

# L'apport des grandes cohortes sur la connaissance de l'histoire naturelle de la BPCO

**Pr Pierre-Régis BURGEL**  
Hôpital Cochin, Paris



# 18<sup>e</sup> congrès de pneumologie de langue française

Marseille – Parc Chanot  
du vendredi 31 janvier  
au dimanche 3 février 2014

**Oncologie thoracique – Sommeil**

## Déclaration de liens d'intérêts

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes **en lien avec la santé**.

Almirall

Astra Zeneca

Boehringer Ingelheim

Chiesi

Elsevier

GSK

Novartis

Pfizer

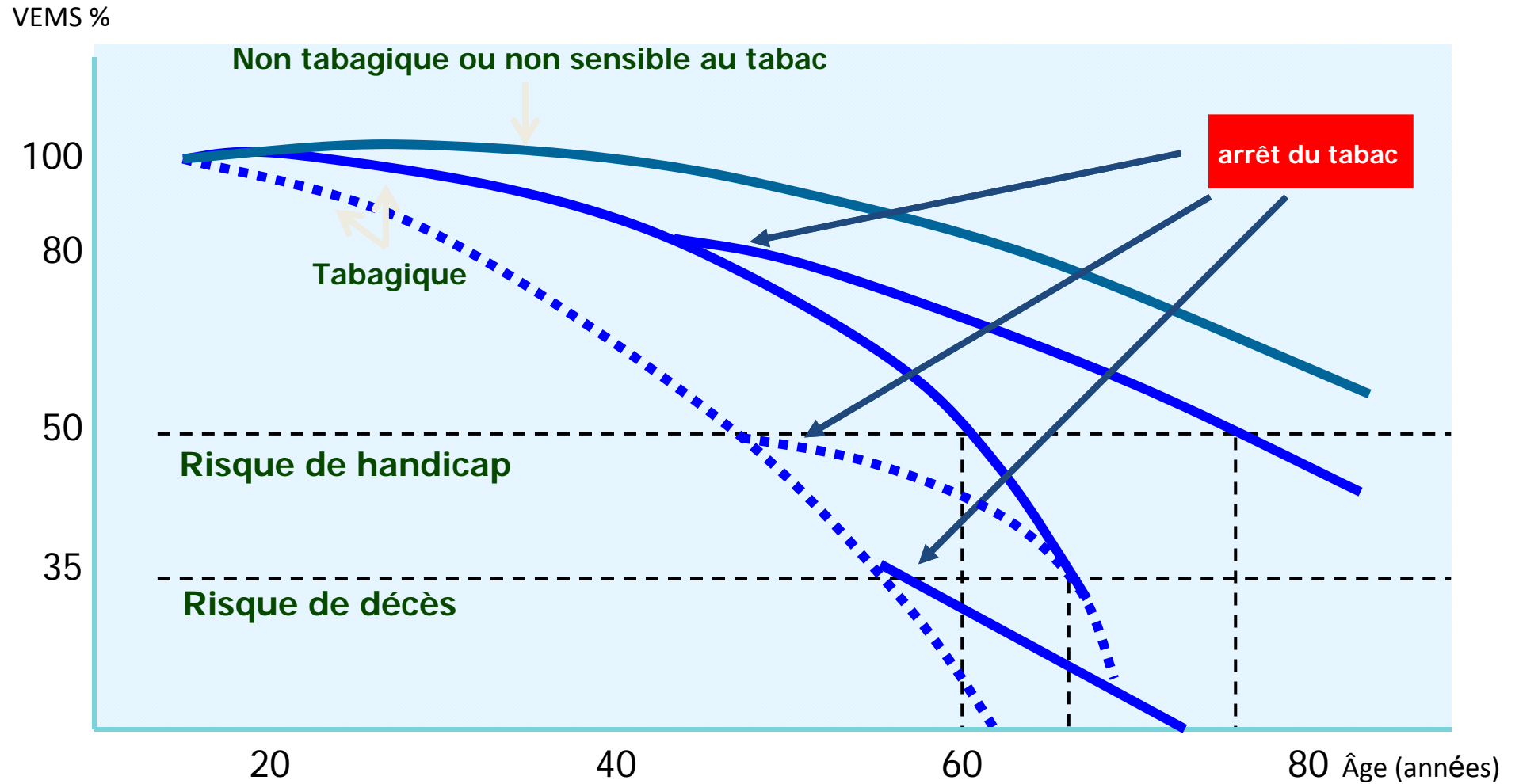
Nycomed/Takeda



## Définition de la BPCO: GOLD 2011

- 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.

# Histoire naturelle de la BPCO



VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde

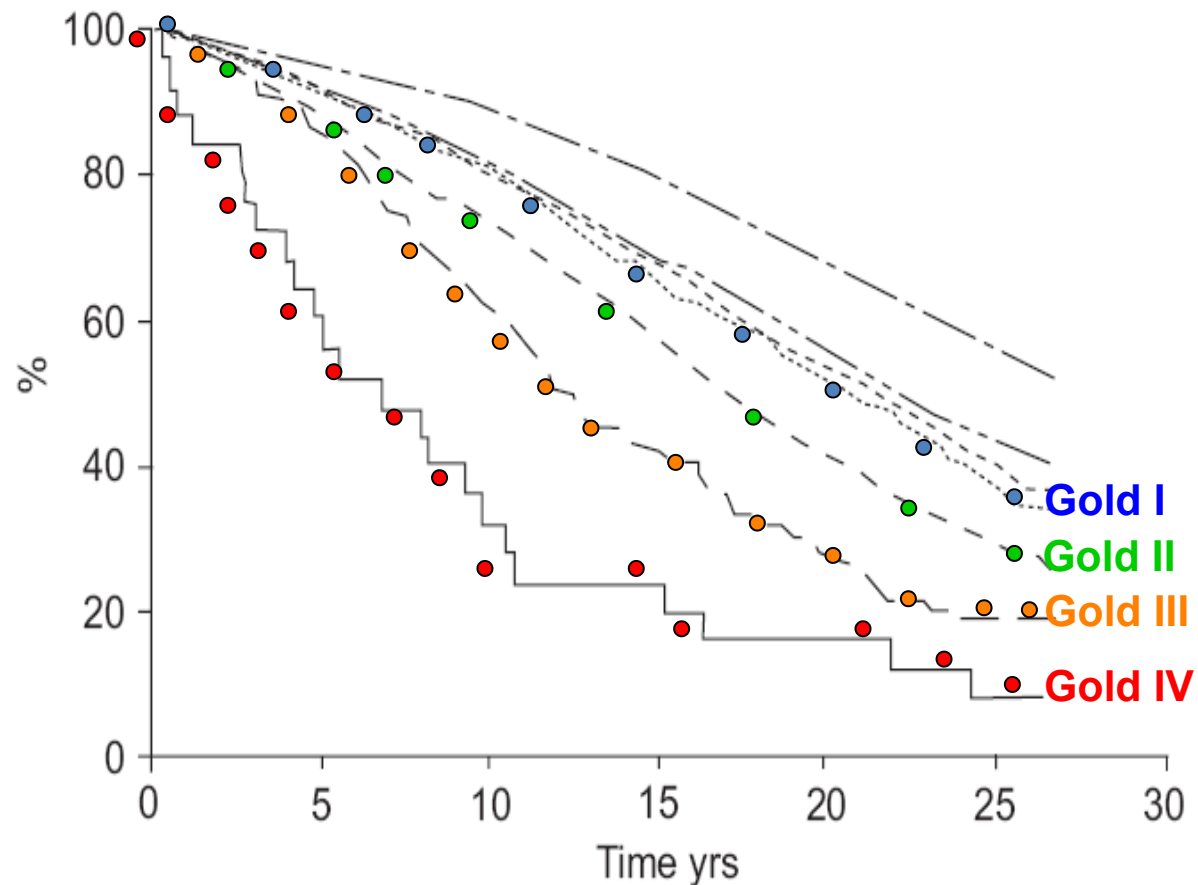
*Fletcher, Oxford University Press 1976*

# 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*

## **L'apport des grandes cohortes sur la connaissance de l'histoire naturelle de la BPCO**

- **Les grandes cohortes de la BPCO**
- **Histoire naturelle**
  - **Déclin VEMS**
  - **Mortalité et comorbidités**
  - **Exacerbations**
  - **Phénotypes**

## **L'apport des grandes cohortes sur la connaissance de l'histoire naturelle de la BPCO**

- **Les grandes cohortes de la BPCO**
- **Histoire naturelle**
  - Déclin VEMS
  - Mortalité et comorbidités
  - Exacerbations
  - Phénotypes

# Les grandes cohortes de la BPCO

- **Les cohortes historiques**
  - Medical Research Council's (Fletcher et Peto)
  - Lung Health Study (sevrage tabagique)
  - Copenhagen City Heart Study (population générale)
- **Cohortes plus récentes**
  - **Cliniques:**
    - Cohorte BODE, cohortes espagnoles
    - Initiatives BPCO, EABPCO, Exaco...
  - **Biomarqueurs:**
    - ECLIPSE
    - COPD gene study
    - SPIROMICS



## L'apport des grandes cohortes sur la connaissance de l'histoire naturelle de la BPCO

- Les grandes cohortes de la BPCO
- **Histoire naturelle**
  - Déclin VEMS
  - Mortalité et comorbidités
  - Exacerbations
  - Phénotypes

