²	26.5 [24.1; 28.1]	25.3 [23.0; 29.1]	24.1 [20.4; 27.4]	22.3 [18.3; 25.6]	<0.0001
MMRC (dyspnée)	1.0 [0.0; 1.0]	1.0 [1.0; 2.0]	2.0 [1.0; 3.0]	3.0 [2.0; 4.0]	<0.0001
SGRQ, score total	27.2 [16.3; 56.6]	36.3 [26.8; 52.3]	50.9 [37.7; 61.0]	63.9 [46.4; 72.0]	<0.0001
Échelle HAD					
Score total	15.0 [8.0; 19.0]	13.0 [9.0; 17.0]	13.0 [8.0; 18.0]	14.0 [8.0; 21.0]	0.46
Anxiété (HAD-A)	8.0 [5.0; 11.0]	7.0 [5.0; 10.0]	7.0 [5.0; 10.0]	8.0 [4.0; 11.0]	0.66
Dépression (HAD-D)	6.0 [3.0; 10.0]	6.0 [3.0; 8.0]	5.0 [3.0; 9.0]	7.0 [3.0; 11.0]	0.33
Exacerbation/patient/yr	2.0 [0.0; 3.0]	1.0 [0.0; 2.0]	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 5.0]	<0.0001
Comorbidités					
Maladie coronarienne %	19.1	20.3	18.3	5.4	0.06
Insuff. Cardiaque Gauche %	9.5	17.7	18.3	19.3	0.49
Diabète %	9.5	5.1	11.5	10.9	0.95
HTA %	47.6	44.4	35.6	23.2	0.005
Traitements inhalés					
LABA %	52.4	56.3	73.8	84.8	<0.0001
ICS %	52.4	54.8	72.9	78.0	<0.0001
Tiotropium %	19.1	23.0	17.8	18.6	0.44

Relation entre les facteurs sélectionnés chez 322 patients (analyse en cluster)



