



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



LETTRE À LA RÉDACTION

Utilisation des valeurs de référence GLI pour l'interprétation des résultats d'EFR : prise de position du groupe « Fonction Respiratoire » de la SPLF



Global Lung Initiative reference values are recommended for pulmonary function testing in France: A statement from the Lung Function Group of the French-Speaking Pulmonology Society

Mots clés Spirométrie ; Valeurs de référence ; Fonction respiratoire ; Exploration fonctionnelle respiratoire
Keywords Spirometry; Reference values; Lung function; Pulmonary function test

Abréviations

ATS	American Thoracic Society
CECA	Communauté européenne du charbon et de l'acier
CVF	Capacité vitale forcée
DLCO	Capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ELISABET	Enquête littoral souffle air biologie environnement
ERS	European Respiratory Society
GLI	Global Lung Initiative
LIN	Limite inférieure de la normale
SPLF	Société de pneumologie de langue française
VEMS	Volume expiratoire maximal à la première seconde

Contexte

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont un outil essentiel au diagnostic et au suivi des maladies respiratoires. L'interprétation des valeurs mesurées lors des EFR repose idéalement sur leur comparaison à une mesure antérieure obtenue chez le même sujet en bonne santé. En l'absence d'une telle mesure, l'interprétation des EFR repose sur leur comparaison à des valeurs de référence calculées à partir d'équations prenant en compte les caractéristiques anthropométriques du sujet. L'utilisation de valeurs de référence décrivant effectivement la population saine est donc essentielle pour déterminer précisément le caractère normal ou non des valeurs mesurées chez un individu et porter un diagnostic fonctionnel. Cet article a pour objet de justifier la prise de position du groupe de

travail « Fonction Respiratoire » de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) concernant l'utilisation préférentielle des valeurs de référence issues de la *Global Lung Initiative* (GLI), une collaboration internationale multidisciplinaire en recherche clinique pour l'interprétation des EFR.

Les dernières recommandations concernant les EFR émises en 2006 par la SPLF et reprenant celles de l'*European Respiratory Society* (ERS) publiées un an plus tôt mentionnaient l'utilisation des équations de la Communauté européenne du charbon et de l'acier (CECA 1993) chez l'adulte [1] et des équations publiées par Zapletal et al. en 1976 [2] pour la période de l'âge préscolaire jusqu'à l'adolescence [3]. De fait, ces deux systèmes d'équations de référence ont été très largement utilisés en France dans les dernières décennies. Or, ils présentent des faiblesses importantes. Ils ont en commun d'avoir été établis à partir d'échantillons de faible effectif et datant d'il y a plusieurs décennies, possiblement peu représentatifs de la population actuelle. Leurs données ont été recueillies avec un matériel hétérogène (du spiromètre à cloche aux pneumotachographes). Ils reposent sur un modèle mathématique linéaire rudimentaire. L'utilisation de jeux d'équations différents selon les tranches d'âge est associée à un décalage important des valeurs prédites à l'âge de 18 ans, rendant problématique l'interprétation des EFR lors de la transition de l'enfance à l'âge adulte. Surtout, l'inadéquation des valeurs de référence CECA 1993 à la population française adulte contemporaine a été clairement démontrée. Ainsi, les données de l'Enquête littoral souffle air biologie environnement (ELISABET) ont permis de montrer que les équations CECA 1993 sous-estiment de façon importante la capacité vitale forcée (CVF) chez les femmes. Cette erreur conduit à considérer comme normales des valeurs de la CVF qui, en réalité, sont inférieures à celles généralement observées dans la population française contemporaine [4], et donc amènent à sous-diagnostiquer les troubles ventilatoires. À l'opposé, les valeurs théoriques de capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) sont surestimées par les équations CECA 1993 chez les sujets sains, notamment chez les femmes, conduisant à sur-diagnostiquer le trouble de diffusion [5].

Dans les dix dernières années, des valeurs de référence couvrant l'essentiel du champ de l'EFR (spirométrie forcée, volumes statiques, DLCO en apnée) ont été publiées par le groupe GLI [6–8]. Ces valeurs de référence ont été développées à partir de grands échantillons et reposent sur la méthodologie statistique de référence de l'Organisation mondiale de la santé.