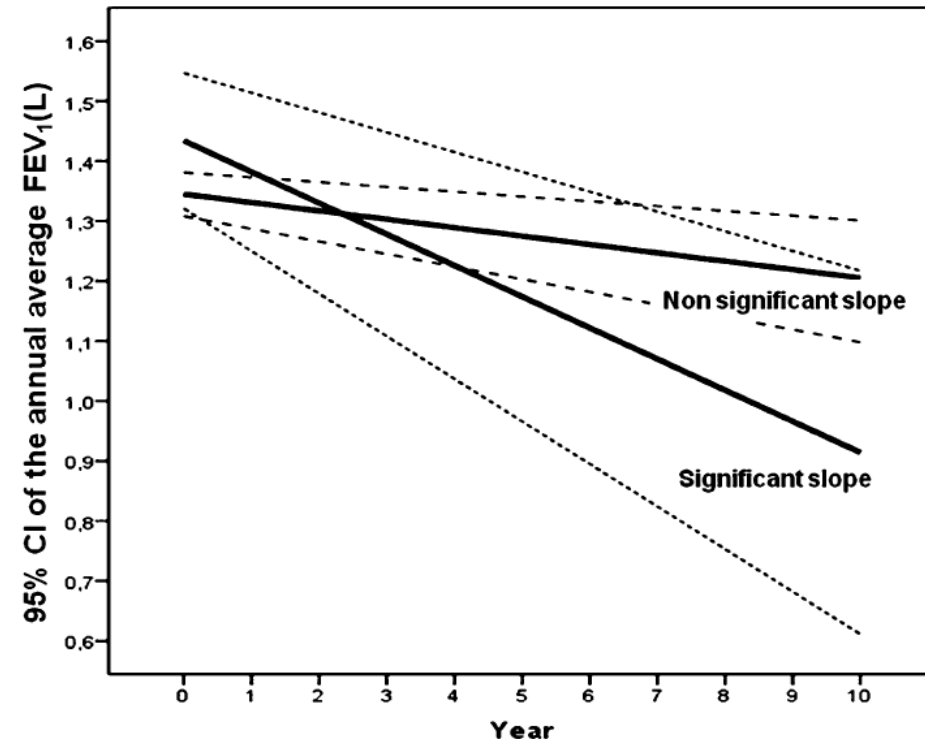
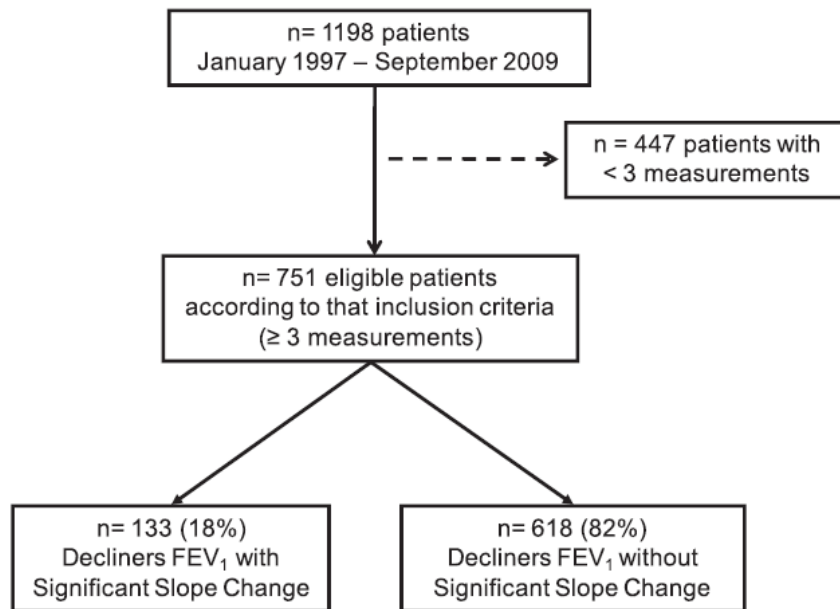
## L'apport des grandes cohortes sur la connaissance de l'histoire naturelle de la BPCO

- Les grandes cohortes de la BPCO
- **Histoire naturelle**
  - **Déclin VEMS**
  - Mortalité et comorbidités
  - Exacerbations
  - Phénotypes

# The Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Heterogeneous

## The Experience of the BODE Cohort

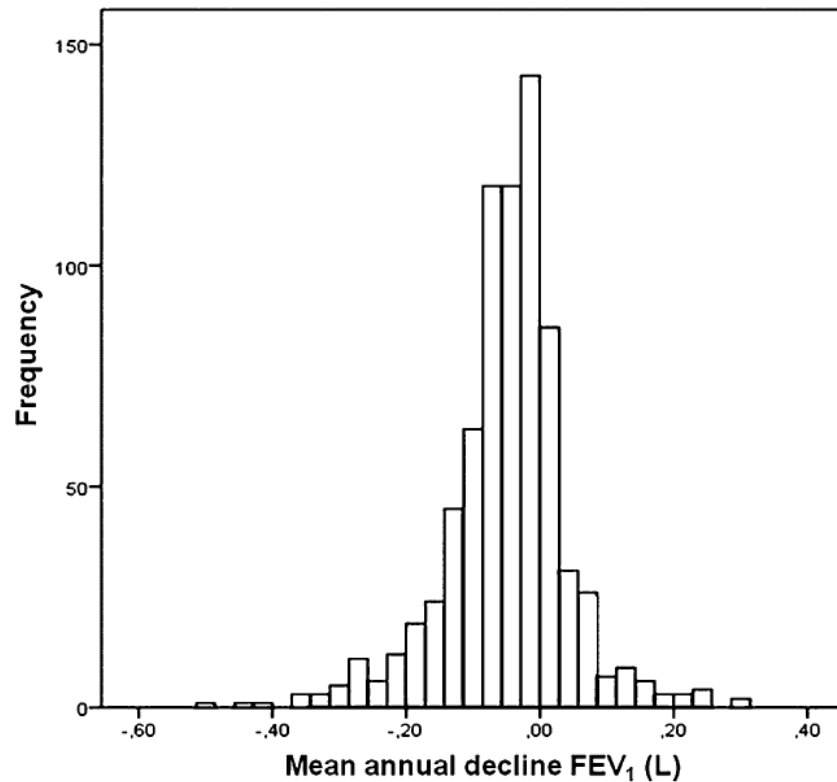
Déclin individuel du VEMS (≠Fletcher et Peto)



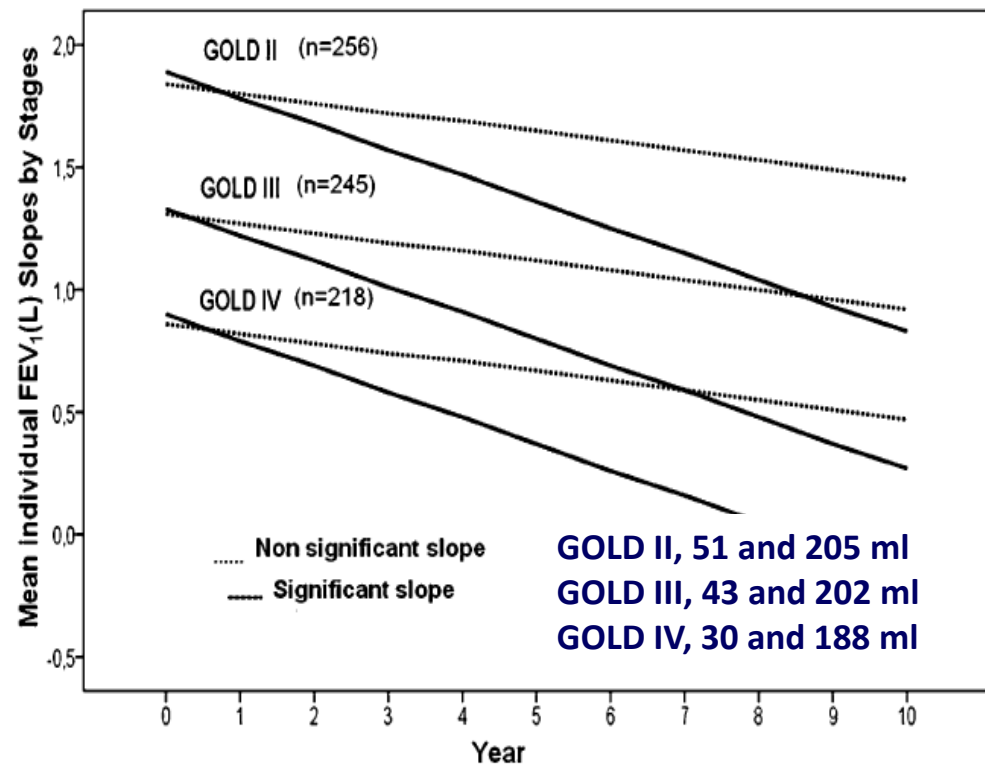
# The Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Heterogeneous

## The Experience of the BODE Cohort

Déclin annuel moyen (litres)