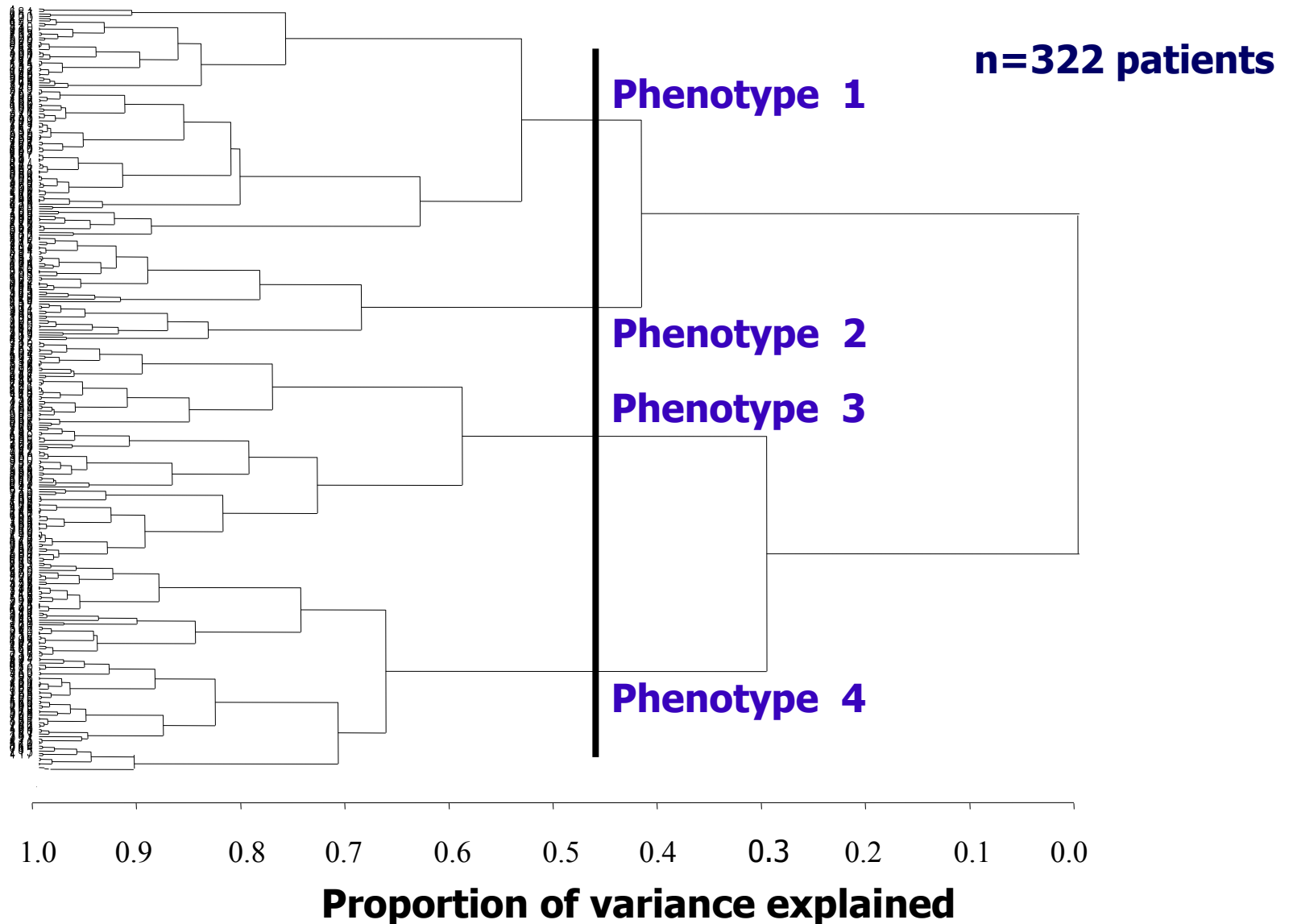
L'information obtenue par ces différentes variables contient des redondances qui risquent de gêner les regroupements phénotypiques

Transformation des données par analyse en composante principale

Components (% variance) VARIABLES	Comp 1 (31.4%)	Comp 2 (15.7%)	Comp 3 (13.7%)	Comp 4 (11.4%)	Comp 5 (9.9%)	Comp 6 (9.2%)	Comp 7 (5.2%)	Comp 8 (3.6%)
IMC	-0.229487	0.370158	0.622298	-0.119991	-0.123470	0.509840	-0.364483	-0.025242
MMRC	0.487056	0.292108	0.134858	-0.158716	-0.240721	0.143567	0.517731	0.536161
Paquet- années	0.069677	0.454797	-0.415740	0.700042	0.045738	0.346698	-0.051266	-0.022074
HAD Total	0.329744	-0.220896	0.412890	0.536937	-0.222102	-0.376139	-0.370958	0.235105
Exacerbations /patient/an	0.368287	-0.127880	0.096095	-0.063788	0.848519	0.211146	-0.182091	0.192314
Age, années	-0.026188	0.707358	0.041551	-0.142211	0.240783	-0.636211	-0.117333	-0.022375
VEMS %	-0.398280	-0.042196	0.445006	0.397173	0.309018	-0.085357	0.615811	-0.042612
SGRQ total	0.549161	0.059434	0.205549	0.003446	-0.043989	0.033741	0.180892	-0.785386