Les avantages du système GLI

Le système GLI présente plusieurs avantages méthodologiques par rapport au couple CECA 1993/Zapletal 1976. Les valeurs de référence GLI ont été obtenues à partir des données d'une très large population contemporaine. L'effectif de la population de référence a compté 74 187 sujets de 3 à 95 ans dans 26 pays pour la spirométrie [6], 9710 sujets de 5 à 85 ans dans 14 pays pour la mesure de DLCO [7] et 7721 sujets de 5 à 80 ans dans 11 pays pour la mesure des volumes pulmonaires [8]. Les différentes étapes de la vie sont représentées, évitant l'extrapolation de valeurs de référence pour les enfants et les personnes âgées.

Le système GLI utilise un modèle mathématique additif généralisé qui permet de décrire l'évolution des grandeurs mesurées à tout âge, sans discontinuité lors du passage à l'âge adulte [9]. De plus, ce modèle permet de décrire la variation, d'une part, de l'amplitude de la distribution des données autour de la moyenne avec l'âge et, d'autre part, de son asymétrie. Il permet ainsi de calculer pour chaque mesure un Z-score de distribution normale permettant l'application des recommandations des sociétés savantes telles que la SPLF et l'ERS. Celles-ci suggèrent de définir comme normales les valeurs comprises entre les 5^e et 95^e centiles de la population saine [10]. Dans le cadre d'une distribution normale, la limite inférieure de la normale (LIN) correspond ainsi à la moyenne soustraite de 1,64 fois l'écart-type, autrement dit à un Z-score de $-1,64$. Enfin, pour les mesures de spirométrie forcée, l'origine ethnique du sujet (caucasienne, Asie du Nord, Asie du Sud, Afrique) est prise en considération dans le calcul de la valeur de référence et du Z-score.

La capacité du système GLI à décrire fidèlement la fonction respiratoire de la population européenne contemporaine a été bien démontrée. Dans le cas de normes décrivant parfaitement une population, il est attendu que l'écart entre les valeurs observées et les valeurs attendues (exprimé en écart-type prédit ou Z-score résiduel) soit, pour la moyenne observée, de 0 et, pour l'écart-type observé, de 1. Dans une méta-analyse regroupant les données de 7 études européennes ayant inclus au moins 300 sujets enfants et adultes (soit au total 15 764 sujets âgés de 4 à 90 ans) issus de six pays européens (Suède, Pologne, Allemagne, Norvège, Finlande et France), le Z-score moyen \pm l'écart-type calculés par les équations GLI 2012 étaient de $0,0109 \pm 1,006$ pour la CVF, de $-0,0412 \pm 1,037$ pour le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS), et de $-0,1648 \pm 0,888$ pour le rapport VEMS/CVF [11]. Dans une étude pédiatrique parisienne de grand effectif, les Z-scores pour le VEMS et la CVF étaient respectivement de $0,28 \pm 0,90$ et $0,06 \pm 0,91$ [12].

Surtout, il a été montré dans la population française que les valeurs de référence GLI étaient plus performantes que les valeurs CECA 1993 pour l'interprétation de la spirométrie forcée et de la mesure de DLCO chez l'adulte, et plus performantes que celles de Zapletal 1976 pour l'interprétation de la spirométrie forcée chez l'enfant. Dans une première étude, les données de spirométrie forcée obtenues chez 1971 sujets âgés de 40 à 65 ans et indemnes de toute pathologie respiratoire ont été analysées [4]. Le Z-score obtenu pour la CVF chez les femmes avec les normes CECA 1993 était en moyenne de $1,30 \pm 1,11$ alors qu'il était de

$0,24 \pm 0,98$ avec les normes GLI. Une différence de même sens était observée chez les hommes, quoique moins marquée, de même que pour le VEMS dans les deux sexes. Les auteurs ont également comparé la proportion de sujets dont les grandeurs spirométriques avaient un Z-score inférieur à $-1,64$ parmi 1072 sujets atteints de maladies respiratoires. Cette comparaison a montré que les équations de référence GLI identifiaient mieux les sujets atteints de maladies respiratoires que les équations CECA 1993 [4]. En effet, les proportions étaient significativement plus faibles pour toutes les variables spirométriques forcées avec les équations CECA 1993 qu'avec les équations GLI (3,1 % vs 8,9 % pour la CVF ; 11,2 % vs 19,1 % pour le VEMS ; 15,9 % vs 18,1 % pour le rapport VEMS/CVF). De même, la supériorité des normes GLI sur celles de Zapletal 1976 a été démontrée pour l'interprétation de la spirométrie forcée chez 442 enfants âgés de 3 à 15 ans recrutés dans des écoles françaises [13]. Enfin, une autre étude a permis de démontrer la supériorité du système GLI pour les paramètres liés à la mesure de DLCO. Les Z-scores de DLCO, de volume alvéolaire et de coefficient de transfert du monoxyde de carbone de 150 sujets témoins calculés par les équations GLI étaient plus proches de 0 que ceux obtenus avec les équations CECA 1993, l'écart entre les normes étant plus important chez les femmes. Les Z-scores calculés par les équations GLI étaient plus élevés que ceux calculés avec les équations CECA 1993 [5].

