

Utilisation de l'indice de clairance pulmonaire (ICP) pour évaluer la maladie pulmonaire associée à la fibrose kystique (FK)



Aperçu

- **Évolution naturelle de la maladie pulmonaire chez les patients atteints de FK et utilisation du VEMS vs l'ICP pour évaluer le dysfonctionnement pulmonaire**
 - Causes physiologiques sous-jacentes de la maladie pulmonaire chez les patients atteints de FK
 - Forces et limites de la spirométrie et du rinçage de l'azote en cycles multiples (*multiple breath washout*, ou MBW) pour évaluer le dysfonctionnement pulmonaire, et méthodes visant à déterminer l'ICP
- **L'ICP comme paramètre d'évaluation chez les patients atteints de FK**
 - Utilisation de l'ICP pour déterminer la présence de FK, déceler une maladie pulmonaire précoce et surveiller l'évolution précoce de la maladie
 - Corrélation entre l'ICP et les données obtenues grâce aux tests MBW
 - Lien entre l'ICP, les marqueurs inflammatoires et les exacerbations pulmonaires
- **L'ICP comme paramètre d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques sur la FK**
 - Données tirées d'essais cliniques sur la dornase alfa et sur une solution saline hypertonique
 - Évaluation de la portée clinique des résultats de l'ICP

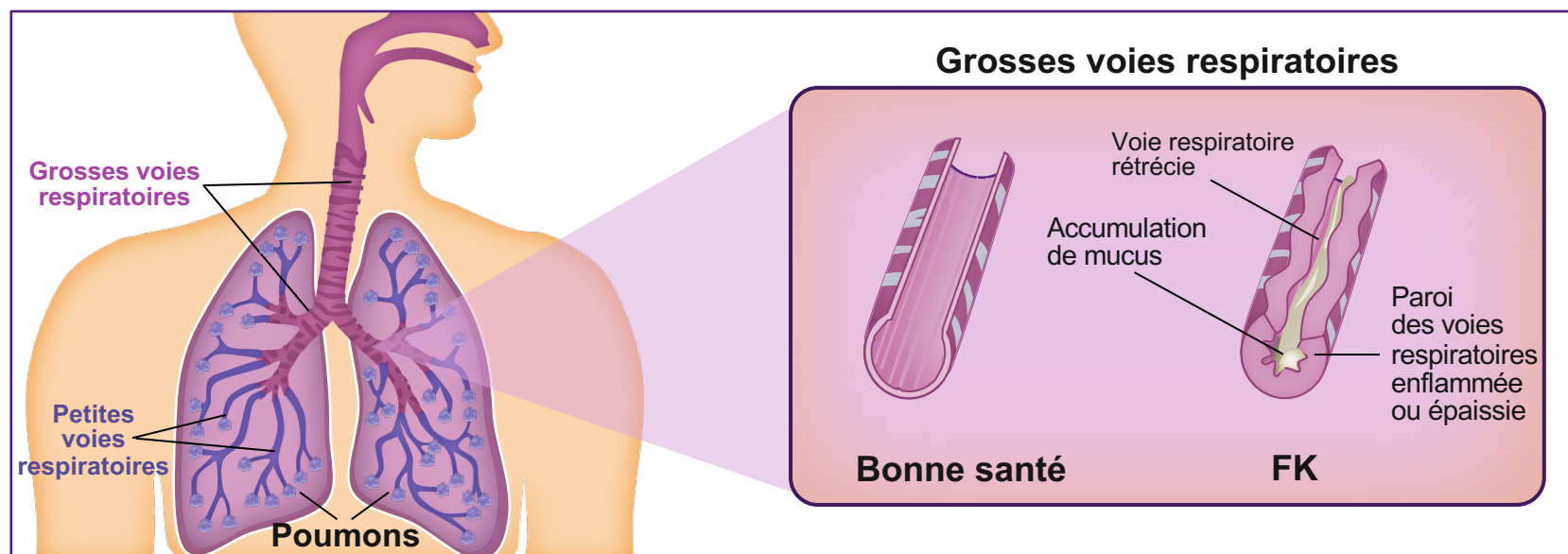
Contexte

VEMS, ICP et physiologie de la maladie pulmonaire précoce associée à la FK



Le VEMS : Pierre angulaire des tests de la fonction pulmonaire

- Le VEMS est le volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée
- C'est la méthode la plus largement utilisée pour la surveillance clinique de la fonction pulmonaire des patients atteints de FK
- Le VEMS mesure la résistance totale des voies respiratoires
- Il est surtout corrélé à l'épaisseur de la paroi des voies respiratoires et aux bouchons muqueux, deux caractéristiques de l'obstruction des grosses voies respiratoires



Le VEMS : Pierre angulaire des tests de la fonction pulmonaire (suite)

Forces

- Largement utilisé en milieu clinique et dans le cadre d'essais cliniques^{1,2}
- Exprimé en pourcentage des valeurs prédites, le VEMS est la mesure objective de la fonction pulmonaire la plus utile³
- Est un indicateur de pronostic validé de l'évolution de la maladie pulmonaire et de la durée de survie associées à la FK^{2,4}
- Est reconnu comme un paramètre principal par la FDA et l'EMA⁵

Limites

- Ne permet pas de déceler les dommages aux petites voies respiratoires survenant aux stades précoces de la maladie pulmonaire associée à la FK^{6,7}
- Ne permet pas de déceler les formes légères de la maladie pulmonaire^{6,7}
- Souvent, les valeurs du VEMS ne correspondent pas aux résultats des évaluations plus détaillées de la gravité de la maladie pulmonaire, comme la TDM^{8,9}
- La spirométrie peut être difficile à réaliser pour les jeunes enfants¹⁰
- Les valeurs spirométriques dépendent de la coopération et de l'effort du patient¹⁰

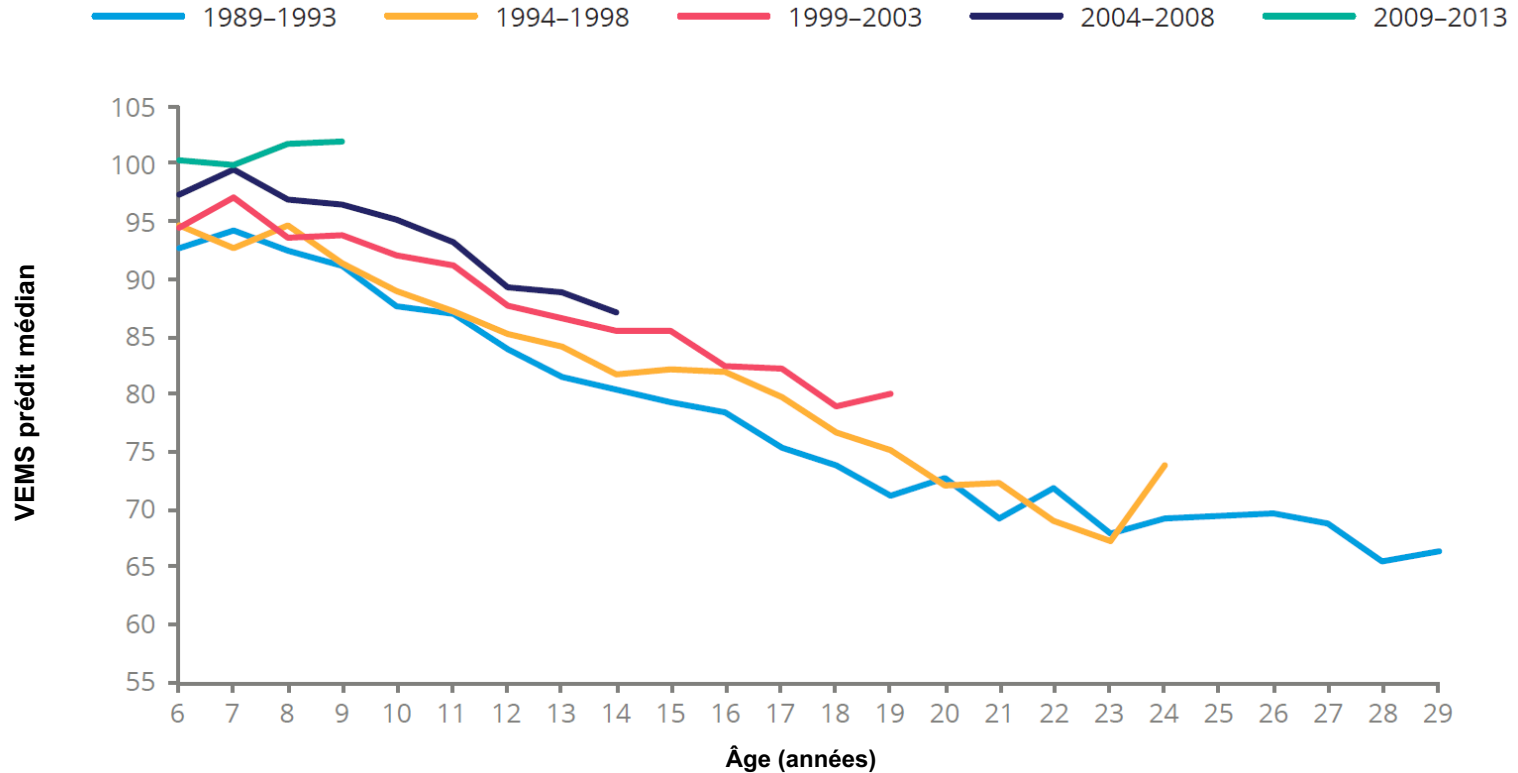
TDM : tomodensitométrie; FDA : Food and Drug Administration; EMA : Agence européenne des médicaments

1. DE BENEDICTIS, F. M. et coll. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;67(Suppl 1):49-59. 2. LIOU, T. G. et coll. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):345-352. 3. YANKASKAS, J. R. et coll. *Chest.* 2004;125(1 Suppl):1S-39S. 4. COREY, M. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):334-337. 5. KENT, L. et coll. *J Cyst Fibros.* 2014;13(2):123-138. 6. GUSTAFSSON, P. M. et coll. *Thorax.* 2008;63(2):129-134. 7. HORSLEY, A., Siddiqui S. *Respirology.* 2015;20(1):33-45. 8. BRODY, A. S. et coll. *J Pediatr.* 2004;145(1):32-38. 9. DE JONG, P. A. et coll. *Eur Respir J.* 2004;23(1):93-97. 10. AURORA, P. et coll. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(10):1152-1159.



Limites de l'utilisation du VEMS

VEMS prédit médian en fonction de l'âge, par cohorte de naissance¹



Habituellement, on utilise la spirométrie uniquement chez les patients âgés de 6 ans ou plus. La spirométrie nécessite souvent une sédation chez les nourrissons², et elle peut être difficile à réaliser chez les jeunes enfants³.