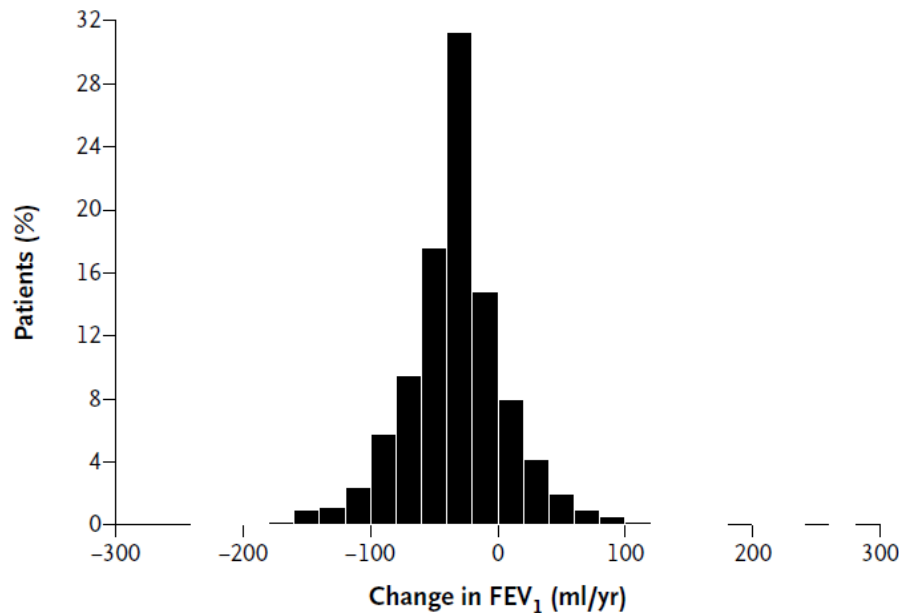


Pente de déclin par stade GOLD



# Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD

**3 ans, 2163 patients**  
**Cohorte ECLIPSE**



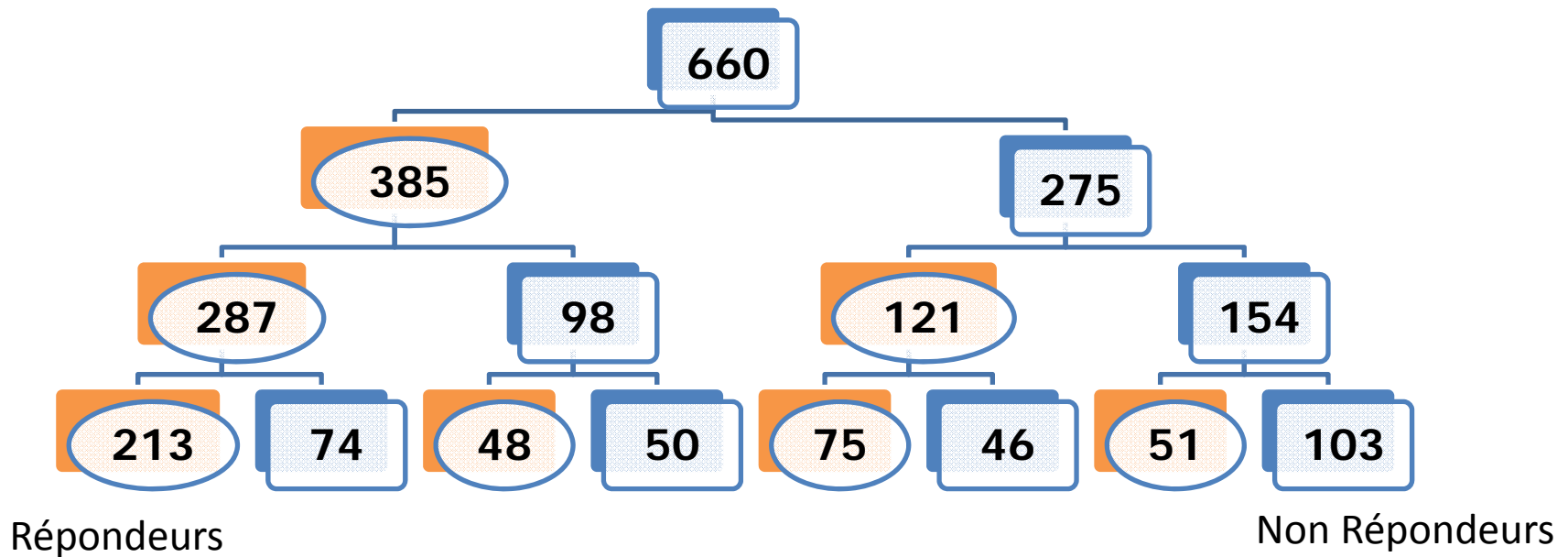
- **Déclin moyen 33 ml/an**
- **Sur 3 ans:**
  - **38% déclin >40ml/an**
  - **31% déclin 21-40ml/an**
  - **23% VEMS entre -20 et +20 ml/an**
  - **8% amélioration > +20 ml/an**

**Facteurs associés à un déclin plus important du VEMS: tabagisme actif, réversibilité aux bronchodilatateurs, emphysème**

# Reproductibilité du test de réversibilité chez les patients BPCO

## Réversibilité aux bronchodilatateurs chez les BPCO salbutamol+ipratropium

Visite/ 4 semaines



La réversibilité aux bronchodilatateurs est retrouvée de façon constante uniquement chez <30% des patients

Calverley *Thorax* 2003

# Impact pronostique de l'absence de réversibilité?

Etude observationnelle ECLIPSE (réversibilité salbutamol 400 microgr)

**Table 6** Consistency of reversibility status and clinical outcomes

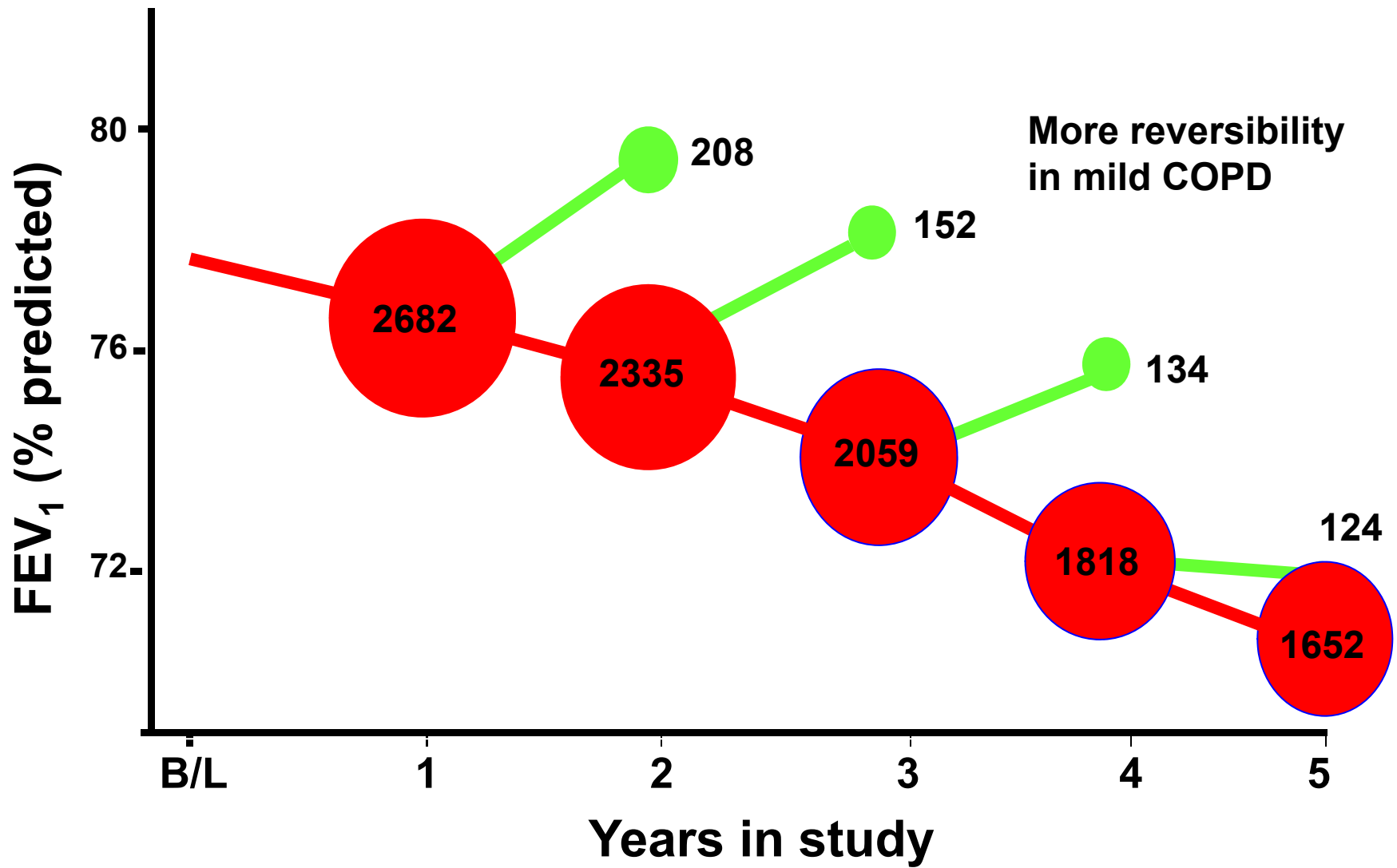
Outcome	Consistently* reversible	Consistently* irreversible	p Value adjusted for FEV <sub>1</sub> % predicted	p Value adjusted for GOLD stage
n	227	1362		
Subject death	8 (4%)	83 (6%)	0.608	0.462
Exacerbation rate	0.8 (1.1)	1.3 (1.6)	0.032	0.009
Hospitalised due to COPD exacerbation	15 (7%)	206 (15%)	0.159	0.089
Subject withdrawal	29 (13%)	186 (14%)	0.297	0.455

\*Consistent = reversible or irreversible according to American Thoracic Society/European Respiratory Society criteria on three of four occasions.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; GOLD, Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease.

L'association entre la réversibilité et les exacerbations disparaissait en analyse multivariée incluant le VEMS basal qui était plus bas dans le groupe non réversible.