Au total, ces données montrent sans ambiguïté que les équations GLI décrivent plus fidèlement les grandeurs spirométriques (chez l'enfant et chez l'adulte) et la DLCO (chez l'adulte) de populations françaises contemporaines que les valeurs de référence historiques CECA 1993 et Zapletal 1976.

Les limites du système GLI

Bien que les valeurs de référence GLI présentent de nombreux avantages, elles comportent aussi quelques limites. L'absence d'intégration de données françaises lors de la constitution du système de valeurs de référence GLI 2012 a posé la question de la capacité de ce système à décrire fidèlement la population française. Bien que les études citées plus haut montrent que les équations GLI sont plus performantes que les équations CECA 1993 et Zapletal 1976 dans des populations du nord de la France [4,5,13], il n'est pas exclu que dans d'autres bassins de population, ou dans des groupes d'âge spécifiques, les normes GLI ne prédisent pas de façon absolument fidèle les valeurs observées, comme c'est le cas pour les adolescents suisses [14].

De plus, les différentes équations proposées par le système GLI (spirométrie forcée, diffusion, volumes statiques) n'étant pas disponibles jusqu'aux mêmes limites d'âge, il n'est parfois pas possible de disposer du Z-score et du pourcentage de la valeur théorique pour certaines variables chez des patients situés aux âges extrêmes de la vie, notamment les volumes statiques au-delà de 80 ans et la DLCO au-delà de 85 ans. Bien que les équations de référence GLI pour la spirométrie soient disponibles jusqu'à 95 ans, celles-ci ne reposent que sur un faible nombre de sujets au-delà de 85 ans (53 hommes et 110 femmes pour les caucasiens, 10 hommes et 13 femmes pour les afro-américains). Alors que l'âge moyen de la population progresse et que les cliniciens prennent en charge de plus en plus fréquemment des patients gériatriques, l'implémentation de

données complémentaires pour les populations très âgées est importante pour répondre aux enjeux de santé publique à venir. Nous tempérons cette limite en rappelant que pour les normes CECA 1993, les valeurs attendues au-delà de 70 ans avaient été obtenues par extrapolation linéaire et sont donc particulièrement sujettes à caution.

La disponibilité d'équations selon l'ethnie est un avantage majeur des normes GLI. Toutefois, ces équations ne sont disponibles que pour la spirométrie forcée et pas pour les autres jeux de normes représentant majoritairement (diffusion) ou exclusivement (volumes statiques) les valeurs attendues chez les sujets d'ascendance européenne. De plus, la base de données GLI ne propose pas d'équation pour les sujets originaires du sous-continent indien. A contrario, il a été suggéré que la distinction entre patients originaires d'Asie du Nord-Est et d'Asie du Sud-Est pouvait être superflue, en raison notamment des mouvements migratoires internes à la Chine durant les 20 dernières années [15]. D'une manière générale, l'utilisation de normes ethniques doit rester prudente car les valeurs fonctionnelles à l'âge adulte dépendent d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux, notamment le lieu de vie [16]. De plus, les équations pour le sous-groupe « Other/mixed » que le groupe GLI recommande d'utiliser chez les patients d'une ethnie ne disposant pas d'une équation propre (ex : sous-continent indien), ou ayant des origines variées, correspond à une moyenne des autres équations et doit être considéré avec réserve. Enfin, certaines variables n'ont pas été étudiées par le groupe GLI. C'est le cas notamment des résistances des voies aériennes, des débits inspiratoires, du débit expiratoire de pointe et du DEMM 50-75. D'anciennes valeurs de référence devront ainsi continuer à être utilisées pour ces grandeurs. Concernant les équations de référence pour les volumes pulmonaires, il est à noter que les méthodes de mesure utilisées sont hétérogènes (pléthysmographie chez 84 % des sujets, dilution de l'hélium ou rinçage de l'azote chez 16 %), et que 50 % des sujets proviennent d'un seul pays (Italie). Les valeurs de référence pour le volume résiduel reposent sur peu de données chez l'enfant et le jeune adulte et doivent donc être interprétées avec prudence.

