

ARTICOL TRADUS DIN *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*

Identificarea fenotipurilor de astm la adulți folosind o metodă de grupare

V. Siroux^{*,#}, X. Basagaña^{†,*,§,¶}, A. Boudier^{*,#}, I. Pin^{*,##}, J. Garcia-Aymerich^{†,*,§,¶}, A. Vesin^{*,###}, R. Slama^{*,#}, D. Jarvis[™], J.M. Anto^{†,*,§,¶}, F. Kauffmann^{†,*,§,¶}, J. Sunyer^{†,*,§,¶}

**Environmental Epidemiology Applied to Reproduction and Respiratory Health Team, ##Clinical Epidemiology of Airway Cancers and Critically Ill Patients Team, Inserm, U823, #Université Joseph Fourier, **Pédiatrie, CHU Grenoble, Grenoble, ++Respiratory and Environmental Epidemiology, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Inserm, §§Université Paris Sud 11, UMRS 1018, F-94807, Villejuif, France, “Centre for Research in Environmental Epidemiology, +Institut Municipal d’Investigació Mèdica, §Dept of Experimental Sciences and Health, Universitat Pompeu Fabra, †CIBER en Epidemiologia y Salud Pública, Barcelona, Spain, and ††Respiratory Epidemiology and Public Health Group, Imperial College, London, UK.*

REZUMAT

Se simte nevoia să se îmbunătățească caracterizarea astmului prin integrarea multiplelor aspecte ale bolii. Scopul prezentului studiu a fost de a identifica fenotipuri distincte de astm prin aplicarea analizei claselor latente (ACL), o metodă de grupare (clustering) bazată pe modele, la două studii epidemiologice ample. Au fost incluși adulții cu astm care au participat la studiul epidemiologic asupra influenței geneticii și a mediului asupra astmului (Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA2)), 5.641 de subiecți, iar la European Community Respiratory Health Survey (ECRHSII), 51.895 de subiecți. Au fost incluse în ACL 19 variabile, acoperind caracteristicile individuale, simptomele de astm, exacerbările, tratamentul, vârsta debutului, caracteristicile alergice, funcția pulmonară și hiperreactivitatea bronșică. ACL a identificat patru fenotipuri de astm în fiecare grup. Două fenotipuri au fost similare în EGEA2 și ECRHSII: astmul alergic activ tratat cu debut în copilărie și astmul activ tratat cu debut la vârsta adultă. Celelalte două fenotipuri au inclus subiecți cu astm inactiv sau ușor netratat, care difereau prin statusul atopic și vârsta debutului astmului (în copilărie sau vârsta adultă). Fenotipurile diferențiază clar populațiile în ceea ce privește calitatea vieții, eozinofilia și neutrofilia sangvină. ACL a identificat patru fenotipuri distincte în fiecare grup. Luarea în considerație a acestor fenotipuri mai omogene în studiile viitoare ar putea conduce la mai bună identificare a factorilor de risc pentru astm.

Cuvinte-cheie: heterogenitatea astmului, fenotipuri de astm, analiza claselor latente

ABSTRACT

Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach

There is a need to improve asthma characterisation by integrating multiple aspects of the disease. The aim of the present study was to identify distinct asthma phenotypes by applying latent class analysis (LCA), a model-based clustering method, to two large epidemiological studies. Adults with asthma who participated in the follow-up of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA2) (n 5641) and the European Community Respiratory Health Survey (ECRHSII) (n 51,895) were included. 19 variables covering personal characteristics, asthma symptoms, exacerbations and treatment, age of asthma onset, allergic characteristics, lung function and airway hyperresponsiveness were considered in the LCA. Four asthma phenotypes were distinguished by the LCA in each sample. Two phenotypes were similar in EGEA2 and ECRHSII: active treated allergic childhood-onset asthma and active treated adult-onset asthma. The other two phenotypes were composed of subjects with inactive or mild untreated asthma, who differed by atopy status and age of asthma onset (childhood or adulthood). The phenotypes clearly discriminated populations in terms of quality of life, and blood eosinophil and neutrophil counts. The LCAs revealed four distinct asthma phenotypes in each sample. Considering these more homogeneous phenotypes in future studies may lead to a better identification of risk factors for asthma.

Keywords: asthma heterogeneity, asthma phenotypes, latent class analysis

Astmul este o maladie complexă care include fenotipuri distincte, cu etiologii, evoluții naturale și răspuns la tratament potențial diferite ¹. Fenotipurile distincte de astm la adulți au fost identificate de ceva vreme, dar s-au bazat pe un număr limitat de caracteristici. Poate cele mai discutate fenotipuri sunt astmul alergic și non-alergic. Au fost propuse și alte fenotipuri definite clinic sau fiziologic (severitate, vârsta debutului,

obstrucția bronșică cronică), în funcție de factorii declanșatori (efort, alergene, factori ocupaționali) sau în funcție de factori biologici (astm eozinofilic sau neutrofilic) ¹. Este de așteptat ca un protocol de examinare cuprinzătoare a pacienților astmatici încorporând mai multe domenii ale bolii ar permite identificarea unor fenotipuri de astm mai distincte. O caracterizare mai largă a astmului ar permite o mai bună

Tradus cu permisiunea European Respiratory Society nr. FPM046-2011-12; Eur Respir J August 2011 38:310-317; doi:10.1183/09031936.00120810
Traducere în limba română: dr. Irina Strâmbu

Disclaimer of ERS: “This Romanian translation has not been reviewed by ERS prior to publication, therefore the ERS may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the Romanian content”.

Contact: V. Siroux, Centre de Recherche INSERM/ UJF U823, Institut Albert Bonniot BP 170 38042 Grenoble Cedex 9, France,
e-mail: valerie.siroux@ujf-grenoble.fr

înțelegere a etiologiei bolii, crescând puterea de a detecta factorii de risc din mediu sau genetici ².

