



**Faut-il vraiment un
syndrome obstructif pour
parler de BPCO ?**

T. PEREZ, CHU de Lille

Introduction

- BPCO: « TVO » progressif, peu ou pas réversible
 - Définition spirométrique: $VEMS/CV(F)$
 - Seuil fixe $VEMS/CVF < 0,7$ post BD: GOLD, SPLF
- Maladie sans « TVO » ?
 - Lésions inflammatoires et anatomiques précoces des VAD
 - Symptômes (\approx ex stade 0 GOLD)
 - Imagerie
 - Autres anomalies EFR: repos/effort
 - Prise en charge ??
- Données très récentes: grandes cohortes internationales
 - COPDgene, CanCOLD, SPIROMICS, PLATINO, MESA, MRC
 - Données françaises ?



Figure 2: Subsets of chronic obstructive pulmonary disease

Chronic bronchitis, emphysema, and asthma can lead to fixed airflow limitation. The three disorders can overlap. All can be present without airflow limitation. This results in several (numbered) potential groups, which could be deemed subsets of chronic obstructive pulmonary disease and related disorders. Modified from Snider,¹⁷ by permission of the American Thoracic Society.

VAD BPCO

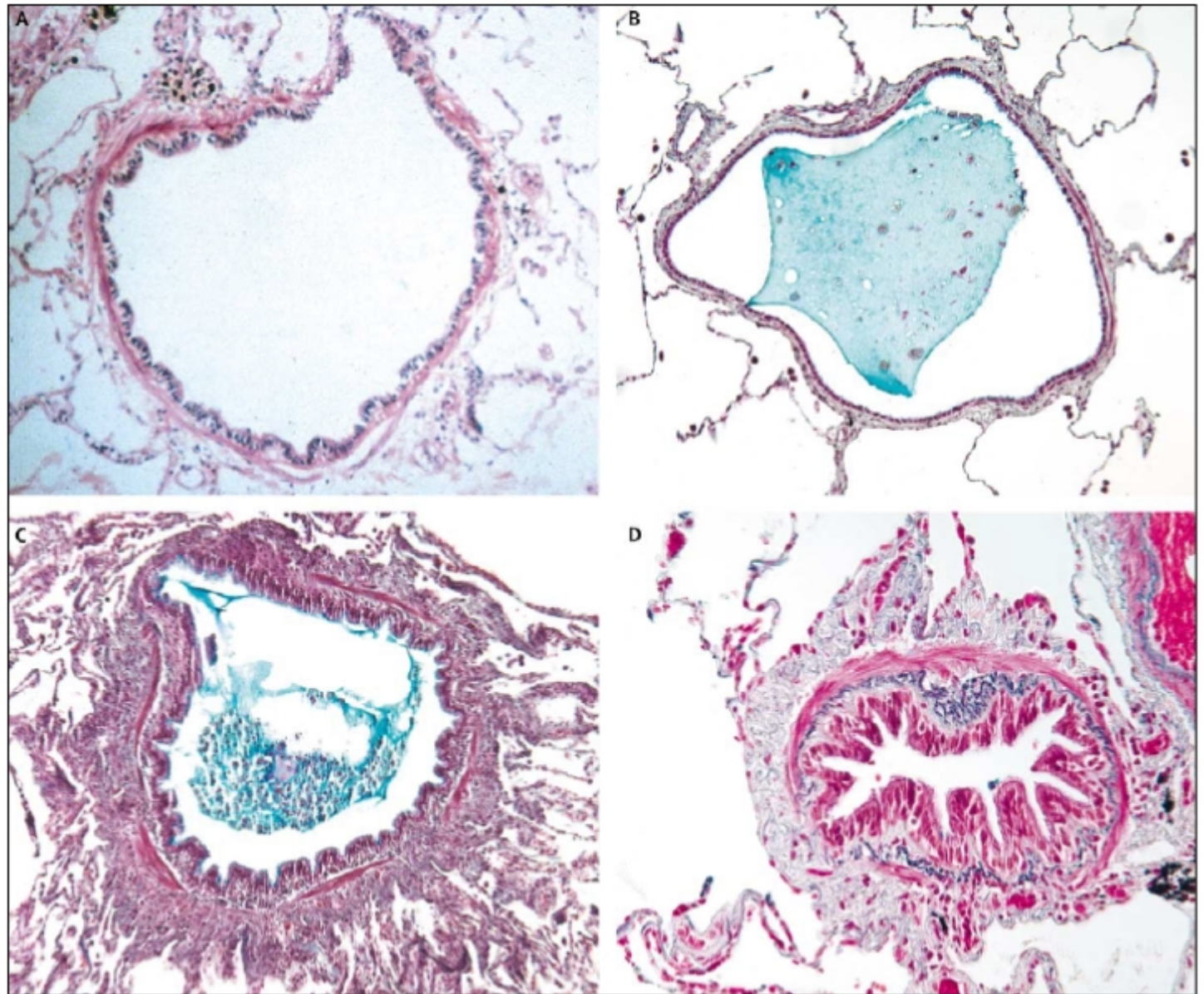


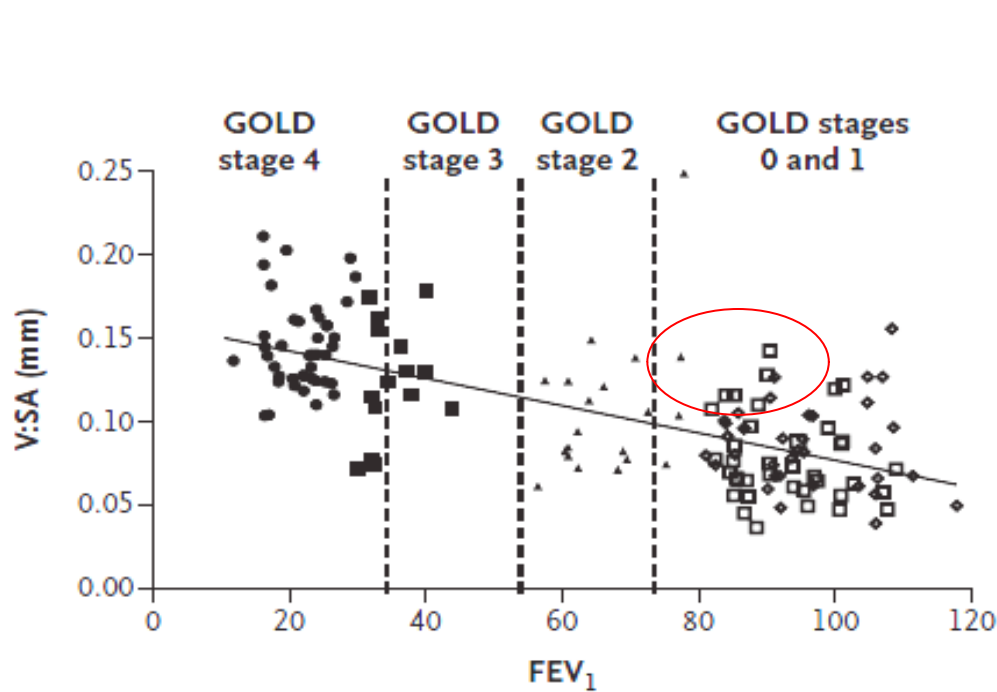
Figure 4: Small airway obstruction

(A) Normal small airway. (B) Small airway containing plug of mucus with relatively few cells, which could have been produced in the glands of the larger airways and aspirated into the smaller airways. (C) Acutely inflamed airway with thickened wall in which the lumen is partly filled with an inflammatory exudate of mucus and cells, which has probably been produced in the small airway. (D) Airway surrounded by connective tissue, which appears as if it might restrict normal enlargement of the lumen and unfolding of the epithelial lining that occurs with lung inflation.

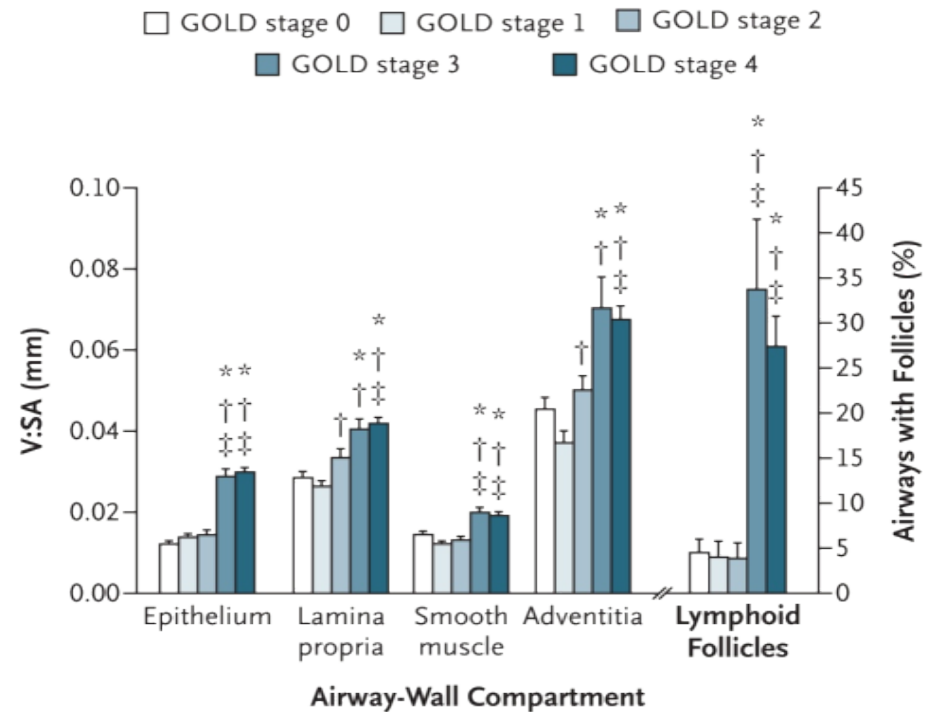
Hogg J,
Lancet 2004

BPCO: inflammation distale et stade GOLD de 0 à 4

Relation entre VEMS et inflammation des PVA



Epaisseur pariétale totale



Composants paroi / Follicules lymphoïdes

[1] Hogg JC, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.