Conclusion

Les données de la littérature démontrent de façon claire l'excellente performance des équations de référence GLI pour décrire la fonction respiratoire de la population française contemporaine saine. Elles sont en cela supérieures aux valeurs de référence historiques CECA 1993 et Zapletal 1976. Les valeurs de référence GLI ont été adoptées par de nombreuses sociétés savantes, dont l'*American Thoracic Society*, l'*American College of Chest Physicians* et l'ERS [17,18].

Sur la base de ces données, le Groupe fonction respiratoire de la SPLF recommande l'utilisation des valeurs de référence GLI pour l'interprétation de la spirométrie forcée, de la DLCO et des volumes pulmonaires chez l'adulte et l'enfant. La mise en œuvre de cette recommandation est d'ores et déjà applicable au contexte de la recherche clinique via l'usage du calculateur en ligne mis à disposition par le groupe GLI (<http://gli-calculator.ersnet.org/>). Dans le contexte de la pratique clinique courante, elle nécessite

la mise à disposition par les fournisseurs des équations GLI les plus récentes dans les systèmes des appareils de mesure utilisés en EFR.

D'une manière générale, il est recommandé de notifier sur le rapport d'interprétation des EFR les équations utilisées pour chaque variable. Ce point prend une importance particulière dans le contexte du changement de valeurs de référence depuis le couple CECA 1993/Zapletal 1976 vers GLI, dans la mesure où ce changement de normes modifie les résultats exprimés en pourcentages de la valeur prédite et/ou en Z-scores par rapport aux examens antérieurs [18]. Les différences les plus marquées tiennent à la capacité vitale, dont l'expression en pourcentage ou en Z-score diminue, et à la DLCO qui augmente quand ces grandeurs sont exprimées dans le système de références GLI. La plupart des logiciels d'appareillage d'EFR actuels peuvent recalculer un récapitulatif des résultats antérieurs en appliquant les nouvelles normes, facilitant ainsi la transition vers les normes GLI.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5–40.
- [2] Zapletal A, Paul T, Samánek M. Normal values of static pulmonary volumes and ventilation in children and adolescents. *Cesk Pediatr* 1976;31:532–9.
- [3] Zapletal A, Chalupová J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3–6 years of age). *Pediatr Pulmonol* 2003;35:200–7.
- [4] Hulo S, de Broucker V, Giovannelli J, et al. Global lung function initiative reference equations better describe a middle-aged, healthy French population than the European community for steel and coal values. *Eur Respir J* 2016;48:1779–81.
- [5] Wardyn P-M, de Broucker V, Chenivresse C, et al. Assessing the applicability of the new global lung function initiative reference values for the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in a large population set. *PLoS One* 2021;16:e0245434.
- [6] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43.
- [7] Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al., Global Lung Function Initiative TLCO working group, Global Lung Function Initiative (GLI) TLCO. Official ERS technical standards: global lung function initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J* 2017;50:1700010.
- [8] Hall GL, Filipow N, Ruppel G, et al. Official ERS technical standard: global lung function initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J* 2021;57:2000289.
- [9] Guillien A, Soumagne T, Regnard J, et al. The new reference equations of the Global Lung Function Initiative (GLI) for pulmonary function tests. *Rev Mal Respir* 2018;35:1020–7.
- [10] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.
- [11] de Broucker V, Edmé J-L, Plantier L, et al. The GLI-2012 reference values for forced spirometry accurately