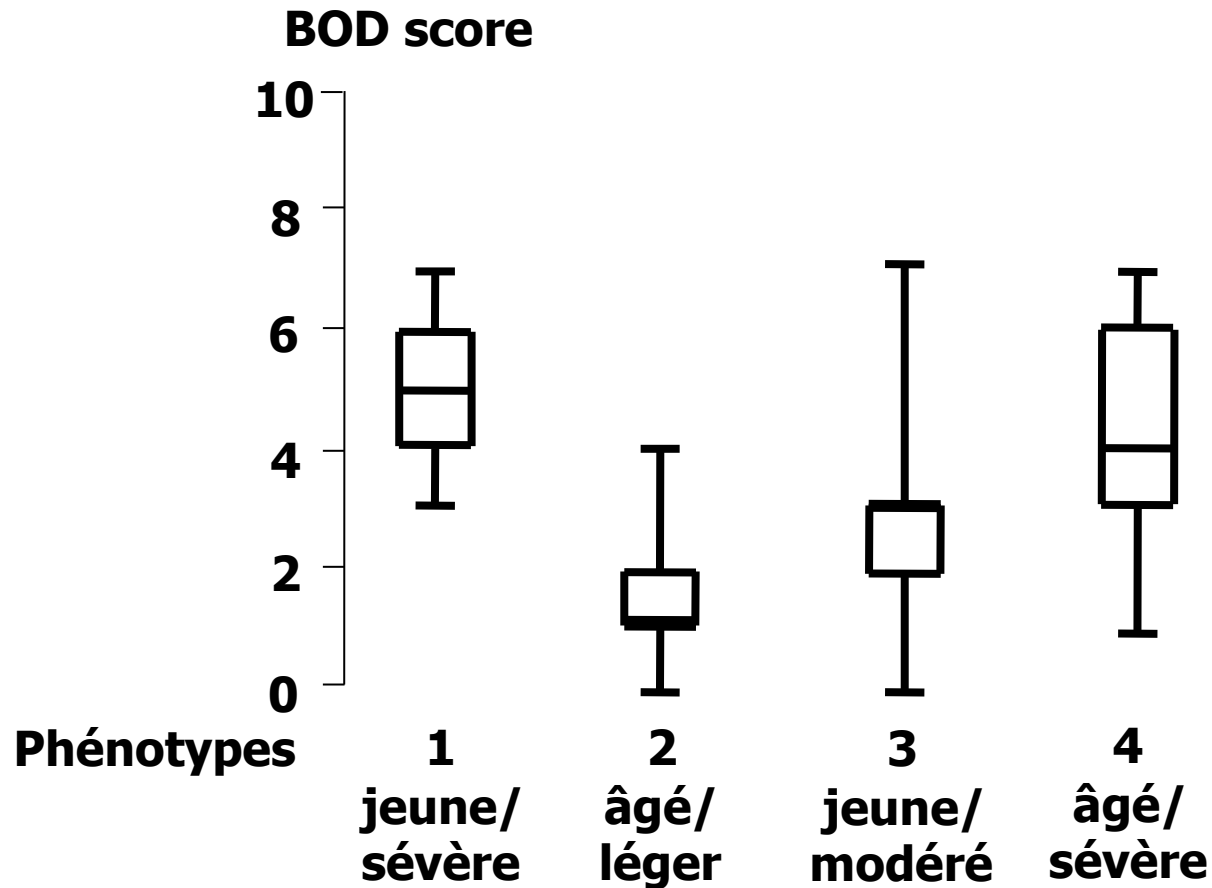
- Les 3 premières composantes contiennent l'essentiel de la variabilité de l'information (eigenvalues > 1; expliquent 61% de l'information).

Classification des patients selon l'analyse en cluster à partir des 3 composantes principales majeures



