Congrès virtuel de la Belgian Respiratory Society (BeRS)

Phénotyper les exacerbations de la BPCO?

Jean-Yves Hindlet, d'après l'exposé de Thérèse Lapperre (Maladies pulmonaires, UZ Antwerpen)

Avec une définition des critères de diagnostic et des stratégies de traitement qui restent insuffisants et inchangés depuis des décennies, les exacerbations de la BPCO représentent un besoin de santé mondial majeur et non pris en compte. Plus précisément, leur définition et leurs critères diagnostiques sont uniquement basés sur des caractéristiques cliniques, qui manquent de spécificité. Sur le plan thérapeutique, les exacerbations sont abordées comme une entité unique et traitées uniformément par l'administration de bronchodilatateurs, de corticostéroïdes systémiques et généralement d'antibiotiques. En réalité, elles sont hétérogènes, caractérisées par des mécanismes sous-jacents, des résultats et des besoins thérapeutiques divergents (1). Ainsi que le montre Thérèse Lapperre, l'identification de différents phénotypes – basés sur l'étiologie et les mécanismes inflammatoires impliqués – ainsi que celle des traits traitables et une approche personnalisée des EABPCO permettent de réduire le recours aux corticoïdes systémiques et aux antibiotiques.

V3040F

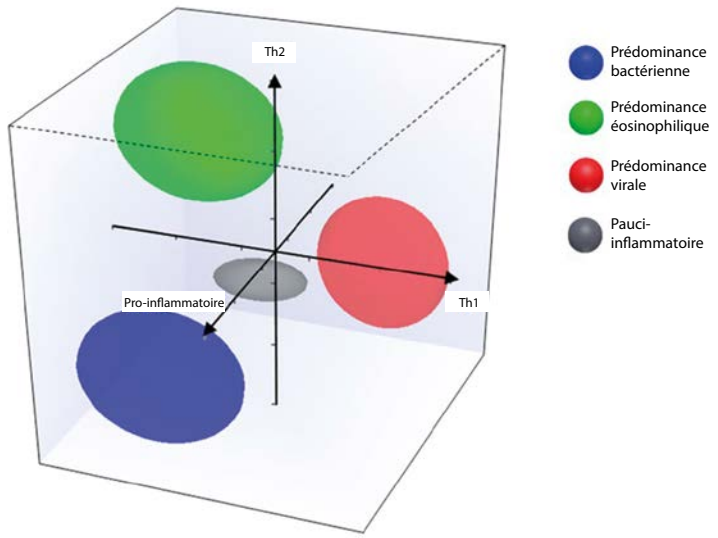
Définir les phénotypes des exacerbations aiguës de la BPCO

Selon les directives GOLD, «une exacerbation de la BPCO (EABPCO) est un événement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires du patient qui dépasse les variations normales quotidiennes et qui entraîne une adaptation du traitement médicamenteux». Cette **définition** est **simple**, mais apparaît assez **subjective**. Tout d'abord, elle est entièrement basée sur la perception et l'expression par le patient d'une intensification des symptômes, dont on sait qu'elles varient considérablement d'un individu à l'autre. Il est donc tout à fait possible que des patients différents aient des seuils de perception différents (2). Parallèlement, les praticiens peuvent répondre à cette perception de manière fluctuante. Enfin, on ne dispose ni de biomarqueurs objectifs des exacerbations ni de critère objectif d'évaluation de leur sévérité. Selon Agusti et al. (2), si on fait une analogie avec la cardiologie, cela reviendrait à devoir diagnostiquer (ou non) un infarctus aigu du myocarde sur la base des seuls symptômes (sans l'aide de l'ECG ni des paramètres biochimiques)!

Différents modes de présentation des exacerbations peuvent être distingués. Ainsi, dans le schéma habituel, les symptômes augmentent au-delà de la variation quotidienne habituelle et peuvent diminuer avec ou sans traitement jusqu'à la guérison complète; en cas d'échec du traitement, les symptômes s'aggravent pendant l'exacerbation, de telle sorte qu'un traitement supplémentaire est jugé nécessaire; et, en cas de récurrence, un nouvel épisode suit une exacerbation antérieure avec une période intermédiaire (> 4 semaines) d'état de santé habituellement relativement bon (3).