- portray the European and French population. *Rev Mal Respir* 2019;36:287–90.
- [12] Dufetelle E, Bokov P, Delclaux C, et al. Should reversibility be assessed in all asthmatic children with normal spirometry? *Eur Respir J* 2018;52:1800373.
- [13] Nève V, Machuron F, Behal H, et al. Global lung initiative spirometry references in healthy 3–15-year-old French children. *ERJ Open Res* 2019;5:00023–2019.
- [14] Mozun R, Ardura-Garcia C, Pedersen ESL, et al. Age and body mass index affect fit of spirometry global lung function initiative references in schoolchildren. *ERJ Open Res* 2022;8 [00618–2021].
- [15] Wang F, Wang K, Bowerman C, et al. Evaluation of the global lung initiative 2012 reference values for spirometry in China: a national cross-sectional study. *Eur Respir J* 2022;60:2200490.
- [16] Harik-Khan RI, Muller DC, Wise RA. Racial difference in lung function in African-American and White children: effect of anthropometric, socioeconomic, nutritional, and environmental factors. *Am J Epidemiol* 2004;160:893–900.
- [17] Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1463–72.
- [18] Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60:2101499.

S. Günther^a, T. Gille^b, B. Chenuel^c,
F. Aubourg^d, C. Barnig^{e,f}, S. Bayat^g,
N. Beydon^h, M. Bonayⁱ, A. Charloux^j,
S. Demoulin^k, S. Hulo^l, C. Ioana^m,
F. Rannouⁿ, R. Gauthier^o, J.-L. Edmé^l,
L. Plantier^{p,*}, pour le Groupe fonction
respiratoire de la SPLF

^a Unité d'explorations fonctionnelles respiratoires et du sommeil, université de Paris Cité, hôpital européen Georges-Pompidou, AP–HP, Paris, France

^b Inserm U1272 « Hypoxie et Poumon », service physiologie et explorations fonctionnelles, UFR SMBH Léonard-de-Vinci, université Sorbonne Paris Nord, hôpitaux universitaires de Paris Seine-Saint-Denis, AP–HP, Bobigny, France

^c Exploration fonctionnelle respiratoire, centre universitaire de médecine du sport et activités physiques adaptées, DevAH, CHRU-Nancy, université de Lorraine, Nancy, France

^d Service de physiologie, explorations fonctionnelles, université de Paris Cité, hôpital Cochin, AP–HP, Paris, France

^e Service de pneumologie, oncologie thoracique et allergologie respiratoire, CHRU Besançon, Besançon, France

^f Inserm, EFS BFC, LabEx LipSTIC, UMR1098, interactions hôte-greffon-tumeur/ingénierie cellulaire et génique, université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

^g STROBE Inserm UA07, laboratoire d'explorations fonctionnelles respiratoires, CHU de Grenoble-Alpes, université Grenoble-Alpes, Grenoble, France

^h Inserm U938, unité fonctionnelle de physiologie–explorations fonctionnelles respiratoires et du sommeil, centre de recherche Saint-Antoine, Sorbonne–université, hôpital Armand-Trousseau, hôpital Saint-Antoine, AP–HP, Paris, France

ⁱ Service de physiologie – explorations fonctionnelles bi-sites Ambroise-Paré – Bicêtre, université Paris Saclay, hôpital Ambroise-Paré, AP–HP, Boulogne, France

^j Faculté de médecine, maïeutique et sciences de la santé de Strasbourg, hôpitaux universitaires de Strasbourg, nouvel hôpital Civil, Strasbourg cedex, France

^k Inserm, service d'explorations fonctionnelles respiratoires, CNRS, CHU Lille, université de Lille, U1019-UMR9017-CIIL-centre d'infection et d'immunité de Lille, institut Pasteur de Lille, Lille, France

^l CHU de Lille, université de Lille, ULR 4483 – IMPECS – IMPact de l'environnement chimique sur la santé humaine, institut Pasteur Lille, Lille, France

^m Service d'explorations fonctionnelles pédiatriques, CHRU de Nancy ; EA DevAH, université de Lorraine, hôpital d'Enfants, Nancy, France

ⁿ Équipe ASMS-UNH, service de médecine du sport & explorations fonctionnelles, CHU de Clermont-Ferrand, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

^o Unité d'explorations fonctionnelles respiratoires pédiatriques, CHU de Amiens-Picardie, Amiens, France

^p CEPR/Inserm UMR1100, service de pneumologie et explorations respiratoires, CHRU de Tours, université de Tours, Tours, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurent.plantier@univ-tours.fr
(L. Plantier)

Reçu le 14 décembre 2022 ;

accepté le 27 décembre 2022

Disponible sur Internet le 28 janvier 2023