# Effet de l'arrêt du tabac selon le VEMS de base

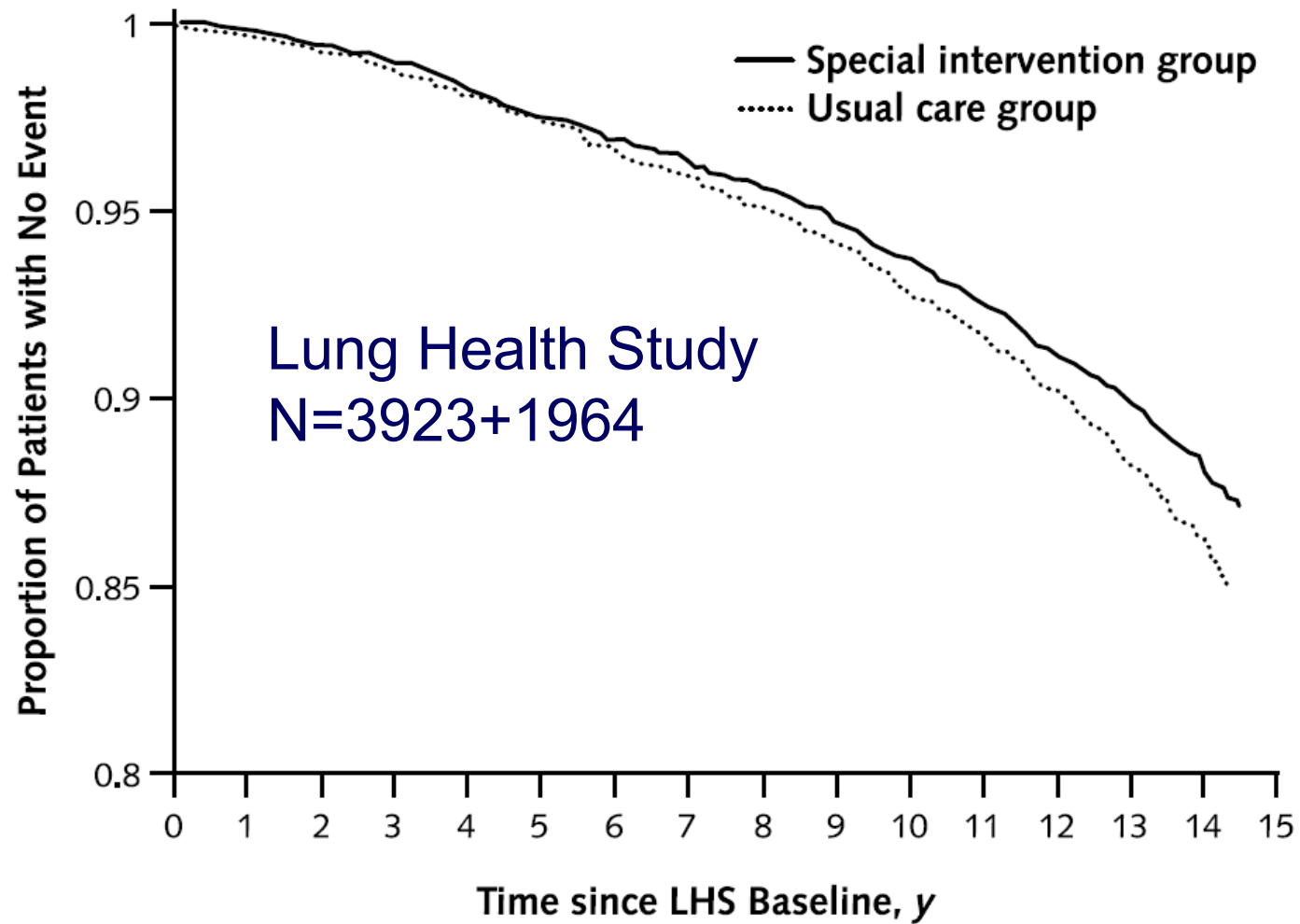




## L'apport des grandes cohortes sur la connaissance de l'histoire naturelle de la BPCO

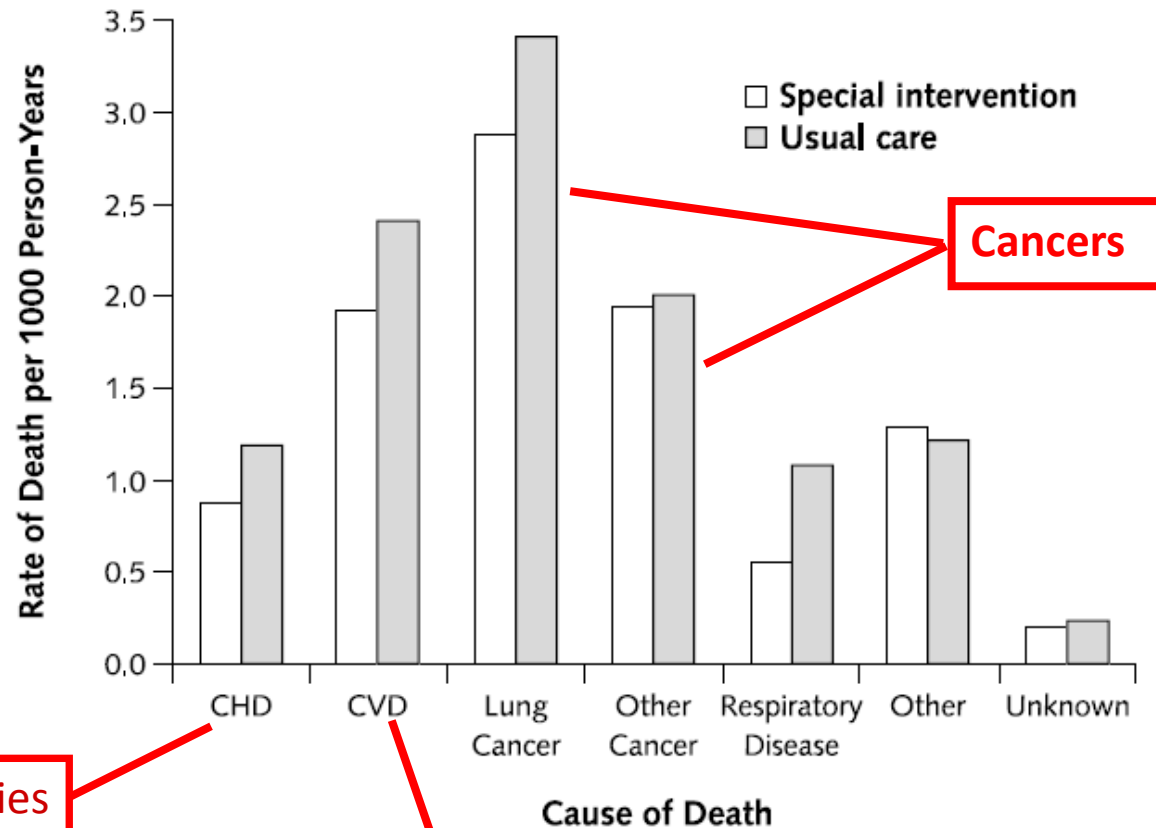
- Les grandes cohortes de la BPCO
- Histoire naturelle
  - Déclin VEMS
  - **Mortalité et comorbidités**
  - Exacerbations
  - Phénotypes