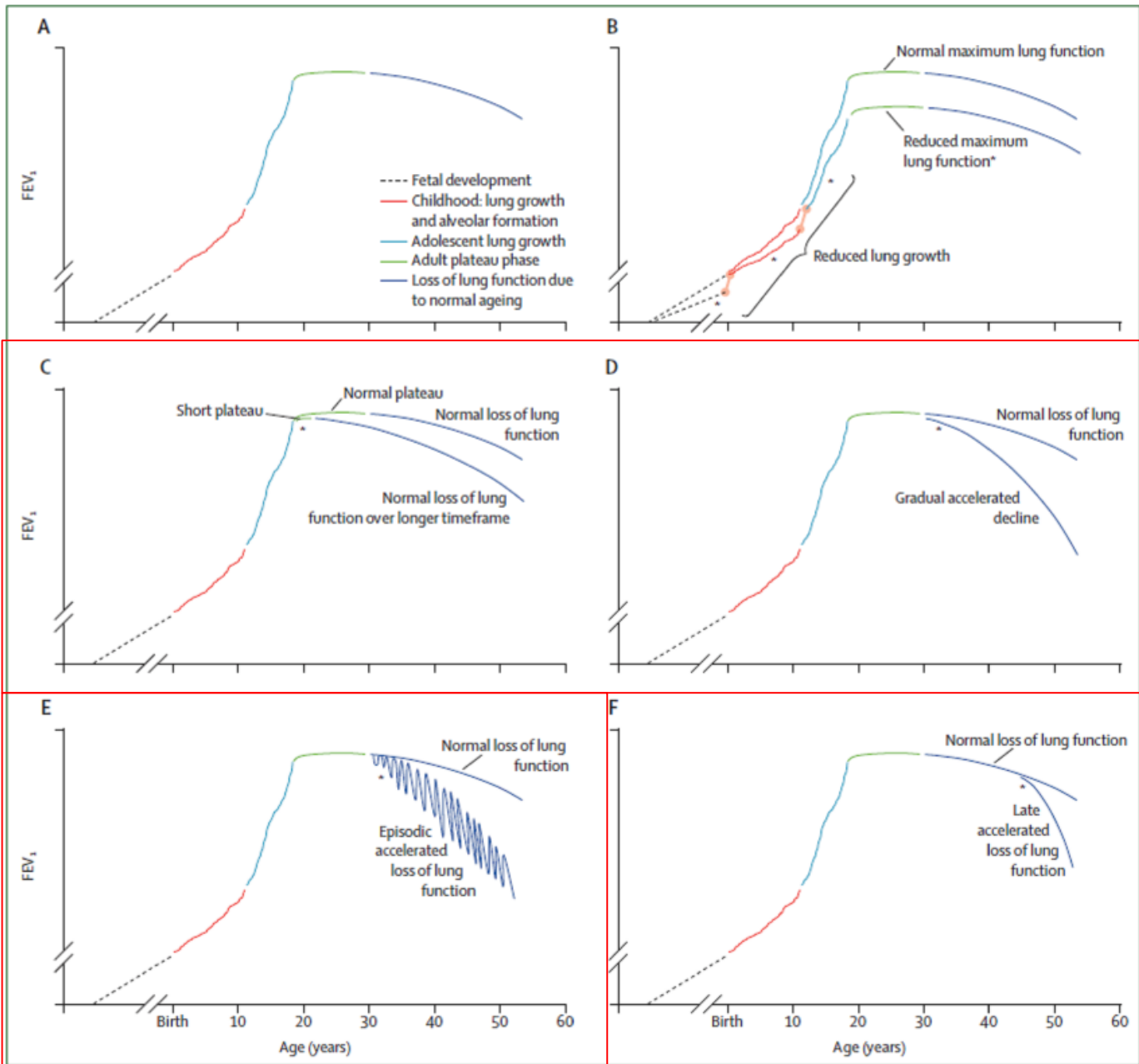


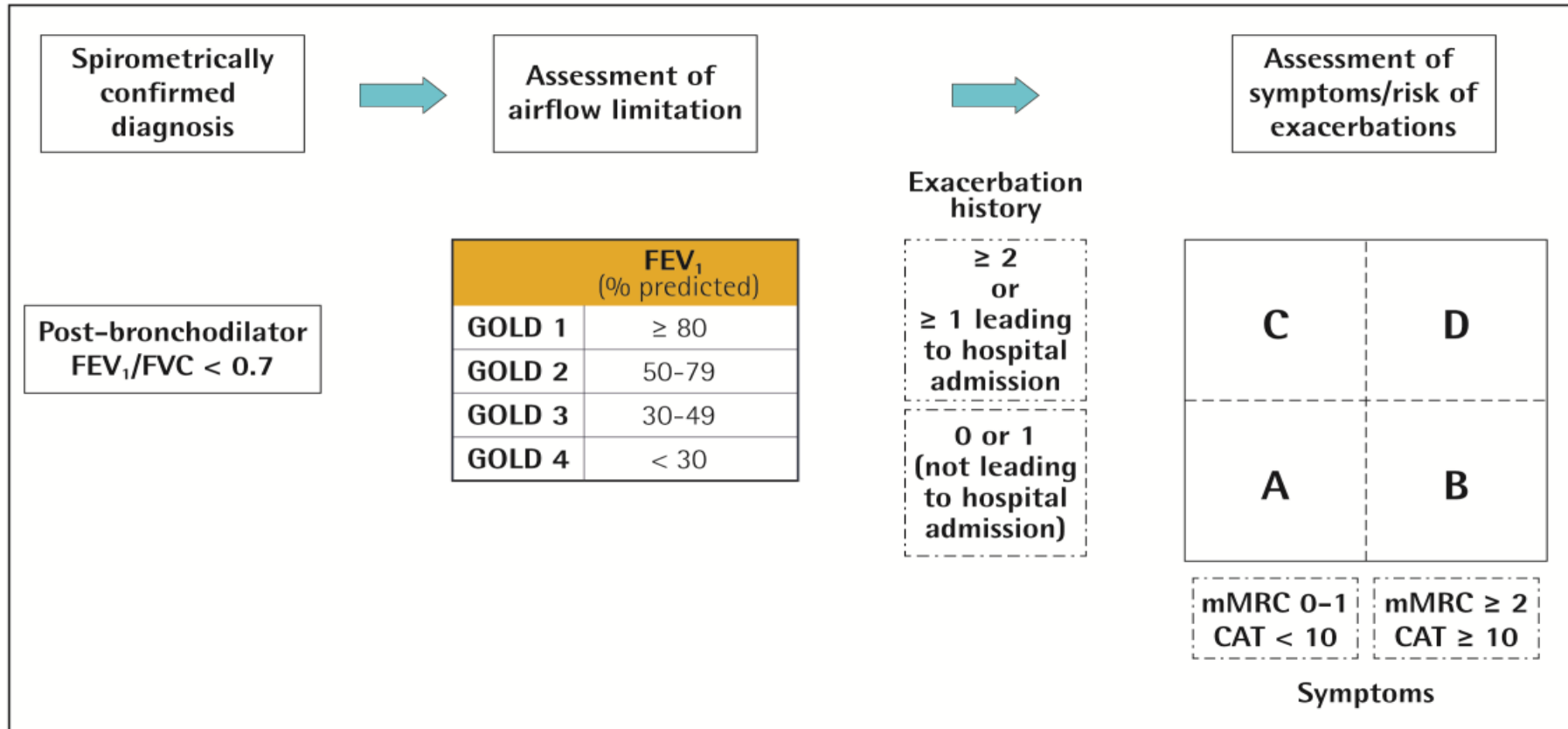
Figure 3: Natural history of lung function and development of chronic obstructive pulmonary disease
 (A) Normal lung function natural history. (B) Reduced lung growth during fetal development, childhood, or adolescence (which might be independent), any of which can reduce attained lung function. (C) Shortened plateau. (D) Accelerated lung function loss during adulthood. (E) Episodic loss of lung function without full recovery. (F) Late accelerated loss of lung function. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. *Presence of early disease for each disease natural history.

Trajectoires EFR
 Nouveaux concepts



GOLD 2018 : ABCD Assessment Tool

Figure 2.4. The refined ABCD assessment tool



Autres explorations EFR à peine citées.....

Stade 0 abandonné depuis les données de Vestbo (Copenhagen)

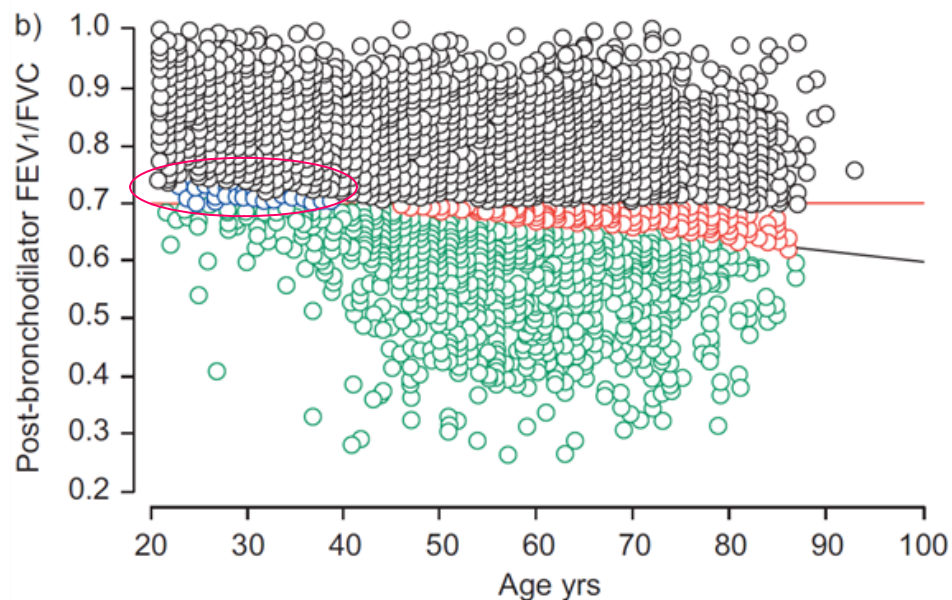
Trouble ventilatoire obstructif: définitions variables

- $VEMS/CV_{\max}$: ATS et ERS
 - Tiffeneau: $VEMS/CV_L$
 - Probablement plus sensible
 - Limite inf normale (LIN)
 - ERS
 - GII plus récentes, multiethniques mais valeurs assez proches
- Seuil fixe $VEMS/CV < 0,7$ post BD
 - Conservé par GOLD et la SPLF: « faux » mais opérationnel
- Débat sans fin depuis 10 ans, éditoriaux, études de morbi-mortalité...

Dg spirométrique de BPCO

Seuils VEMS/CVF fixe 0,7 vs Limite inférieure de la normale (LIN)

4750 femmes, en MG



Rouge: « faux positifs » (> LIN)
du rapport 0,7:

Bleu: faux négatifs: asthme, BPCO précoce

Schermer, ERJ 2008

- Le diagnostic de BPCO repose sur la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) permanent, non complètement réversible. La définition opérationnelle du TVO retenue par la SPLF pour le diagnostic de BPCO est un rapport VEMS/CVF < 0,70 post-bronchodilatateur.
- Une définition plus stricte du TVO sur le plan physiologique est l'existence d'un rapport VEMS/CV maximale (valeur la plus élevée entre CVF ou CVL) < limite inférieure de la normale (LIN), limite calculée pour chaque sujet au moyen d'équations à partir de l'âge et du sexe. Cette définition est plus complexe à mettre en œuvre, notamment pour les non-spécialistes, et la LIN dépend des normes utilisées. La SPLF ne retient donc pas ce critère basé sur la LIN pour la définition *opérationnelle* de la BPCO (voir argumentaire).
- Pour les spécialistes pneumologues ou physiologistes, si le rapport VEMS/CVF est inférieur à 70% et supérieur à la LIN ou s'il est inférieur à la LIN mais supérieur à 70%, il est de la responsabilité du clinicien de retenir ou non le diagnostic de BPCO en tenant compte des facteurs de risque, des symptômes, des autres résultats fonctionnels, de l'imagerie voire de l'évolution.

Recos BPCO EFR, SPLF
2013 (peu lues)

Variabilité longitudinale du critère TVO fixe

Table 5. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Classified by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Stages 1 and 2 Severity at Study Enrollment for the Lung Health Study

GOLD Stage at Study Enrollment*	Diagnostic Instability		Diagnostic Reversals	
	Subjects Experiencing Diagnostic Instability/Total Subjects (%)	95% CI	Subjects Experiencing Diagnostic Reversals at Study End/Total Subjects (%)	95% CI
No COPD, FEV ₁ /FVC ≥0.70	331/1,177 (28.1%)	25.6–30.8	N/A	N/A
GOLD stage 1	355/1,801 (19.7%)	17.9–21.6	203/1,749	11.6% 10.1–13.2
GOLD stage 2	255/2,522 (10.1%)	9.0–11.4	116/2,429	4.8% 4.0–5.7

Suivi 6 ans

Aaron, AJRCCM 2017

« Early COPD »

- Anomalies pré TVO: niveau 1
 - Niveau 2: TVO léger, stade 1 GOLD

2 entités à distinguer clairement:

- Early COPD chez des sujets jeunes (< 50 ans) à risque
 - Retentissement et évolutivité ?
 - La question centrale ++++
- Vs Mild COPD des sujets plus âgés
 - BPCO avec faible évolutivité
 - Comorbidités fréquentes
- Nombreuses données récentes issues des cohortes
 - Représentation variable de sujets < 50 ans et stades 0 ou 1

Concept d'actualité

At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease

Table 1. Components of operational definition for early COPD*

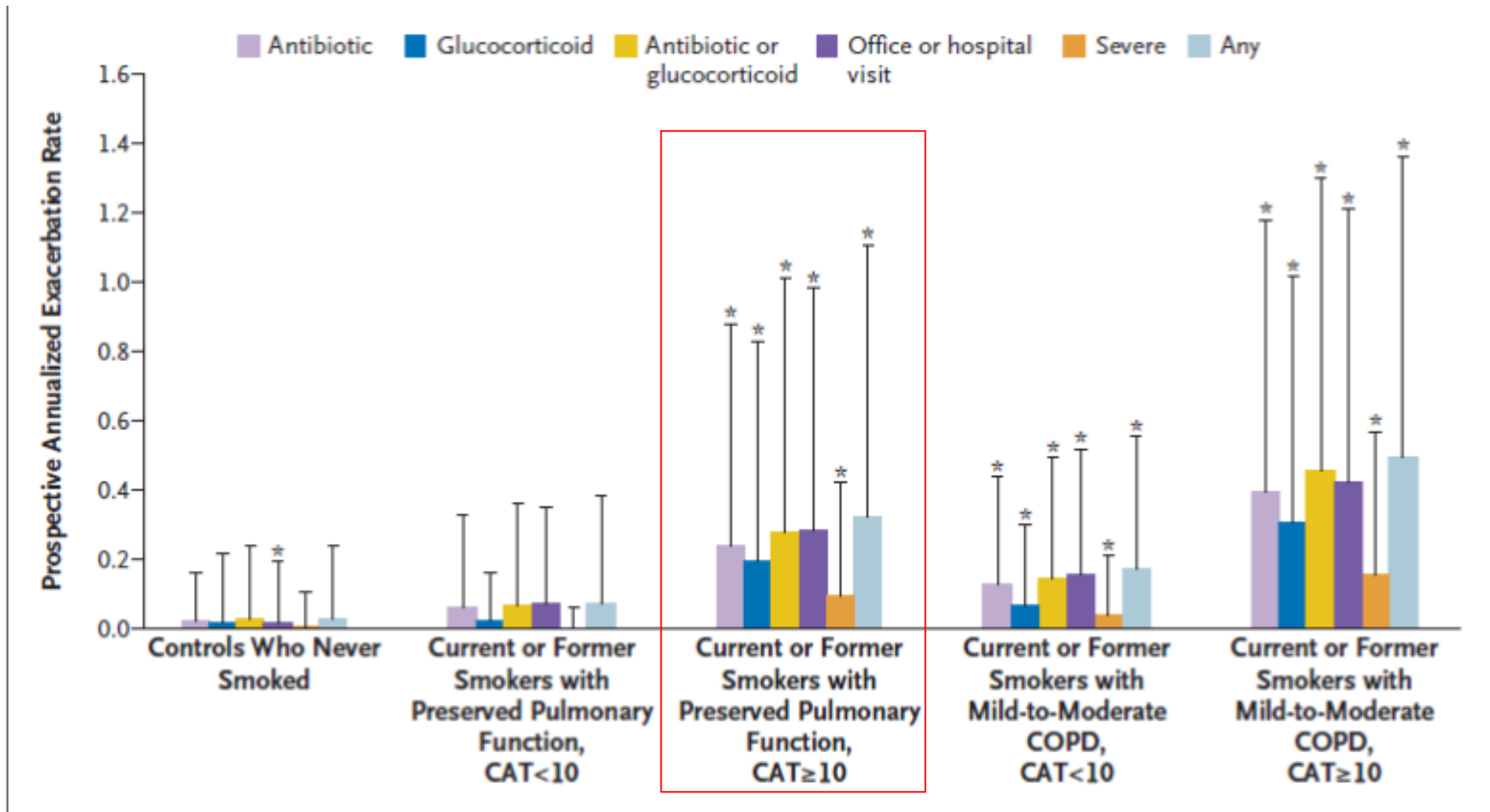
Required	One or more of the following:
< 50 years of age	FEV ₁ /FVC less than lower limit of normal
≥ 10 pack years smoking history	Compatible CT abnormalities (visual emphysema, air trapping or bronchial thickening graded mild or worse)
	Evidence of accelerated FEV ₁ decline (≥60mL/year)

*Exclusion criteria include known other chronic lung diseases, including interstitial lung diseases, but not asthma (see text).

Symptômes sans TVO ?