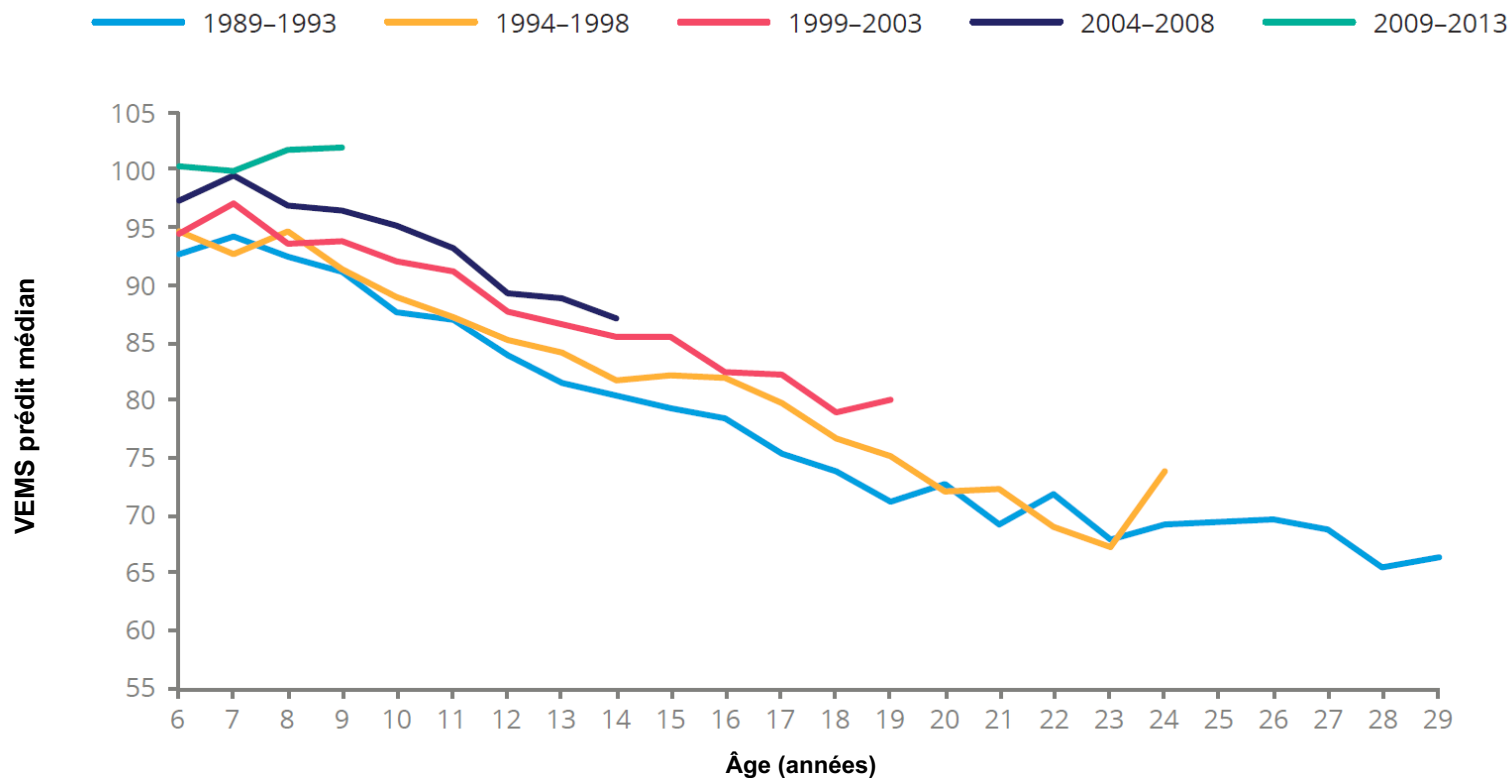
VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde.

1. Fibrose kystique Canada. (2018). Registre canadien sur la fibrose kystique, Rapport annuel de 2018. 2. Linnane BM, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1238-1244. 3. Aurora P, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1152-1159.



Limites de l'utilisation du VEMS (suite)

VEMS prédit médian en fonction de l'âge, par cohorte de naissance¹

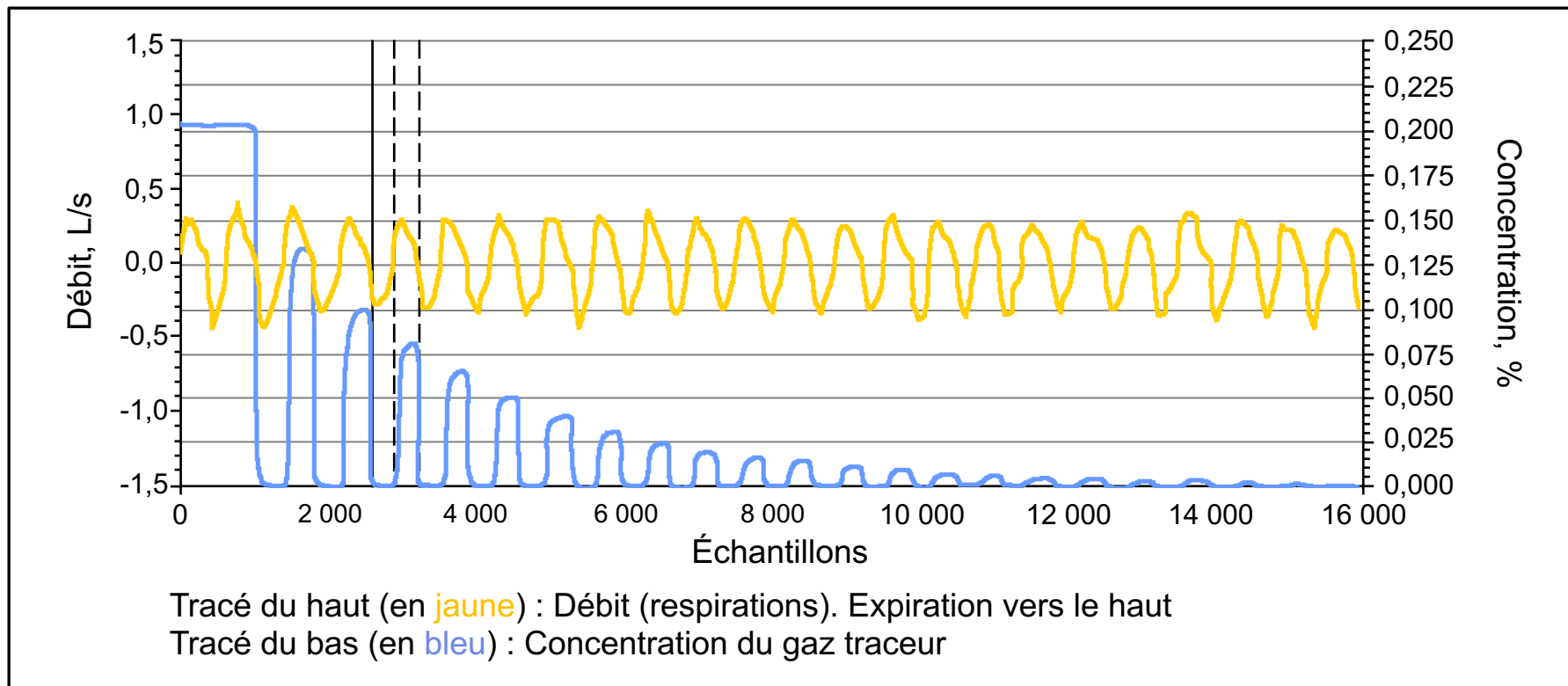


Au stade précoce de l'évolution de la FK, des dommages importants peuvent survenir aux petites voies respiratoires, avec relativement peu d'effet sur le VEMS³.

1. Fibrose kystique Canada. (2018). Registre canadien sur la fibrose kystique, Rapport annuel de 2018. 2. Gustafsson PM, et al. *Thorax*. 2008;63(2):129-134. 3. Horsley A et al. *Respirology*. 2015;20(1):33-45.

« Il est très important de pouvoir déceler tôt un dysfonctionnement des voies respiratoires au cours de ces “années de silence”, lorsque le VEMS se situe souvent dans les limites normales, pour explorer de nouveaux traitements chez les nourrissons et les jeunes enfants et chez ceux qui présentent une forme légère de la maladie. »

L'ICP permet d'évaluer la fonction pulmonaire et de détecter une maladie précoce des voies respiratoires chez les patients atteints de FK

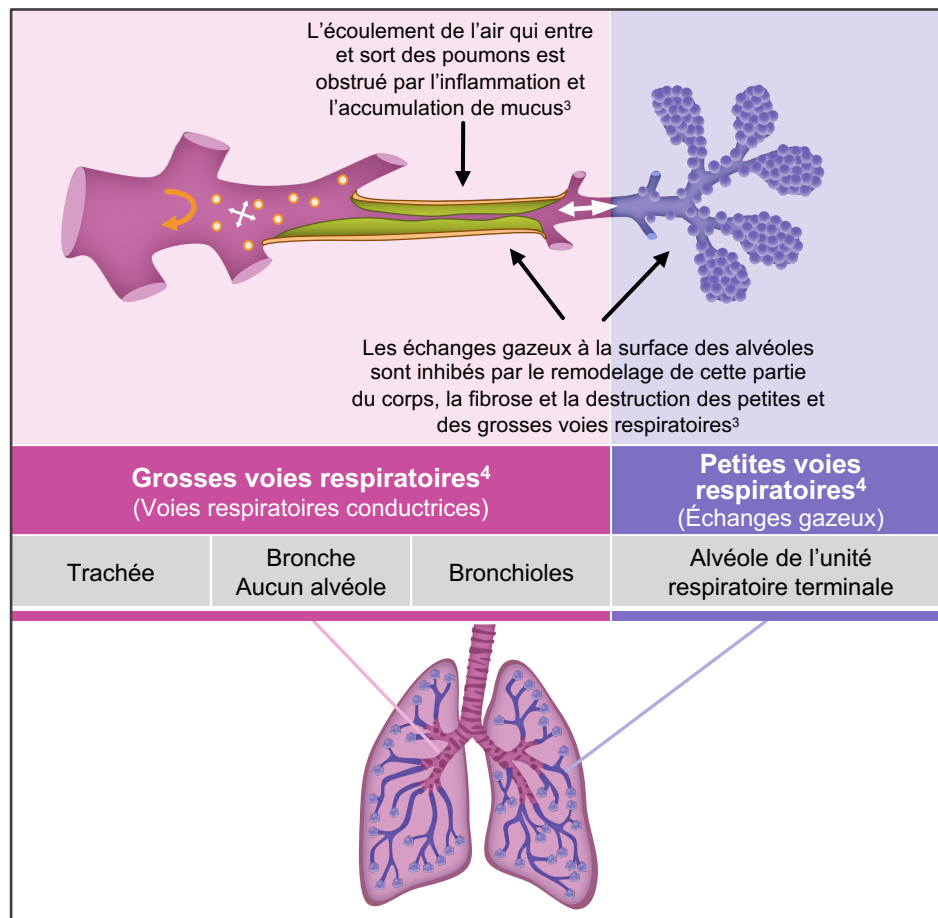


Reproduit du *Respiratory Medicine*, 103(6), HORSLEY, A. « Lung clearance index in the assessment of airways disease », 793-799. © 2009, avec la permission d'Elsevier.

