

Apport du phénotypage dans l'évaluation de la BPCO

Contribution of phenotyping in the assessment of COPD

K. Khennouf, S. Souilah, AK. Saadi

Service de pneumologie, CHU Mohamed lamine DEBAGHINE

RÉSUMÉ

La Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est caractérisée par une limitation persistante du débit aérien, dont la gravité était longtemps évaluée en fonction de la sévérité de l'obstruction bronchique représentée par le VEMS exprimé en % de la valeur prédite.

Des études et notamment l'étude ECLIPSE, ont constaté qu'à obstruction bronchique égale, les patients atteints de BPCO étaient très hétérogènes, les comorbidités sont particulièrement répandues, ce qui contribue probablement à cette hétérogénéité.

La recherche a permis d'identifier des sous-groupes de patients partageant des caractéristiques cliniquement pertinentes appelés phenotypes, dont l'importance est démontrée afin de pallier aux insuffisances de l'évaluation actuelle de la BPCO.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a persistent airflow obstruction, the disease was long evaluated according to the severity of airflow limitation represented by the FEV1 expressed as a % of the predicted value.

Many Studies, notably the ECLIPSE Study, have found that with equal airflow limitation, patients with COPD are very heterogeneous, with comorbidities being particularly widespread and which probably contribute to this heterogeneity.

Research has made it possible to identify subgroups of patients sharing clinically relevant characteristics called phenotypes, their importance is demonstrated to overcome the inadequacies of the current assessment of COPD.

I. INTRODUCTION

La BPCO est définie comme une maladie respiratoire chronique que l'on peut traiter et prévenir, associée à des effets extra-respiratoires, qui contribuent à sa sévérité chez certains patients. Au plan pulmonaire, elle est caractérisée par une limitation incomplètement réversible des débits dans les voies aériennes, cette limitation de débit est habituellement progressive et associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons exposés à des gaz et des particules toxiques, cette gêne chronique à l'écoulement de l'air est la résultante d'une part de pathologies affectant les petites voies aériennes et d'autre part d'une destruction du parenchyme pulmonaire dont la part relative varie d'un sujet à l'autre.

Son évolution est marquée par un déclin accéléré de la fonction respiratoire, qui peut aboutir à une insuffisance respiratoire chronique avec un risque d'exacerbation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle est responsable d'une morbidité, d'une mortalité et de coûts de santé importants.

Maladie à point de départ bronchique ; la BPCO est une maladie générale, associée à de nombreuses comorbidités, avec de nombreuses répercussions. Bien qu'ayant bénéficié ces dernières années de recommandations clarifiant les modalités de prise en charge, la BPCO reste une maladie relativement difficile à prendre en charge du fait de son hétérogénéité.

II. IMPACT DE LA MALADIE

A. Prévalence

La BPCO est devenue un véritable problème de santé publique. Sa prévalence est proportionnelle à celle du tabagisme, dans une méta-analyse publiée en 2006, la prévalence de la BPCO a été estimée à 7,6 % (6,0-9,5) quel que soit le critère diagnostique retenu, cette prévalence augmente avec l'âge et également avec le statut tabagique.

L'étude BOLD multicentrique portant sur 9425 patients, répartis sur 12 sites différents (Guangzhou, Adana, Reykjavik, Sydney, Salzbourg, cap town, han-nover, Cracovie, Bergen, Lexington, Manilla et enfin Vancouver) a rapporté une prévalence variant de 4.2 à 15.5% pour le stade 1, de 5.5 à 12.4% pour le stade 2 et de 0.8 à 6.7% pour le stade 3 et 4 selon les régions.

En Amérique du Sud, l'étude PLATINO a estimé que la prévalence de la BPCO chez les plus de 40 ans, était entre 7,8 % et 20 % en fonction des pays.

En 2015, la prévalence de la BPCO à Fez au Maroc était estimée à 12.6% parmi la population générale âgée de plus de 40 ans.

En Algérie, des travaux ont permis de situer la prévalence de la BPCO. En 2011, au niveau de la wilaya d'Alger sur un échantillon de 1800 personnes représentatif de la population générale et âgés de plus de 21 ans ; la prévalence était de 4.9%.

L'étude BREATHE menée dans les pays de la région MENA (Middle East and North Africa) a objectivé des prévalences de 3.7% en Algérie, 2.2% au Maroc, 3.5% en Egypte, 5.3% au Liban, 5.4% en Jordanie, et 2.3% au Pakistan, 2.7% en Arabie saoudite, 3.7% en Tunisie, 4.2% en Turquie, 1.9% aux émirats arabes unies et enfin la plus haute prévalence est enregistrée en Syrie avec 6.1%.

A Annaba, en 2014, dans la région d'El Hadjar, la prévalence de la BPCO était estimée à 4.6% en population générale âgée de plus de 40 ans.

était responsable de 55% des hospitalisations dans un service de soins spécialisés en pneumologie à Alger.