	Phenotype 1 n=44 (13.7%)	Phenotype 2 n=89 (27.6%)	Phenotype 3 n=93 (28.9%)	Phenotype 4 n=96 (29.8%)
Homme/Femme, %	70.4 / 29.6	84.3 / 15.7	74.2 / 25.8	75.0 / 25.0
Age, ans	58.0 [55.0 ; 63.0]	68.0 [60.0 ; 74.0]	59.0 [50.0 ; 65.0]	72.5 [67.0 ; 77.0]**
Tabagisme, paquets-année	39.5 [25.3 ; 50.5]	40.5 [26.3 ; 54.0]	37.5 [27.0 ; 50.0]	45.1 [28.3 ; 72.0]**
VEMS, % théorique	31.2 [21.3 ; 37.5]	68.2 [57.4 ; 75.9]	46.3 [35.3 ; 60.3]	42.9 [32.5 ; 63.5]
CVF, % théorique	63.3 [55.2 ; 83.2]	88.1 [78.2 ; 99.9]	81.2 [67.9 ; 91.1]	77.8 [57.9 ; 91.8]
GOLD 1, %	2.2	14.6	1.1	6.2
GOLD 2, %	0	70.8	41.9	34.4
GOLD 3, %	47.8	13.5	41.9	36.5
GOLD 4, %	50.0	1.1	15.1	22.9
IMC, kg/m²	19.4 [17.7 ; 23.5]	28.1 [25.2 ; 31.9]	21.6 [19.0 ; 23.7]	26.4 [23.7 ; 30.1]**
MMRC	3.0 [2.0 ; 4.0]	1.0 [0.0 ; 1.0]	1.0 [1.0 ; 2.0]	3.0 [2.0 ; 3.0]**
SGRQ, score total	69.5 [59.8 ; 75.4]	27.2 [18.6 ; 34.6]	39.1 [29.2 ; 52.6]	58.5 [46.8 ; 67.0]**
Échelle HAD				
Score total	20.0 [16.5 ; 24.0]	11.0 [6.0 ; 14.0]	12.0 [7.0 ; 17.0]	14.0 [11.0 ; 20.0]**
Anxiété (HAD-A)	12.0 [9.0 ; 13.5]	6.0 [3.0 ; 8.0]	7.0 [5.0 ; 10.0]	7.5 [5.0 ; 10.5]
Dépression (HAD-D)	10.0 [5.5 ; 11.5]	5.0 [2.0 ; 7.0]	4.0 [2.0 ; 7.0]	7.0 [4.0 ; 10.0]**
Exacerbation/patient/an	4.0 [3.0 ; 6.0]	0.0 [0.0 ; 1.0]	1.0 [0.0 ; 2.0]	2.0 [1.0 ; 3.0]**
Comorbidités				
Coronaropathie %	14.2	19.5	9.7	22.8**
Insuff. Cardiaque Gauche %	4.7	12.8	10.8	35.6**
Diabète %	0.0	17.2	3.2	19.8**
Hypertension artérielle %	19.1	57.5	20.4	45.7**
Traitements inhalés				
Bêta 2 longue durée %	84.1	50.6	60.2	81.2**
Stéroïdes inhalés %	88.6	47.1	59.1	76.0**
Tiotropium %	18.1	11.2	25.8	24.0

BOD scores chez les 322 patients BPCO en fonction des phénotypes (clusters)