- Cohorte de 2736 fumeurs ou ex fumeurs sans TVO
- CAT, EFR, TM6, TDM
- Symptômes: 50 % (défini par un CAT \geq 10)
- TM6 < si symptomatiques
 - 79 % pred vs 89 %
- TDM:
 - Emphysème similaire
 - Epaisseur bronchique (Pi10) >
- Traitement (non asthmatiques)
 - 29 % BD, 22 % CSI

Exacerbations



- CAT plus prédictif que le VEMS pour les exacerbations

Symptômes sans TVO II

- Cohorte SPIROMICS
- 880 fumeurs/ex fumeurs à spiro normale
- 51,8 % avec CAT > 10
 - Sous score respi (4 premières questions) du CAT > 7:

Table 3. Additional markers of health impairment among participants with preserved lung function identified as high symptom burden by two different methods (n = 880)

	Identified by CAT ≥ 10 points (n = 456)	Identified by Respiratory Questions of CAT ≥ 7 points (n = 403)	P Value
High burden of anxiety symptoms*	42.8	44.9	0.53
High burden of depression symptoms [†]	24.3	25.8	0.61
Poor sleep quality [‡]	63.2	67.5	0.18
Fatigue [§]	41.9	41.9	1.0
Low exercise tolerance	59.9	60.8	0.78

GOLD 0 versus témoins et GOLD 1

Variable	No. (%)		
	Never Smokers (n = 108)	GOLD 0 (n = 4388)	GOLD 1 (n = 794)
Individual Scores			
Chronic bronchitis, by criteria	0	552 (12.6)	125 (15.7)
History of ≥ 1 severe exacerbation	0	190 (4.3)	39 (4.9)
St George's Respiratory Questionnaire total score >25	4 (3.7)	1143 (26.0)	226 (28.5)
Six-minute walk distance <350 m	4 (3.7)	674 (15.4)	109 (13.7)
Modified Medical Research Council dyspnea score ≥ 2	4 (3.7)	1029 (23.5)	175 (22.0)
Emphysema $>5\%$	9 (8.3)	428 (9.8)	273 (34.4)
Gas trapping $>20\%$	11 (10.2)	536 (12.2)	319 (40.2)
Sums			
Any impairment	26 (24.1)	2375 (54.1)	585 (73.7)

GOLD 0: traitements

Respiratory Medications

Medication Use by Individuals With Symptoms or Impairments No. (%)	Never Smokers (n = 26)	GOLD 0 (n = 2375)	GOLD 1 (n = 585)	GOLD 2–4 (n = 3690)
Any respiratory medications	0	475 (20.0)	170 (29.1)	2768 (75.0)
Inhaled long- and short-acting β -agonists	0	411 (17.3)	146 (25.0)	2616 (70.9)
Single-drug or combination inhaled corticosteroids	0	183 (7.7)	91 (15.6)	1886 (51.1)
Inhaled anticholinergics ^a	0	157 (6.6)	88 (15.0)	2033 (55.1)
Chronic oral corticosteroids	0	18 (0.7)	5 (0.9)	218 (5.9)

Impact de la bronchite chronique sur le déclin du VEMS

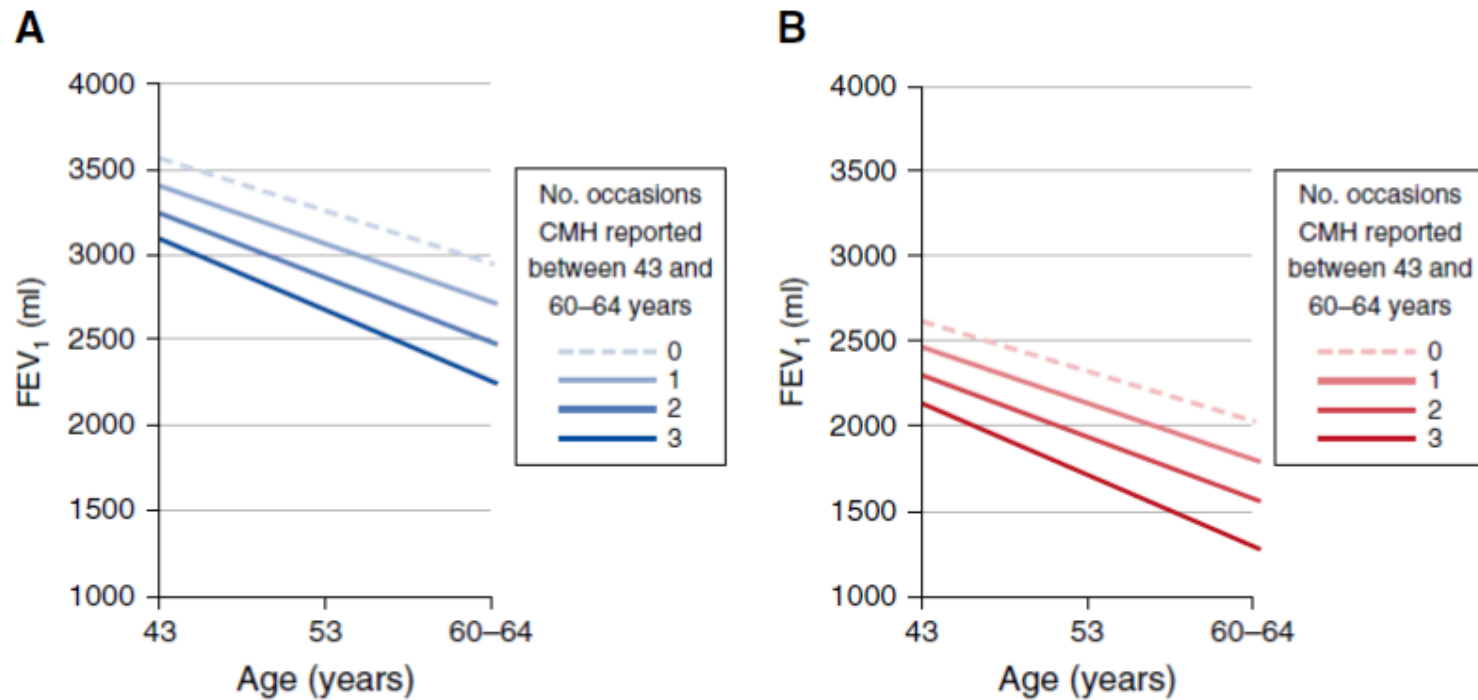
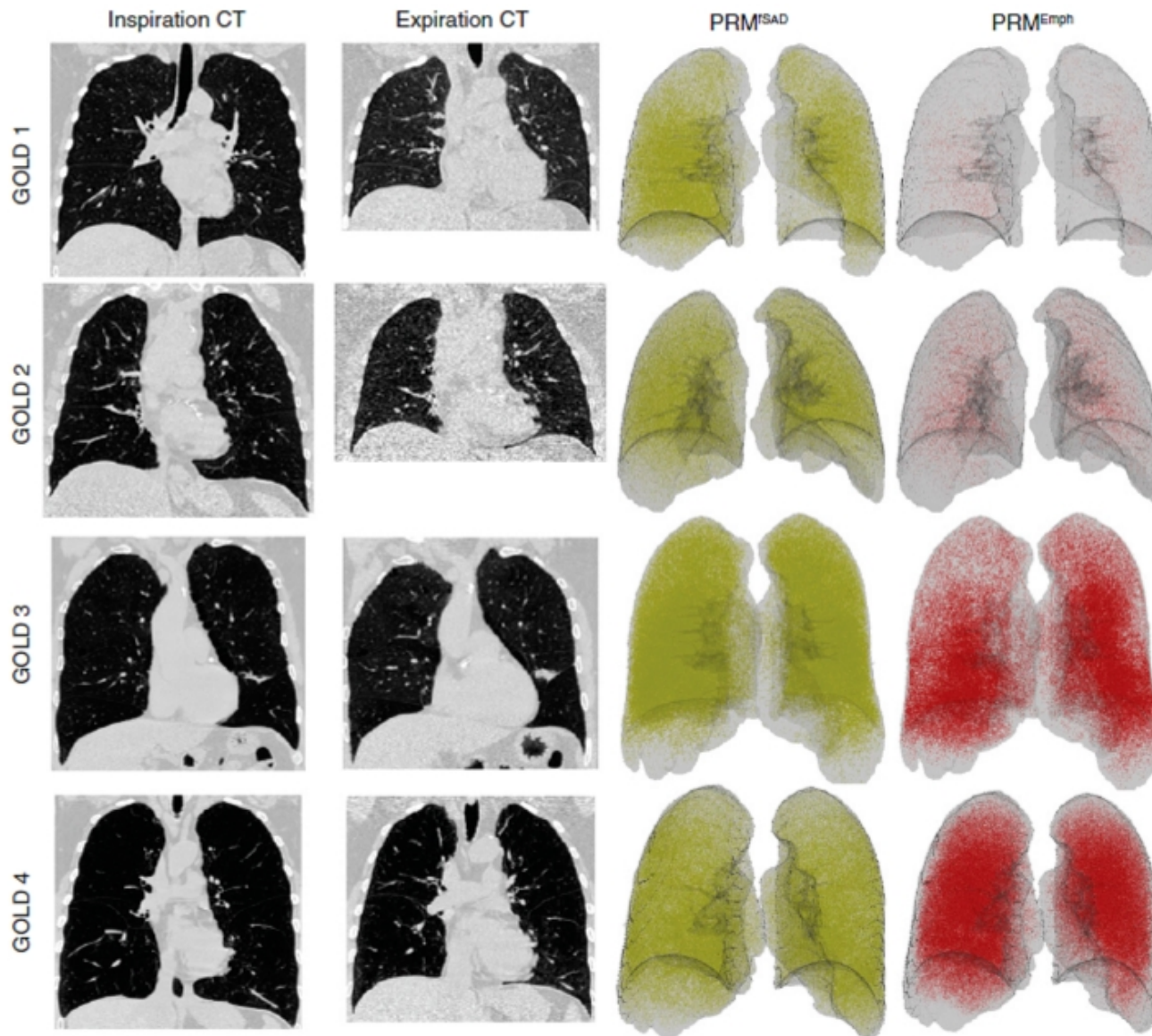


Figure 6. The influence of duration of chronic mucus hypersecretion (CMH) presence on FEV₁ decline between ages 43 and 60-64 years. Estimated FEV₁ decline between 43 and 60-64 years of age calculated using multilevel models (Table 1) including average height and weight is shown for (A) male (height, 176 cm; weight, 79 kg) and (B) female (height, 163 cm; weight, 66 kg) smokers according to the number of occasions CMH was reported across the three time points.

RR de TVO
à 60-64 ans
Si BC:
- à 36 ans:
3,7
- à 43 ans:
4,1

Imagerie: TDM quantitative (qCT)

- % d'emphysème
 - Densité < 950 Unités Hounsfield: LAA 950
- % de piégeage
 - Densité < 856 UH en expiration
- Parametric response mapping (PRM): analyse conjointe des voxels inspi/expi
 - Dysfonction des VAD: f SAD
 - Emphysème
- Comptage des VA jusqu'à la 14^{ème} génération
 - Manuel
 - Automatique par logiciel (TAC)



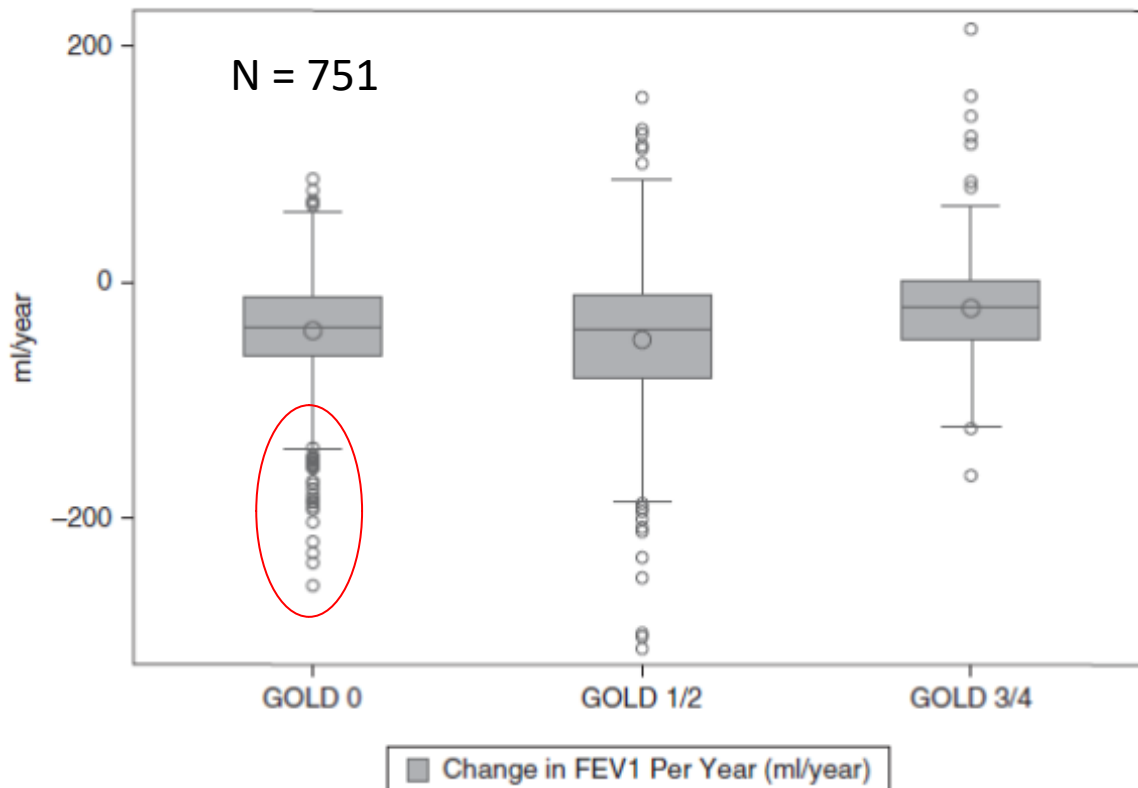
Cohorte COPDgene US

GOLD 0:

- 12,4 % f SAD
- 0,6 % emphyseme

	PRM Normal (%)	PRM Functional Small Airways Disease (%)	PRM Emphysema (%)
GOLD 1	78.8	18.5	0.8
GOLD 2	44.9	41.6	7.0
GOLD 3	28.8	40.8	25.1
GOLD 4	21.8	26.9	43.2

PRM et déclin VEMS (sur 5 ans)