Pentru acest scop, metodele statistice multivariate centrate pe pacienți (și nu pe variabile, ca în analiza de regresie), cum sunt și metodele de grupare (clustering), au mai fost aplicate în epidemiologia bolilor respiratorii ^{3,7} și au fost descrise recent ca “pași în direcția bună” ⁸. Acest abord, aplicat populației de adulți astmatici, a identificat fenotipuri de astm ce demonstau diferențe în răspunsul clinic la tratament ⁴ și în parametri clinici, fiziologici și inflamatori ⁵. Analiza claselor latente (ACL), o metodă de grupare bazată pe modele, a fost aplicată la două populații de copii din populația generală și a identificat diferite fenotipuri de wheezing ^{3,6}. Această metodă nu a fost niciodată aplicată adulților astmatici din studiile bazate pe populații care, în comparație cu populația clinică, se așteaptă să acopere o gamă mai largă de fenotipuri de astm incluzând pacienții cu astm activ și în remisiune.

Scopul prezentului studiu este de a identifica fenotipuri distincte de astm pentru a fi folosite în studii etiologice, prin aplicarea ACL la două studii epidemiologice desfășurate la adulți: European Community and Respiratory Health Survey (ECRHS), un studiu european bazat pe populații, și Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA), un studiu francez de tip control de caz familial.

Metode

Detalii cu privire la metode sunt oferite în materialul suplimentar online.

Populația

ECRHS este un studiu european populațional la adulți cu o urmărire de 8 ani (ECRHS I: 1991-1993, n = 18.356, ECRHS II: 1999-2002, n = 10.933) ^{9,10}. EGEA este un studiu francez case-control familial cu protocoale și chestionare similare ECRHS (EGEA1: 1991-1995, n = 2.047; EGEA2: 2003-2007, n = 1.601) ¹¹⁻¹³ (metodele suplimentare și figurile E1 și E2 în materialul suplimentar online).

Analiza transversală actuală a fost realizată pe 1.895 de subiecți care au avut vreodată astm în ECRHS II (au răspuns “da” la întrebarea “ați avut vreodată astm?”) și pe 641 de adulți care au avut astm vreodată în EGEA2 (au răspuns “da” la întrebarea “ați avut vreodată crize de sufocare în repaus însoțite de wheezing?” sau “ați avut vreodată crize de astm?”, sau au fost recrutați ca pacienți cu astm în clinicile pneumologice).

Strategia analizei

ACL, un model variabil latent care folosește la gruparea subiecților în clase, a fost folosită pentru a identifica fenotipurile distincte de astm ¹⁴. Acest abord permite identificarea unui set de clase latente de indivizi care se aseamănă din punctul de vedere al variabilelor utilizate în analiză (vezi Metode în materialul suplimentar online). Cum obiectivul nostru a fost să identificăm fenotipuri astmatice omogene pentru o mai bună evaluare a factorilor de risc pentru astm, am decis să ne concentrăm asupra caracteristicilor personale (vârstă și sex), caracteristicilor fenotipice (simptome astmatice în 12 luni precedente, vârsta debutului astmului, exacerbările astmatice, caracteristicile alergice, funcția pulmonară și hiperreactivitatea bronșică (HRB) și tratamentul astmului. Tratamentul a fost inclus deoarece are un impact direct asupra

caracterelor clinice ale bolii, poate reflecta în parte activitatea bolii și a mai fost folosit într-un studiu anterior în scop similar ⁵. Pentru a fi în concordanță cu presupunerea de independență condițională a ACL (adică presupunerea că în cadrul fiecărei clase latente toate variabilele de intrare sunt statistic independente între ele), lista inițială de 18 variabile (tabelul E1 în materialul suplimentar online) a fost redusă cu ajutorul unei analize exploratorii a factorilor, o abordare multivariată care a permis identificarea variabilelor care reprezintă dimensiuni similare (metode suplimentare și tabelele E2 și E3 - online). Cele 18 variabile au fost astfel reduse la 14 variabile independente: vârstă, sex, vârsta debutului, trezirea din somn prin acces de tuse, scorul simptomelor de astm, tusea cronică sau expectorația, crizele de astm, exacerbările astmului în cele 12 luni precedente, tipul de tratament pentru astm, eczema, rinita, atopia (testele cutanate alergice sau imunoglobulinele IgE specifice, IgE totale, volumul expirator maxim pe secundă (VEMS). HRB (doza de metacolină ≤ 1 mg care determină o scădere cu 20% a VEMS) nu a fost inclusă în analiza factorilor, deoarece lipsea la toți subiecții cu funcție ventilatorie scăzută inițial (VEMS $< 70\%$ din prezis la ECRHS II și $< 80\%$ din prezis la EGEA2 au împiedicat pacienții să facă teste de provocare bronșică).

Pentru a determina numărul claselor latente, au fost comparate modele cu numere diferite de clase latente folosind criteriul Bayesian de informație (BIC), selectându-se modelul cu cel mai scăzut BIC. Fiecare subiect a fost alocat într-o clasă latentă pentru care a avut cea mai ridicată probabilitate de a-i aparține ⁶.

Pentru a valida fenotipurile identificate, am evaluat proprietățile lor discriminative în funcție de calitatea vieții legată de sănătate (health related quality of life - HRQoL), care a fost evaluată folosind scorul total al Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) ¹⁵. Am pornit de la ipoteza că diferențele HRQoL observate între fenotipurile identificate prin ACL ar avea amploare mai mare decât diferențele de HRQoL observate între fenotipurile identificate pe baza unei singure variabile incluse în clasificare (atopie, vârsta de debut a astmului și tratamentul astmului) sau a unui scor compozit, cum ar fi evaluarea controlului astmului conform ghidului GINA ^{13,16,17}. Pentru a permite compararea diferențelor de HRQoL observate la diverse variabile, dimensiunile efectului au fost calculate ca raport între diferența medie dintre cele două grupuri și deviația standard, așa cum a propus Cohen ¹⁸.