**Mortalité prédite par BOD score suit la sévérité des phénotypes
BOD score est insuffisant pour les différencier**

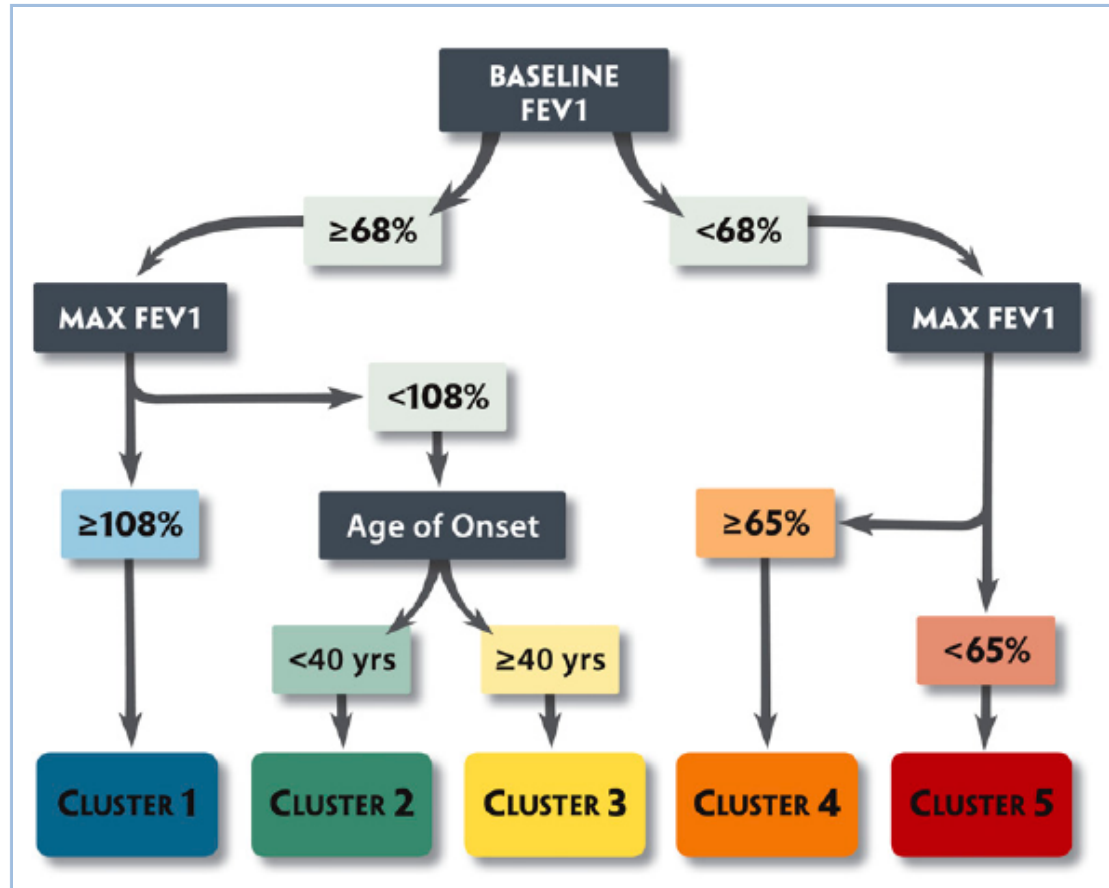
Phénotypage de la BPCO: Perspectives

- **Etude de cohortes multiples** avec pour objectifs:
 - **Définir les variables nécessaires** à la description des patients
 - **Validation prospective:**
 - Histoire naturelle différente
 - Réponse thérapeutique différente
 - **Validation dans des populations variées**
- **Réanalyse des essais cliniques** (effet des traitements selon les phénotypes)
- **Définition de règles simples** permettant l'identification des phénotypes par les cliniciens

Définir des scores pour identifier des phénotypes

- **Cohorte américaine d'asthme sévère**
- 726 patients
- 628 variables: réduction à 34 variables (redondances)
- Analyse en clusters: 5 phénotypes:
 - **Cluster 1:** Asthme atopique, début jeune, ≤ 2 traitements, peu de recours au système de soins
 - **Cluster 2:** Asthme atopique, début jeune, ≥ 3 traitements, recours au système de soins.
 - **Cluster 3:** Femme, obèse, asthme tardif non atopique, corticoïdes oraux
 - **Cluster 4 et 5:** sévères, VEMS très abaissé, réversibilité bêta 2, VEMS normalisé ou pas sous corticoïdes; âge de début;