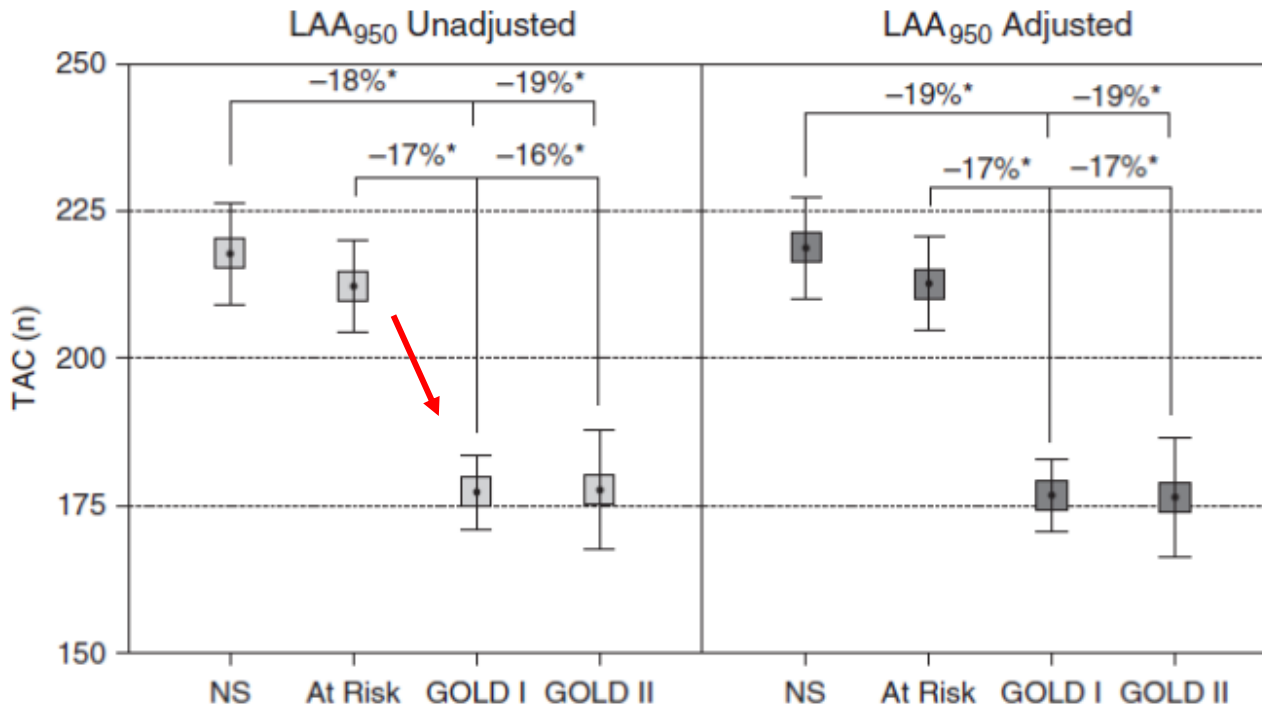


Bhatt,
AJRCCM 2017

Table 2. Association between PRM Emphysema and fSAD on Change in FEV₁ ml/Year by Baseline GOLD Grade (Estimate, 95% CI, P Value)

	PRM ^{fSAD}	PRM ^{emph}
GOLD 0 (n = 751)		
Parameter estimate per 5% (ml/yr)	-2.2 (95% CI, -4.2 to -0.1; P = 0.04)	5.5 (95% CI, -8.0 to 19.1; P = 0.42)
Mean value CT metric (%)	12.4 (9.7)	0.6 (1.4)
GOLD 1-4 (n = 757)		
Parameter estimate per 5% (ml/yr)	-4.5 (95% CI, -6.3 to -2.6; P < 0.001)	-3.5 (95% CI, -5.6 to -1.4; P = 0.001)
Mean value CT metric (%)	29.2 (12.3)	9.1 (11.4)

Total airway count (TAC)



Cohorte CanCOLD
Canada
Suivi 6 ans

Valeur
prédictive de
déclin
indépendante
du VEMS basal

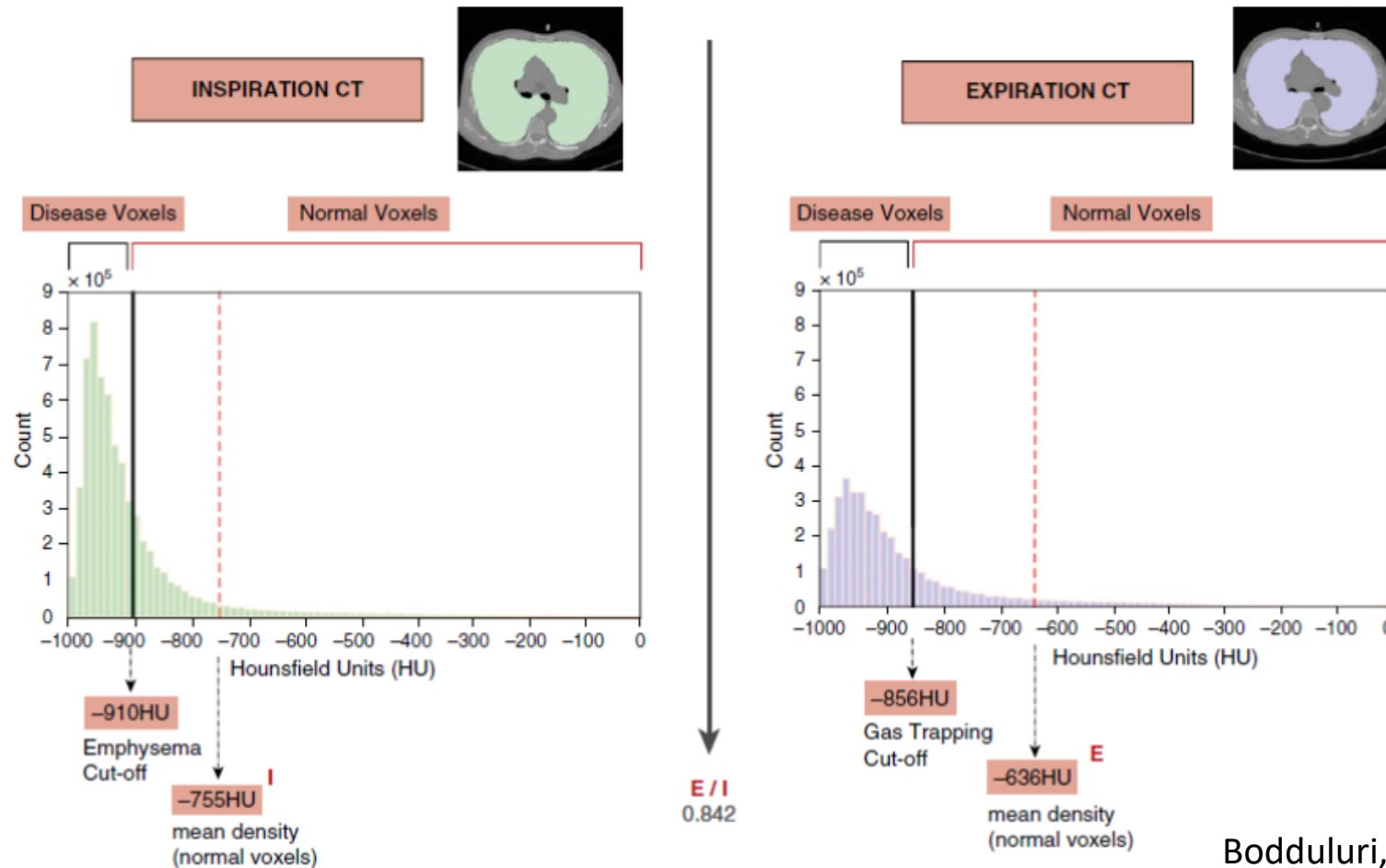
Table 3. Mixed Effects Multivariable Regression Models for Longitudinal Lung-Function Decline

Interactions	Estimate (95% CI)	SE	P Value
Model 1: FEV ₁ [*] , ml			
FEV ₁ × time	-17.53 (-20.74 to -14.32)	1.64	<0.0001
TAC × time	0.04 (0.01 to 0.08)	0.02	0.02
LAA ₉₅₀ × time	-0.86 (-1.42 to -0.29)	0.29	0.003
Model 2: FEV ₁ /FVC [*] , %			
FEV ₁ × time	-0.008 (-0.08 to 0.06)	0.03	0.81
TAC × time	0.0009 (0.0002 to -0.002)	0.0004	0.01
LAA ₉₅₀ × time	-0.02 (-0.03 to -0.007)	0.006	0.002

Kirby, AJRCCM 2018

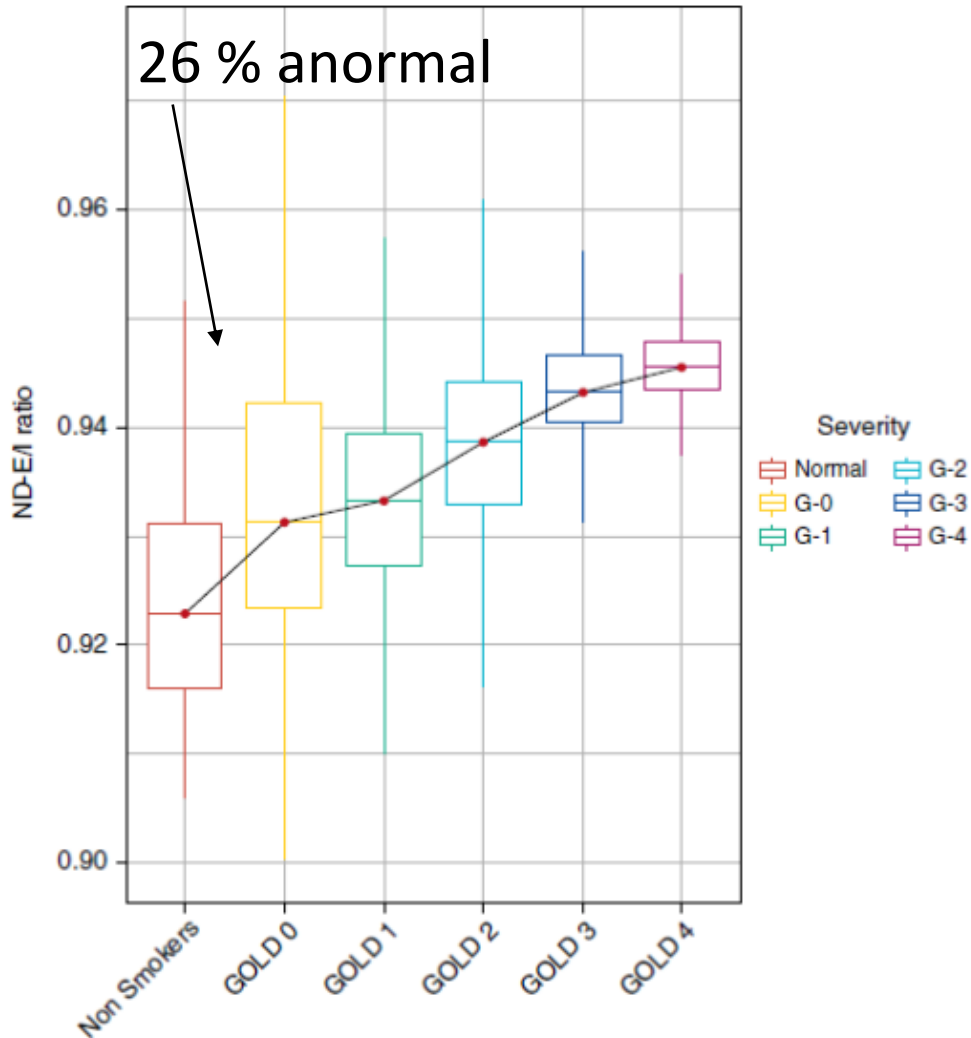
Trappage TDM du fumeur

- qCT: densité expiratoire-inspiratoire du poumon normal (non emphysémateux et sans piégeage avéré)
 - Index ND-E/I



Piégeage TDM du fumeur

GOLD 0 seuls



Parameter	Multivariable Regression					
	SGRQ		6MWD (meters)		BODE	
	β (95%CI)	p-value	β (95%CI)	p-value	β (95%CI)	p-value
CT Emphysema (%)	0.056 (0.008, 0.105)	0.022	0.290 (0.010, 0.570)	0.042	-0.001 (-0.004, 0.004)	0.951
CT Gas Trapping (%)	0.148 (0.090, 0.206)	< 0.001	-1.091 (-1.428, -0.753)	< 0.001	0.012 (0.007, 0.016)	< 0.001
ND-E/I ratio (scaled to 100)	0.538 (0.171, 0.905)	0.004	-6.568 (-8.673, -4.463)	< 0.001	0.053 (0.024, 0.081)	< 0.001
ND-E/I ratio* (scaled to 100)	0.507 (0.027, 0.987)	0.038	-3.243 (-1.762, -0.910)	0.021	0.037 (-0.001, 0.074)	0.052

All models adjusted for age, race, gender, smoking status, pack years, body mass index, CT scanner type, FEV₁, and segmental airway wall area (%). FEV₁ and BMI are not included in the BODE regression model as they are used in the calculation of BODE index.