III. DIAGNOSTIC

A. Suspicion

Le diagnostic de BPCO est suspecté chez des patients exposés à un ou à plusieurs facteurs de risque et qui présentent une toux productive ainsi qu'une dyspnée d'effort. La toux est fréquemment négligée et considérée par les patients comme une « toux du fumeur » sans importance. Une dyspnée d'effort d'apparition secondaire est souvent le motif de consultation initial chez des patients de 50-60 ans.

B. Apport de l'imagerie

Dans les formes débutantes la radiographie thoracique de face est le plus souvent normale. L'épaississement bronchique peut néanmoins se traduire par une augmentation de la trame broncho vasculaire et, parfois, de clartés tubulées et images en anneaux para hilaires donnant un aspect de « poumon sale ». Dans les formes évoluées, on peut retrouver un syndrome de destruction, fait

FIGURE IA (emphysème pulmonaire, face)



FIGURE IB (emphysème pulmonaire, profil)



(Collection personnelle Dr K. KHENNOUF).

d'une clarté diffuse au deux champs pulmonaires, avec raréfaction de la trame vasculaire, ainsi qu'une distension thoracique appréciée par un aspect quadrangulaire du thorax, une augmentation de l'espace clair retro sternal (Figure IA), par un aplatissement des hémicoupoles diaphragmatiques, et ouverture des angles costo-diaphragmatique et cardio phrénique (Figure IB).

L'augmentation du calibre des artères pulmonaires sur la radiographie standard reflète le degré d'hypertension pulmonaire (HTP) présente. Une appréciation simple et sensible de l'HTP est l'augmentation du diamètre de l'artère lobaire pulmonaire droite au-delà de 16 mm.

C. Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur une spirométrie de base ainsi que sur des tests de réversibilité bronchique après inhalation de bronchodilatateurs.

- Spirométrie

Au cours de l'exploration de la BPCO ; il est recommandé de mesurer en plus de la CVL, la CVF (mesure obtenue lors d'une manœuvre expiratoire prolongée et forcée) puisque c'est le paramètre utilisé pour définir l'obstruction bronchique, objectivé par la diminution du rapport VEMS post BD/CVF inférieur à 70% (critères GOLD).

- Courbes débits volumes

Les courbes débit-volume permettent l'analyse rapide des conditions mécaniques d'un patient BPCO. Le volume pulmonaire est en abscisse, correspondant à la CV allant de la CPT à la CRF. Les débits sont en ordonnées, positifs expiratoires et négatifs inspiratoires. (Figure IIA) Au cours des obstructions bronchiques débutantes apparaît une convexité vers l'axe des X avec réduction du débit expiratoire prédominant sur la portion distale de la courbe, alors que le débit au pic expiratoire (DEP) n'est pas modifié. À ce stade, les formes des courbes restent assez conservées par rapport au sujet normal.

Lorsque la maladie progresse, on observe une réduction à la fois de l'axe des débits (diminution des débits maximaux comme conséquence de l'obstruction) et de l'axe des volumes (baisse de la CV et augmentation du VR) (figure IIB).

- Tests de réversibilité bronchique

La définition de la BPCO est basée sur l'absence de réversibilité de l'obstruction bronchique sous bronchodilatateurs. Le test de réversibilité doit être effectué lors du bilan initial de la BPCO. Le VEMS de référence est celui obtenu après test de réversibilité (VEMS dit post-bronchodilatateur).

Un certain degré de réversibilité ne permet pas d'exclure le diagnostic de BPCO.

Les critères de réversibilité du trouble ventilatoire obstructif diffèrent légèrement en fonctions des recommandations des différentes sociétés savantes, ces critères sont résumés dans le tableau 1.

TABEAU 1 Recommandations relatives au test de réversibilité bronchique

Recommandations	Définitions
BTS [26]	VEMS 200 ml $\underline{Et}$ VEMS $\geq$ 15 % vs VEMS de base
GOLD [1]	VEMS $\geq$ 200 ml $\underline{Et}$ VEMS $\geq$ 12 % vs VEMS de base
ANZTS [27]	VEMS $\geq$ 15 % vs VEMS de base
ATS/ERS [28]	VEMS $\geq$ 200 ml VEMS $\geq$ 12 % et/ou $\underline{CVF}$ $\geq$ 200 ml et CVF $\geq$

A. Évaluation de la sévérité des symptômes

Plusieurs questionnaires validés permettent d'évaluer la sévérité des symptômes, la « Globale initiative for obstructive Lung disease » recommande l'utilisation du « modified british medical research Council questionnaire » ou mMRC (tableau 2) ou le « COPD Assessment test » (C.A.T).

- Au repos : La spirométrie de base : permet en plus du diagnostic, l'évaluation du degré de l'obstruction bronchique en mesurant le VEMS et en le comparant par rapport à la valeur théorique du patient.

TABEAU 2 Score «modified medical research council» ou mMRC.