În studiul EGEA2, o dimensiune suplimentară a validității a fost studiată prin compararea a doi markeri ai inflamației, numărul de eozinofile și de neutrofile circulante, între două fenotipuri identificate de ACL.

Rezultate

Descrierea populațiilor

Populațiile studiate sunt descrise în tabelul I. Indivizii din ECRHS II au fost mai în vârstă și au fost mai multe femei decât cei din EGEA2. Prevalența simptomelor de astm în cele 12 luni anterioare au fost comparabile între cele două studii, după ajustarea pentru vârstă și sex, cu excepția dispneei după activitate (raportată mai rar în ECRHS II decât în EGEA2) și a dispneei nocturne (mai frecventă în ECRHS II decât în EGEA2) (tabelul I). Datorită designului diferit al celor două studii, indivizii din ECRHS II aveau mai rar astm cu debut timpuriu, caractere alergice și exacerbări severe.

Tabelul I. Descrierea indivizilor cu astm din studiile ECRHSII și EGEA2

	ECRHS II	EGEA2	p#
Numărul de subiecți (n)	1895	641	
Vârsta (ani)			<0,0001
<40	760 (40,1)	359 (56,0)	
≥40	1.135 (59,9)	282 (44,0)	
Sex			<0,0001
Bărbați	780 (41,2)	337 (52,6)	
Femei	1.115 (58,8)	304 (47,4)	
Vârsta la debut (ani)			<0,0001
≤4	289 (15,8)	189 (31,4)	
4-16	558 (30,5)	210 (34,9)	
>16	982 (53,7)	203 (33,7)	
Wheezing cu sufocare¶			0,16
Nu	871 (46,4)	312 (48,9)	
Da	1.006 (53,6)	326 (51,1)	
Trezit de constricție toracică ¶			0,25
Nu	1.072 (56,6)	344 (53,9)	
Da	822 (43,4)	294 (46,1)	
Criză de dispnee în repaus			0,69
Nu	1.397 (73,8)	478 (75,2)	
Da	496 (26,2)	158 (24,8)	
Dispnee în cursul unei activități¶			0,0008
Nu	961 (50,8)	280 (44,0)	
Da	931 (49,2)	357 (56,0)	
Trezit de sufocare¶			0,02
Nu	1.409 (74,5)	506 (79,7)	
Da	482 (25,5)	129 (20,3)	
Trezit de criză de tuse¶			0,07
Nu	1.046 (55,3)	395 (62,0)	
Da	846 (44,7)	242 (38,0)	
Tuse cronică sau expectorație			<0,0001
Nu	1.463 (77,5)	542 (85,3)	
Da	426 (22,5)	93 (14,6)	
Scorul simptomelor de astm¶			0,29
0 simptome	452 (24,2)	135 (21,5)	
1-2 simptome	750 (40,2)	276 (43,9)	
≥3 simptome	665 (35,6)	218 (34,6)	
Criză de astm¶			0,0005
Nu	1.061 (55,5)	406 (64,0)	
Da	818 (43,5)	228 (36,0)	
Exacerbare¶			0,001
Nu	1.492 (89,8)	534 (85,2)	
Da	170 (10,2)	93 (14,8)	
Tratament de astm+			<0,0001
Nici un tratament	691 (44,0)	254 (42,2)	
Altele în afară de CSI zilnic	611 (38,9)	203 (33,7)	
CSI zilnic	268 (17,1)	145 (24,1)	
Eczemă			0,0007
Nu	807 (42,8)	326 (51,3)	
Da	1.077 (57,2)	309 (48,7)	
Rinită			0,002
Nu	659 (34,9)	171 (27,2)	
Da	1.230 (65,1)	457 (72,8)	
Atopie			<0,0001
Nu	534 (36,3)	110 (20,3)	
Da	939 (63,7)	431 (79,7)	
IgE UI·mL-1			<0,0001
<100	802 (54,4)	224 (38,6)	
≥100	673 (45,6)	357 (61,4)	
VEMS % pred			0,05
≥80%	1.353 (87,0)	491 (85,0)	
<80%	202 (13,0)	87 (15,0)	
HRBŞ			0,55
Nu	521 (51,5)	156 (52,3)	
Da	490 (48,5)	142 (47,4)	

Datele sunt prezentate ca n (%), dacă nu se precizează altfel. CSI: corticosteroizi inhalatori; Ig: imunoglobulină; VEMS: volum expirator maxim în 1 secundă; % pred: % din prezis; HRB: hiperreactivitate bronșică. #: ajustat după vârstă și sex, cu excepția vârstei și a sexului, pentru care se dau valorile neajustate ale p; ¶: în cele 12 luni precedente; +: în cele 3 luni precedente; §: doza de metacolină care determină o scădere cu 20% a VEMS.