- L'ICP est une valeur numérique dérivée des données du rinçage de l'azote en cycles multiples.
- L'ICP correspond au nombre de respirations nécessaires pour réduire la concentration du gaz traceur jusqu'à ce qu'elle atteigne une valeur prédéterminée.

L'ICP permet de détecter une maladie précoce des voies respiratoires chez les patients atteints de FK

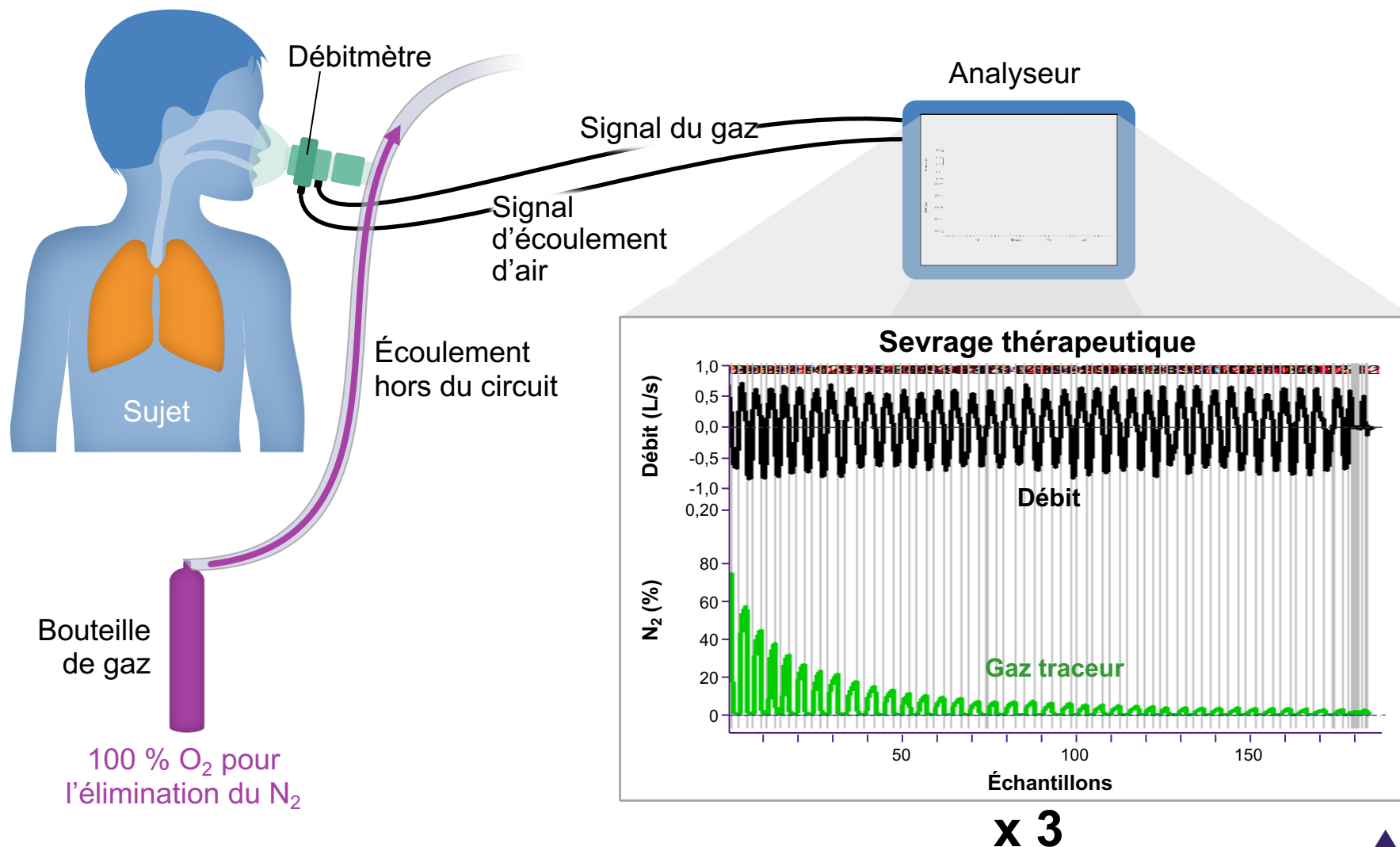
Pourquoi faut-il plus de respirations pour éliminer le gaz traceur des poumons atteints de FK?



- L'ICP est un indice de l'hétérogénéité de la ventilation, établi d'après le nombre de respirations nécessaire pour éliminer un gaz traceur des poumons pendant une respiration normale¹.
- L'ICP est sensible aux dommages dans les petites et les grosses voies respiratoires².
- Les valeurs de l'ICP augmentent avec la gravité de la maladie pulmonaire¹.
- L'ICP permet de détecter une maladie pulmonaire précoce avant l'observation d'une chute des valeurs spirométriques¹.

1. HORSLEY, A. *Respir Med.* 2009;103(6):793-799. 2. VERBANCK, S. et coll. *J Appl Physiol.* 2012;112(5):782-790. 3. HORSLEY, A., Siddiqui S. *Respirology.* 2015;20(1):33-45. 4. « The Human Respiratory System. » Dans : TU, J. et coll. *Computational Fluid and Particle Dynamics in the Human Respiratory System*, Springer, 2013, chap. 2.

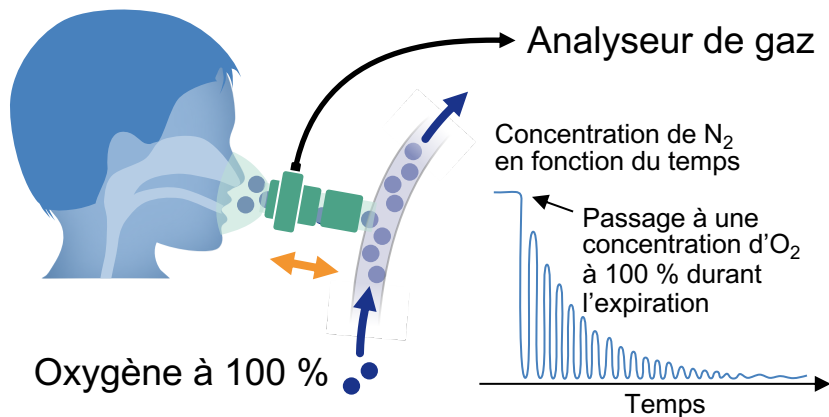
Réalisation du rinçage de l'azote en cycles multiples^{1,2}



1. HORSLEY, A. *Respir Med.* 2009;103(6):793-799. 2. SUBBARAO, P. et coll. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(6):932-939.

Choix du gaz traceur

Azote (N_2)



Dilution

Aucune (N_2 présent dans les poumons)¹

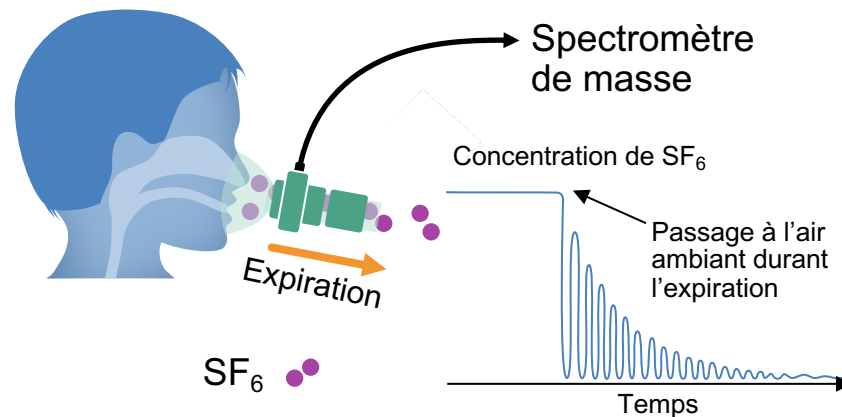
Rinçage

Les sujets respirent de l'oxygène (O_2) à 100 %¹

Limites

Chez les nourrissons, l' O_2 peut entraîner des variations dans les schémas respiratoires et une rétinopathie chez les sujets à risque².

Hexafluorure de soufre (SF_6)



Dilution

SF_6 jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint à une concentration de gaz connue¹

Rinçage

Les sujets respirent l'air ambiant¹.

Limites

Puissant gaz à effet de serre – accès limité¹

Forces et limites de l'ICP

Forces

- Permet de détecter une maladie précoce des voies respiratoires avant l'observation d'une diminution du VEMS^{1,2}.
- Ne nécessite qu'une respiration normale passive (au lieu d'une expiration forcée)².
- Peut être réalisé chez les nourrissons et les jeunes enfants sans sédation ni de manipulations mécaniques^{2,3}.
- Est corrélé à la détection par tomographie à haute résolution de changements structuraux aux poumons⁴.
- Est corrélé au risque d'exacerbations pulmonaires chez les patients atteints de FK⁵.
- S'aggrave lorsque le VEMS diminue chez les patients présentant une maladie pulmonaire précoce et modérée⁶.

Limites

- Peu de centres ont incorporé le rinçage de l'azote en cycles multiples à leur pratique clinique habituelle⁷.
- Les données longitudinales sont limitées⁷.
- Il existe peu de lignes directrices et de données normatives permettant d'interpréter les résultats⁷.
- La formation du personnel, l'équipement et les logiciels d'analyse manquent d'uniformité⁷.
- La différence minimale cliniquement importante n'est pas encore établie⁸.
- Ne convient pas aux patients atteints d'une maladie pulmonaire de stade avancé (VEMS prédit < 60) en raison de la grande hétérogénéité de la ventilation et des périodes prolongées de dilution et de rinçage⁸.

1. AURORA, P. et coll. *Thorax*. 2004;59(12):1068-1073. 2. ROBINSON, P. D. et coll. *Eur Respir J*. 2013;41(3):507-522. 3. LUM, S. et coll. *Thorax*. 2007;62(4):341-347. 4. ELLEMUNTER, H. et coll. *Respir Med*. 2010;104(12):1834-1842. 5. VERMEULEN, F. et coll. *Thorax*. 2014;69(1):39-45. 6. KRAEMER, R. et coll. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):371-378. 7. SUBBARAO, P. et coll. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):932-939. 8. HORSLEY, A., Siddiqui, S. *Respirology*. 2015;20(1):33-45.