Figure 1:

Représentation proportionnelle des grappes («clusters») biologiques d'exacerbation de BPCO dans des ellipsoïdes tridimensionnels. D'après (8).



Les exacerbations sont **principalement déclenchées par des virus et des bactéries respiratoires**, qui infectent les voies respiratoires inférieures et augmentent l'inflammation des voies respiratoires. Chez certains patients, toutefois, le déclenchement de l'exacerbation ne semble pas lié à un agent infectieux, mais plutôt à l'action de polluants. L'accroissement de l'inflammation entraîne d'une part une bronchoconstriction, de l'œdème et la production de mucus qui réduisent les débits expiratoires, et une inflammation systémique - liée à une comorbidité cardiovasculaire - d'autre part (4).

La BPCO étant une maladie hétérogène, le **concept de phénotype clinique** a tenté d'apporter un certain ordre en regroupant les patients présentant des caractéristiques cliniques similaires. Plus précisément, le concept de phénotype clinique de la BPCO peut se définir comme «un attribut unique ou une combinaison d'attributs de la maladie qui décrivent les différences entre les personnes atteintes de BPCO en ce qui concerne les résultats cliniquement significatifs (symptômes, exacerbations, réponse aux médicaments)». Cependant, dans la vie réelle, les patients atteints de BPCO sont non seulement hétérogènes, mais aussi complexes, ce qui indique que différentes caractéristiques cliniques peuvent être présentes dans des proportions variables chez un patient donné (5).

Cette hétérogénéité et cette complexité ont conduit à la reconnaissance du fait que les approches thérapeutiques ne peuvent pas être de type «taille unique» («*one size fits all*») et qu'il est nécessaire de **mettre en place des stratégies de soins individualisés pour les patients**. La stratégie des «**traits traitables**» est une approche qui a été proposée comme moyen de mettre en œuvre une médecine personnalisée pour les maladies chroniques des voies respiratoires. Les traits traitables sont des caractéristiques de la maladie qui sont cliniquement pertinentes, identifiables et modifiables par un traitement adéquat. Ces caractéristiques (biomarqueurs) peuvent être pulmonaires, extrapulmonaires ou comportementales (facteurs de risque) (6).

Une façon de faciliter la découverte de **biomarqueurs** dans les exacerbations de la BPCO pourrait être de mieux identifier et caractériser les sous-types d'exacerbations. La classification des exacerbations en fonction de leur agent causal, comme les infections bactériennes, les infections virales ou l'inflammation accrue des voies respiratoires, semble être la plus intéressante. Il a en effet été montré que les

exacerbations de même étiologie (bactéries, virus, inflammation éosinophile accrue ou pauci-inflammatoire) présentent des profils inflammatoires similaires (1).

Un travail datant de 2006 et s'étant attaché à caractériser les exacerbations nécessitant une hospitalisation a montré que **les infections respiratoires sont associées à la majorité des exacerbations de la BPCO et à leur gravité**, en particulier celles qui s'accompagnent d'une co-infection virale/bactérienne. De plus, la neutrophilie des voies respiratoires était liée à la gravité des exacerbations, indépendamment des infections virales et/ou bactériennes, alors que l'éosinophilie était un bon prédicteur des exacerbations virales (7).

Un travail plus récent et très important visait à identifier les clusters biologiques et déterminer les biomarqueurs qui reconnaissent les phénotypes cliniques d'exacerbation de la BPCO (8). **Quatre groupes d'exacerbations biologiques distincts ont été identifiés: à prédominance bactérienne** (35%)**, virale** (24%) **ou éosinophilique** (30%)**, et un quatrième associé à des changements limités du profil inflammatoire («pauci-inflammatoire») (Figure 1)**. Sur l'ensemble des exacerbations (n = 182 chez 86 patients), 55%, 29% et 28% étaient associées à une infection bactérienne, une infection virale ou une éosinophilie du sputum, respectivement. Les biomarqueurs qui identifiaient le mieux ces phénotypes cliniques étaient l'IL-1b dans les expectorations, 0,89 (aire sous la courbe ROC); le CXCL10 sérique (IFN-gamma), 0,83; et le pourcentage d'éosinophiles périphériques, 0,85, respectivement.