# Mortalité et BPCO : sevrage tabagique

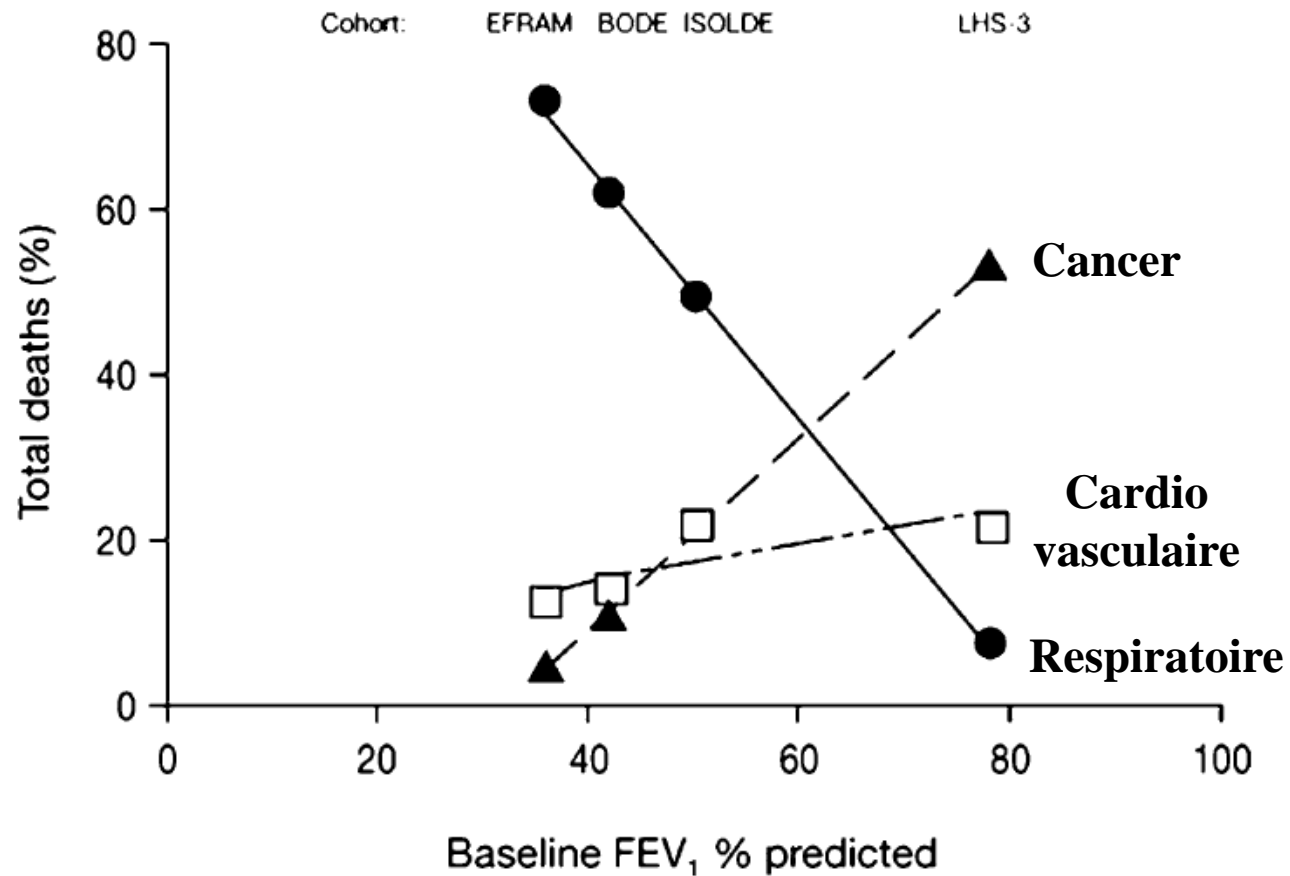


# Causes de mortalité chez les patients ayant une BPCO peu sévère

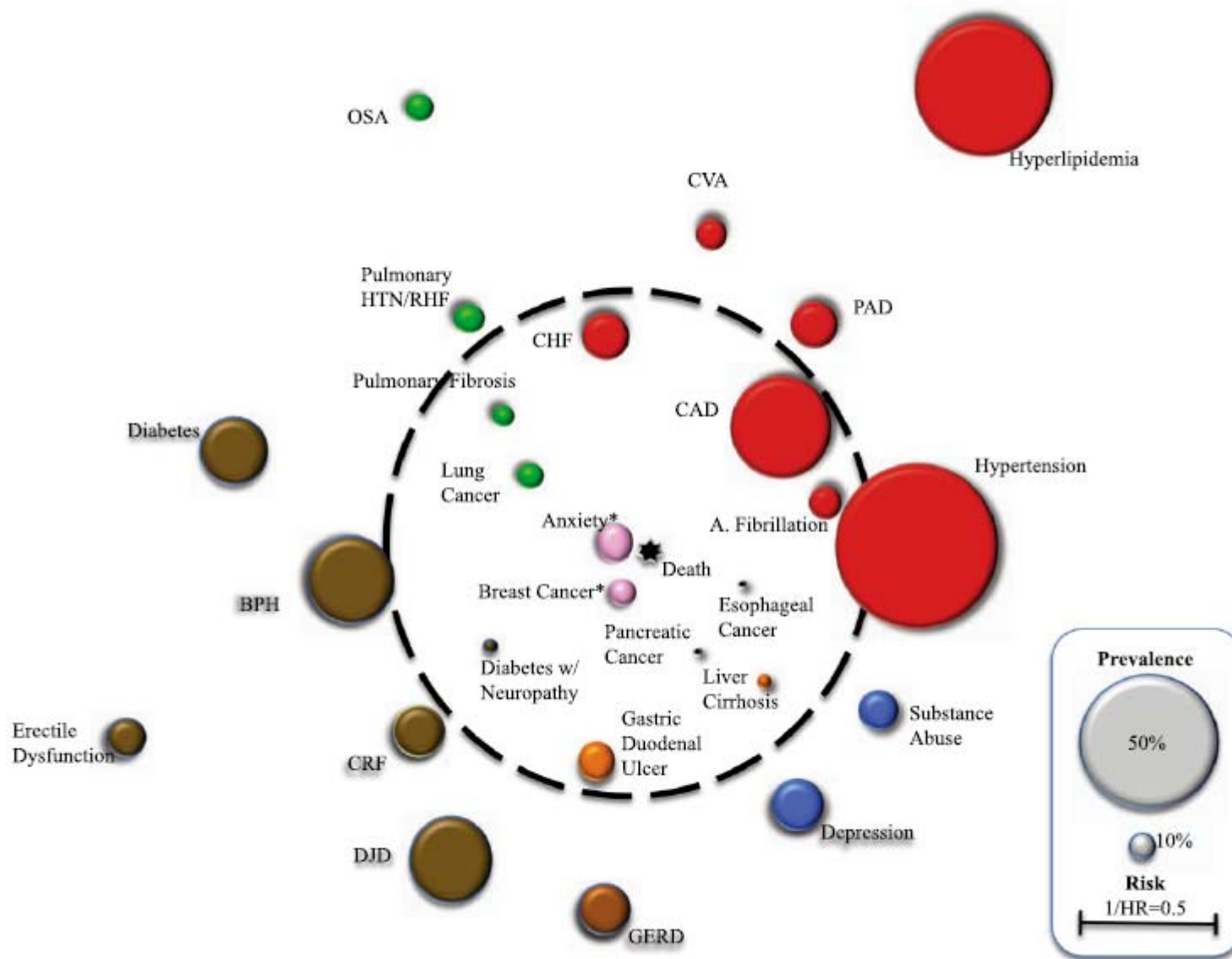
Causes de mortalité après 14,5 ans dans la Lung Health Study (VEMS 78%, VEMS/CVF 65%, âge 48 ans)



# BPCO: causes de mortalité et VEMS



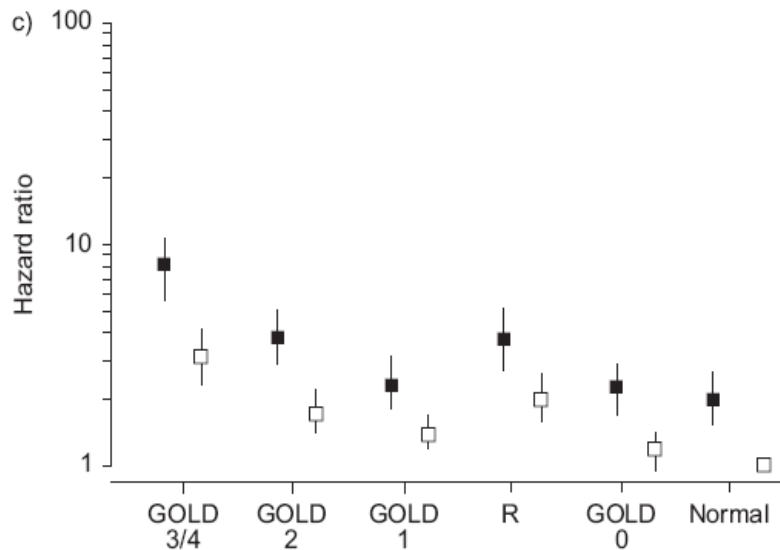
# The COPD comorbidity dome



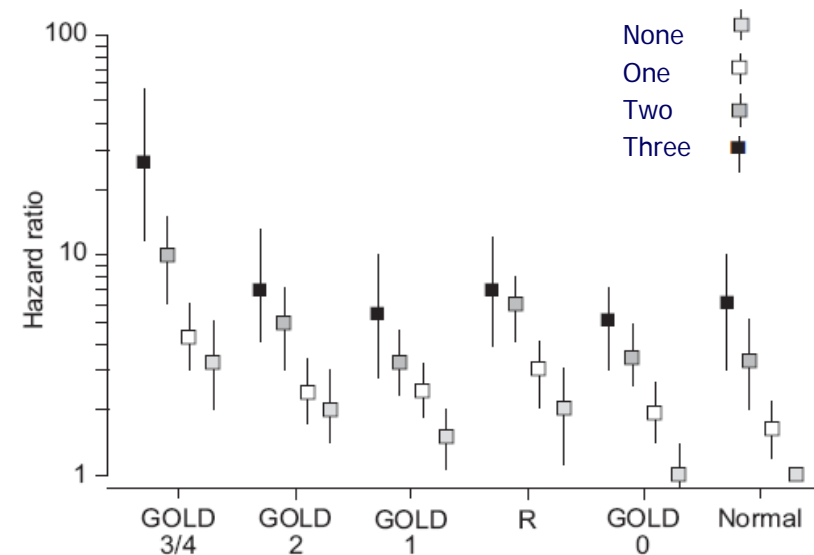
# Comorbidities increase mortality risk

Cohorts ARIC+CHS: >20000 patients, age>45 yr  
diabetes, hypertension, cardiovascular diseases

5 yr mortality risk  
and diabetes



5 yr mortality risk  
and number of comorbidities



# Index BODE

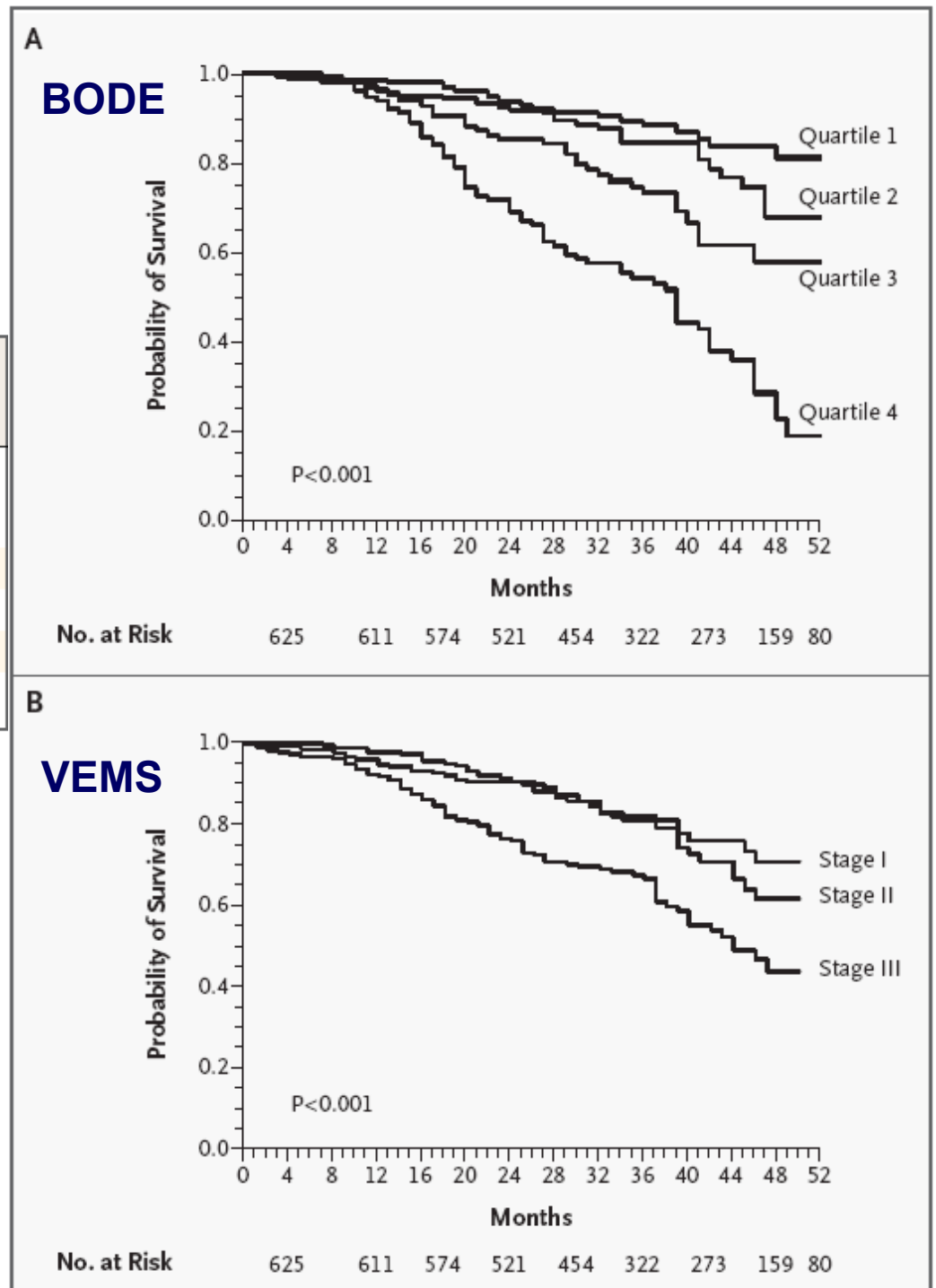
**Table 2.** Variables and Point Values Used for the Computation of the Body-Mass Index, Degree of Airflow Obstruction and Dyspnea, and Exercise Capacity (BODE) Index.\*