* adjusted for age, race, gender, smoking status, pack years, body mass index, CT scanner type, FEV₁, segmental airway wall area (%), CT emphysema (%), and CT gas trapping (%)

Emphysème et risque de TVO à 5 ans (cohorte MESA)

- Emphysème < 950 UH (emphysema like) sur CT cardiaque

Table 1 Emphysema-like lung on CT and incidence of airflow limitation at 5-year follow-up

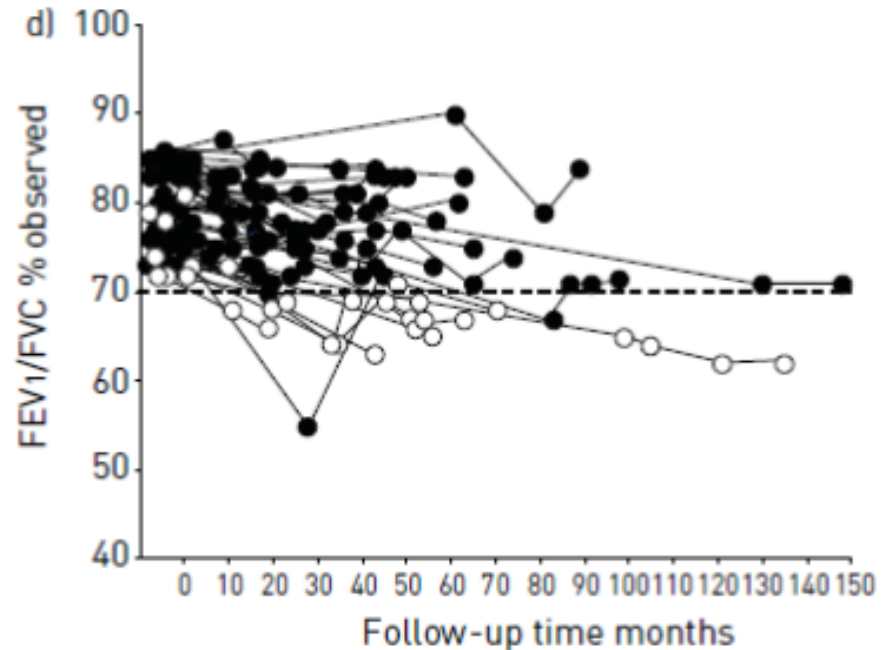
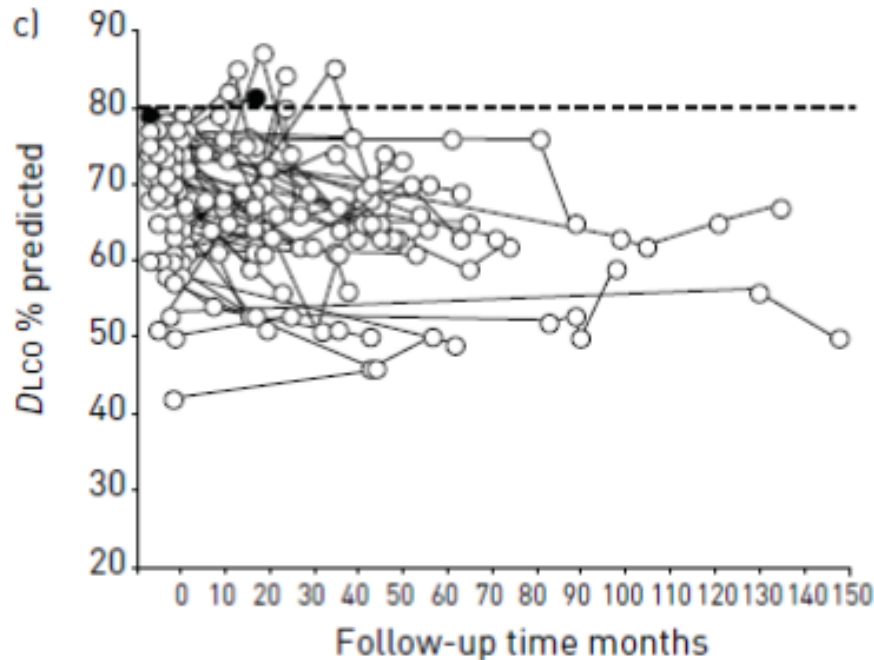
		Per cent emphysema > upper limit of normal (dichotomous)†		Per cent emphysema log transformed (continuous)	
Incident postbronchodilator airflow limitation§	53/1915				
Unadjusted		2.47 (1.03 to 5.94)	0.043	1.91 (1.35 to 2.69)	<0.001
Minimally adjusted		2.56 (1.05 to 6.25)	0.040	1.79 (1.23 to 2.60)	0.003
+age, sex, race/ethnicity					
Fully adjusted		4.38 (1.63 to 11.74)	0.003	2.59 (1.65 to 4.08)	<0.001
+height, weight, CT scanner, smoking history, initial FEV ₁					
Extended		4.63 (1.71 to 12.53)	0.003	2.36 (1.47 to 3.79)	<0.001
+initial FEV ₁ /FVC					

EFR
au-delà du VEMS/CVF

Fumeurs à DLCO anormale

TABLE 2 Progression to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in active smokers with normal spirometry/low diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) versus active smokers with normal spirometry/normal DLCO

Group [#]	At end of evaluation period	
	Normal	With COPD
Normal spirometry, normal DLCO	97 (57/59)	3 (2/59)
Normal spirometry, low DLCO	78 (36/46)	22 (10/46)
p-value [¶]	0.009	



Rôle de l'emphysème infra spirométrique ? Harvey, ERJ 2015

Outils EFR d'évaluation des VAD

- Référence et recherche clinique
 - Mesure directe des résistances périphériques (historique)
 - Rinçage de l'azote
 - Cycle unique
 - Cycles multiples
 - NO alvéolaire: asthme
- Clinique sous utilisées
 - Oscillations forcées

Mesure des résistances périphériques: la référence

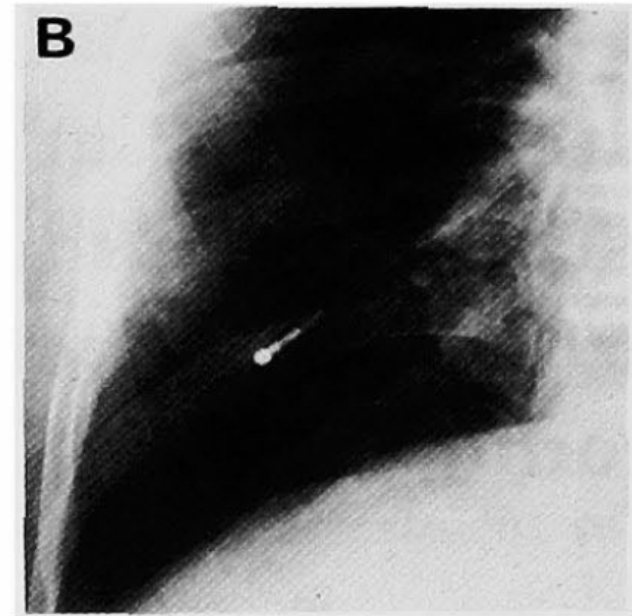
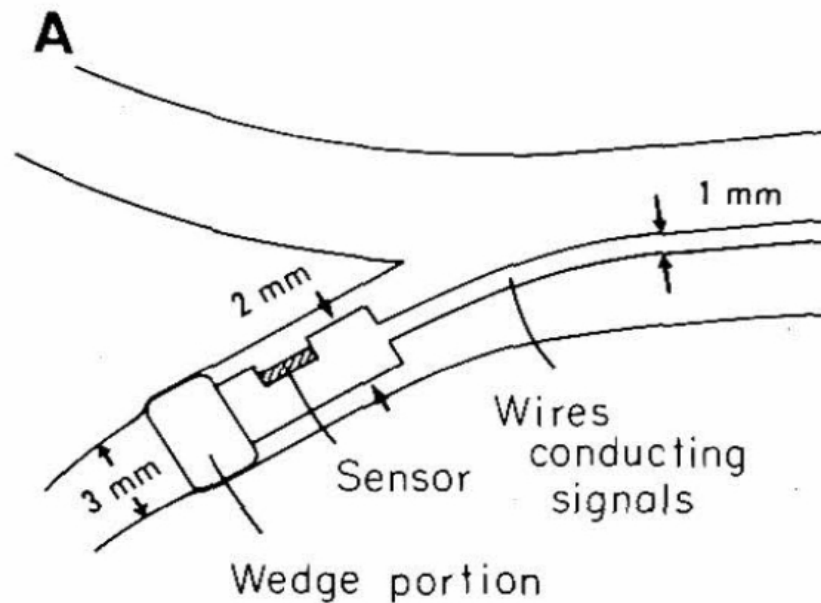


Fig. 1. A: Structure of the catheter tip micromanometer.

B: Chest roentgenogram which shows the actual location of the catheter tip micromanometer in the airway.