De manière générale, au cours des exacerbations, la corrélation entre les neutrophiles et éosinophiles sanguins et ceux du sputum est assez faible (9). Autrement dit, ce que l'on peut mesurer dans le sang ne rend qu'imparfaitement compte des processus inflammatoires entreprenant les voies aériennes.

Impact des différents phénotypes d'EABPCO

Il apparaît que le phénotype inflammatoire des EABPCO a un impact sur leur développement clinique. En particulier, les patients avec une EAPBCO granulocytaire mixte (neutrophilique et éosinophilique) ou neutrophilique présentaient un score BODE (sévérité clinique) plus élevé, davantage de cellules inflammatoires dans les expectorations, une fonction pulmonaire plus faible et une durée d'hospitalisation plus longue, le tout accompagné de concentrations plus élevées de MMP-9, IL-6 et CRP dans les expectorations et de SAA, IL-6 et CRP dans le sérum (sans que l'on puisse vraiment utiliser/interpréter en clinique ces différences de CRP) (10).

Les exacerbations chez les patients présentant un taux élevé d'éosinophiles dans le sang (≥ 300) ont un meilleur pronostic à court terme (moins de ventilation non invasive, moins de séjours en USI, moindre recours aux antibiotiques et aux corticostéroïdes, séjour hospitalier plus court et mortalité hospitalière plus faible) sans risque accru d'exacerbation ultérieure. Les exacerbations à éosinophiles sont également associées à une mortalité à trois ans plus faible (11).

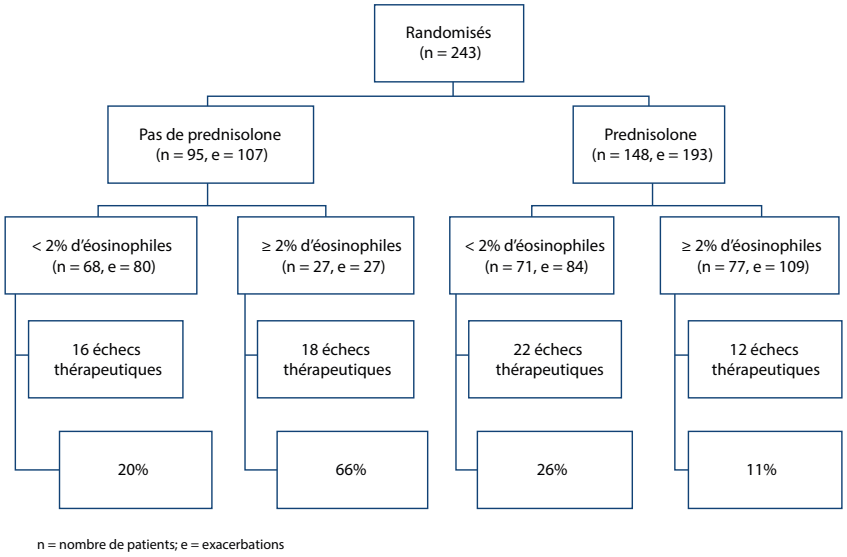
Traitement guidé par le phénotype des EABPCO («*treatable traits*»)

Des sujets avec des exacerbations ont été enrôlés dans une étude randomisée en double aveugle comparant l'**administration de corticostéroïdes oraux en fonction d'un biomarqueur** – en l'occurrence **l'éosinophilie** – et leur administration systématique (traitement standard) (12). Les sujets du groupe standard ont reçu de la prednisolone pendant 2 semaines, tandis que, dans le groupe dirigé par les biomarqueurs, la prednisolone ou le placebo correspondant ont été administré en fonction de la numération sanguine des éosinophiles (> 2% ou ≤ 2%). Les 2 groupes d'étude ont reçu des antibiotiques. 166 exacerbations ont été enregistrées en cours de suivi (86 dans le groupe de traitement standard et 80 dans le groupe de traitement dirigé par les biomarqueurs). Dans le groupe dirigé par les biomarqueurs, 49% des exacerbations n'ont pas été traitées par la prednisolone. **Dans les exacerbations à biomarqueurs négatifs, des échecs thérapeutiques sont survenus chez 15% des patients ayant reçu de la prednisolone et chez 2% de ceux ayant reçu un placebo** (P = 0,04). En outre, l'amélioration du CRQ (*Chronic Respiratory disease Questionnaire*; un questionnaire sur la qualité de vie liée à la santé) après traitement dans les groupes de traitement standard et de traitement dirigé par les biomarqueurs était similaire. Cependant, on a constaté une amélioration davantage marquée du CRQ dans les exacerbations à biomarqueur négatif sous placebo par rapport à celles sous prednisolone. Ainsi, l'administration de corticoïdes pour une exacerbation chez les patients avec une éosinophilie ≤ 2% apparaît délétère. Les auteurs en ont conclu que **la numération des éosinophiles dans le sang périphérique est un biomarqueur prometteur pour orienter la corticothérapie pendant les exacerbations de la BPCO**.