Variable	Points on BODE Index			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> (% of predicted)†	≥65	50–64	36–49	≤35
Distance walked in 6 min (m)	≥350	250–349	150–249	≤149
MMRC dyspnea scale‡	0–1	2	3	4
Body-mass index§	>21	≤21		

## Quartiles

1	0-2
2	3-4
3	5-6
4	7-10

Celli, NEJM 2004



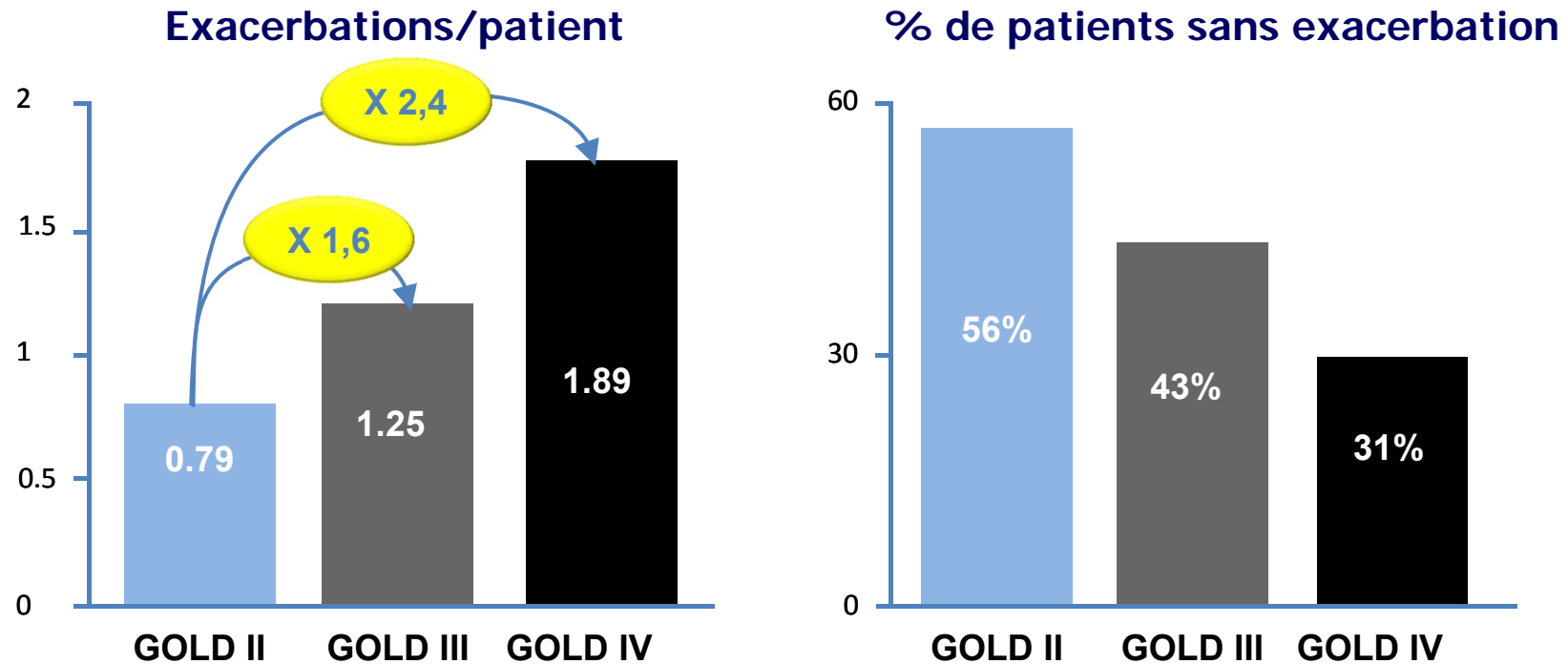
## L'apport des grandes cohortes sur la connaissance de l'histoire naturelle de la BPCO

- Les grandes cohortes de la BPCO
- Histoire naturelle
  - Déclin VEMS
  - Mortalité et comorbidités
  - **Exacerbations**
  - Phénotypes



# Exacerbations en fonction du stade GOLD

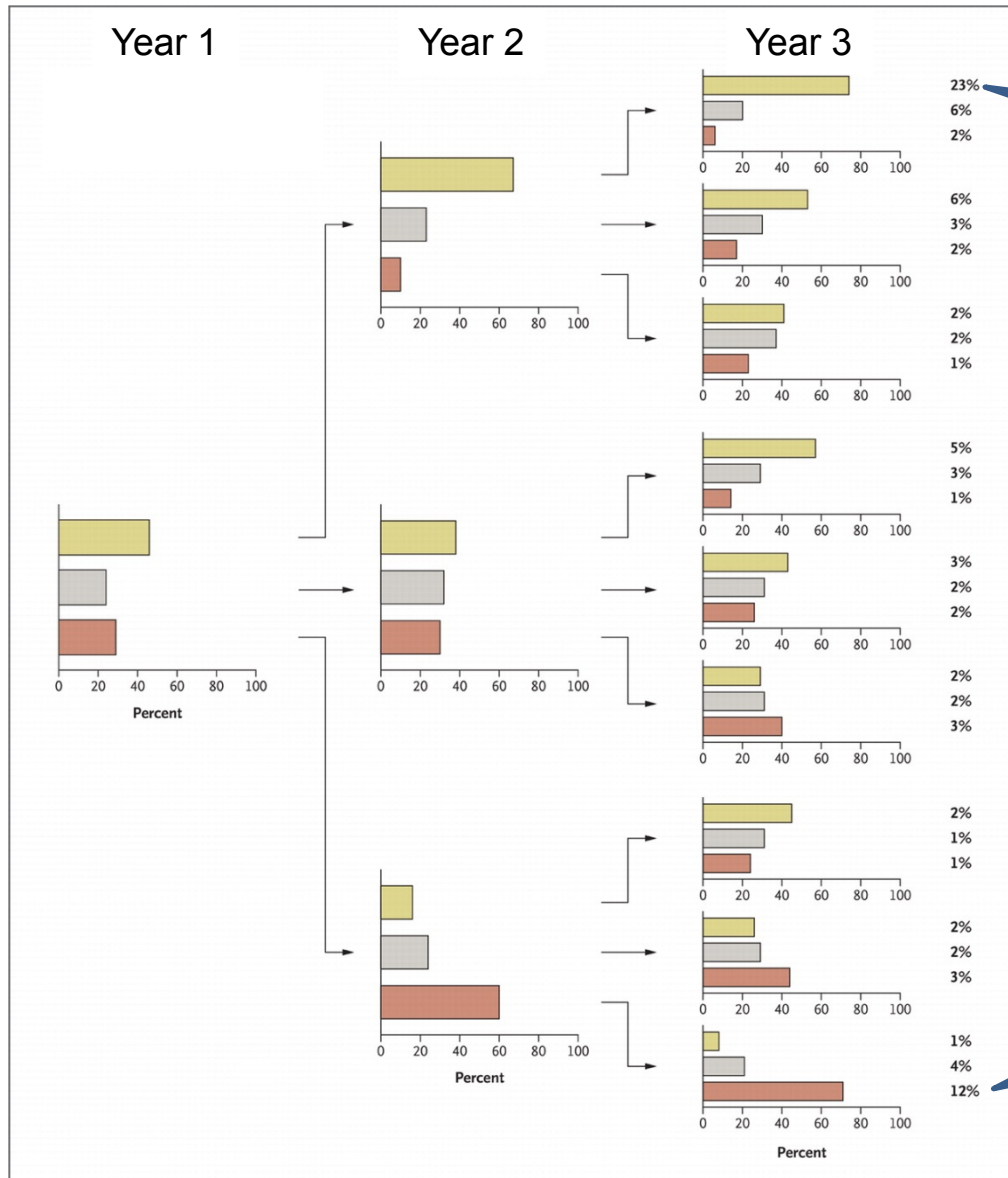
Un VEMS abaissé permet-il d'identifier individuellement les patients à risque ?