Grade 1	: patient avec dyspnée lors d'un exercice intense
Grade 2	Dyspnée lors d'une marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente
Grade 3	Marche plus lentement que les personnes de son âge sur terrain plat, ou de s'arrêter pour respirer lorsqu'il marche à son propre rythme sur terrain plat
Grade 4	Doit s'arrêter pour respirer après une marche d'environ 90 mètres
Grade 5	Trop essoufflé(e) pour quitter la maison, ou dyspnée lors de l'habillement

- A l'effort : Cette exploration vise à évaluer le handicap causé par la maladie et s'appuie essentiellement sur le test de marche des six minutes, il permet d'évaluer la réponse intégrée des systèmes respiratoire ; cardiaque et musculaire. Il ne donne pas d'indication sur la fonction séparée des différents organes ni sur la cause de limitation de l'effort.

Des valeurs de référence en fonction du (sexe, poids, taille, âge) ont été établies pour le sujet sain par Enright, Ben Saad a établi les mêmes valeurs mais pour la population nord-africaine de plus de 40 ans.

En 2016 BOURAHLI et al. ont établi une équation de référence permettant le calcul de la distance parcourue au test de marche des 6 minutes pour les Algériens âgés de 16 à 40 ans.

C. Évaluation du risque d'exacerbation

L'exacerbation de BPCO est définie comme un événement aigu caractérisé par l'aggravation des symptômes respiratoires et reconnue comme étant anormale par le patient par rapport à son état de base et conduisant à une modification thérapeutique.

Le meilleur facteur prédictif d'exacerbations fréquentes (2 ou plus/ an) est le nombre d'événements traités antérieurement.

L'hospitalisation pour exacerbation de BPCO est synonyme de mauvais pronostic et d'augmentation du risque de mortalité.

Ce risque d'exacerbation est corrélé au degré d'obstruction bronchique (selon la classification spirométrique GOLD). Des données provenant de large cohorte de patients, démontrent clairement la majoration du risque d'exacerbation et de mortalité en fonction de la sévérité de l'obstruction bronchique.

D. Évaluation des comorbidités

Du fait de sa survenue après un long passé tabagique et à un âge avancé, la BPCO s'accompagne souvent de comorbidités en rapport avec le tabagisme

FIGURE IIA Courbe débit volume normale

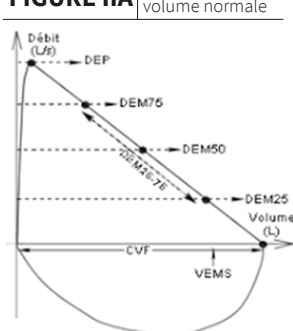
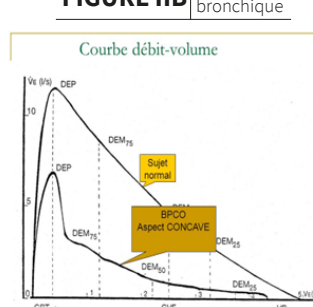


FIGURE IIB obstruction bronchique



IV. EVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE

Repose essentiellement sur une évaluation : des symptômes, du degré de l'obstruction bronchique, du risque d'exacerbation, et des comorbidités.

ou bien avec l'âge. La BPCO elle-même est à l'origine d'un nombre de manifestations extra respiratoires systémiques incluant une perte de poids, une dénutrition ainsi qu'un dysfonctionnement musculaire contribuant à l'intolérance à l'exercice, plainte majeure des patients atteints de BPCO.

Les comorbidités les plus fréquemment associées sont : la maladie cardio vasculaire, le dysfonctionnement musculaire, le syndrome métabolique, la dépression, et le cancer bronchique.

L'association BPCO et cancer bronchique est relativement fréquente à cause d'un facteur de risque commun le tabagisme. Ces comorbidités peuvent se voir quel que soit le degré d'obstruction bronchique, elles doivent être recherchées systématiquement et traitées. Leurs prises en charge se fait selon les mêmes recommandations appliquées aux patients non BPCO.

V. CLASSIFICATION DE LA BPCO.

A. Classification basée sur la spirométrie

La classification de la sévérité initialement proposée comme base de la prise en charge par les recommandations GOLD repose sur les résultats du VEMS à la spirométrie, et comprend 4 stades, dont le niveau de sévérité dépend du VEMS allant du stade léger au stade très sévère.

Il existe une faible corrélation entre la sévérité de l'obstruction bronchique et l'intensité des symptômes ainsi que le retentissement sur la qualité de vie.

Par ailleurs une corrélation entre sévérité de l'obstruction bronchique et risque d'exacerbation semble clairement établie.

La classification de la BPCO basée sur la spirométrie est représentée dans le tableau 3

B) Classification de la BPCO basée sur un score composite

TABEAU 3 Classification de la sévérité de la BPCO basée sur la spirométrie [1].