■ Contrôles

■ Asthme VEMS > 70 %

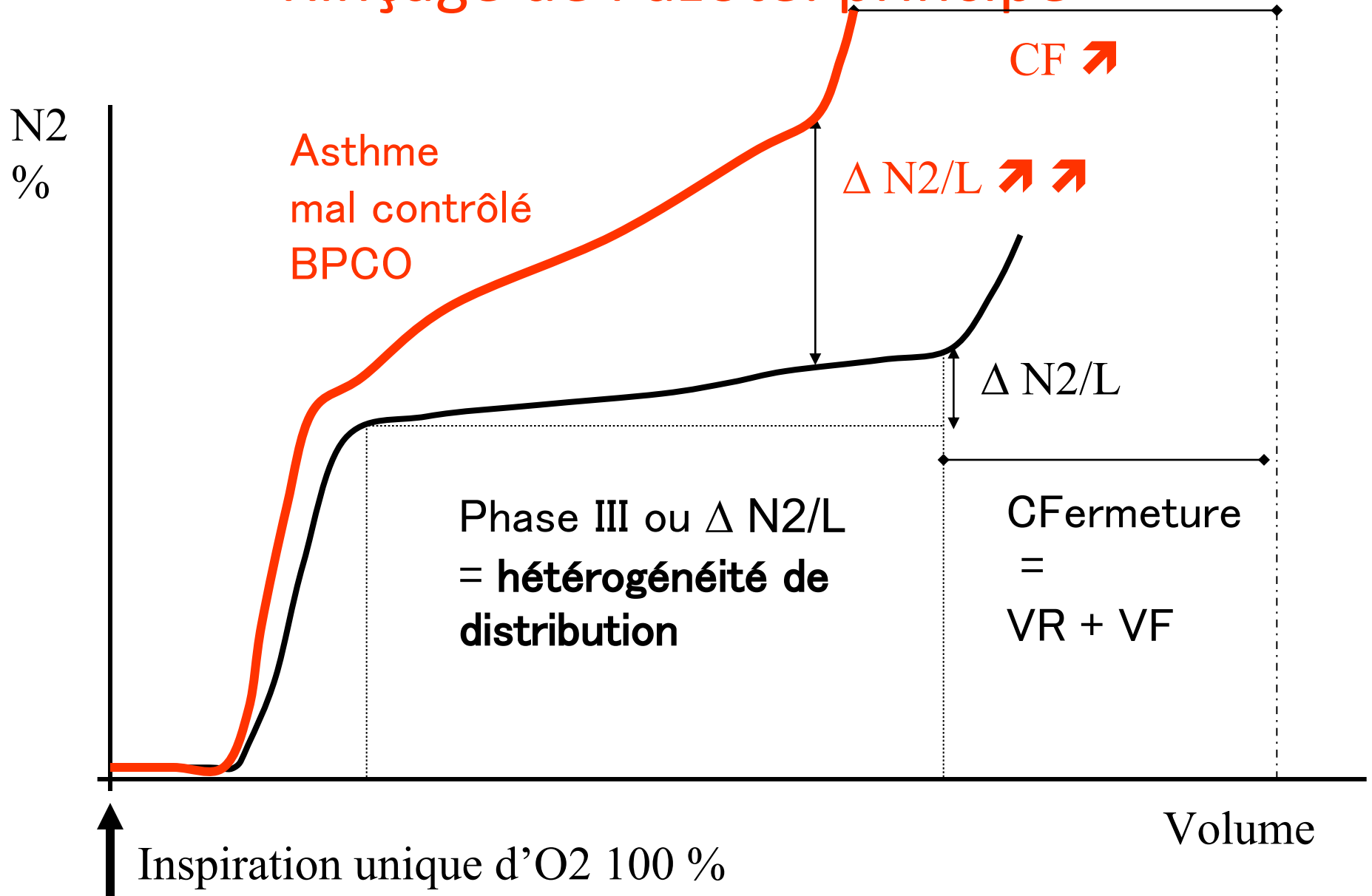
■ BPCO

■ Asthme VEMS < 70 %

■ Emphysème

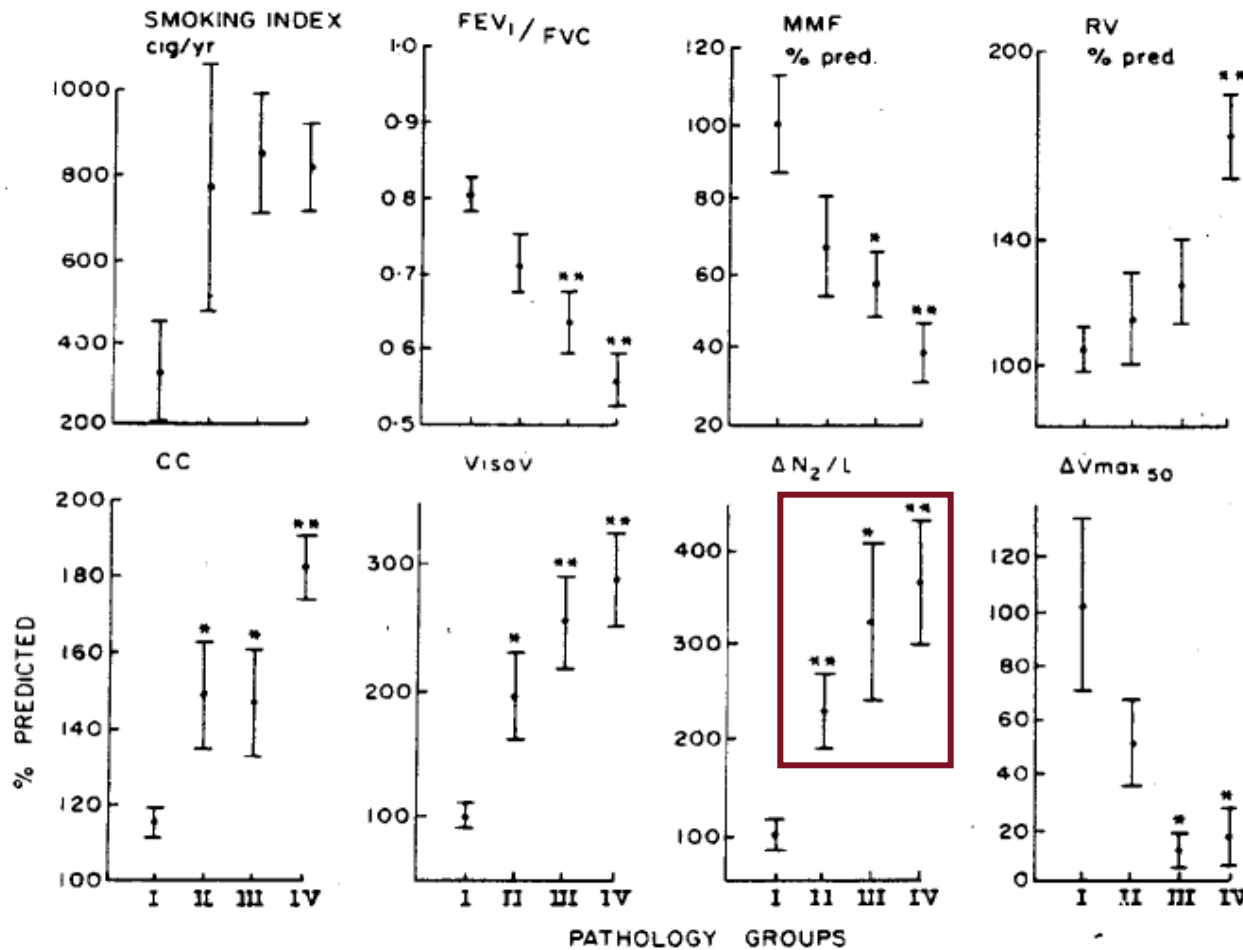
Yanai, JAP 1992

Rinçage de l'azote: principe

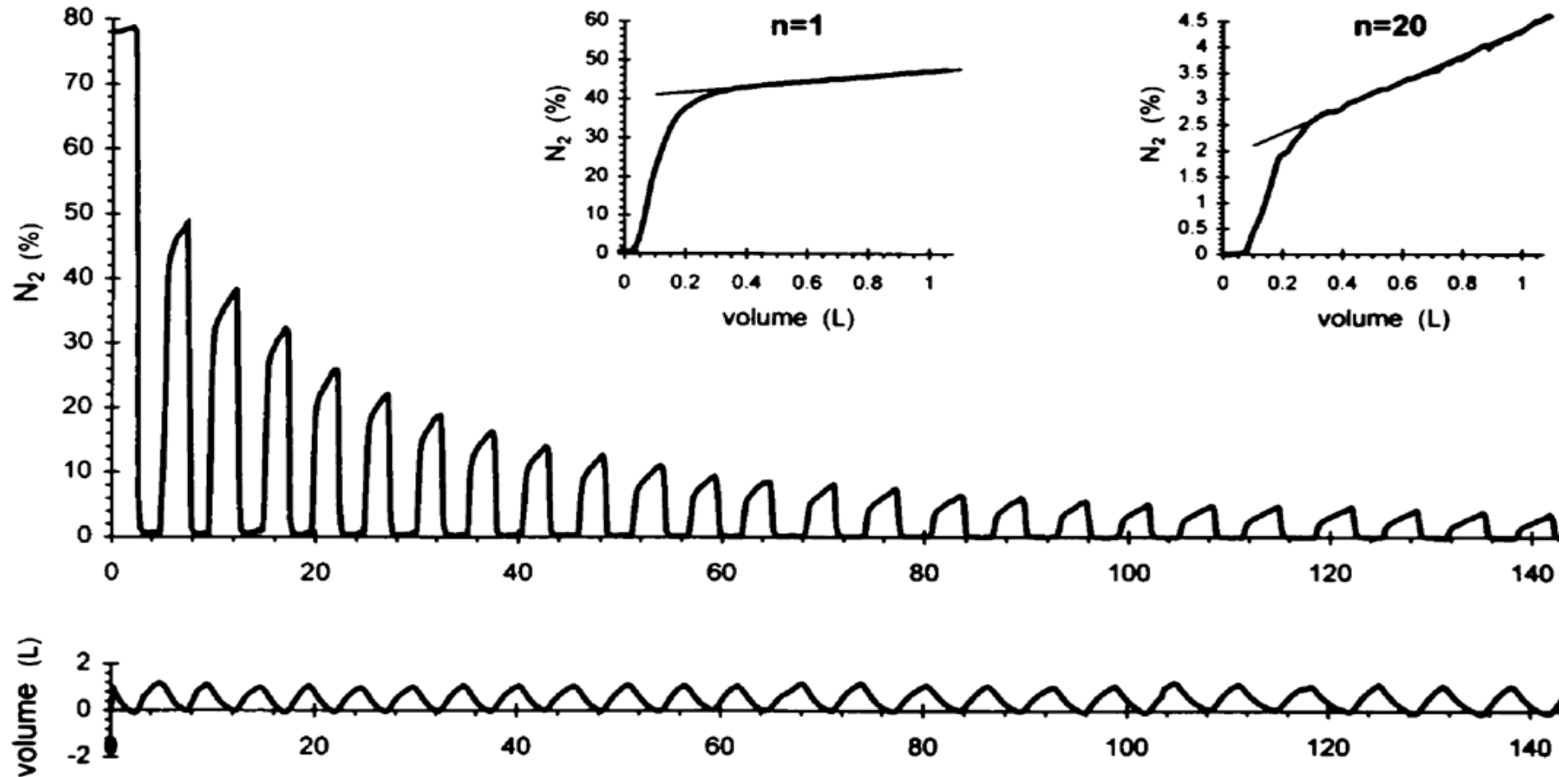


BPCO: Rinçage N2 corrélé à l'inflammation distale

Score inflammatoire composite (8 items)



Rinçage de l'azote sur cycles multiples

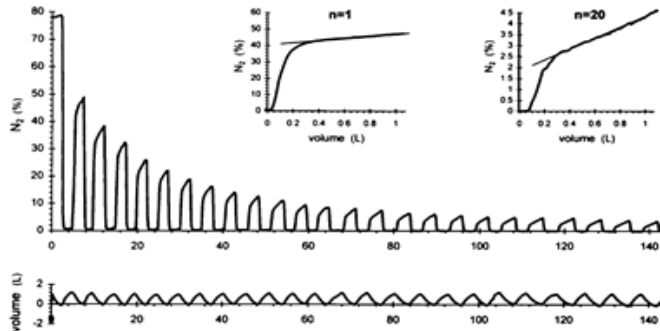


Rinçage de l'azote en cycles multiples

méthode « complexe »

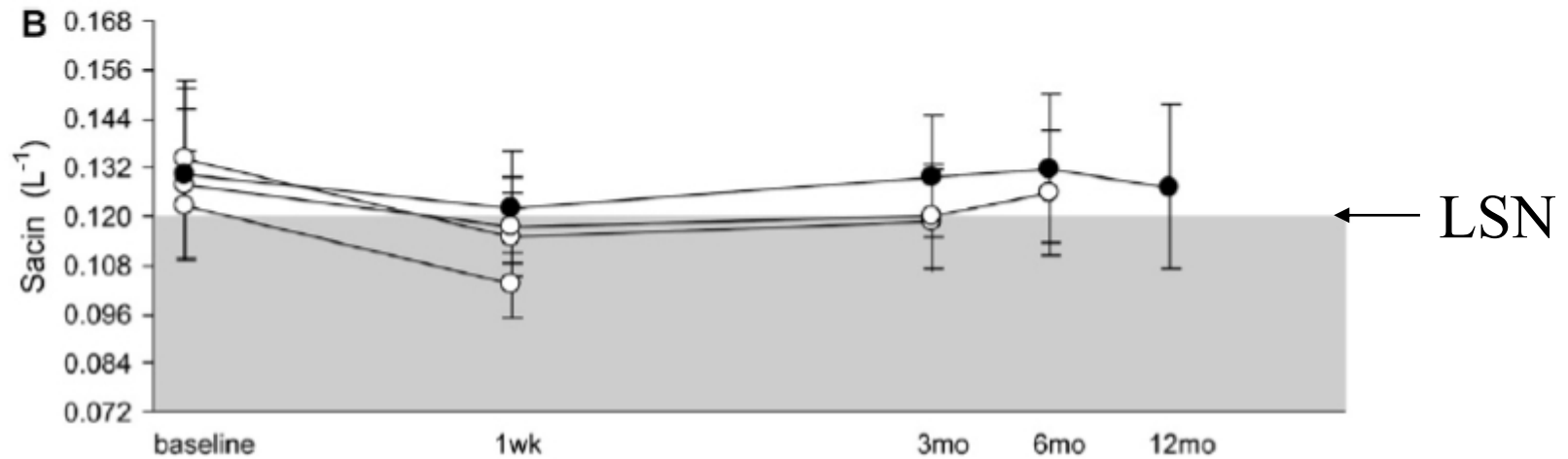
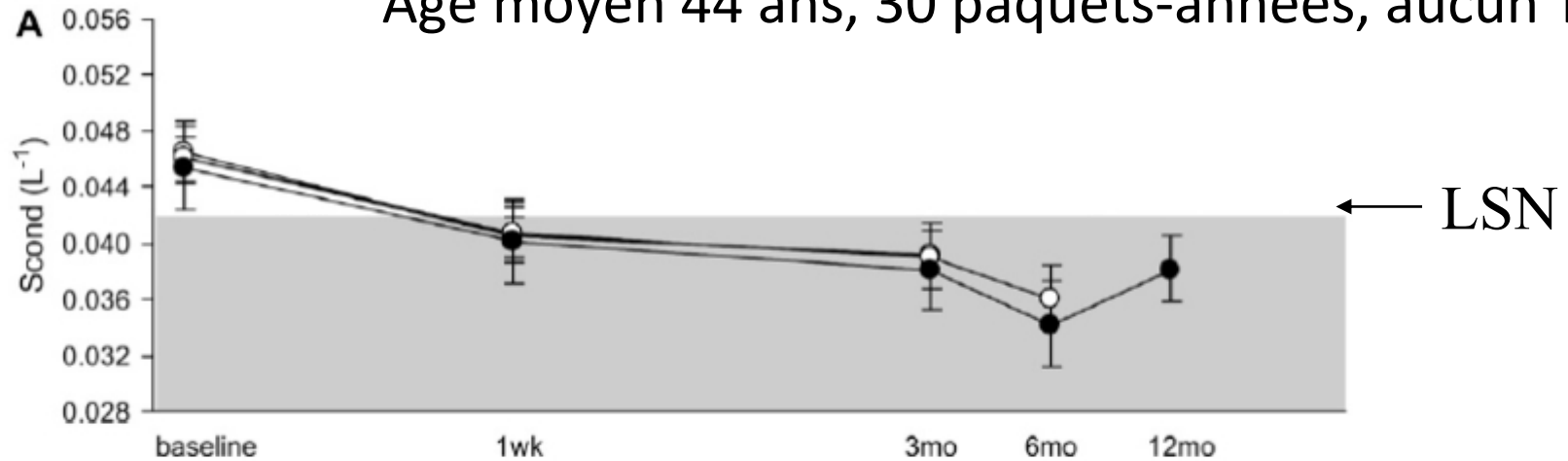
Hétérogénéité
Débits V conduction