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

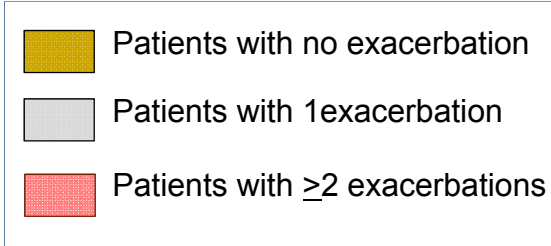
Données de l'étude ECLIPSE : cohorte prospective. Données sur 1 an

# Phénotype exacerbateur fréquent ( $\geq 2$ /an)



23% non-exacerbateurs

65 % exacerbations intermittentes



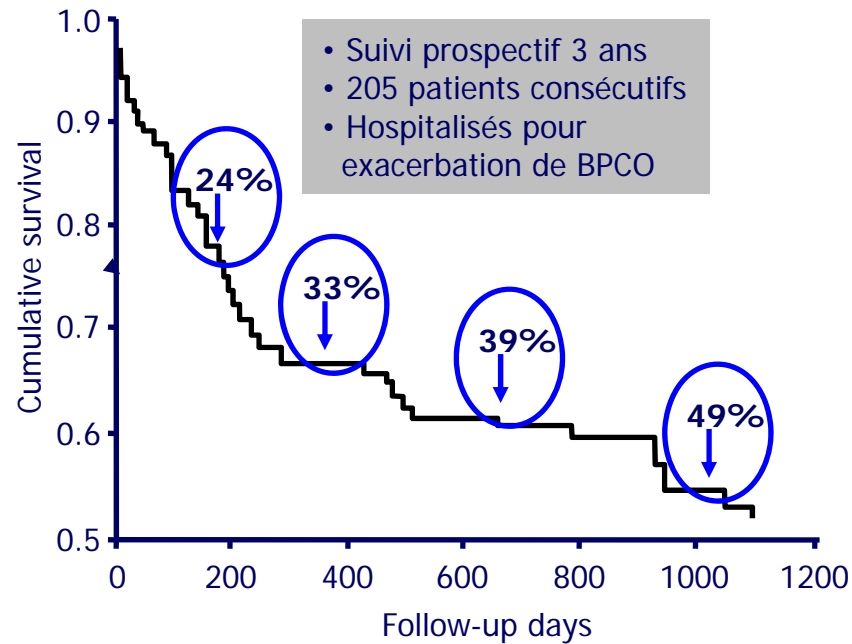
12% exacerbateurs fréquents

# Phénotype exacerbateur fréquent

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

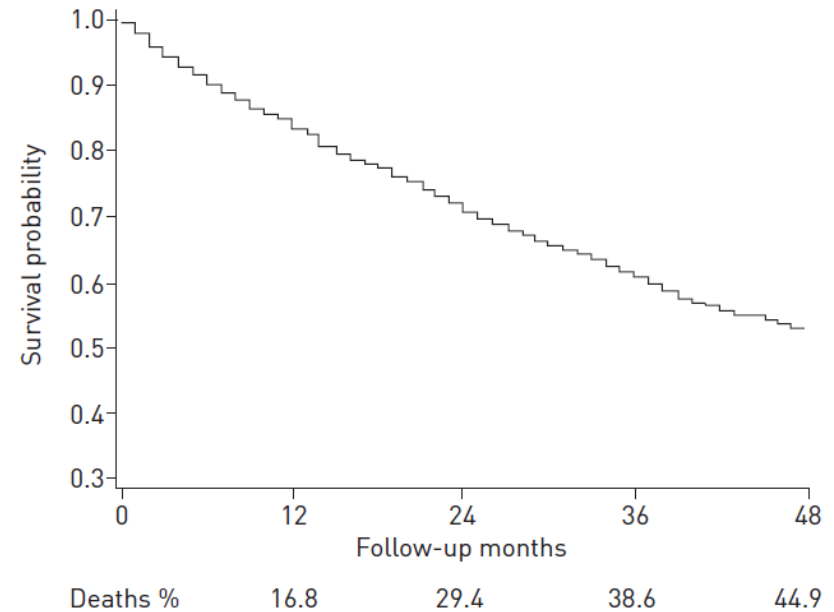
**Facteurs associés avec une augmentation de la fréquence des exacerbations**

# Mortalité après une hospitalisation pour exacerbation de BPCO



Gunen H et al. *Eur Respir J*. 2005;26:234-41

## Cohorte EABPCO (CPHG, France) 1750 patients



Piquet J et al. *Eur Respir J* 2013; 42: 946–955

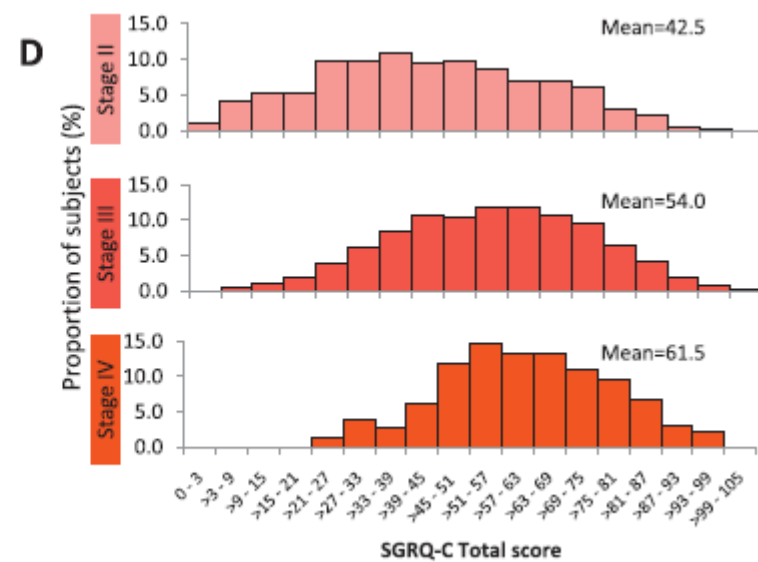
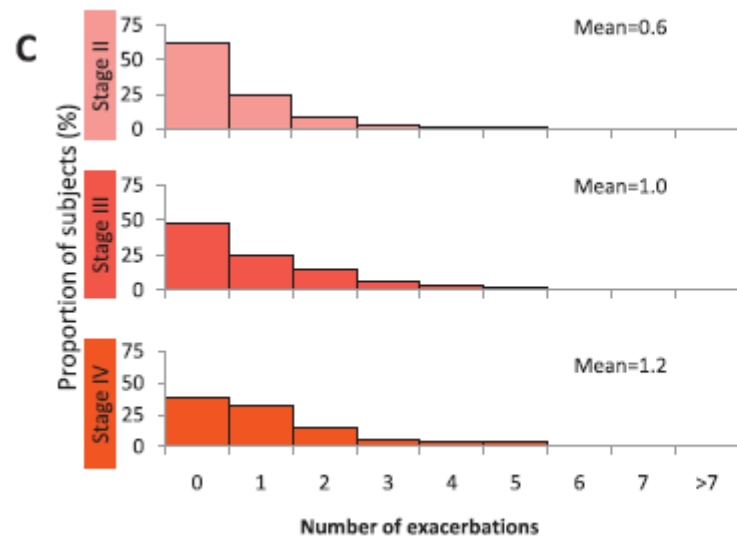
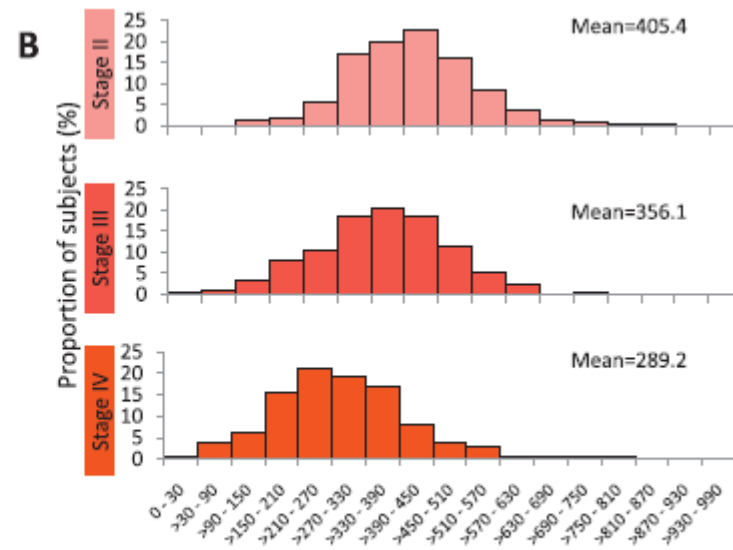
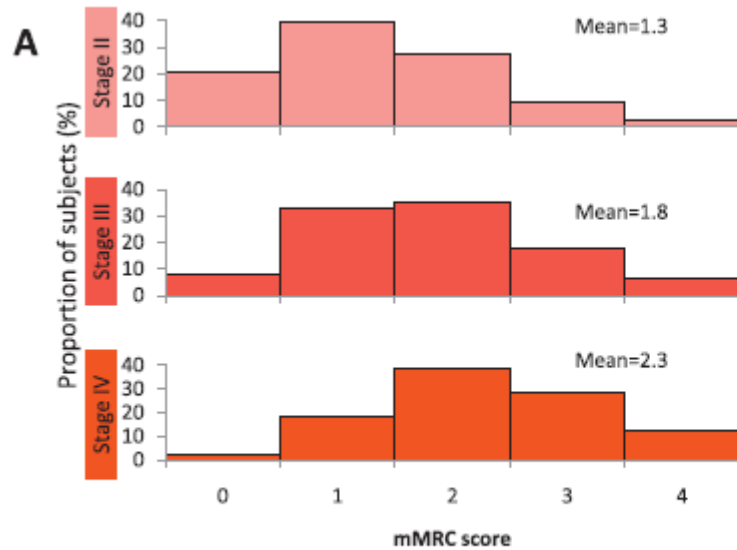
## Mortalité post-hospitalisation pour EABPCO

	n	Mortalité %					
		Hôpital	3 mois	6 mois	1 an	2 ans	5 ans
Connors	1016	11	-	33	43	49	-
Vestbo	487	-	-	-	-	-	44
Groenewegen	171	8	16	18	23	-	-
Gunen	205	8.3	-	24	33	39	-
McGhan	54269	3.6	-	-	24	-	57
Brekke	996	9.9	22	27	32	41	-

## L'apport des grandes cohortes sur la connaissance de l'histoire naturelle de la BPCO

- Les grandes cohortes de la BPCO
- Histoire naturelle
  - Déclin VEMS
  - Mortalité et comorbidités
  - Exacerbations
  - **Phénotypes**