Stade I : léger	VEMS >80 % valeur prédite
Stade II : modéré	50 % <VEMS < 80 % (de la valeur prédite)
Stade III : sévère	VEMS/CVF < 70 % 30 % <VEMS < 50 % (de la valeur prédite)
Stade IV : très sévère	VEMS < 30 % Théo ou VEMS < 50 % valeur Théo + IRC grave

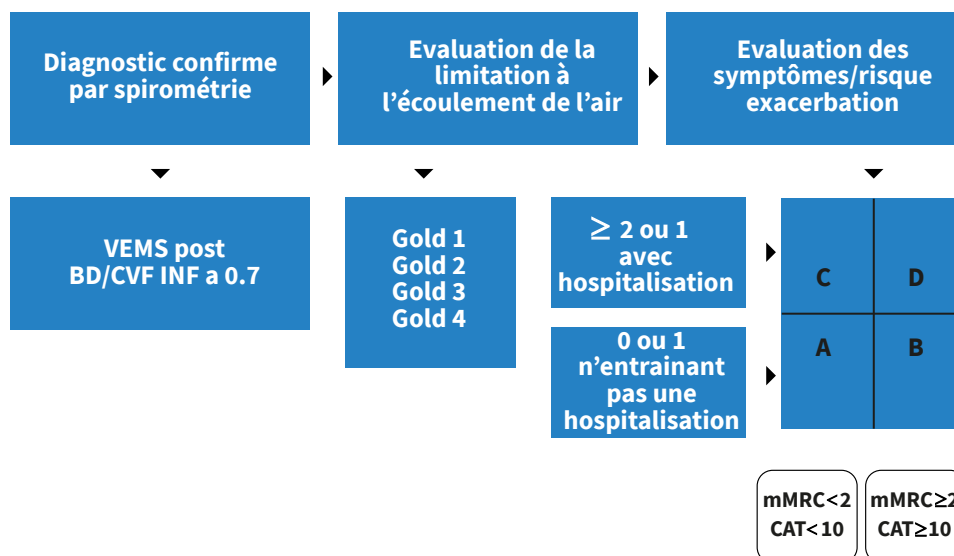
La BPCO est une pathologie complexe et hétérogène, le VEMS seul ne rend compte que partiellement de la sévérité de la maladie. En effet pour un même niveau de VEMS, on note une hétérogénéité importante des manifestations cliniques : intensité de la dyspnée, fréquence des exacerbations, niveau de la capacité à l'exercice, degré d'altération de la qualité de vie. Cette constatation remonte aux années 1960 ou lors d'autopsies de patients obstructifs révélaient une prédominance de lésions bronchiolaires quand d'autres autopsies montraient une prédominance de lésions d'emphysème. Ces données ont été confirmées par les résultats scanographiques de la COPD gene Study.

L'étude ECLIPSE qui a porté sur plus de 2000 patients BPCO suivis pendant 03 ans, a montré que pour un même degré d'obstruction bronchique (niveau du VEMS) les patients présentaient des symptômes très différents en terme d'intensité de la dyspnée et de fréquence des exacerbations, une capacité à l'exercice différente évaluée par la distance parcourue au test de marche des 6 minutes, et un retentissement différent sur

la qualité de vie, cette hétérogénéité ne permet pas une prise en charge standardisée basée uniquement sur la sévérité de l'obstruction bronchique.

Conscient du caractère insuffisant de la classification fondée uniquement sur la sévérité de l'obstruction bronchique, un panel d'experts réunis dans le cadre du « Global Initiative for Obstructive Lung Disease » (GOLD) a proposé en 2011 une classification de la sévérité de la BPCO, tenant compte de l'intensité des

FIGURE 3 Classification de la BPCO selon GOLD 2017 [1]



symptômes (évalué par l'échelle modifiée du Medical Research Council, ou bien la qualité de vie évaluée par des échelles courtes telles que le COPD Assessment Test ou le Clinical COPD Questionnaire), le risque d'exacerbations (évalué sur le nombre d'épisodes l'année précédente) et la sévérité de l'obstruction bronchique représentée par le VEMS post bronchodilatation exprimée en pourcentage par rapport à la valeur théorique.

En 2017 une modification a été apportée à cette classification, elle ne tient plus compte de la sévérité de l'obstruction bronchique pour classer les patients, seuls sont incorporés dans l'évaluation, le risque d'exacerbation et la sévérité des symptômes, figure 3.

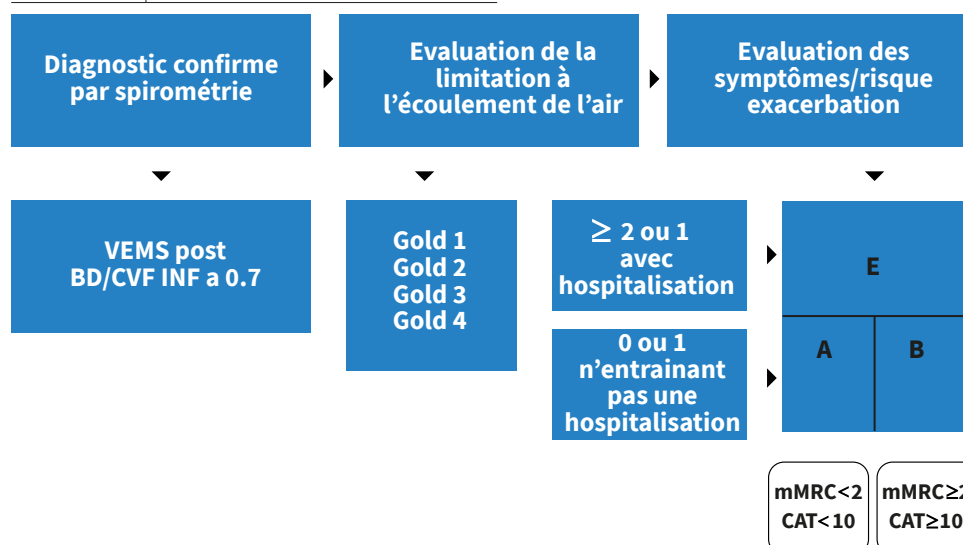
Quatre groupes de patients sont identifiés :