L'ICP comme paramètre d'évaluation chez les patients atteints de FK

Différence entre les sujets atteints de FK et les sujets en bonne santé
Détection de la maladie pulmonaire précoce
Suivi de l'évolution de la maladie à un stade précoce
Corrélation avec les méthodes d'imagerie thoracique
Corrélation avec les marqueurs inflammatoires localisés et dans l'organisme entier
Corrélation avec le risque d'exacerbations pulmonaires

L'ICP comme paramètre d'évaluation chez les patients atteints de FK

Différence entre les sujets atteints de FK et les sujets en bonne santé
Détection de la maladie pulmonaire précoce
Suivi de l'évolution de la maladie à un stade précoce



L'ICP permet de différencier les sujets atteints de FK des témoins en bonne santé

Auteur	FK, sans FK (n)	Sujets	Résultats de l'ICP ¹
Hoo	71, 54	Nourrissons	$p = 0,002$
Lum	39, 21	Nourrissons	$p < 0,001$
Belessis	47, 25	Nourrissons et enfants	$p < 0,001$
Belessis	30, 25	Nourrissons et enfants	$p < 0,001$
Aurora	48, 45	Enfants d'âge préscolaire	$p < 0,001$
Singer	73, 50	Enfants	$p < 0,001$
Amin	17, 28	Enfants	$p < 0,001$
Keen	45, 35	Enfants	$p < 0,001$
Aurora	22, 33	Enfants	$p < 0,001$
Aurora	30, 30	Enfants	$p < 0,001$
Owens	56, 52	Enfants	$p < 0,001$
Gustafsson	43, 28	Enfants (< 18 ans)	$p < 0,001$
Pittman	5, 10	Enfants	$p = n.s.$
Fuchs	68, 38	Enfants	$p < 0,001$
Horsley	18, 29	Enfants	$p = 0,022$
Bakker	15, 15	Enfants	$p < 0,001$
Fuchs	26, 22	Enfants (< 18 ans)	$p < 0,001$
Fuchs	10, 8	Enfants (< 10 ans)	$p = 0,009$
Fuchs	139, 102	Enfants et adultes	$p < 0,001$
Gustafsson	18, 25	Adultes	$p < 0,001$
Verbanck	25, 25	Adultes	$p < 0,001$
Horsley	22, 17	Adultes	$p < 0,0001$
Horsley	33, 48	Adultes	$p < 0,001$

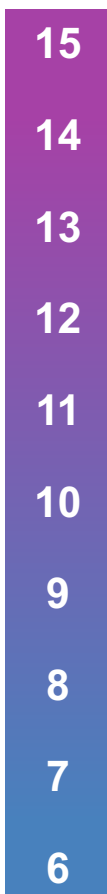
- Le comité de normalisation du European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network a entrepris un examen de l'ICP comme paramètre d'évaluation clinique¹.
- Les résultats de cet examen démontrent que, dans 22 études sur 23, l'ICP peut départager les sujets atteints de FK des sujets en bonne santé non atteints de FK¹.
- La 23^e étude n'a pas permis d'obtenir de données statistiquement significatives compte tenu du faible nombre de participants. L'inscription a été suspendue lorsque des patients ont présenté des complications associées au dispositif utilisé pour le rinçage de l'azote en cycles multiples².

1. KENT, L. et coll. *J Cyst Fibros.* 2014;13(2):123-138. 2. PITTMAN, J. E. et coll. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(12):1242-1250.

L'ICP permet de différencier les sujets atteints de FK des témoins en bonne santé (*suite*)

Valeurs moyennes d'ICP chez les patients atteints de FK tirées de nombreuses études

Plage d'âge	ICP
De 11 à 44 ans	15 ¹
> 10 ans	14,6 ²
De 8 à 17 ans	14,0 ¹
De 5 à 19 ans	13,7 ¹
De 17 à 49 ans	13,1 ³
De 9 à 20 ans	12,8 ¹
De 7 à 18 ans	12,4 ¹
De 12 à 56 ans	11,9 ¹
De 6 à 16 ans	11,53 ⁴
De 8 à 18 ans	10,1 ⁵
De 8 à 17 ans	9,9 ¹
41,4 (22,0) sem.	8,4 ⁶



- L'intervalle habituel chez les personnes en bonne santé est de 5 à 9
 - Les valeurs normales demeurent relativement constantes de la naissance à l'âge adulte⁸
- Des valeurs élevées indiquent une grave détérioration de la fonction pulmonaire⁹
 - Chez les patients atteints de FK, l'intervalle de valeur d'ICP est grand selon la gravité de la maladie

Valeurs de LSN de l'ICP chez les témoins tirées de nombreuses études

ICP	Plage d'âge
8,2	4,5 (1,4) sem. ⁷
8,0	5,1 (0,8) sem. ⁷
7,8	De 19 à 58 ans ³
7,7	De 2 à 6 ans ⁷
7,5	De 5 à 16 ans ⁷
7,3	De 6 à 16 ans ⁷
7,1	De 4 à 18 ans ⁷
7,1	De 6 à 16 ans ³
7,0	De 5 à 20 ans ⁷

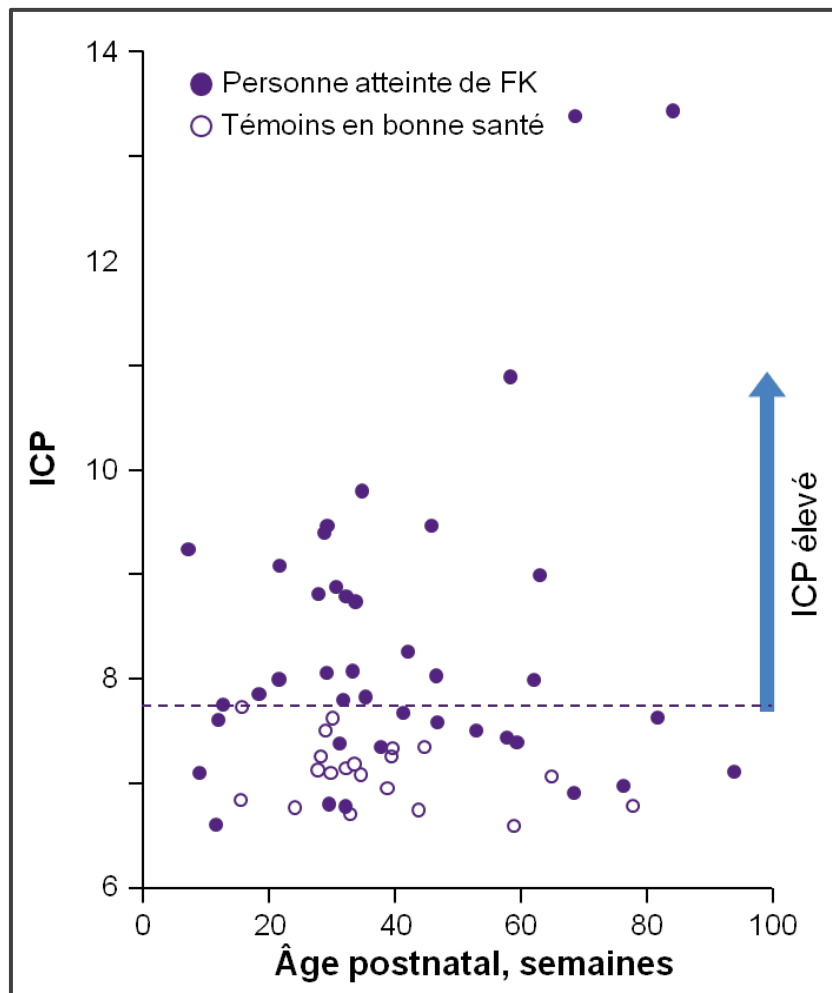
LSN : limite supérieure de la normale.

1. SONNEVELD, N. et coll. *ERJ Express*. 2015;46(4):1055-1064. 2. HORSLEY, A. R. et coll. *Thorax*. 2013;68(6):532-539. 3. HORSLEY, A. R. et coll. *Thorax*. 2008;63(2):135-140. 4. AURORA, P. et coll. *Thorax*. 2004;59(12):1068-1073. 5. ROBINSON, P. D. et coll. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(8):733-742. 6. LUM, S. et coll. *Thorax*. 2007;62(4):341-347. 7. FUCHS, S. I. et coll. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(4):264-270. 8. LUM, S. et coll. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1371-1377. 9. HORSLEY, A. *Respir Med*. 2009;103(6):793-799.



L'ICP permet de détecter une maladie précoce des voies respiratoires chez les patients atteints de FK

Chez les nourrissons



- Mesures obtenues chez 39 nourrissons atteints de FK et 21 témoins en bonne santé.
- Le rinçage de l'azote en cycles multiples a été réalisé durant un sommeil calme, avant les manœuvres d'expiration forcée.
- L'ICP augmentait significativement chez les sujets atteints de FK vs les témoins en bonne santé.

Mesure	FK (n = 39)	Bonne santé Témoins (n = 21)
Âge (semaines), moyenne (É.-T.)	41,4 (22,0)	37,0 (15,1)
ICP, moyenne (É.-T.)	8,4 (1,5)	7,2 (0,3)
ICP > 7,8 ^a , n (%)	22 (56,4)	0

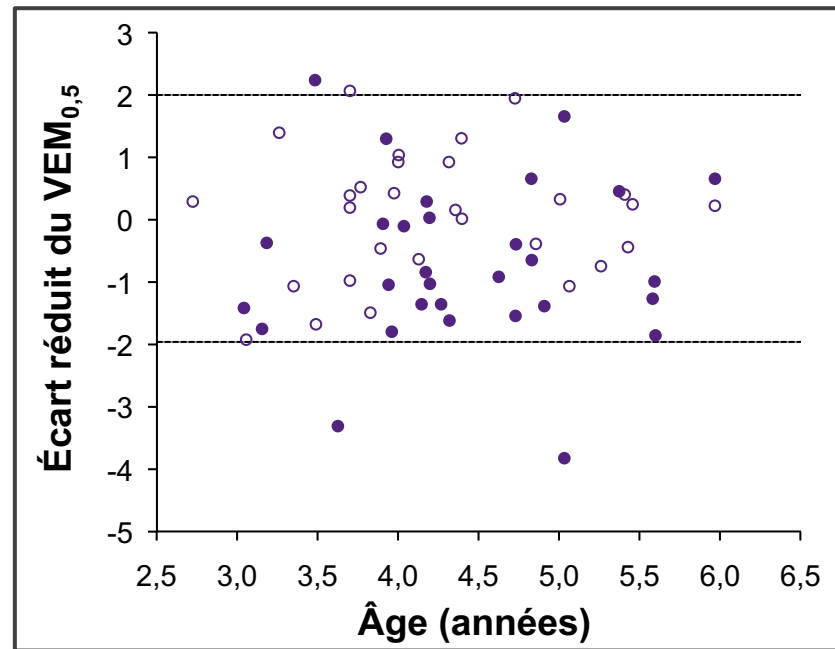
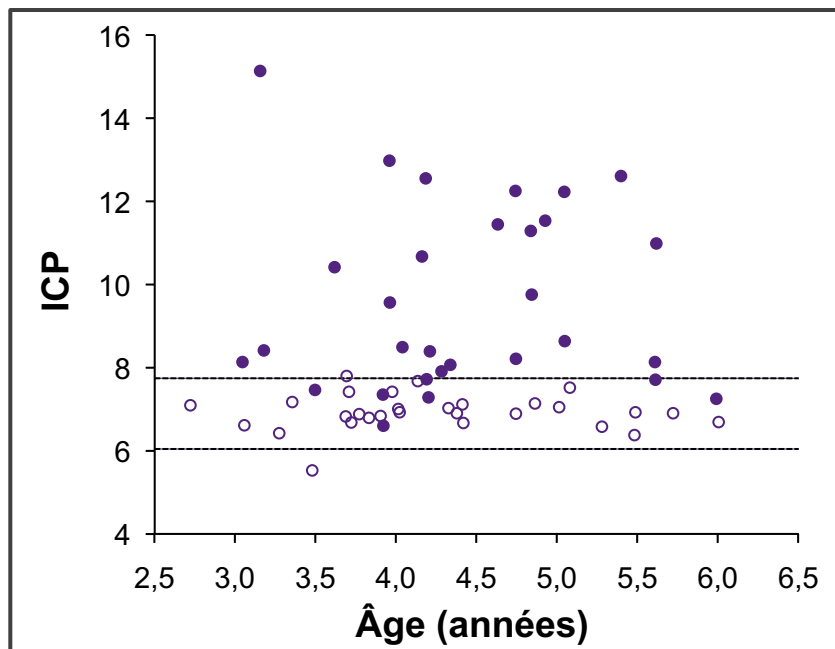
LUM, S. et coll. *Thorax*. 2007;62(4):341-347. Reproduit avec permission.