Tabelul II. Caracteristicile populației ECRHSII și probabilitatea indivizilor, prezentând caracteristicile de a fi inclus în fiecare din cele 4 fenotipuri prin analiza claselor latente

	Toți subiecții	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Subiecți n (%)	1.895 (100,0)	685 (36,1)	363 (19,2)	548 (28,9)	299 (15,8)
Vârsta ≥40 de ani	0,60	0,50	0,76	0,55	0,73
Sex masculin	0,41	0,49	0,25	0,46	0,33
Vârsta de debut (ani)					
≤4	0,16	0,20	0,04	0,16	0,20
4-16	0,30	0,40	0,12	0,38	0,17
>16	0,54	0,40	0,84	0,46	0,63
Treziți de tuse#	0,45	0,45	0,79	0,26	0,35
Scorul simptomelor de astm#					
0 simptome	0,24	0,03	0,02	0,52	0,50
1-2 simptome	0,40	0,38	0,30	0,45	0,48
≥3 simptome	0,36	0,59	0,67	0,03	0,02
Tuse cronică sau expectorație	0,22	0,24	0,46	0,09	0,17
Criză de astm#	0,43	0,75	0,73	0,06	0,04
Exacerbare#	0,10	0,17	0,22	0,00	0,01
Tratament de astm¶					
Nici un tratament	0,44	0,08	0,20	0,75	0,79
Altele decât CSI zilnic	0,39	0,64	0,49	0,19	0,18
CSI zilnic	0,17	0,28	0,31	0,06	0,03
Eczemă	0,57	0,63	0,44	0,59	0,58
Rinită	0,65	0,78	0,54	0,75	0,31
Atopie	0,64	0,96	0,05	0,98	0,00
IgE ≥100 UI·mL ⁻¹	0,46	0,74	0,15	0,50	0,11
VEMS <80% pred	0,13	0,19	0,18	0,05	0,08
HRB+	0,48	0,76	0,44	0,36	0,20

Datele sunt prezentate ca probabilitatea indivizilor prezentând caracteristicile, dacă nu se menționează altfel. CSI: corticosteroizi inhalatori; Ig: imunoglobulină; VEMS: volum expirator maxim în 1 s; % pred: % din prezis; HRB: hiperreactivitate bronșică. #: în cele 12 luni precedente; ¶: în cele 3 luni precedente; +: doza de metacolină care determină o scădere cu 20% a VEMS.

Analiza claselor latente

Folosind criteriile BIC, a fost selectat un model cu patru clase latente ca cel mai bun model pentru datele din ECRHSII. Cea mai înaltă probabilitate posteroară medie era înaltă (83%), indicând că participanții au fost alocați în clase cu o probabilitate destul de bună. Fenotipul A (36,1%), “astm activ tratat alergic cu debut în copilărie”, se caracterizează prin indivizi cu astm atopic și boală activă (simptome de astm și tratament pentru astm) în momentul examinării (tabelul II). Prin comparație cu celelalte trei grupuri, indivizii din acest grup aveau mai frecvent HRB. Fenotipul B (19,2%), “astm activ tratat cu debut la vârsta adultă”, se caracteriza prin subiecți mai în vârstă cu debut la maturitate (prin comparație cu celelalte trei grupuri); erau în majoritate femei cu boală activă în momentul examinării, mulți din subiecți aveau un scor al simptomelor de astm de trei sau mai mult și relatau un atac de astm în cele 12 luni precedente. Prin comparație cu celelalte trei grupuri, probabilitatea tusei cronice și a expectorației erau cele mai mari în acest grup. Fenotipurile C (28,9%) și D (15,8%) includeau subiecți cu simptome astmatice reduse sau absente și fără tratament în momentul examinării. Aceste două grupuri se diferențiau prin statusul atopic: fenotipul C a fost etichetat “astm inactiv/ușor netratat alergic”, iar fenotipul D “astm inactiv/ușor netratat non-alergic”. Prin comparație cu celelalte trei grupuri, în fenotipul D variabilele legate de alergie (rinită, atopie și IgE < 100 UI/mL) și HRB erau cele mai reduse.

Similar, în populația din EGEA2, modelul cel mai potrivit avea patru clase latente (fenotipurile E-H). Cea mai înaltă

probabilitate posteroară medie era similară cu cea observată în ECRHSII (88%). Fenotipul E (34,6%), “astm activ tratat alergic cu debut în copilărie”, cuprindea indivizi tineri cu astm cu debut în copilărie și atopie și boală activă în momentul examinării (tabelul III). Fenotipul F (15,0%), “astm activ tratat cu debut la vârsta adultă”, caracteriza indivizi mai în vârstă cu debut la maturitate și boală activă în momentul examinării (92% aveau mai mult de un simptom și 62% foloseau zilnic tratament pentru astm). Prin comparație cu celelalte trei clase, indivizii din acest grup raportau mai frecvent exacerbări de astm și tuse cronică și expectorație și aveau mai frecvent VEMS <80% din prezis. Fenotipurile G și H au fost ambele compuse din subiecți cu foarte puține sau fără simptome astmatice și tratament, dar se diferențiau în principal prin vârstă, vârsta de debut a astmului și fenotipuri alergice. Fenotipul G (24,8%) a fost etichetat “astm inactiv/ușor netratat alergic cu debut în copilărie”, iar fenotipul H (25,6%) a fost numit “astm inactiv/ușor netratat cu debut la vârsta adultă”. Prin comparație cu celelalte trei fenotipuri, în fenotipul H variabilele legate de alergie (atopia și IgE <100 UI/mL) și HRB au fost cele mai scăzute.

Proprietățile discriminative ale subgrupurilor identificate cu privire la calitatea vieții și numărul de eozinofile și neutrofile circulante