Patients du groupe A : risque bas, peu de symptômes : 0-1 exacerbation / an et mMRC grade 0-1 ou CAT<10.

Patients du groupe B : risque bas, beaucoup de symptômes : 0-1 exacerbation / an et mMRC grade>=2 ou CAT>=10.

Patients du groupe C : risque élevé, peu de symptômes : >= 2 exacerbations /

FIGURE 4 Classification de la BPCO selon GOLD 2023.



an et mMRC grade 0-1 ou CAT<10.

Patients du groupe D : risque élevé, beaucoup de symptômes : ≥ 2 exacerbations / an et mMRC grade ≥ 2 ou CAT ≥ 10 .

En 2023 cette évaluation a été encore modifiée en fusionnant les groupes C et D dans un seul groupe, le groupe E celui des exacerbateurs fréquents (sans tenir compte de l'intensité des symptômes). Figure 4.

VI. LES LIMITES DE LA CLASSIFICATION MULTIDIMENSIONNELLE DU GOLD

Cette approche n'a pas obtenu l'adhésion attendue. Si la pertinence d'évaluer des patients BPCO en se basant sur la sévérité des symptômes et les exacerbations n'est pas remise en question, les seuils choisis par les experts n'ont pas été validés. Par conséquent il n'est pas certain que cette nouvelle classification renseigne mieux sur le pronostic et guide mieux les prescriptions thérapeutiques que la classification spirométrique.

De nombreuses critiques quant à la pertinence de cette classification ont été émises et concernent :

A. Le type d'échelles utilisées

L'utilisation des différentes échelles (mMRC, CAT) n'est pas consensuelle, car elles n'ont pas de valeur pronostique directe. Seuls des questionnaires plus complexes, comme le SGRQ ou le SF-36, présentent une valeur pronostique démontrée.

B. L'absence de prise en compte des comorbidités :

Les comorbidités comme les pathologies cardiovasculaires, la dépression, l'ostéoporose, le diabète ainsi que l'atteinte musculaire ne sont pas prises en compte alors qu'elles sont responsables d'une surmortalité et qu'elles modifient fortement le pronostic des patients.

C. L'absence de prise en compte de certains phénotypes

Cette classification ne prend pas en compte les différents phénotypes désormais connus, dont le syndrome de recouvrement entre l'asthme et la BPCO ou « ACOS », alors qu'il semble exister un impact pronostique et thérapeutique à la distinction de ce phénotype.

D. Absence de prise en compte de l'âge

Un VEMS à 60 % de la valeur théorique chez un patient de 50 ans et chez un autre de 90 ans n'est pas considéré différemment dans ces classifications. Une BPCO modérée survenant précocement chez un sujet jeune peut s'expliquer par un déclin rapide du VEMS et/ou par une fonction respiratoire non optimale témoignant d'un défaut de croissance pulmonaire lors de l'enfance et l'adolescence. L'évolution reste incertaine pouvant même être défavorable aboutissant rapidement à une insuffisance respiratoire.

Par contre une BPCO modérée survenant tardivement chez un sujet âgé témoigne surtout d'une pathologie lentement progressive et d'un potentiel évolutif moins défavorable.

Cette classification repose plus sur un avis d'expert que sur une analyse statistique formelle.

VII. PROBLÉMATIQUE POSÉE PAR L'ÉVALUATION ACTUELLE

La BPCO est une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde ainsi qu'en Algérie.

Sa prise en charge doit être optimale, et guidée par une évaluation complète de l'ensemble des aspects de la maladie. L'évaluation prenant en compte uniquement la sévérité de l'obstruction bronchique (VEMS), ne peut en aucun cas à elle seule, refléter l'extrême hétérogénéité du groupe de patients atteint de BPCO.

L'évolution des connaissances a permis de démontrer que la BPCO est une maladie complexe générale à point de départ respiratoire, avec des aspects cliniques multiples et hétérogènes. Elle s'accompagne d'autres pathologies chroniques, appelées comorbidités (pathologies cardio-vasculaires, troubles psychologiques, diabète sucré et dyslipidémie), données qui ont rendu difficile l'évaluation des patients atteints de BPCO en se basant uniquement sur la sévérité de l'obstruction bronchique.

Plusieurs autres facteurs prédictifs du devenir de ces patients, ont été identifiés incluant une aggravation de la dyspnée, la fréquence et la sévérité des exacerbations, la malnutrition, la dépression et l'altération de la qualité de vie ainsi que l'existence de comorbidités. Ces facteurs représentent la cause majeure de décès par BPCO et d'hospitalisation pour exacerbation.