Définir des scores pour identifier des phénotypes

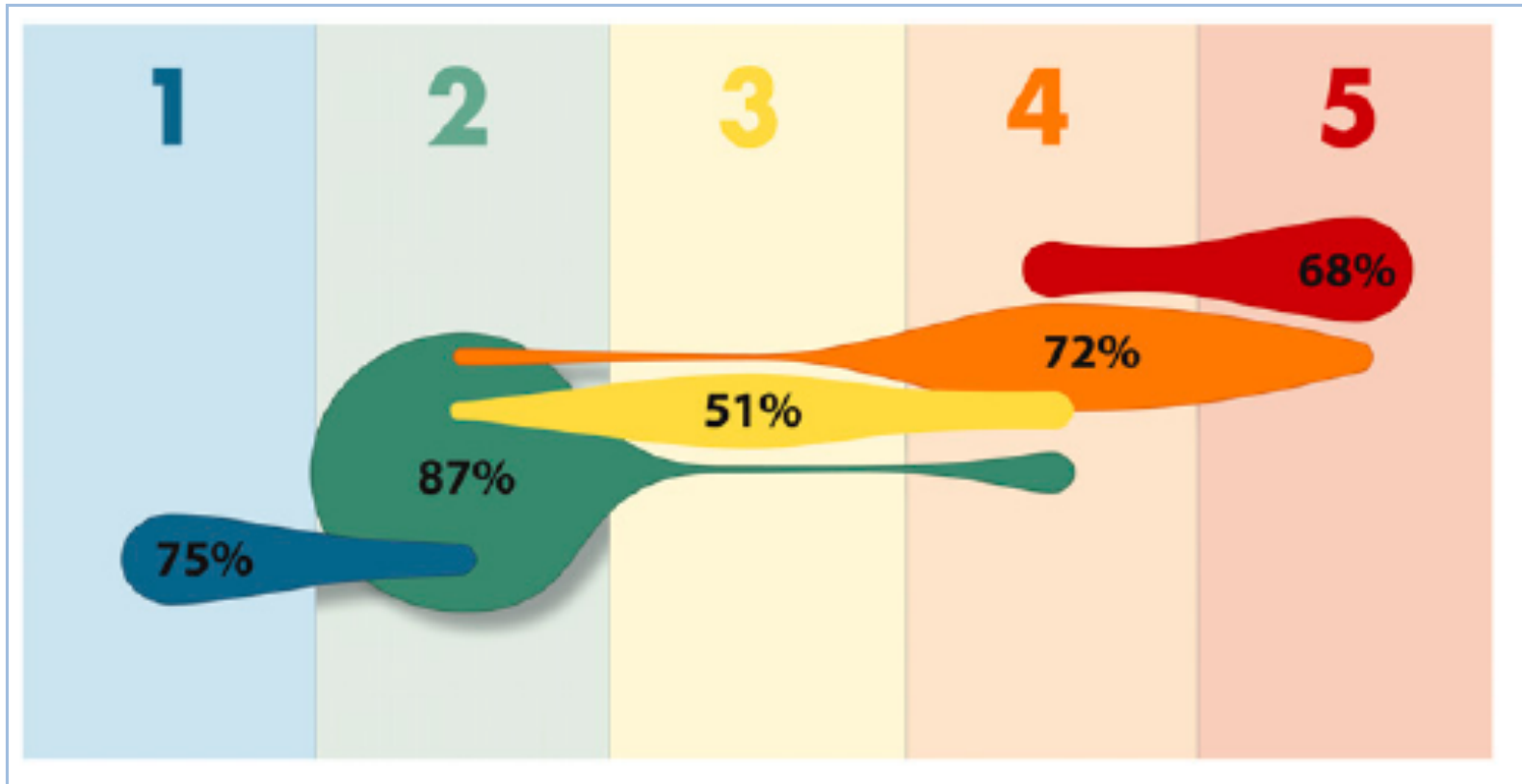


Arbre utilisant 3 variables:

- VEMS basal
- VEMS max (post BD)
- Age au diagnostic

Définir des scores pour identifier des phénotypes

80 % de patients bien classés par l'arbre diagnostic à 3 critères



C'est possible !!!

Moore et al. *AJRCCM* 2010

Quelques phénotypes à valider....