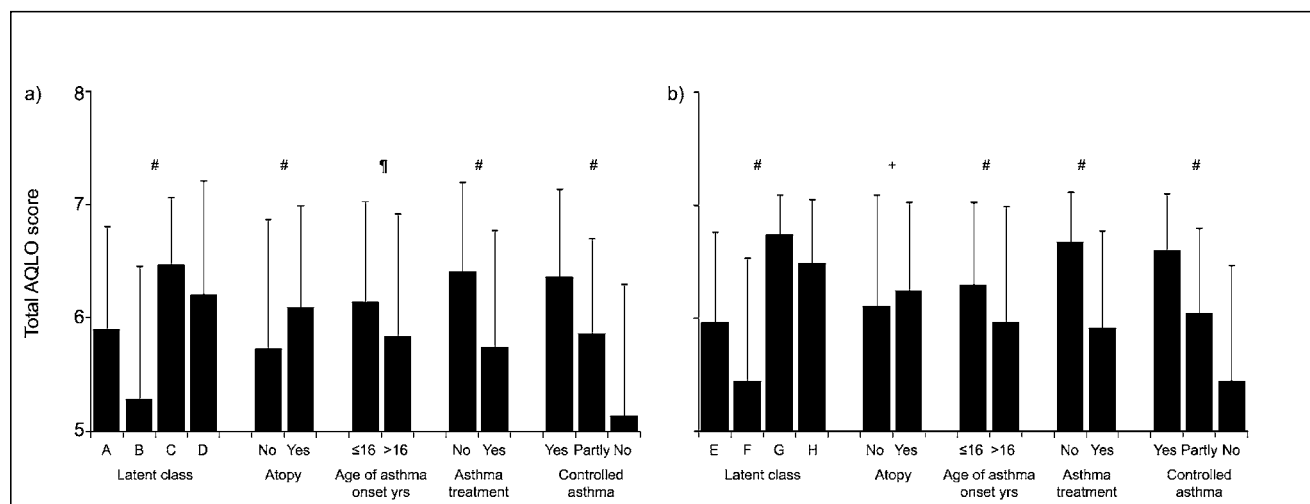
În ambele studii, s-au găsit asocieri puternice între cele patru fenotipuri și scorul total AQLQ (figura 1). În ECRHSII, diferența scorului HRQoL între cele mai contrastante fenotipuri de astm (B și C) identificate prin ACL corespundea unei dimen-

Tabelul III. Caracteristicile populației EGEA2 și probabilitatea indivizilor ce prezintă caracteristicile de a fi incluși în fiecare din cele 4 fenotipuri identificate prin analiza claselor latente

	Toți subiecții	Fenotip E	Fenotip F	Fenotip G	Fenotip H
Subiecți n (%)	641 (100,0)	222 (34,6)	96 (15,0)	159 (24,8)	164 (25,6)
Vârsta ≥40 ani	0,44	0,24	0,96	0,07	0,76
Sex masculin	0,53	0,47	0,54	0,68	0,44
Vârsta la debut (ani)					
≤4	0,31	0,50	0,00	0,43	0,13
4-16	0,35	0,43	0,05	0,50	0,27
>16	0,34	0,07	0,95	0,07	0,60
Trezi de tuse#	0,38	0,50	0,53	0,18	0,33
Scorul simptomelor de astm#					
0 simptome	0,21	0,00	0,08	0,48	0,33
1-2 simptome	0,44	0,31	0,42	0,52	0,55
≥3 simptome	0,35	0,69	0,50	0,00	0,12
Tuse cronică sau expectorație	0,15	0,16	0,31	0,04	0,14
Criză de astm#	0,36	0,68	0,61	0,08	0,05
Exacerbare#	0,15	0,26	0,37	0,00	0,00
Tratament de astm¶					
Nici un tratament	0,42	0,05	0,00	0,86	0,75
Altele decât CSI zilnic	0,34	0,68	0,32	0,09	0,12
CSI zilnic	0,24	0,27	0,68	0,05	0,13
Eczemă	0,49	0,56	0,30	0,58	0,40
Rinită	0,73	0,87	0,56	0,72	0,64
Atopie	0,80	0,98	0,59	1,00	0,47
IgE ≥100 UI·mL ⁻¹	0,61	0,79	0,54	0,75	0,29
VEMS <80% pred	0,15	0,15	0,51	0,01	0,07
HRB+	0,48	0,63	0,42	0,48	0,24

Datele sunt prezentate ca probabilitatea indivizilor care prezintă caracteristicile, dacă nu se precizează altfel. CSI: corticosteroizi inhalatori; Ig: imunoglobulină; VEMS: volumul expirator maxim în 1 s; % pred: % din prezis; HRB: hiperreactivitate bronșică. #: în 12 luni precedente; ¶: în cele 3 luni precedente; +: doza de metacolină care determină o scădere de 20% a VEMS.

Figura 1. Diferențele scorului total AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) între fenotipurile de astm identificate prin analiza claselor latente și alte subgrupuri de astm a priori (atopie, vârsta de debut a astmului, tratamentul astmului, controlul astmului definit de ghidul GINA 2006¹⁷. Sunt prezentate rezultatele observate în a) ECRHSII și b) EGEA2. Barele reprezintă medii și extensiile prezintă deviațiile standard. #: p < 0,0001; ¶: p = 0,0002; +: p = 0,13.



siuni a efectului de 1,4. Această dimensiune a efectului era mai mare decât orice diferențe ale scorului HRQoL observate pentru alte clasificări ale astmului (dimensiuni ale efectului <1,3) (figura 1a). Similar, în EGEA2 cea mai puternică diferență în scorul total AQLQ dintre toate fenotipurile de astm a fost observată pentru două fenotipuri identificate prin ACL (F și G; dimensiunea

efectului 2,0). Prin comparație, dimensiunea efectului când se compară astmul controlat cu cel necontrolat a fost de 1,7 (figura 1b). În ambele eșantioane, fenotipul “astm activ tratat cu debut la vârsta adultă” (B și F) s-a asociat cu cel mai prost HRQoL.