Pour vérifier cette hypothèse, la même équipe réalisa par la suite une méta-analyse de 3 études (dont la précédente) (13) (**Figure 2**). Les données de 243 sujets (160 hommes) ayant fait 300 exacerbations et dont la numération des éosinophiles périphériques au moment de la randomisation était disponible ont été utilisées. Parmi ceux-ci, 148 sujets ont été randomisés pour recevoir un traitement de 30-40mg de prednisolone/j pendant 10-14 jours. Le taux d'échec du traitement était de 66% chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 2% qui n'ont pas reçu de prednisolone et de 11% chez ceux qui en ont reçu (, p < 0,001). **Chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins < 2%, il n'y avait pas de différence dans les taux d'échec du traitement avec et sans prednisolone** (26% contre 20%). Ces résultats n'étaient pas influencés par la sévérité de l'exacerbation, la fonction pulmonaire initiale de l'exacerbation, l'âge ou les antécédents de tabagisme. L'hypothèse de départ était donc confirmée.

Une équipe danoise comprenant Thérèse Lapperre a recruté des patients dont les exacerbations avaient nécessité une hospitalisation (14). Les patients enrôlés ont été aléatoirement affectés (1:1) soit au traitement guidé par les éosinophiles (n = 159), soit au traitement standard avec corticostéroïdes systémiques (n = 159). Tous les patients ont reçu 80mg de méthylprednisolone IV le

Figure 2:
Méta-analyses de 3 études ayant comparé 2 stratégies d'administration de corticoïdes systémiques en cas d'exacerbation de BPCO: guidée par les éosinophiles vs systématique. D'après (13).



premier jour (une pratique locale). Le groupe guidé par les éosinophiles a reçu, à partir du 2e jour, 37,5mg de prednisolone en comprimé oral/j (pour un maximum de 4 jours) les jours où leur taux d'éosinophiles sanguins était d'au-moins 300/µL. Les jours où le taux d'éosinophiles était inférieur, la prednisolone n'était pas administrée. Aucune différence n'a été constatée entre les 2 groupes pour ce qui est du critère d'évaluation principal (le nombre de jours en vie et hors de l'hôpital dans les 14 jours suivant le recrutement) et du nombre d'échecs du traitement à 30 jours. Par contre, la durée médiane de la corticothérapie systémique était plus faible dans le groupe guidé par les éosinophiles (2 jours vs 5 jours, p < 0,0001). Ainsi, **le traitement guidé par les éosinophiles a permis de réduire l'exposition aux corticostéroïdes systémiques sans répercussion clinique péjorative**.