Concernant l'arsenal thérapeutique existant, la plupart des essais thérapeutiques ont montré un effet bénéfique sur plusieurs aspects de la maladie comme la dyspnée, la fréquence et la sévérité des exacerbations. Cependant les données concernant leur effet sur la mortalité et la vitesse de déclin du VEMS restent mitigées.

Les patients atteints de BPCO constituent un groupe très hétérogène, ils ne doivent en aucun cas être traités tous de la même manière, d'où l'importance de l'identification de phénotypes ou profils globaux, qui complètera l'évaluation initiale de la maladie et permettra ainsi une meilleure prise en charge.

VIII. CONCEPT DE PHÉNOTYPE

L'analyse des différents éléments concourant à la survenue et l'évolution de la BPCO, a rendu nécessaire d'élaborer de nouvelles méthodes d'évaluation tenant compte des multiples aspects de la maladie, et de subdiviser une population hétérogène de patients atteints de BPCO, en sous-groupes de patients partageant des caractéristiques phénotypiques communes.

A. Définition

Le phénotype est représenté par l'ensemble des caractéristiques apparentes d'un individu, résultat de l'interaction entre le génotype et l'environnement. Il regroupe des sujets ayant en commun une caractéristique donnée ou un ensemble de caractéristiques.

Une nouvelle définition a été proposée récemment par HAN, (rapportée en anglais afin d'éviter les biais de traduction) : « a single or combination of disease attributes that describe differences between individuals with COPD as they relate to clinically meaningful outcomes (symptoms, exacerbation, response to therapy, rate of disease progression, or death) ».

Cette définition peut être traduite ainsi : « le phénotype correspond à une ou la combinaison de plusieurs caractéristiques de la maladie qui décrivent les différences existantes entre les individus atteints de BPCO : symptômes, exacerbations, réponse au traitement, vitesse de progression de la maladie et mortalité.

L'intérêt de l'approche basée sur les phénotypes réside en une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui régissent la maladie, en une meilleure évaluation du pronostic et constitue également une aide à la prise de décision thérapeutique.

B. Phénotypes de la BPCO

La notion de phénotype de BPCO n'est pas nouvelle, puisqu'elle remonte aux années 50 où DORNHORST a identifié deux phénotypes "pink puffer" et "Blue bloater" en se basant sur une analyse clinique subjective.

Bien avant l'apparition du terme BPCO dans les années 1960, deux composantes principales de la maladie ont été identifiées : la bronchite chronique et l'emphysème qui étaient considérées comme deux pathologies bien distinctes avant d'être regroupées sous le terme de BPCO ultérieurement.

En 1968 lors de la « neuvième conférence d'Aspen sur l'emphysème » Burrows et Fletcher avaient présenté leurs travaux concernant la composante emphysemateuse et bronchique dans l'obstruction chronique des voies aériennes. Par leurs résultats ils ont appuyé les données rapportées par DORNHORST une décennie plutôt et ont identifié deux phénotypes distincts : Emphysème et maladie des voies aériennes (bronchite chronique actuellement) devenant ainsi les précurseurs du phénotypage de la BPCO.

Le plus connu des phénotypes identifié actuellement est le déficit en alpha1-antitrypsine, qui n'atteindrait qu'environ 1 % des patients souffrant de BPCO. Ce phénotype présenterait une différence sur le plan clinique évolutif et pronostic par rapport à une BPCO qui surviendrait en dehors de tout déficit en alpha 1 anti trypsine.

D'autres phénotypes ont été suggérés tels que celui qui englobe les patients ayant un VEMS < 45 % de la valeur théorique, un emphysème hétérogène prédominant aux sommets et une capacité à l'exercice très altérée. Ces patients seraient de bons candidats à une chirurgie de réduction du volume pulmonaire selon un essai thérapeutique randomisé ayant comparé la chirurgie de réduction de volume et une thérapie médicamenteuse.

HURST en 2010, a identifié le phénotype des « exacerbateurs fréquents » défini par le fait d'avoir au moins 2 exacerbations/ an, et sur lequel s'appuie la nouvelle classification multidimensionnelle de la BPCO du consensus GOLD 2011, ce phénotype distinct est prévalent surtout parmi les patients présentant une obstruction modérée et sévère selon la classification spirométrique GOLD. Chez ces patients, la fréquence des exacerbations est corrélée au degré de sévérité de l'obstruction bronchique (VEMS), Ce phénotype particulier est associé à une altération marquée de la qualité de vie, à une prévalence du RGO et à une mortalité accrue.

La réversibilité sous bronchodilatateurs a été longtemps considérée comme un élément de bon pronostic, cependant cet indice s'est avéré actuellement

avoir peu d'utilité. En effet les résultats des tests de bronchodilatation varient au fil du temps chez la majorité des patients BPCO. Le même patient étant parfois considéré comme partiellement « réversible », sans normalisation du VEMS, et parfois comme « non réversible ». Même les patients réversibles de façon reproductible n'ont pas de différence d'évolutivité clinique en nombre d'exacerbations et de mortalité ni de différence dans l'effet des traitements bronchodilatateurs au long cours.