În studiul EGEA2, numărul eozinofilelor și neutrofilelor circulante se asociau puternic cu fenotipurile (p<0,0001)

Tabelul IV. Numărătoarea eozinofilelor și neutrofilelor circulante în populația EGEA2 conform fenotipurilor identificate prin analiza claselor latente

	Fenotip E	Fenotip F	Fenotip G	Fenotip H	p
Subiecți n	222	96	159	164	
Neutrofile/mL	3.866 (1.897-7.878)	4.358 (2.177-8.724)	3.524 (2.018-6.152)	3.775 (2.056-6.933)	<0,0001
Eozinofile/mL	243 (72-817)	212 (47-956)	190 (57,0-636)	174 (50,2-600)	<0,0001

Datele sunt prezentate ca medie geometrică (95% CI), dacă nu se precizează altfel

(tabelul IV). Numărul eozinofilelor era cel mai mare în fenotipul E (astm activ tratat alergic cu debut în copilărie) și cel mai mic în fenotipul H (astm inactiv/ușor netratat cu debut la maturitate). Numărătoarea neutrofilelor era cea mai mare la fenotipul F (astm activ tratat cu debut la vârsta adultă) și cel mai mic la fenotipul G (astm inactiv/ușor netratat alergic cu debut în copilărie).

Discuții

ACL a două studii epidemiologice ample a relevat patru fenotipuri distincte de astm. Două din acestea au fost similare în ambele populații ("astm activ tratat alergic cu debut în copilărie" și "astm activ tratat cu debut la vârstă adultă") și au corespuns cu fenotipurile întâlnite în practica clinică, celelalte două fenotipuri fiind alcătuite din subiecți cu astm inactiv sau ușor, care se diferențiau prin atopie și vârsta de debut. Este interesant că fenotipurile de astm identificate prin ACL discriminau semnificativ nivelurile HRQoL mult mai eficient decât simpla clasificare clinică a astmului/numărătoarea eozinofilelor și neutrofilelor circulante se asociază semnificativ cu aceste fenotipuri.

O tărie a acestui studiu a constat în utilizarea a două populații ample și bine descrise de populații cu astm. Din câte știm, este prima dată când o metodă de grupare care și-a propus să identifice fenotipuri de astm a fost aplicat la adulți cu astm recrutați într-un studiu bazat pe populație, permițându-ne să acoperim o plajă largă de fenotipuri de astm. Justificarea încercării de a identifica/descrie fenotipuri omogene de astm în cercetările epidemiologice este pentru a crește posibilitatea de a identifica factorii de risc asociați astmului și, prin urmare, a înțelege mai bine mecanismele bolii. În acest context, includerea subiecților care nu au avut niciodată astm pe lângă cei cu astm actual poate aduce informații complementare pentru înțelegerea astmului persistent versus cel intermitent. Analiza realizată independent asupra a două populații de astmatici, a permis să se evalueze în ce măsură fenotipurile obținute diferă între cele două studii epidemiologice, bazate pe protocoale standardizate, dar cu designuri diferite (un studiu european bazat pe comunitate și un studiu francez control de caz familial). Este remarcabil că s-au observat rezultate similare în ambele populații. Lipsa disponibilității biomarkerilor în ECRHSII nu a permis să se includă biomarkerii în analiza de grup. Markerii inflamatori au fost deja identificați drept criterii majore pentru fenotipare^{4,19}. ACL, o metodă de grupare bazată pe modele, a fost aleasă deoarece este potrivită pentru a trata caracteristicile variabile incluse în analiză; poate manipula informațiile lipsă și, prin urmare, permite luarea în considerație a întregului lot în analiză. Aplicarea acestei metode la copiii cu astm a condus la identificarea diferitelor fenotipuri de wheezing^{3,6}. Deși sunt foarte interesante, concluziile oferite de extrapolări trebuie interpretate în contextul

viitoarelor cercetări, pentru a lămurii dacă fenotipurile identificate sunt relevante din perspectiva clinică și etiologică.

Reproducerea rezultatelor în alte baze de date este importantă când se folosesc asemenea aborduri exploratorii; totuși, reproducerea este dificilă deoarece fenotipurile identificate depind de populația studiată (cu bază clinică sau populațională) și de setul de variabile selecționate. Chiar și așa, este notabil că fenotipurile identificate în prezentul studiu se suprapun cu grupurile descrise de Halder și colab.⁴ și de Moore și colab.⁵, care se bazează pe designuri diferite ale studiilor și pe liste diferite a priori de variabile selectate. Toate cele trei studii au identificat un fenotip care include subiecți cu astm atopic cu debut precoce. Cum s-a mai identificat anterior într-un studiu din medicina primară⁴, noi am identificat și grupuri cu astm benign (ușor); astmul ușor a fost împărțit în două grupuri în funcție de statusul atopic în ECRHSII și în funcție de vârsta la debut în EGEA2. Este interesant că, în comparație cu celelalte trei fenotipuri, fenotipurile B din ECRHSII (care se compunea mai ales din femei cu boală cu debut tardiv și fără atopie) și F din EGEA2 (incluzând mai ales subiecți cu debut tardiv, fără atopie și cu limitare a fluxului aerian) demonstau caractere similare fenotipului 5 din studiu lui Moore⁵. Mai mult, neutrofilele au fost cele mai ridicate în fenotipul 5 din studiul lui Moore⁵ și în fenotipul F din EGEA2 din prezentul studiu.

Constatările noastre sugerează că tratamentul este o trăsătură importantă ce trebuie luată în considerație când se identifică subgrupuri de subiecți în populațiile de astmatici din țările dezvoltate. Această observație nu pare să depindă de diferențele geografice ale practicilor clinice, dată fiind natura internațională și multicentrică a ECRHS. Deși factorii legați de utilizarea serviciilor sanitare și criteriile sociale se asociază cu folosirea tratamentului de astm, acesta este înalt corelat cu activitatea și severitatea bolii. Abordul care combină trăsăturile clinice cu nivelul de tratament al astmului pentru a distinge subgrupurile de subiecți cu severități diferite, așa cum sugerează ghidul GINA 2002, a fost sugerat și de rezultatele epidemiologice în populații²⁰. În plus, o analiză o conexiunii genomice asupra scorului cantitativ al astmului realizată în studiul EGEA a arătat că stabilirea scorului de severitate al astmului pe baza elementelor clinice și a tratamentului de astm creștea puterea de a identifica conexiunea, față de utilizarea exclusivă a criteriilor clinice²¹.