# Hétérogénéité des manifestations cliniques de la BPCO pour un même stade GOLD spirométrique



Pris en compte par le GOLD 2011

Agusti et al. *Respir Res* 2010; 11: 122

# **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

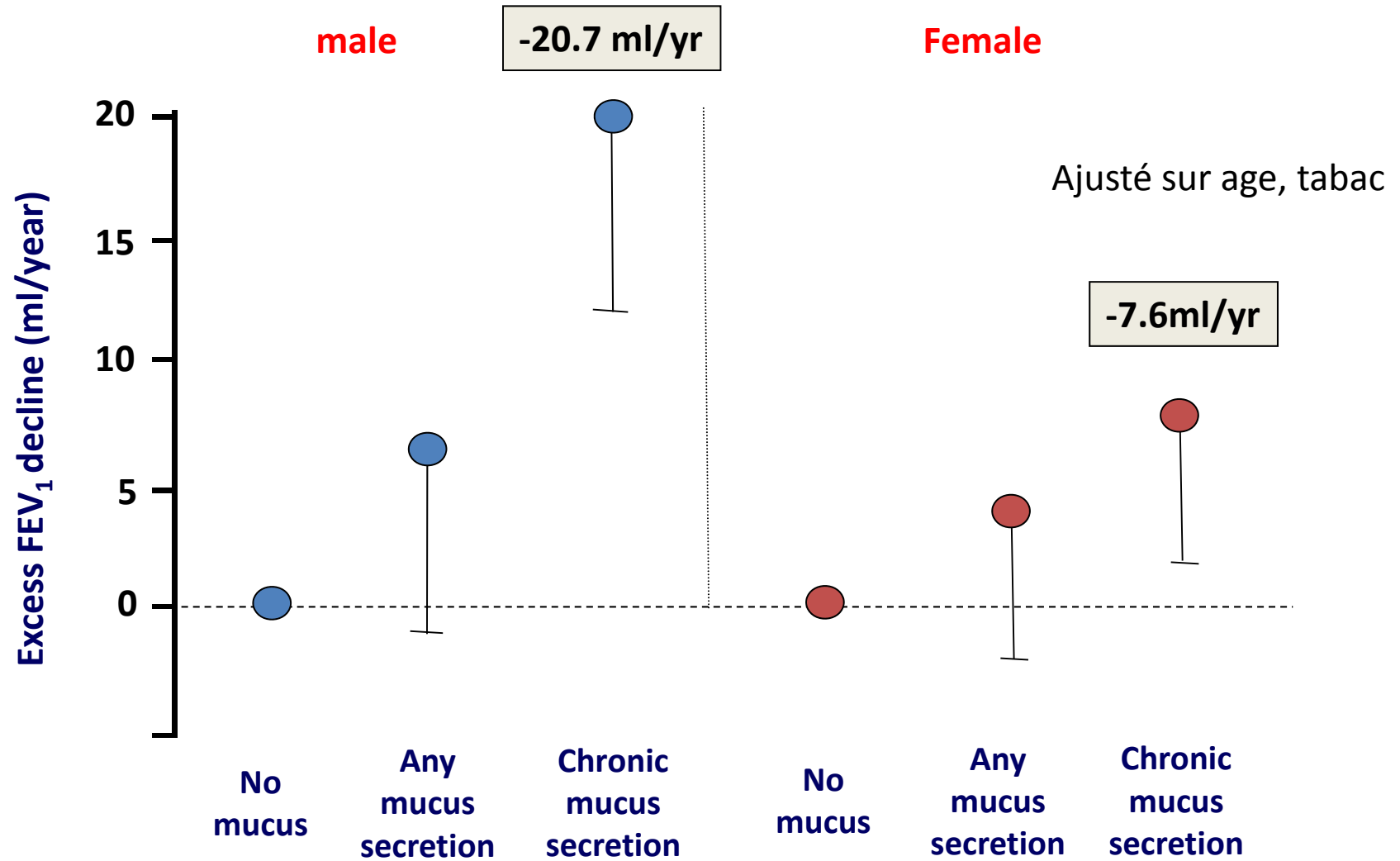
## **Chronic Bronchitis Phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study**

Montes de Oca et al. *Eur Resp J* 2012, 40: 28–36



# Toux/expectoration et déclin du VEMS

## Copenhagen City Heart Study

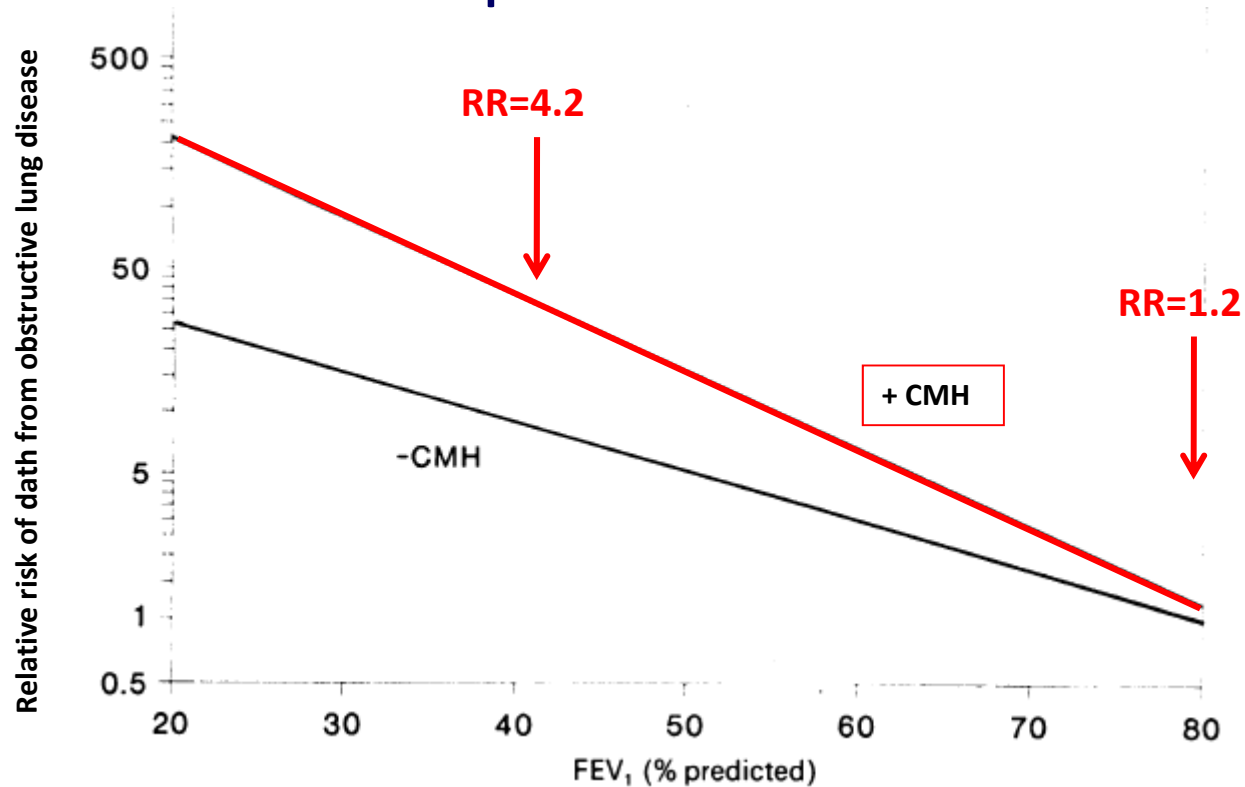


Confirmé par deux autre étude (Framingham Offspring and ECHRS)

# Toux/expectoration et mortalité

## Copenhagen City Heart Study

### Mortalité respiratoire en fonction du VEMS



*Estimated relative risk of death from obstructive lung disease according to the presence of chronic mucus hypersecretion (CMH) and the level of FEV<sub>1</sub>. Derived from a Cox regression model including FEV<sub>1</sub>% predicted and chronic mucus hypersecretion as the independent variables of interest and age, sex, asthma, smoking habits, and body mass index as explanatory variables. FEV<sub>1</sub>% predicted was included as a continuous variable. The risk among subjects with an FEV<sub>1</sub>% predicted of 80% and no chronic mucus hypersecretion was set to 1.*

Lange P *Thorax* 1990;45:579-585

## Association toux/expectoration et exacerbations: le plus souvent retrouvée dans les études transversales

	Population	n	Chronic cough and/or sputum (%)	Current smokers (%)		Exacerbations (number/patient/year)	
				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 [16] COPDGene	Clinic-based (USA)	1061	27.3	48*	27	1.2±1.6*	0.63±1.1
Montes de Oca [14] PLATINO	Population-based (Latin America)	759	14.4 <sup>+</sup>	47*	32	5.42	2.66
Lu [17]	Population-based (China)	1668	30.0	48*	37	N/A	N/A



## EDITORIAL

# Chronic cough and sputum production: a clinical COPD phenotype?

**Eur Respir J 2012; 40: 4–6**

### Associée à:

Déclin plus rapide du VEMS

Mortalité plus importante

exacerbations: de plus en plus d'études

Insuffisant comme unique critère de caractérisation d'un patient

## Cough and sputum production in COPD patients: clinical phenotype or markers of disease activity?

**Int J Clin Pract, December 2013, 67, 12, 1213–1219**

**IJCP** THE INTERNATIONAL JOURNAL OF  
**CLINICAL PRACTICE**

**Associé à tabagisme actif, exacerbations, majoration inflammation=marqueur d'activité**

## **COPD phenotypes: The future of COPD**

Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses *Eur Respir J* 2010; 36: 531–539

Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes *Thorax* 2011;66:430-437

**Two Distinct Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Phenotypes Are Associated with High Risk of Mortality** *Plos One* December 2012 | Volume 7 | Issue 12 | e51048

**Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

*Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss. 7, pp 728–735, Apr 1, 2013

# Deux phénotypes majeurs validés sur plusieurs études

- Jeune (<65 ans?), TVO très sévère, emphysème, dénutrition, ostéoporose, peu de comorbidités cardiovasculaires
- Plus âgé (>75 ans?), TVO parfois sévère mais plus tardif, surpoids/obésité, syndrome métabolique avec diabète, comorbidités cardiovasculaires

# Conclusions: cohortes et histoire naturelle

- **Un outil indispensable à la compréhension de la BPCO**
- **Intérêt cohortes larges, longitudinales**
- **Phénotypage+++**
- **Mais:**
  - **Chaque cohorte à ses limitations:**
    - mode de recrutement,
    - Pérérité (financement+++)
  - **Absence d'études décisives sur les biomarqueurs**
  - **Absence d'études chez les sujets non-tabagiques**
  - **Exclusion des asthmatiques**
  - **Peu de femmes**
  -