^a La valeur de 7,8 a été établie comme la LSN de l'ICP d'après l'ICP moyen de 7,2 (0,3) observé chez les témoins en bonne santé.

LUM, S. et coll. *Thorax*. 2007;62(4):341-347.

L'ICP permet de détecter une maladie précoce des voies respiratoires chez les patients atteints de FK

Chez les enfants d'âge préscolaire



Reproduit avec la permission de l'American Thoracic Society. © 2017 American Thoracic Society. AURORA, P. et coll. « Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. » *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(3):249-256. L'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine est un journal officiel de l'American Thoracic Society.

- Valeurs obtenues auprès de 30 enfants atteints de FK (2 à 5 ans) et 30 témoins en bonne santé du même âge
- Les résultats semblent indiquer que l'ICP permet mieux que la spirométrie de détecter une fonction pulmonaire anormale chez les enfants de 2 à 5 ans atteints de FK.
 - L'ICP a permis de détecter une fonction pulmonaire anormale chez un plus grand nombre d'enfants atteints de FK que la spirométrie (73 % vs 13 %).
 - L'ICP permettait mieux que l'écart réduit du VEM_{0,5} de déterminer les enfants infectés par *Pseudomonas aeruginosa*.

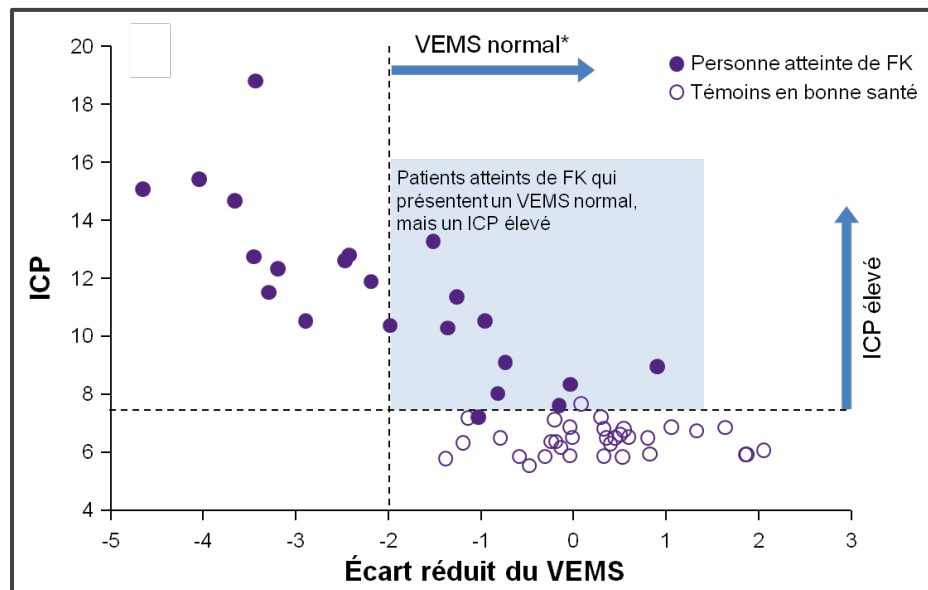
Les lignes horizontales correspondent aux limites supérieure et inférieure de la normale. L'écart réduit du VEM_{0,5} a été calculé d'après des équations publiées par Nystad et ses collaborateurs en 2002.

AURORA, P. et coll. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:249.



L'ICP permet de détecter une maladie précoce des voies respiratoires chez les patients atteints de FK

Chez les enfants avant l'observation d'une diminution du VEMS



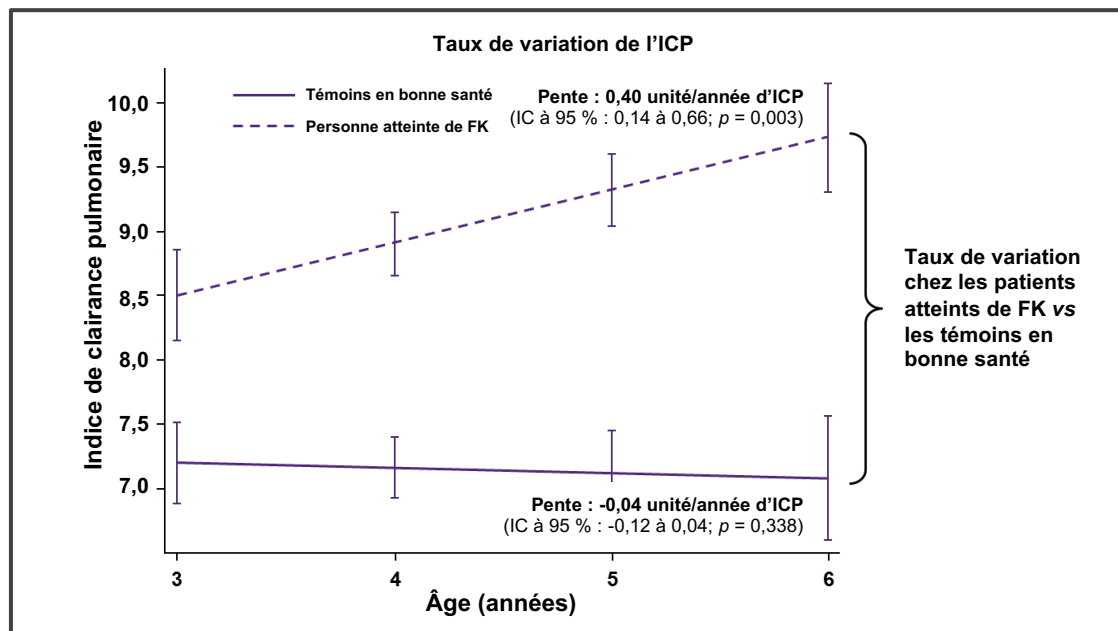
AURORA, P. et coll. *Thorax*. 2004;59(12):1068-1073. Reproduit avec permission.

- Mesures obtenues chez 22 enfants atteints de FK (âgés de 6 à 16 ans) et 33 témoins en bonne santé.
- Les résultats semblent indiquer que l'ICP permet mieux que la spirométrie de détecter une fonction pulmonaire irrégulière chez les enfants atteints de FK. En effet, l'ICP a permis de détecter des anomalies chez 95 % des enfants vs 50 % pour la spirométrie.

* Les résultats du VEMS ont été convertis en scores d'écart-types (écarts réduits) au moyen de données de référence publiées par Rosenthal (*Thorax*, 1993) et Freeman (*Arch Dis Child*, 1995), un écart réduit inférieur à -1,96 étant considéré comme anormal.
AURORA, P. et coll. *Thorax*. 2004;59(12):1068-1073.

Utilisation de l'ICP pour surveiller l'évolution de la maladie pulmonaire

Chez les enfants d'âge préscolaire atteints de FK

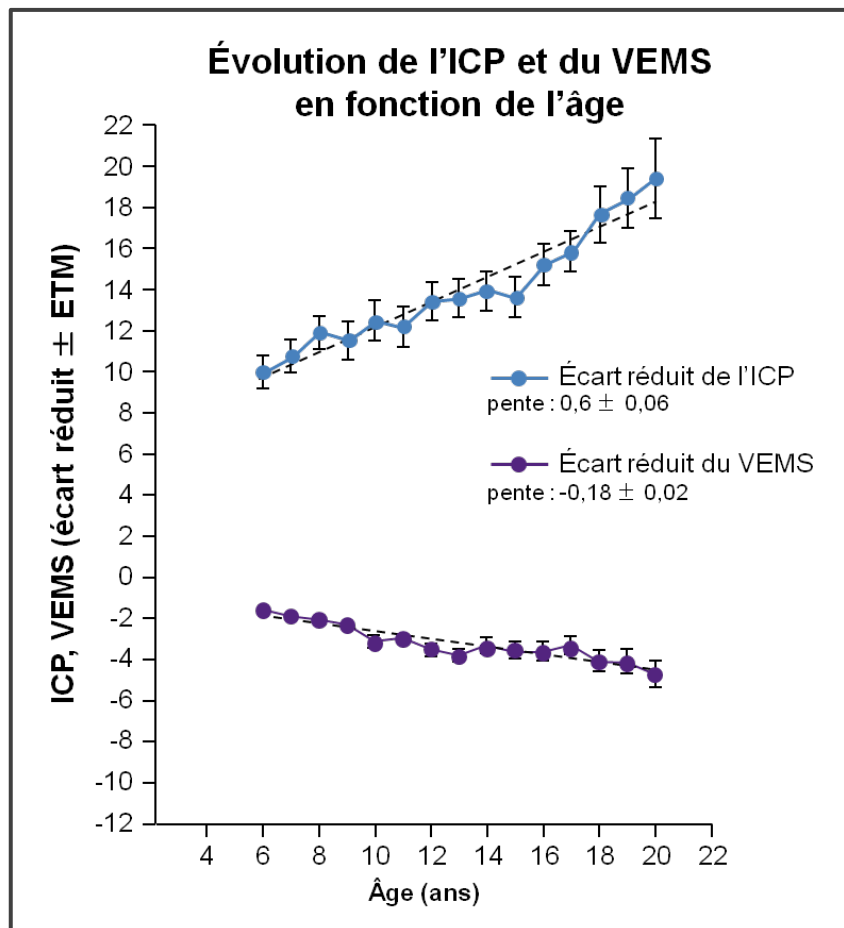


Reproduit avec la permission de l'American Thoracic Society. © 2017 American Thoracic Society. STANOJEVIC, S. et coll. « Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. » *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1216-1225. L'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine est un journal officiel de l'American Thoracic Society.