Ces dernières années l'identification de phénotypes s'est axée sur une nouvelle approche mathématique, les analyses de classification permettant ainsi d'identifier deux phénotypes prometteurs dont l'intérêt thérapeutique reste à démontrer, le phénotype des "cachectique", qui sont des patients BPCO sévère, jeunes, présentant une dénutrition souvent associée à une ostéoporose, un emphysème marqué avec une distension thoracique importante et ne présentant pas de comorbidités cardiovasculaires, et le phénotype des "comorbides" qui sont des patients ayant une maladie respiratoire moins sévère, pouvant éventuellement évoluer vers l'insuffisance respiratoire mais plus tardivement (après 75 ans) et caractérisé par une prévalence élevée de pathologies cardiovasculaires (insuffisance ventriculaire gauche, cardiopathie ischémique, artériosclérose) et métaboliques (obésité, diabète, dyslipidémies).

C. Perspectives

L'identification de phénotype est un axe de recherche très important pouvant présenter rapidement des répercussions sur la prise en charge.

L'identification à partir d'une population hétérogène de patients partageant des mécanismes physiopathologiques communs permettra la mise en place de thérapies ciblées.

L'exemple illustratif est le phénotype "emphysème par déficit en alpha 1 anti trypsin" ou, hormis les thérapies substitutives en alpha 1 anti trypsin, des traitements visant à dépolymériser les molécules d'alpha-1 antitrypsine pathologiques sont envisagés.

Il existe un autre domaine d'application, en effet l'identification de biomarqueurs pour le diagnostic de la BPCO, l'évaluation de sa sévérité ou de la survenue d'exacerbations ont fait l'objet de nombreuses études, qui n'ont fourni que peu de résultats, le fait est dû très probablement, à leurs comparaisons par rapport à la sévérité de la BPCO, exprimée dans la plupart des études par le VEMS en % de la valeur prédite. La confrontation de ces données aux données phénotypiques plutôt qu'au seul VEMS, pourrait donner des résultats plus intéressants.

Actuellement il est reconnu que seul le sevrage tabagique, aurait un réel impact sur la réduction de la mortalité par BPCO, des études de longue durée (étude TORCH, étude UPLIFT) ayant étudié les apports de l'association Salméterol/Fluticasone et le Tiotropium respectivement, n'avait relevé aucun impact de ces médicaments sur la réduction de la mortalité par BPCO. Ceci peut être due probablement au fait que l'échantillon étudié regroupait une population très hétérogène mais avec un risque de mortalité respiratoire très faible, leurs comparaisons au sein de phénotypes associés à un risque de mortalité élevé pourraient éventuellement révéler un effet thérapeutique bénéfique concernant la mortalité par BPCO, l'essai thérapeutique "IMPACT" qui avait comparé en terme de mortalité, l'association (LABA + LAMA + ICS) vs (LABA + LAMA) vs (LABA + ICS) a conclu à une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues dans le bras triple association chez les patients "exacerbateurs fréquents", phénotype associé à un risque de mortalité élevé.

IX. CONCLUSION

La BPCO est considérée actuellement comme une maladie complexe comportant plusieurs facettes. Le VEMS est un moyen simple pour l'évaluer, cependant, il ne doit pas être utilisé seul. L'altération marquée de la qualité de vie, conduit inéluctablement le patient à sombrer dans une spirale de déconditionnement, compliquant ainsi le pronostic, par conséquent, l'évaluation doit impérativement intégrer différents paramètres, surtout cliniques, comme la sévérité des symptômes, les comorbidités et la qualité de vie, d'où l'intérêt du phénotypage, qui sert à identifier des profils globaux de patients, pouvant servir ultérieurement à la mise en place d'une stratégie thérapeutique moins standardisée qu'elle ne l'est actuellement, et axées surtout sur les besoins réels du patient.

Références

Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2023).
Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006 Sep; 28(3):523-32.
Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E, BOLD Collaborative Research Group International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 1 September 2007; 370 (9589): 741-500.
Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366(9500): 1875-81.