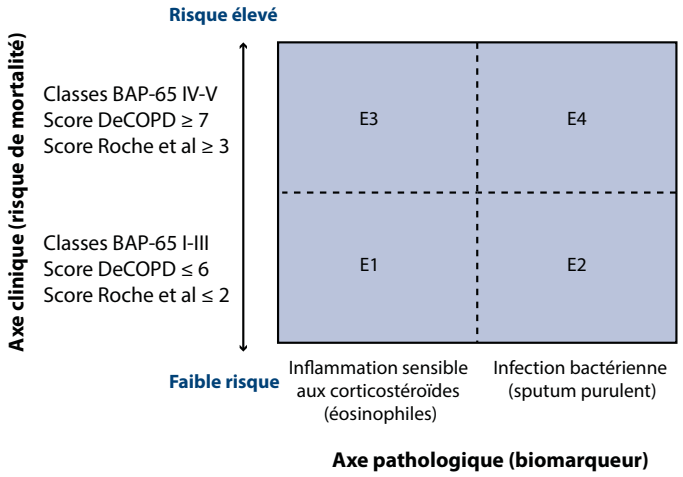
Il est important de noter que les corticostéroïdes systémiques ne sont pas sans dangers. En 2014, au Danemark, il a été recommandé de réduire la durée des traitements des exacerbations de BPCO par CSO (de > 250mg à ⩽ 250mg). Une étude de cohorte observationnelle ayant inclus 10.152 a montré que **le traitement de longue durée par CSO était associé à un risque accru à un an d'hospitalisation pour pneumonie ou de mortalité toutes causes confondues** (HR: 1,3; p < 0,0001), **d'hospitalisation pour pneumonie** (HR: 1,2; p = 0,0110) **et de mortalité toutes causes** confondues (HR: 1,8; p < 0,0001) par rapport au traitement de courte durée (15).

La **CRP** ne reflète que très imparfaitement l'étiologie de l'exacerbation. C'est ce que montre clairement un travail ayant porté sur 264 patients souffrant d'exacerbations de la BPCO: le niveau de CRP était fortement associé au taux de détection virale et au taux de détection mixte virale/bactérienne, mais pas au taux de détection bactérienne (16). Par contre, une CRP élevée est un **marqueur de sévérité de l'exacerbation**, puisque des valeurs de CRP > 100mg/L étaient associées à un risque 4 fois plus élevé d'admission hospitalière, selon une étude menée auprès de 118 patients souffrant de BPCO sévère et d'exacerbations infectieuses aiguës suivis pendant un an (17). Autre utilité de la CRP: la **prescription d'antibiotiques guidée par la CRP** pour les exacerbations de la BPCO permet de réduire le pourcentage de patients qui ont déclaré utiliser des antibiotiques et qui ont reçu des prescriptions d'antibiotiques de la part des cliniciens, sans preuve de préjudice. Cette stratégie guidée par la CRP était la suivante: 1) CRP < 20mg/L: le traitement AB est peu vraisemblablement utile et ne devrait pas être prescrit, 2) CRP 20-40mg/L: l'AB peut s'avérer bénéfique, surtout si un sputum purulent est présent, 3) CRP > 40mg/L: l'AB est vraisemblablement bénéfique (étude PACE; 18). Une autre étude randomisée contrôlée (CATCH) est arrivée à la même conclusion (elle utilisait cependant d'autres valeurs seuils, à savoir pas d'AB si CRP < 50mg/L et AB si CRP ⩾ 50mg/L) (19).

La **procalcitonine** (PCT) est un marqueur des exacerbations bactériennes (20). La stratégie d'administration du traitement antibiotique en fonction du taux de procalcitonine pour les exacerbations de la BPCO diminue elle aussi l'exposition aux antibiotiques pendant une période allant jusqu'à 6 mois (40 vs 72%; avec un NNT de 3), sans effet délétère sur le taux d'exacerbation, le taux de réhospitalisation et le délai moyen avant l'exacerbation suivante, selon (20). Cette stratégie guidée par la PCT était: 1) PCT < 0,1µg/L: AB découragée, 2) PCT 0,1-0,25µg/L: possible origine bactérienne de l'exacerbation, AB en fonction de la stabilité clinique, 3) PCT > 0,25µg/L: l'AB est encouragée.

On dispose de moins d'études concernant les **exacerbations d'origine virale**. Dans l'essai présenté (21), l'utilisation systématique du POCT moléculaire (*Rapid point-of-care testing viral **PCR***) pour les virus respiratoires n'a pas réduit la proportion de patients traités par antibiotiques (cet échec est cependant au moins partiellement lié au fait que de nombreux patients ont été mis sous antibiotiques avant que les résultats du POCT ne soient disponibles). Dans un travail très

Figure 3:
Proposition de stratification des exacerbations de BPCO (Lopez-Campos & Agusti). D'après (23).