- Des données ont été recueillies chez 156 participants âgés de 2,5 à 6 ans, soit 800 mesures de l'ICP (78 sujets atteints de FK et 78 témoins en bonne santé appariés selon l'âge).
- L'ICP s'est aggravé pendant les épisodes de toux et d'exacerbations pulmonaires chez les enfants atteints de FK, alors que des symptômes semblables chez les enfants en bonne santé n'ont eu aucune incidence sur l'ICP.
- Les résultats semblent indiquer que, bien que l'ICP et la spirométrie permettent de distinguer les sujets malades des sujets en bonne santé, seul l'ICP permet de détecter une détérioration significative de la fonction pulmonaire chez les sujets atteints de FK en fonction du temps (figure ci-dessus).

Utilisation de l'ICP pour surveiller l'évolution de la maladie pulmonaire

Chez les enfants d'âge préscolaire jusqu'à l'âge adulte



- Les données sont fondées sur des mesures de la fonction pulmonaire chez 142 enfants atteints de FK âgés de 6 à 20 ans.
- L'écart réduit de l'ICP est inversement associé à l'écart réduit du VEMS (figure).
- Les résultats semblent indiquer que l'ICP est plus sensible que la spirométrie pour détecter l'évolution de la maladie précoce dans cette population.

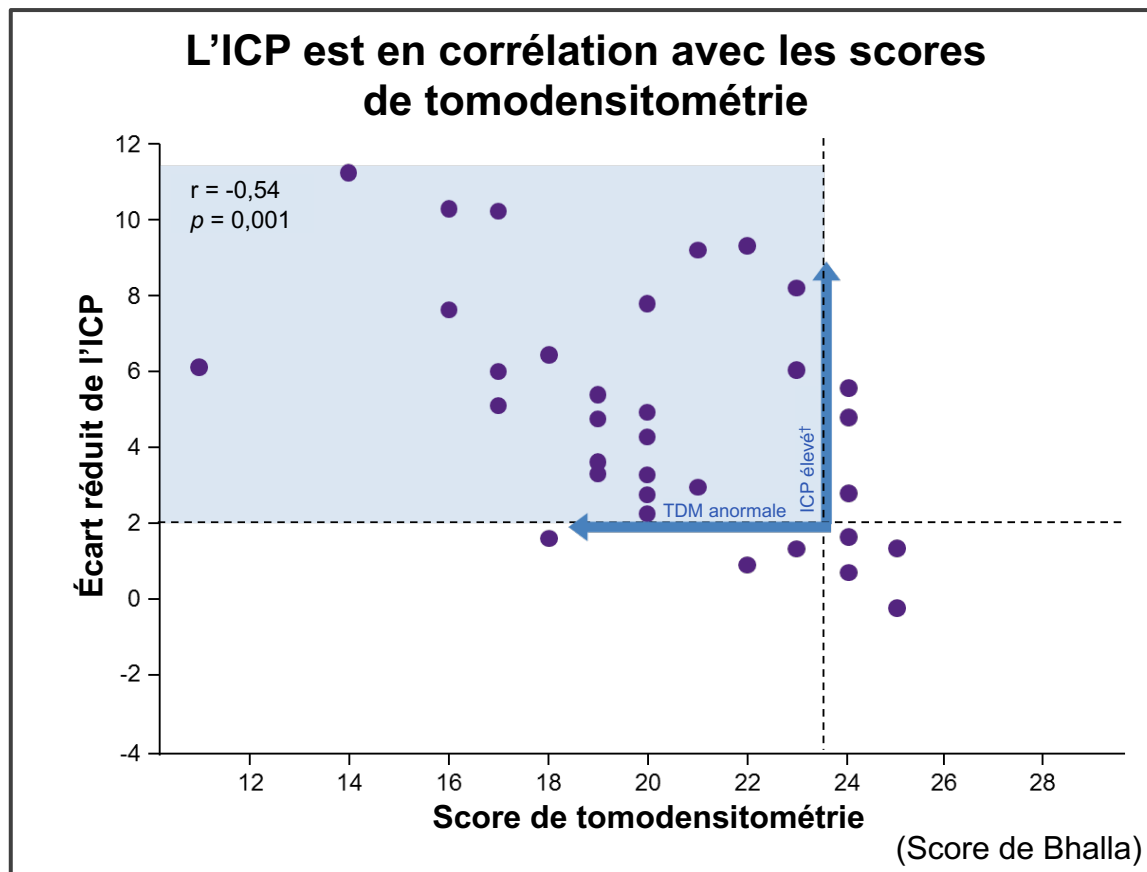
L'ICP comme paramètre d'évaluation

L'ICP est en corrélation avec les méthodes d'imagerie thoracique

L'ICP est en corrélation avec les méthodes d'imagerie thoracique

Tomodensitométrie

- Un rinçage de l'azote en cycles multiples et une tomodensitométrie ont été réalisés chez 34 patients atteints de FK (âgés de 6 à 26 ans) et présentant un VEMS prédit > 80
- Les écarts réduits de l'ICP et les scores de tomodensitométrie anormaux présentaient une corrélation significative chez 82,3 % des sujets
- Des changements structuraux (évalués par tomodensitométrie) étaient peu probables en présence d'un ICP dans les valeurs normales (figure)
- Les résultats semblent indiquer que l'ICP permet de détecter les maladies pulmonaires avec précision chez les patients présentant un VEMS prédit normal, comparativement à la tomodensitométrie



Reproduit du *Respiratory Medicine*, 104(12), Ellemunter, H. et coll., « Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early CF lung disease », 1834-1842, © 2010, avec la permission d'Elsevier.

LIN du score de tomodensitométrie > 23.

LSN de l'ICP = 2.

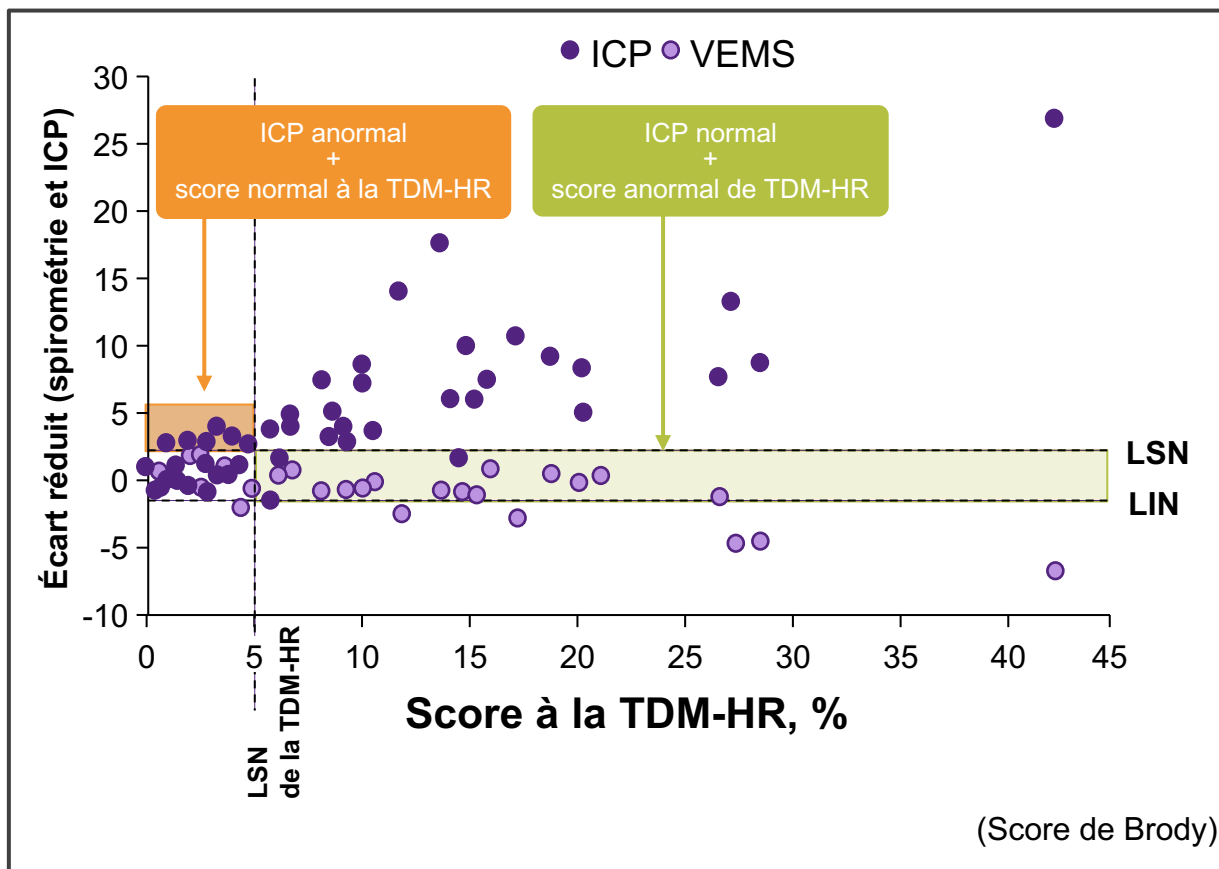
Un VEMS prédit annuel moyen > 80 calculé à partir d'au moins 4 mesures par année était la valeur seuil utilisée pour déterminer l'admissibilité des patients de la base de données du centre. Dans le cadre de l'étude, le VEMS était signalé comme un écart réduit.

ELLEMUNTER, H. et coll. *Respir Med*, 2010;104(12):1834-1842.



L'ICP est en corrélation avec les méthodes d'imagerie thoracique

Tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR)



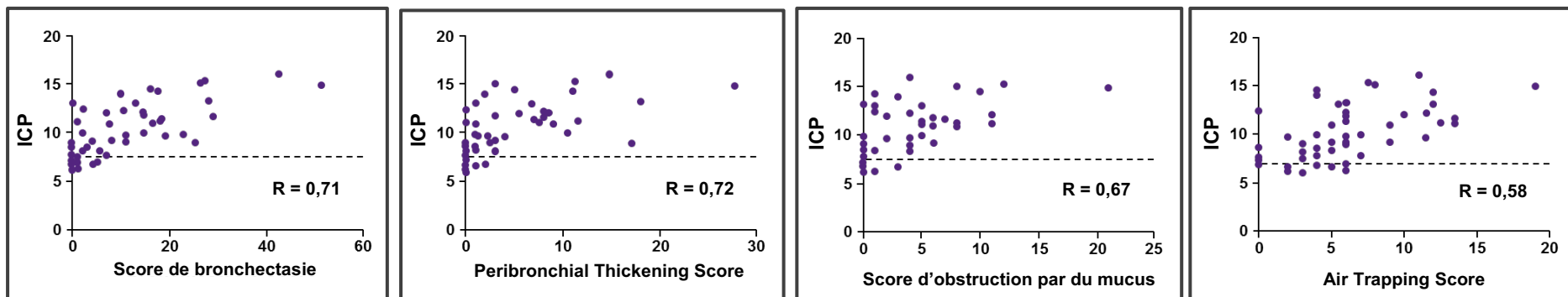
GUSTAFSSON, P. M. et coll. *Thorax*. 2008;63(2):129-134. Reproduit avec permission.