Una din cele mai timpurii încercări de a identifica fenotipurile astmului a fost diferențierea între astmul alergic și non-alergic²²⁻²⁴. Variabilele legate de alergie au jucat un rol critic în clasificarea din ambele studii, dar în mai mare măsură în ECRHSII, unde au fost clar identificate două fenotipuri alergice (A și C) și două fenotipuri non-alergice (B și D). Rolul mai puțin important al alergiei în clasificarea din EGEA2 se poate explica prin prevalența mai mare a atopiei în EGEA2

față de ECRHSII, rezultând probabil din diferențele de design al studiului, cu includerea cazurilor din clinicile pneumologice și a copiilor, populații mai predispuse la astm alergic în EGEA2. Astmul cu debut precoce și astmul cu debut la vârsta adultă sunt fenotipuri de astm bine stabilite²⁵. Un studiu recent realizat în ECRHS a oferit de asemenea dovada epidemiologică a diferențierii între astmul cu debut la maturitate și cel cu debut precoce²⁶. Moore și colab.⁵ au arătat, de asemenea, în populația lor de adulți cu astm mai sever importanța vârstei de debut în fenotiparea astmului. Fenotipurile de astm demonstrează variații legate de vârstă²⁷ și, corespunzător, vârsta în momentul examinării a fost identificată în EGEA2 ca un criteriu major de fenotipare. Moore și colab.⁵ și Haldar și colab.⁴ au identificat și ei grupuri de subiecți cu vârstă mai înaintată.

Fenotipurile distincte de astm definite prin ACL au avut diferențe puternice ale HRQoL, chiar mai puternice decât atunci când se folosesc alte clasificări existente ale astmului. Este încurajator că rezultatele noastre, obținute printr-o metodă exploratorie, sunt concordante cu observațiile din practica clinică, fenotipurile B și F (ambele "astm activ tratat cu debut la vârsta adultă") fiind asociate cu cea mai scăzută HRQoL și cel mai scăzut VEMS. Aceste rezultate demonstrează proprietățile discriminative puternice ale clasificării noastre în ceea ce privește HRQoL, percepția pacientului asupra propriului status de sănătate. Este remarcabil și faptul că fenotipurile au diferențe semnificative în privința numărării eozinofilelor și neutrofilelor, două măsuri obiective ale componentei inflamatorii a bolii¹⁹.

În ciuda eforturilor cercetării geneticii astmului din ultimul deceniu, baza genetică a astmului rămâne în mare măsură necunoscută²⁸. Studii recente de asociații genomice au confirmat heterogenitatea genetică a astmului în privința vârstei de debut²⁹. Pentru a beneficia mai bine de datele genomice existente, e nevoie să se reducă heterogenitatea fenotipică prin îmbunătățirea definiției fenotipice². Studiile genetice care se bazează pe fenotipuri mai omogene, cum sunt cele definite prin aborduri multivariate, ca studiul nostru, par să fie o abordare promițătoare a problemei.

În rezumat, analizele prezente oferă noi evidențe pentru heterogenitatea astmului la adulți în populația generală și susțin utilizarea tehnicilor de analiză multivariată ce permit o clasificare mai integrată a astmului. Utilizarea acestor fenotipuri mai omogene în studiile viitoare ar putea duce la identificarea a noi factori de risc, genetici sau de mediu, și ar putea îmbunătăți înțelegerea bolii.

Declarație de sprijin

Studiul EGEA (Epidemiological Study on Genetics and Environment of Asthma) a fost sprijinit în parte de granturi de la: Merck Sharp and Dohme; the Hospital Program of Clinical Research (Paris, France); National Research Agency (ANR) Health Environment, Health-Work Program; ANR Biological Collections for Health Program; French Agency of Health Safety; Environment and Work; National Scientific Committee of the Medico-Technology Support at Home și Isere Committee Against Respiratory Diseases. J. Garcia-Aymerich are un contract de cercetător la Instituto de Salud Carlos III (CP05/00118), Ministerul Sănătății (Madrid, Spania).

Declarații de interes

O declarație de interes a studiului se poate găsi la www.erj.ersjournals.com/site/misc/statements.xhtml

Mulțumiri

Mulțumim următorilor membri ai grupului cooperativ al studiului EGEA: Coordonatori: F. Kauffmann (Inserm CESP/U1018, Villejuif, Franța), F. Demenais (genetică; Inserm U946, Paris, Franța) și I. Pin (aspect clinic; CHU Grenoble, Grenoble, Franța). Epidemiologie respiratorie: M. Korobaeff (EGEA1) și F. Neukirch (EGEA1) (ambii de la Inserm, U700, Paris), I. Annesi-Maesano (Inserm U707, Paris), F. Kauffmann, N. Le Moual, R. Nadif and M.P. Oryszczyn (Inserm CESP/U1018, Villejuif, Franța) și V. Siroux (Inserm U823, Grenoble, Franța). Genetică: J. Feingold (Inserm U393, Paris), E. Bouzigon, F. Demenais și M.H. Dizier (toți de la Inserm U946, Paris) și I. Gut and M. Lathrop (ambii de la Centre National de Génotypage, Evry, Franța). Centre cilice: I. Pin și C. Pison (ambii de la CHU Grenoble, Grenoble, Franța), D. Ecochard (EGEA1), F. Gormand și Y. Pacheco (CHU Lyon, Lyon, Franța), D. Charpin (EGEA1) și D. Vervloet (CHU Marseille, Marseille, Franța), J. Bousquet (CHU Montpellier, Montpellier, Franța), A. Lockhart (EGEA1), R. Matran (Hopital Cochin, Paris), E. Paty și P. Scheinmann (Hopital Necker, Paris) și A. Grimfeld și J. Just (Hopital Trousseau, Paris). Managementul datelor și al calității: J. Hochez (EGEA1; Inserm ex-U155, Paris), N. Le Moual (Inserm CESP/ U1018, Villejuif, Franța), C. Ravault (Inserm ex-U780, Villejuif, Franța), N. Chateigner (Inserm ex-U794, Paris) și J. Ferran (CHU Grenoble, Grenoble, Franța).