K. El Rhazi, C. Nejari, M. C. Benjelloun, M. El Biaz, M. Attassi, V. Garcia-Larsen; Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Fez, Morocco: results from the BOLD study, INT J TUBERC LUNG DIS 2016;136-141.
Khellafi R. Epidémiologie de la BPCO dans la wilaya d'Alger revue des maladies respiratoires. Volume 28, numéro 1 pages 32-40.
Mohamed Awed Tageddine, S NAFTI, Ahmed khan, chakib Nejari. Distribution of COPD-related symptoms in the Middle East and North Africa: Results of the BREATHE study, Respiratory Medicine Volume 106, Supplement 2, December 2012, Pages S25-S32.
Hamid Hacene Cherkaski, Foued Khalloufi, Feryal Atoui, Randa Yakoubi, Louisa Gnatiuc, Peter Burney, Rachid Benali; The prevalence of COPD in Annaba, Algeria: Results of the BOLD study; European Respiratory Journal 2014, vol 44: P1068.
LOZANO R: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010; LANCET 2012, Déc. 15;380(9859):2095-128.
Foundation ERSEL, Ed. The burden of lung disease. Sheffield, UK: ERSJ 2003.
Niu SR, Yang GH, Chen ZM, Wang JL, Wang GH, He XZ et al. emerging tobacco hazards in China: 2. early mortality results from a prospective study. Bmj 1998; 317(7170):1423-4
Transition épidémiologique et système de santé Projet TAHINA, INSP 2005.
Ninot G, Brun A, Quelras G, Segi A, Moullé G, Desplan J. L'accompagnement psychologique dans la réhabilitation des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. Rev Mal Respir 2003; 20:549-57.
Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, Stage KB. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. Abstract. Nord J Psychiatry 2004; 58:65-70.
Curtis JR, Martin DP, Martin TR. Patient-assessed health outcomes in chronic lung disease: what are they, how do they help us, and where do we go from here? Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1032-9.
Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005; 82:53-9.
Cano NJ et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. Chest 2004; 126:540-6.
Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. Eur Respir J 2003; 22:931-6.
Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD—the PERCEIVE study. Respir Med 2007; 101:453-60.
Piperno D, Huchon G, Pribil C, Boucot I, Similowski T. The burden of COPD in France: results from the Confronting COPD survey. Respir Med 2003; 97(Suppl. C): S33-42.
Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. Eur Respir J 2008; 32 : 953–61.
Fournier M, Tonnel AB, Housset B, Huchon G, Godard P, Verloet D, et al. Impact économique de la BPCO en France : étude SCOPE. Rev Mal Respir 2005 ; 22:247–56
Wouters EF, Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. Respir Med. 2003 Mar; 97 Suppl C: S3-14.
oussedik N, Ait Khaled N, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives ; rapport algérien au 13 eme congrès médical maghrébin.
Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. Am Rev Respir Dis 1982; 126:338-341
BTS guidelines for the measurement of spirometry function, recommendation of the British thoracic society and association of the technicians and physiologist, Respir med 1994; 88:165-94.
Thoracic society of Australia and new zeland and the Australian lung foundation: the COPDX plan: new guidelines for the management of COPD 2003 med j aust 2003; 178: S1-39.
Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005 Nov; 26 (5): 948 - 68.
Enright PL, Sherrill D. reference equations for 6-minute walk testing healthy adult. Am j Respir Crit care med 1998; 158:1384-7
Helmi Ben Saad, Christian Prefaut. ET al 6-Minute walk distance in healthy North Africans older than 40 years: Influence of parity. Respiratory Medicine (2009) 103, 74-84
Mohamed Kheiriddine Bourahli, Mohamed Bougrida, Mehdi Martani, Hacene Mehdioui, and Helmi Ben Saad : 6-Min walk-test data in healthy North-African subjects aged 16–40 years. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis volume 65, January 2016, Pages 349-360.
Rodriguez R. toward consensus definition for COPD exacerbation. Chest 2000; 117:398S-401 S.
Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definition and classification. EUR Respir J; Suppl 2003; 41:46 S-53 S.
Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010; 363:1128-38.
soler-cataluna, Martinez-Garcia MA, salcedo E, Navarro M, severe acute exacerbation and mortality in patients with COPD. THOAX 2005; 60:925-31.
Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, efficacy of Salmeterol/ Fluticasone by GOLD stage for COPD, analysis from the randomized placebo-controlled TORCH study, RESPIR res 2009; 10-59.
Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig S, Mehra S, effect of tiotropium on outcomes of patients with moderate COPD (uplift): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2009; 374: 1171-8
JONES PW; health status and spiral of decline. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 6:59–63 2009; 6:53-63.
Fletcher CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. Thorax 1984; 39:81-5.
Castaldi PJ, Dy J, Ross J, Chang Y, Washko GR, Curran-Everett D et al. Cluster analysis in the COPDGenie study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema. Thorax 2014; 69:415-22
Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators, Respir Res. 2010 Sep 10; 11:122.
Zysman M, Patout M, Miravittles M, van der Molen T, Lokke A, Hausen T et al. La BPCO et la perception du nouveau document GOLD en Europe. Workshop de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Rev Mal Resp 2014; 31:499-510.
Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur Respir J 2006; 28:1245-57.
Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli B, Criner G, Curtis JL et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:598-604.
Dornhorst AC. Respiratory insufficiency (Frederick price Memorial Lecture). Lancet 1955; 1:1185-1187.
Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha1anti trypsin deficiency. N Engl J Med 2009; 360: 2749-57.
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
Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristics of established chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2012; 67:701-8.
Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review Pinto et al. Respiratory Research (2015) 16:50.
P R.BURGEL et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses : Eur Respir J 2010; 36: 531–539.
P R.BURGEL et al. Clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis: validation with mortality, Eur Respir J 2012; 40: 495–512.
Lipson, D. A., et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in COPD Patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.