Hétérogénéité
diffusion convection

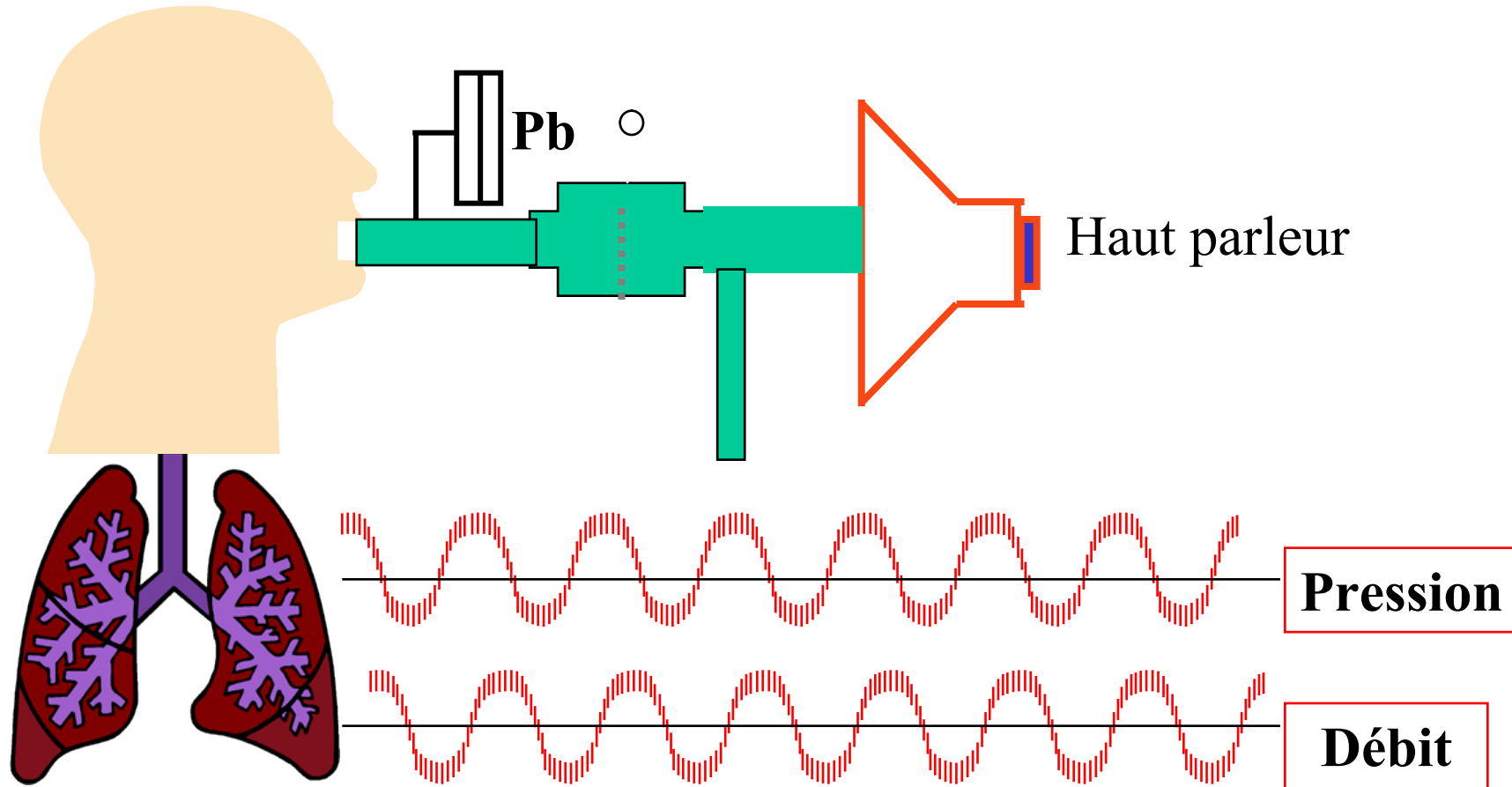


Rinçage N2 et sevrage tabagique

Age moyen 44 ans, 30 paquets-années, aucun TVO



Oscillations forcées et oscillométrie d'impulsion

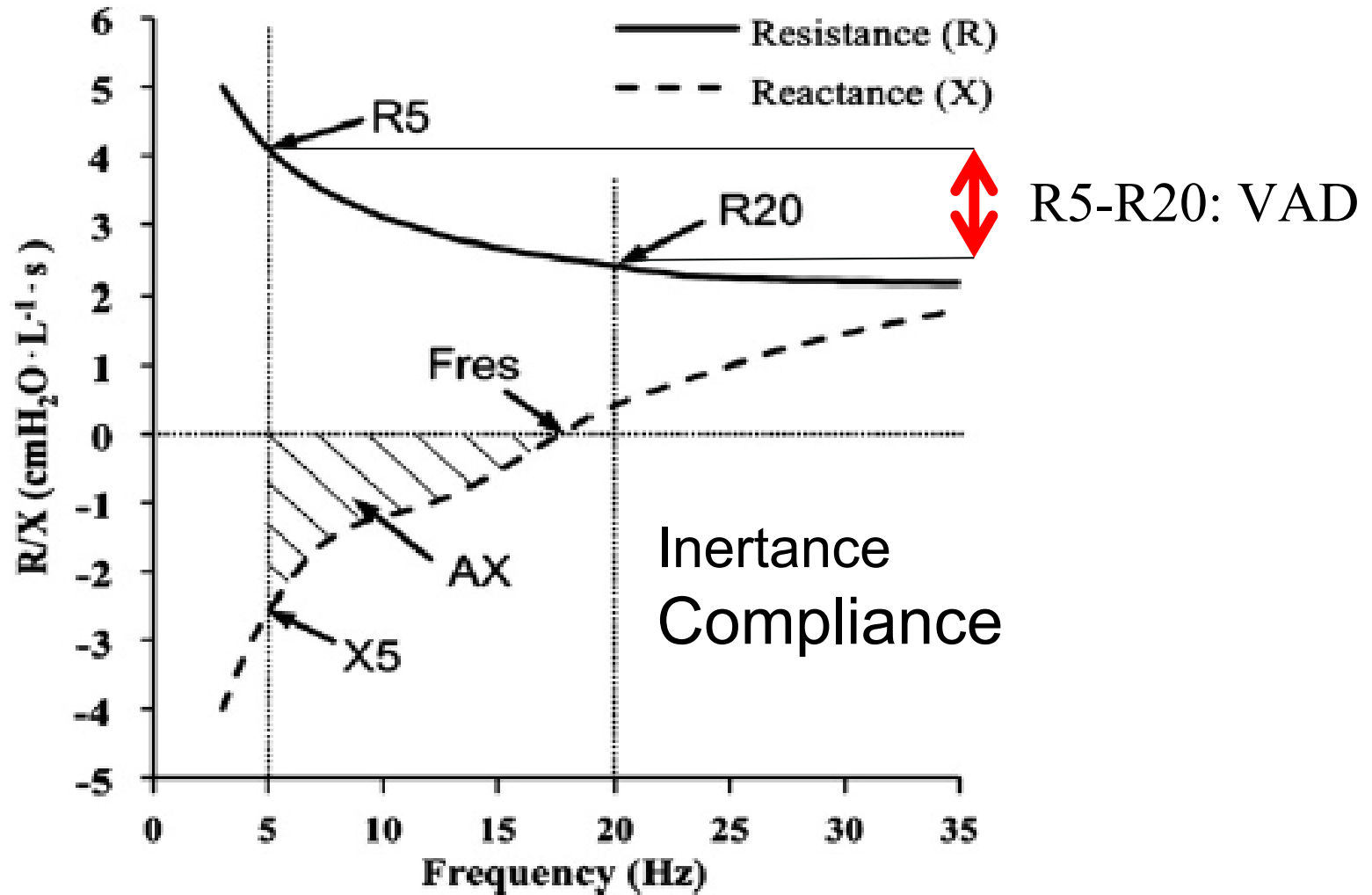


$P_b/V = \text{impédance} \Rightarrow$ Analyse de Fourier:

Résistance (R_{rs}): débit et pression en phase

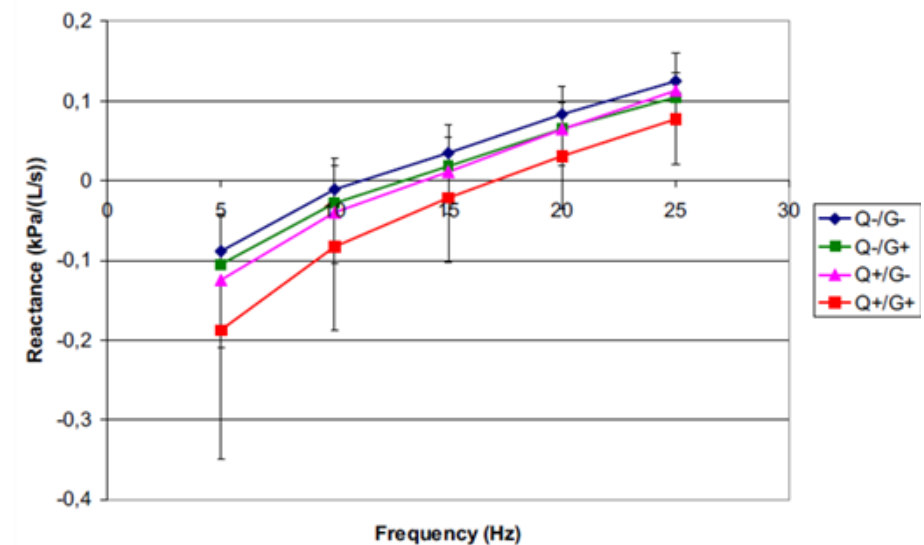
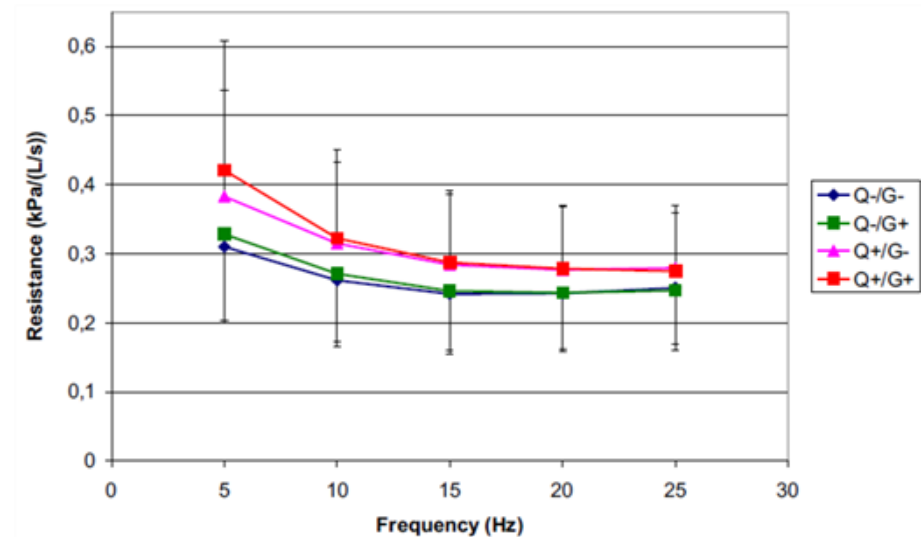
Réactance (X_{rs}): débit et pression déphasés

Résultats des oscillations forcées/IOS



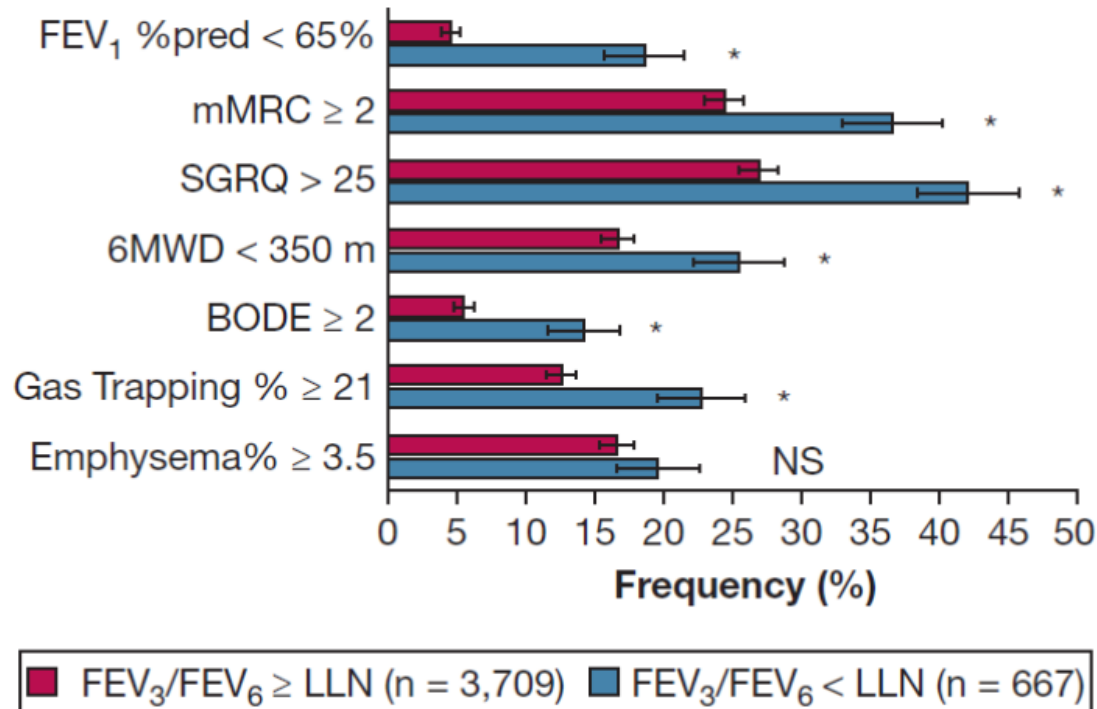
IOS: pré TVO

- Comparaison patients
 - avec questionnaire (Bronchite chronique, BPCO) + ou – (Q+/Q-)
 - TVO selon GOLD + ou – (G+/G-)

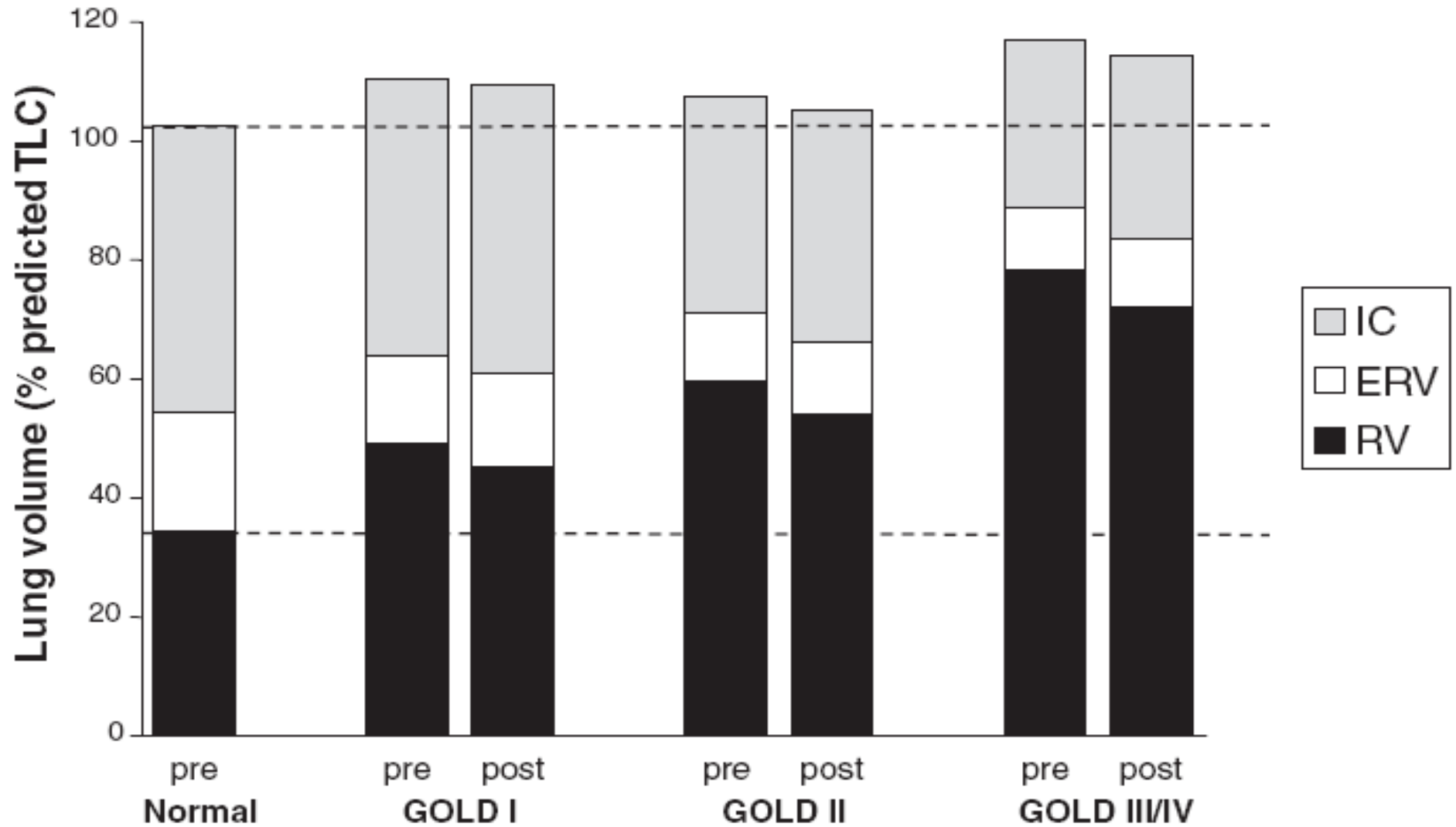


Spirométrie: VEM_3/VEM_6 ?