Autorii mulțumesc tuturor celor care au participat la studiul EGEA și la diversele aspecte pe care acesta le-a implicat: interviatori, tehnicienii pentru testele funcționale și testele cutanate alergice, recoltările de sânge și analiza IgE, codificatorii, cei implicați în controlul calității, în managementul datelor și toți cei care au supravegheat studiul în toate centrele. Autorii sunt recunoscători celor trei centre CIC-Inserm din Neçer, Grenoble și Marsilia care au susținut studiul și unde au fost examinați subiecții.

Mulțumim investigatorilor principali și șefului echipei științifice din ECHRS: P. Vermiere (decedat) și J. Weyler (ambii de la Universitatea Antwerp, Belgia), R. Jogi (University Hospital Tartu, Tartu, Estonia); F. Neukirch și B. Leynaert (Inserm U700, Paris, Franța); I. Pin (CHU Grenoble, Grenoble, Franța); C. Raheissou (CHU Bordeaux, Bordeaux, Franța); J. Bousquet (CHU Montpellier, Montpellier, Franța); J. Heinrich și M. Wjst (Helmholtz Zentrum Munchen, Munchen, Germania); K. Richter (University of Hamburg, Hamburg, Germania); T. Gislason (University of Iceland, Reykjavik, Islanda); R. de Marco (University of Verona, Verona, Italia); M. Bugiani (Azienda Sanitaria Locale 4 - Regione Piemonte, Torino, Italia); I. Cerveri și A. Marinoni (University of Pavia, Pavia, Italia); M. Kerkhof și J. Schouten (University of Groningen, Groningen, Olanda); E. Omenaas și C. Svanes (University of Bergen, Bergen, Norvegia); J.M. Antó, J. Sunyer, M. Kogevinas, J.P. Zock, X. Basagaña, A. Jaen și F. Burgos (CREAL, Barcelona, Spania); J. Maldonado (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spania); J. Moratalla (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spania); F. Payo (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spania); I. Urrutia (Hospital Galdakao-Usansolo-Osakidetza,

Galdakao, Spania); C. Janson (University of Uppsala, Uppsala, Suedia); K. Franklin, B. Forsberg (University of Umea, Umea, Suedia); K. Toren (University of Goteburg, Goteburg, Suedia); N. Kunzli și N. Probst-Hensch (Swiss Tropical Institute, Basel, Elveția); D. Jarvis (Imperial College London, London, UK); M. Burr și J. Watkins (University of Cardiff, Cardiff, UK); S.

Buist și M. Osborne (Oregon Health and Sciences University, Portland, OR, USA).

Autorii sunt îndatorați tuturor celor care au luat parte la studiile ECRHS și EGEEA, fără de care acest studiu nu ar fi fost posibil.

Bibliografie

1. Wenzel S.E., Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-813.
2. Manolio T.A., Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461: 747-753.
3. Henderson J., Granell R., Heron J. et al., Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63: 974-980.
4. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al., Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-224.
5. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al., Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-323.
6. Spycher B.D., Silverman M., Brooke A.M. et al., Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008; 31: 974-981.
7. Pillai S.G., Tang Y., van den O.E. et al., Factor analysis in the Genetics of Asthma International Network family study identifies five major quantitative asthma phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 421-429.
8. Fahy J.V., Identifying clinical phenotypes of asthma: steps in the right direction. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 296-297.
9. Burney P., The changing prevalence of asthma? *Thorax* 2002; 57: Suppl. 2, II36-II39.
10. The European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002; 20: 1071-1079.
11. Kauffmann F., Dizier M.H., Pin I. et al., Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S123-S129.
12. Kauffmann F., Dizier M.H., EGEEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy) - design issues. EGEEA Co-operative Group. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: Suppl. 2, 19-22.
13. Siroux V., Boudier A., Bousquet J. et al., Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 681-687.
14. Hagenaaers J., McCutcheon A., Applied Latent Class Analysis. Cambridge, Cambridge University Press, 2002.
15. Juniper E.F., Guyatt G.H., Epstein R.S. et al., Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76-83.
16. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH publication no. 95-3659. Bethesda, National Institutes of Health, 1995.
17. Cazzoletti L., Marcon A., Janson C. et al., Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1360-1367.
18. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd Edn. Hillsdale, Laurence Earlbaum Associates, 1988.
19. Nadif R., Siroux V., Orszczyn M.P. et al. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax* 2009; 64: 374-380.
20. Liard R., Leynaert B., Zureik M. et al., Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J* 2000; 16: 615-620.
21. Bouzigon E., Siroux V., Dizier M.H. et al. Scores of asthma and asthma severity reveal new regions of linkage in EGEEA study families. *Eur Respir J* 2007; 30: 253-259.
22. Rackeman F.M., A working classification of asthma. *Am J Med* 1947; 33: 601-606.
23. Stein R.T., Holberg C.J., Morgan W.J. et al., Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946-952.
24. Romanet-Manent S., Charpin D., Magnan A. et al., Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy* 2002; 57: 607-613.
25. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al., Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 101-108.
26. Anto J.M., Sunyer J., Basagana X. et al., Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy* 2010; 65: 1021-1030.
27. Bush A., Menzies-Gow A., Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 712-719.
28. Postma D.S., Koppelman G.H., Genetics of asthma: where are we and where do we go? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 283-287.
29. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. et al., A large-scale, consortium based genome-wide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1211-1221.