récent (22), les auteurs ont identifié une nouvelle signature de **COV** (composé organique volatil) comprenant du décane et d'autres composés d'alcane à longue chaîne. Cette signature a été induite pendant l'infection par le rhinovirus (RV) de cellules épithéliales des voies respiratoires en culture et est également augmentée dans l'air expiré de sujets sains soumis expérimentalement au RV et de patients atteints de BPCO pendant des exacerbations virales naturelles. Ces composés sont en corrélation avec l'ampleur des réponses immunitaires antivirales, la charge virale et la gravité de l'exacerbation, mais ne sont pas induits par une infection bactérienne, ce qui suggère qu'ils représentent une signature spécifique inductible par le virus. Cette étude souligne le potentiel de la mesure des COV de l'air expiré comme biomarqueurs rapides et non invasifs de l'infection virale. D'autres études sont toutefois nécessaires pour déterminer si elle pourrait être utilisée pour guider une thérapie plus ciblée avec des agents antibiotiques/antiviraux pour les exacerbations de la BPCO.

Une classification multidimensionnelle des exacerbations aiguës de BPCO

Dès lors que les exacerbations sont hétérogènes et peuvent nécessiter des stratégies thérapeutiques différentes, il apparaît nécessaire de les classer de manière à faciliter le choix du traitement pharmacologique et le cadre de traitement clinique les plus appropriés. Lopez-Campos et Agusti proposent de combiner un axe pathobiologique (biomarqueurs) pour guider les décisions de traitement (utilisation d'antibiotiques, de stéroïdes, ou des deux) avec un axe clinique (score de gravité) pour décider du contexte organisationnel dans lequel traiter le patient de manière optimale (**Figure 3**) (23).

Conclusions

1) **Oui, il est nécessaire de phénotyper les exacerbations de BPCO!**
2) **Les EABPCO sont hétérogènes, comprenant différents phénotypes basés sur l'étiologie et les mécanismes inflammatoires impliqués. Cependant, la distinction entre les phénotypes viral et bactérien demeure difficile dans la pratique clinique.**
3) **L'identification des traits traitables et une approche personnalisée des EABPCO permettent de réduire le recours aux corticoïdes systémiques et aux antibiotiques.**
4) **L'utilité des biomarqueurs prédictifs des EABPCO ne sera améliorée que par l'étude des sous-types d'exacerbations définis par des critères cliniques combinés à des critères biologiques objectifs.**

Références
1. Mathioudakis AG, et al. Thorax 2020;75:520-7.
2. Agusti A, et al. Chron Obstr Pulm Dis 2014;1:166-84.
3. Soler-Cataluna JJ, Rodriguez-Roisin R. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2010;7:276-84.
4. Wedzicha JA Lancet 2007:370:786-96.
5. Agusti A, et al. Thorax 2014;69:857-64.
6. McDonald V, et al. Chronic Respiratory Disease 2019 https://doi.org/10.1177/1479973119867954
7. Papi A, et al. Am J Resp Crit Care Med 2006;173:1114-21.
8. Bafadhel M, et al. Am J Resp Crit Care Med 2011;184:662-71.
9. Gao J, et al. BMC Pulm Med 2020;20:50
10. Gao P, et al. PLoS One 2013 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057678
11. Jabarkhil A, et al. Eur Clin Resp J 2020;7:1757274.
12. Bafadhel M, et al. Am J Resp Crit Care Med 2012;186:48-55.
13. Bafadhel M, et al. Eur Respir J 2014;44:789-91.
14. Sivapalan P, et al. Lancet Respir Med 2019;7:699-709.
15. Sivapalan P, et al. BMJ Open Respiratory Research 2019;6:e000407. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000407
16. Clark TW, et al. Eur Respir J 2015;45:76–86.
17. Gallego M, et al. Int J COPD 2016;11:2633-40.
18. Butler CC, et al. New Engl J Med 2019;381:111-20.
19. Prins HJ, et al. Eur Respir J 2019;53:1802014 DOI: 10.1183/13993003.02014-2018
20. Stolz D, et al. Chest 2007;131:9-19.
21. Brendish NJ, et al. Lancet 2017;5:401-11.
22. Kamal F, et al. Am J Resp Crit Care Med 2021;204 https://doi.org/10.1164/rccm.202103-0660OC
23. Lopez-Campos JL, Agusti A. Lancet Respir Med 2015;3:729-34.