- Fin d'expiration: contribution des VAD
- Limites des DEM 50 et 25-75
- $VEM_3/VEM_6 < LIN$ chez 15 % des patients sans TVO ($VEMS/CVF > LIN$)



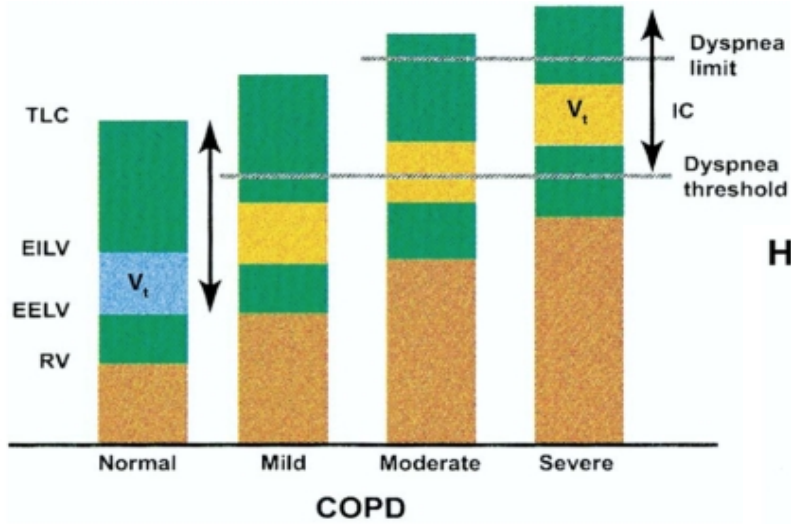
BPCO: sévérité et distension



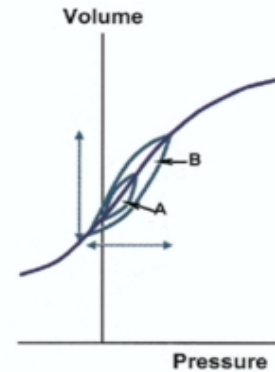
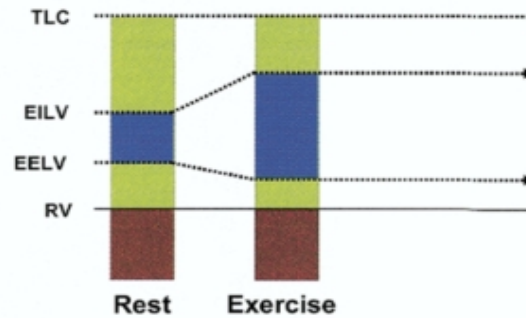
Quid du GOLD 0 ?

Conséquences à l'exercice

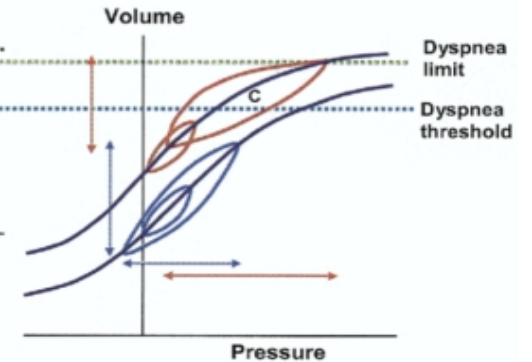
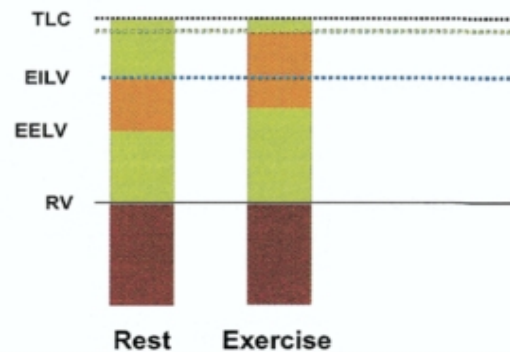
Mécanismes de la Dyspnée



Healthy Subjects



Patients with COPD



Early COPD ?

EFR/EFX des fumeurs symptomatiques sans TVO

MRC, CAT, BDI

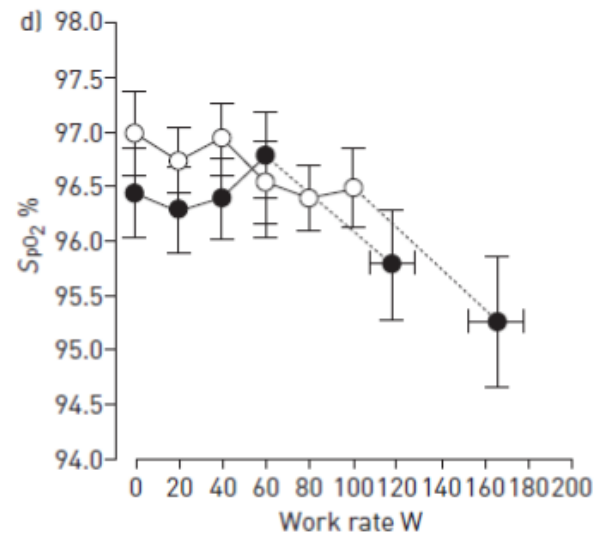
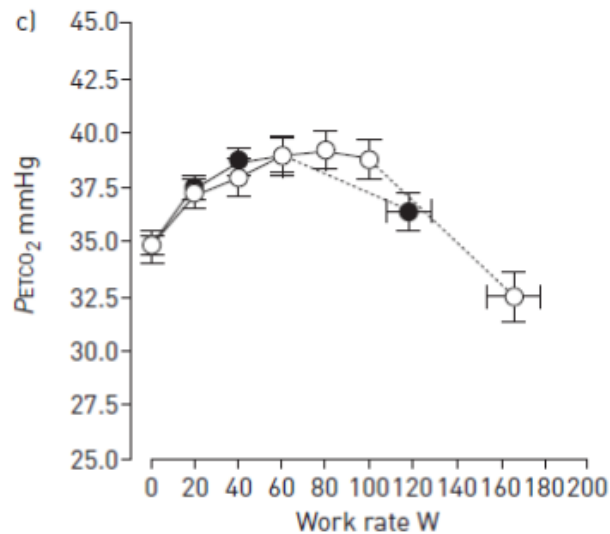
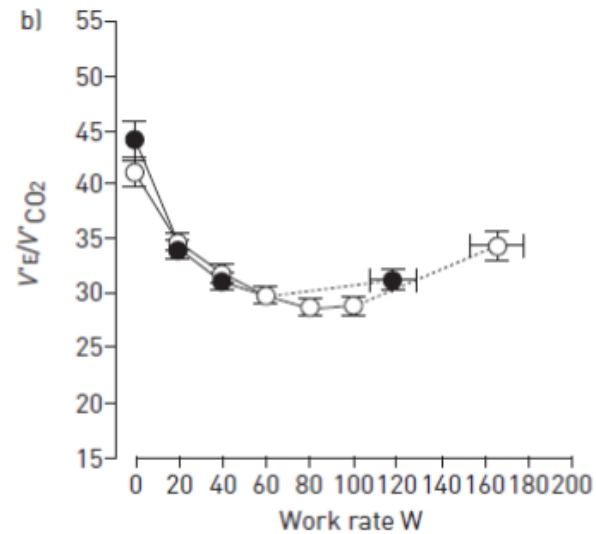
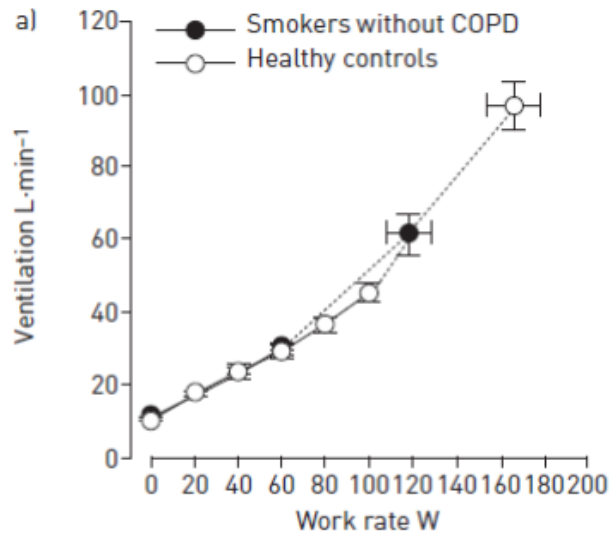
TABLE 2 Resting pulmonary function

	Smokers without COPD	Healthy controls
Post-bronchodilator		
FEV ₁ L	3.01±0.7 (104±14 [#])	3.20±0.6 (121±11)
FEV ₁ /FVC %	75±4	77±5
Pre-bronchodilator		
FEV ₁ L	2.93±0.7 (101±13 [#])	3.04±0.6 (117±12)
FEV ₁ /FVC %	72.7±5.3 (100±7)	74.2±5.7 (104±8)

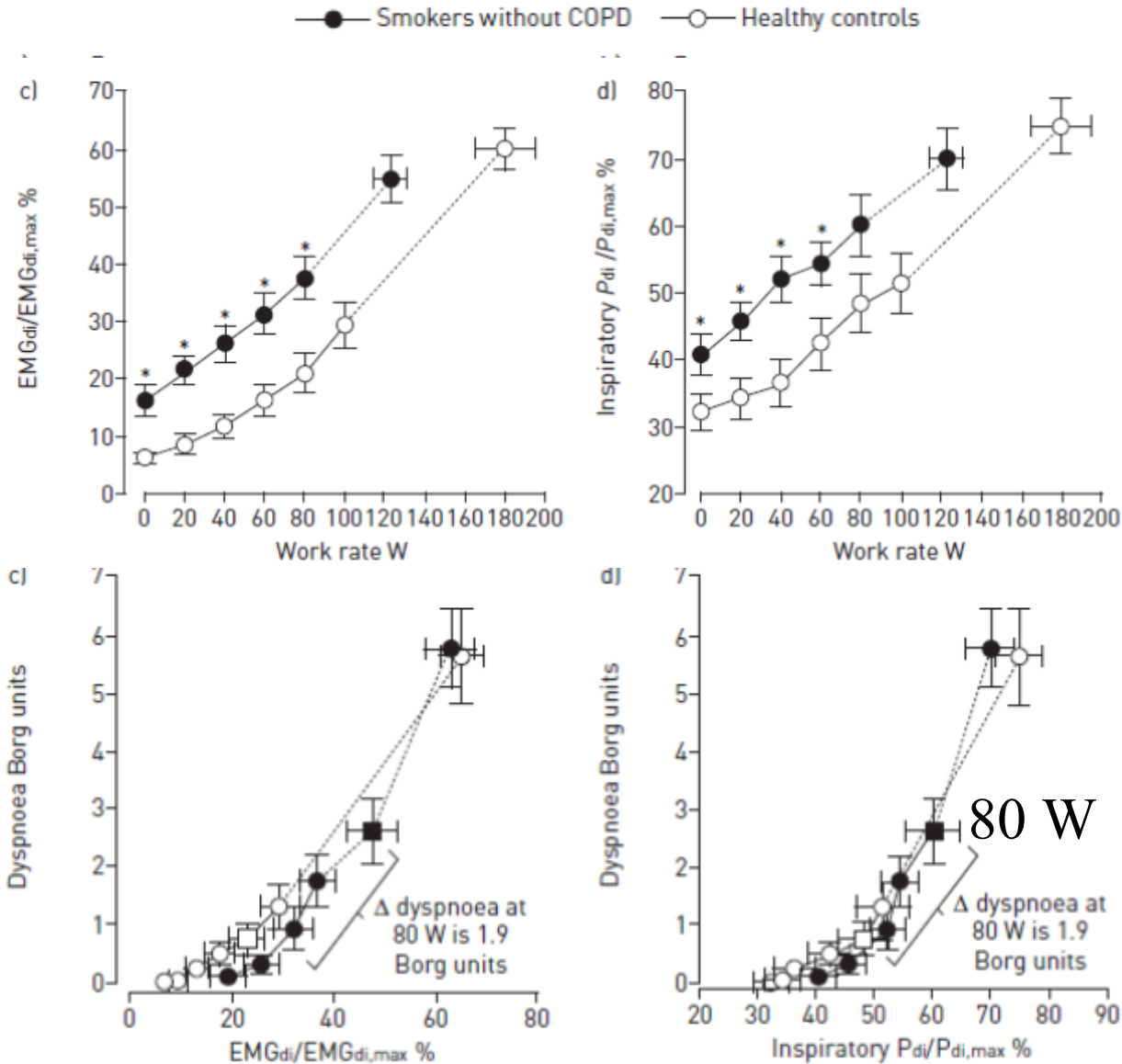
Tests VAD +++

Closing volume L	0.39±0.2	0.40±0.2
N ₂ slope %·L ⁻¹	3.8±1.8 [#]	2.6±1.1
R5 cmH ₂ O·L ⁻¹ ·s ⁻¹	4.9±1.8	4.0±0.9
R5-20 %R5	19.4±11.5 [#]	12.5±7.1
X5 cmH ₂ O·L ⁻¹ ·s ⁻¹	-1.5±0.9 [#]	-0.9±0.4
F _{res} Hz	14.7±5.9 [#]	11.3±3.2

EFX des fumeurs symptomatiques sans TVO



EFX des fumeurs symptomatiques sans TVO



+ Travail élastique et résistif >

Elbehairy,
ERJ 2016

BPCO « sans TVO » hors cohortes recherche



BPCO « sans TVO »

- BPCO: maladie des VAD
 - Avec ou sans « TVO »
- Terminologie encore imprécise
 - Fumeurs symptomatiques, (ex) GOLD 0, BPCO précoce
 - Intérêt d'un ciblage des sujets jeunes
- Pertinence certaine
 - Symptômes dans 50 % des cas chez les fumeurs « sans TVO »
 - Anomalies TDM et EFR ++
 - Éléments prédictifs de risque futur
 - + Biomarqueurs, génétique ?
- Quelles modalités de suivi ?
- Impact des traitements ? (hors sevrage tabagique)
 - Aucune donnée avant le stade 1
 - Attente de « Disease modifying » drugs sur l'inflammation précoce