LIN : limite inférieure de la normale; R_s : coefficient de corrélation de rang de Spearman.
Le système de scores de Brody a été utilisé dans le cadre de cette étude.
GUSTAFSSON, P. M. et coll. *Thorax*. 2008;63(2):129-134.

- Un rinçage de l'azote en cycles multiples, une spirométrie et une TDM-HR ont été réalisés chez 44 patients atteints de FK (âgés de 5 à 19 ans) et présentant un VEMS prédit de 44 à 127 %
- Une corrélation supérieure a été observée entre l'ICP et les scores à la TDM-HR ($R_s +0,85$) comparativement à celles entre l'ICP et le VEMS ($-0,62$)
- L'ICP est plus sensible que le VEMS pour la détection d'anomalies pulmonaires structurales chez les patients atteints de FK
- Un ICP normal exclut presque un score de TRDM-HR anormal (figure, encadré vert)
- Selon les auteurs, l'ICP pourrait être encore plus sensible chez certains patients atteints de FK que la TDM-HR pour la détection d'une atteinte pulmonaire (figure, encadré orange)

L'ICP est en corrélation avec les méthodes d'imagerie thoracique

Tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) (suite)



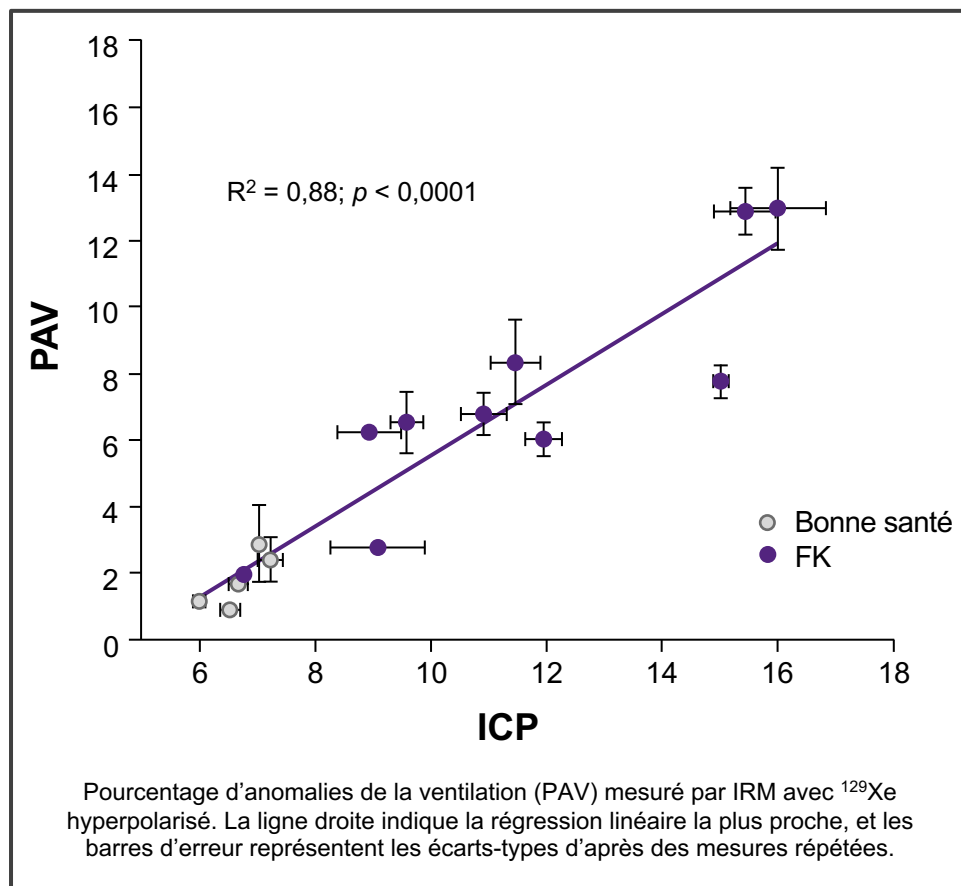
OWENS, C. M. et coll. *Thorax*. 2011;66(6):481-488. Reproduit avec permission.

(Score de Brody II)

- Des données ont été recueillies chez 60 enfants atteints de FK dont l'état clinique était stable (âge moyen [É.-T.] de 7,8 [1,3] ans) et présentant un VEMS prédit moyen (É.-T.) de 81,6 (18,3).
- Il existe une plus forte corrélation entre le score total de TDM et l'ICP (coefficient de corrélation de rang de Spearman = 0,77) qu'entre le score total de TDM et la spirométrie (R = -0,43) ou tout autre marqueur de la fonction pulmonaire.
- En plus d'être lié au score total de TDM, l'ICP était significativement lié à tous les éléments individuels, sauf le score du parenchyme (figure, données du score du parenchyme non indiquées).
- Les résultats semblent indiquer que l'ICP et la TDM-HR montrent une sensibilité semblable pour la détection de la maladie pulmonaire associée à la FK dans cette population.

L'ICP est en corrélation avec les méthodes d'imagerie thoracique

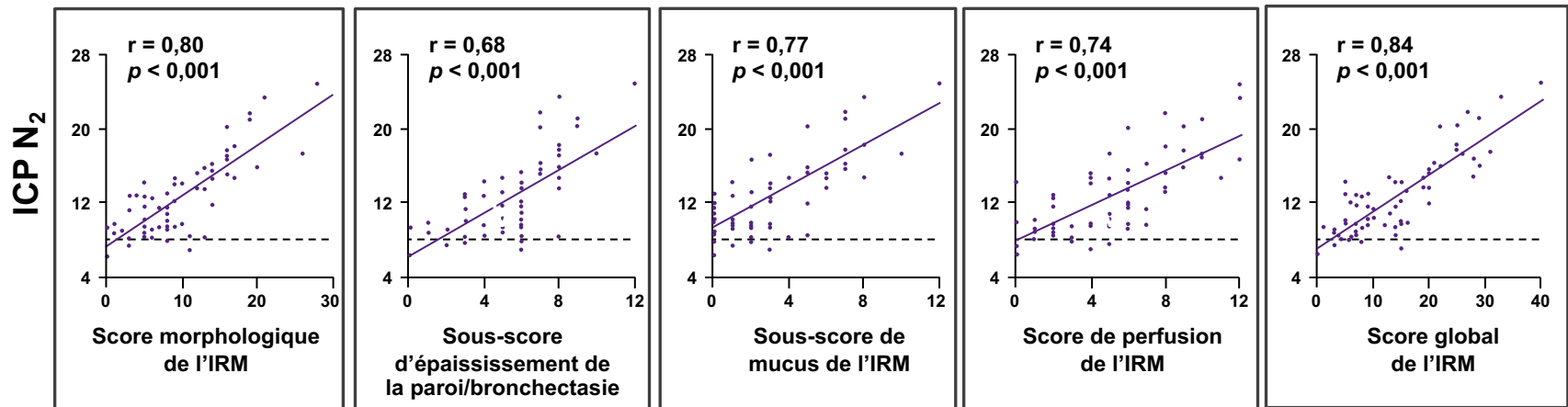
IRM avec ^{129}Xe hyperpolarisé



- L'étude comprenait en tout 18 participants (âgés de 8 à 17 ans) : 10 patients atteints de FK dont l'état était stable sur le plan clinique et 8 volontaires en bonne santé appariés selon l'âge présentant un VEMS prédit moyen (É.-T.) au départ de 84 (14) et de 101 (18), respectivement.
- Une forte corrélation significative a été observée entre le PAV et l'ICP chez tous les sujets ($R^2 = 0,88, p < 0,0001$).

L'ICP est en corrélation avec les méthodes d'imagerie thoracique

IRM avec pondération T1 ± produit de contraste, IRM avec pondération T2 et IRM de perfusion



Reproduit avec la permission de l'American Thoracic Society. © 2017 American Thoracic Society. STAHL, M. et coll. « Comparison of lung clearance index and magnetic resonance imaging for assessment of lung disease in children with cystic fibrosis. » *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):349-359. L'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine est un journal officiel de l'American Thoracic Society.

- Cette étude a été menée chez 66 enfants atteints de FK stables sur le plan clinique dont l'âge moyen (É.-T.) était de 11,9 (4,4) ans et le VEMS prédit était de 83,1 (24,1) ainsi que chez 25 enfants atteints de FK présentant des exacerbations pulmonaires dont l'âge était de 13,9 (4,5) ans et le VEMS prédit était de 65,4 (22,1).
- Il existe de fortes corrélations entre l'ICP et le score morphologique de l'IRM ($r = 0,80$), les sous-scores d'épaississement de la paroi/broncheectasie ($r = 0,68$), de l'obstruction par du mucus ($r = 0,77$) et d'anomalies liées à la perfusion ($r = 0,74$), ainsi que le score global de l'IRM ($r = 0,84$).
- L'IRM donne des renseignements supplémentaires sur la nature et la répartition des anomalies qui contribuent à l'inhomogénéité de la ventilation chez des personnes atteintes de diverses maladies.

IRM : imagerie par résonance magnétique

La source de l'équation de référence du VEMS prédit initial n'était pas précisée.

STAHL, M. et coll. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):349-359.



L'ICP comme paramètre d'évaluation

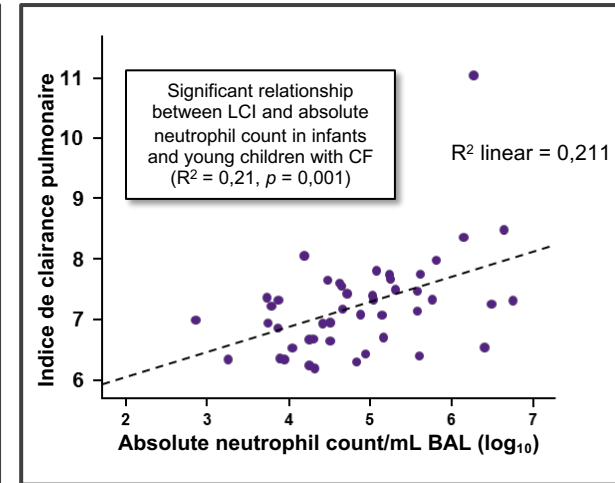
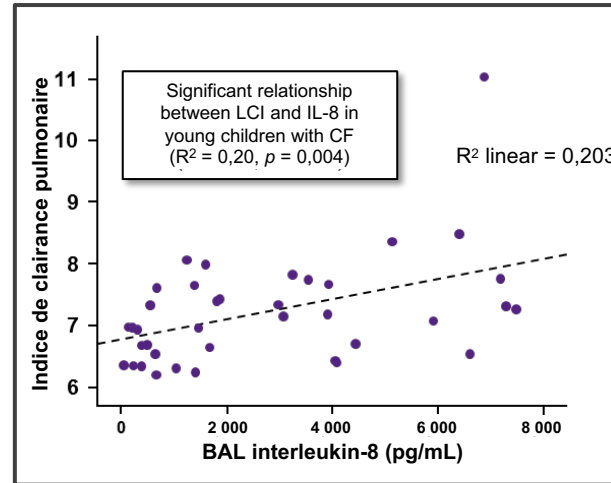
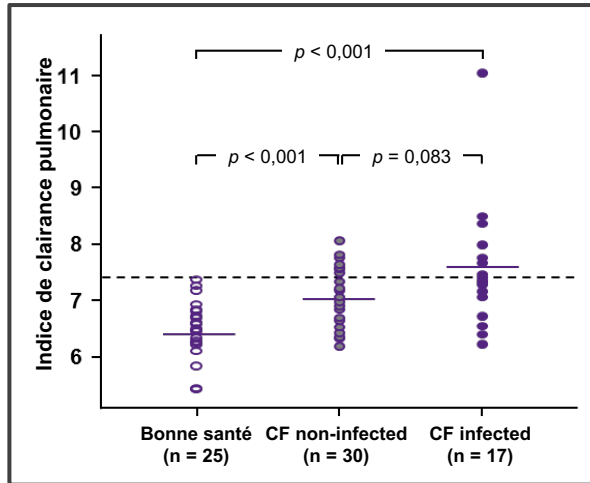
Corrélation avec les marqueurs inflammatoires localisés et dans l'organisme entier

Corrélation avec le risque d'exacerbations pulmonaires



L'ICP est en corrélation avec une inflammation et une infection précoces liées à la FK

Colonisation par *Pseudomonas* et marqueurs d'inflammation liés au lavage bronchio-alvéolaire

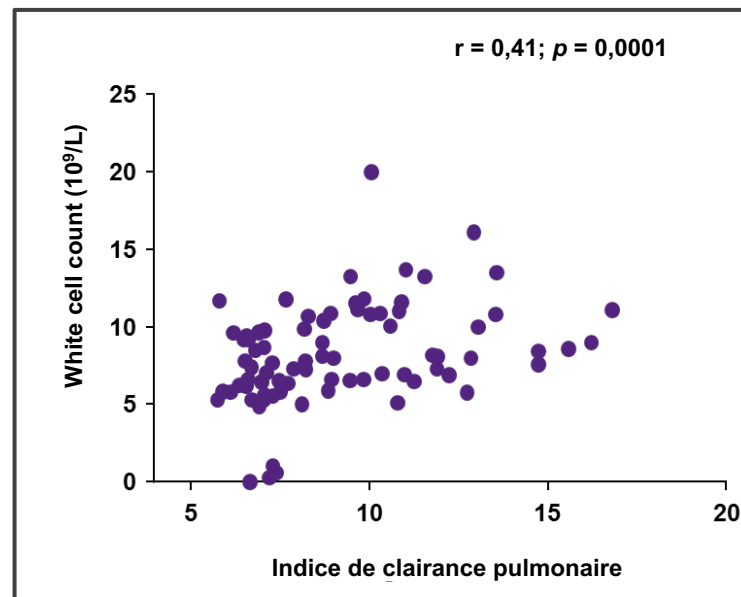
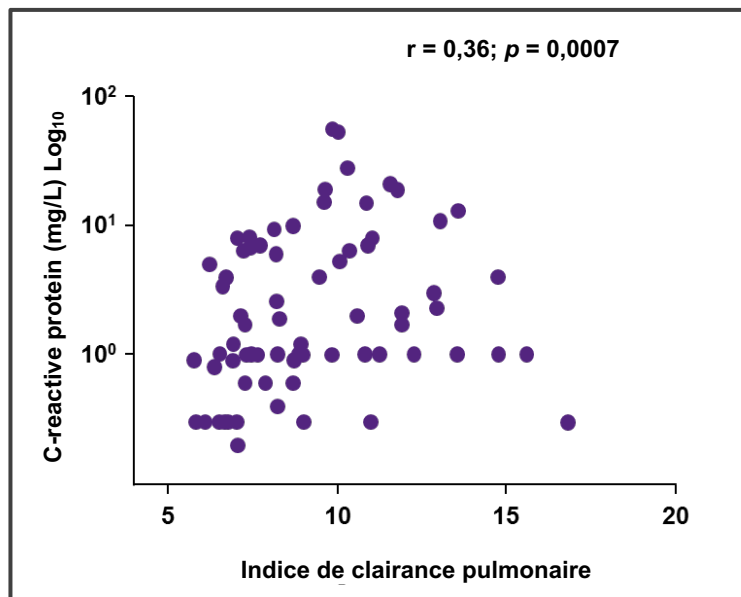


Reproduit avec la permission de l'American Thoracic Society. © 2017 American Thoracic Society. BELESSIS, Y. et coll. « Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. » *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(8):862-873. L'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine est un journal officiel de l'American Thoracic Society.

- En tout, 47 enfants atteints de FK (âge moyen [É.-T.] de 1,55 [0,76] an) et 25 enfants en bonne santé (âge moyen [É.-T.] de 1,26 [0,69] an) ont présenté un ICP acceptable sur le plan technique.
- L'ICP était significativement plus élevé chez les nourrissons et les enfants infectés par *P. aeruginosa* que chez les enfants atteints de FK non infectés par *P. aeruginosa* ($p = 0,083$, figure de gauche).
- L'ICP était en corrélation avec le taux d'IL-8 ($R^2 = 0,20, p = 0,004$) et le nombre de neutrophiles ($R^2 = 0,21, p = 0,001$) dans le lavage bronchio-alvéolaire.
- Un ICP sous la LSN avait une valeur prédictive négative élevée (93 %) d'exclusion de *Pseudomonas*.

L'ICP est en corrélation avec l'inflammation au stade précoce de la FK

Marqueurs d'inflammation dans le sang périphérique



Reproduit avec la permission de Stuart Elborn, M.D., Queen's University Belfast, à Belfast (Irlande du Nord).

- Données recueillies auprès de 83 patients atteints de FK âgés en moyenne (É.-T.) de 23,1 (14,6) ans, dont l'état était stable et qui présentaient un VEMS prédit de 77,8 (19,8).
- L'ICP était significativement en corrélation avec le taux de CRP et le nombre de globules blancs.
- Il y avait une corrélation significative entre le VEMS prédit et le taux de CRP et le nombre de globules blancs.

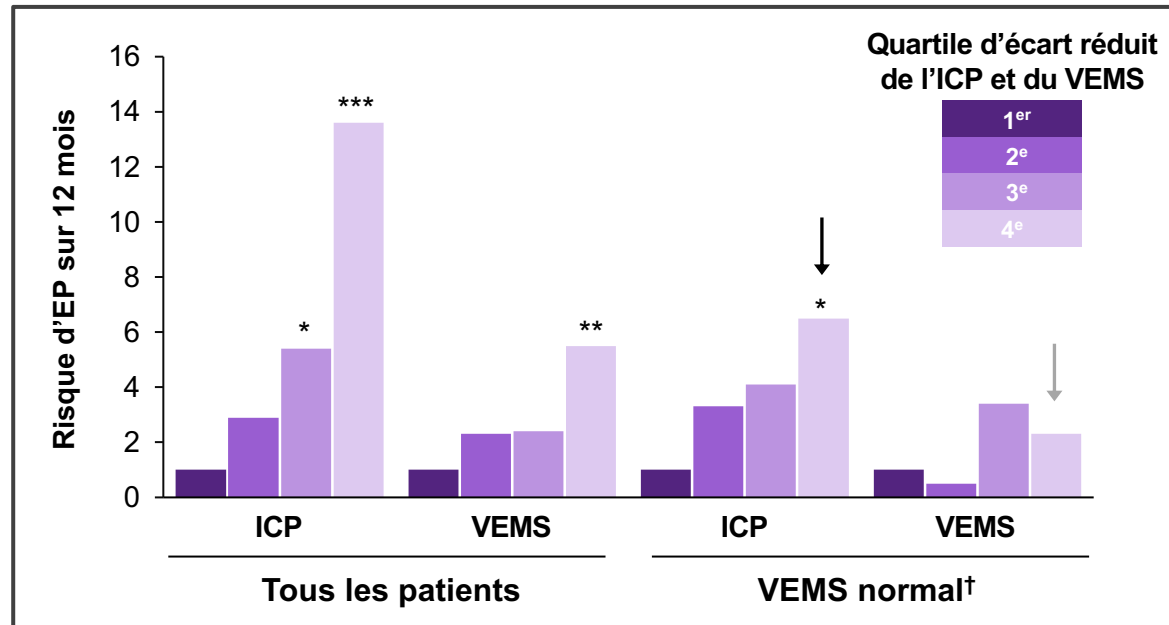
CRP : protéine C réactive

La source de l'équation de référence du VEMS prédit initial n'était pas précisée.

ELBORN, S. J. et coll. *Eur Respir J.* 2014;44(Suppl 58):P1206.



L'ICP permet de prédire le risque d'exacerbations pulmonaires



- Dans le cadre d'une étude prospective, 63 patients atteints de FK et âgés de 5 à 19 ans (âge médian de 12,4 ans) ont été suivis pendant un an.
- En tout, 26 patients (41 %) ont présenté 48 exacerbations pulmonaires.
- L'écart réduit de l'ICP au départ (figure, flèche noire) était plus sensible que l'écart réduit du VEMS (figure, flèche grise) pour prédire la survenue d'exacerbations pulmonaires sur 12 mois, surtout dans le sous-groupe de patients (n = 53) présentant un écart réduit de VEMS normal.

EP : exacerbations pulmonaires.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; † Un écart réduit du VEMS inférieur à -2 était considéré comme anormal.

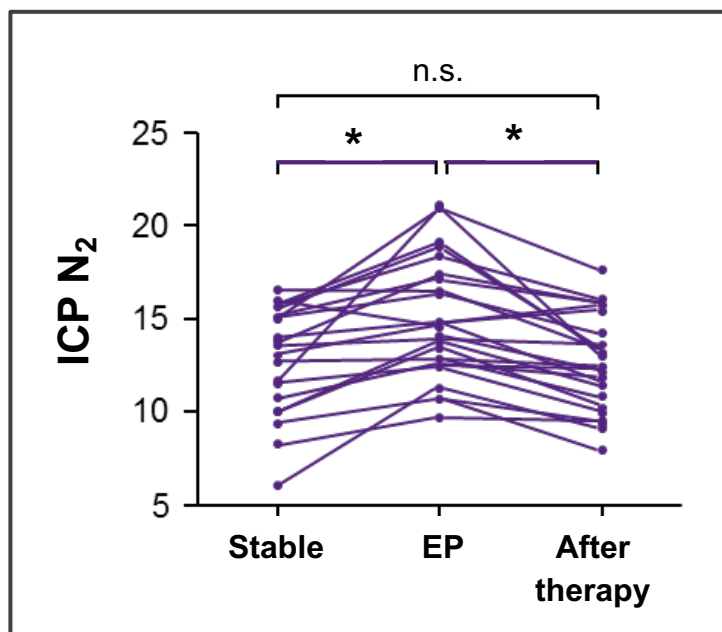
Le VEMS était exprimé comme le pourcentage prédit ou l'écart réduit selon les équations de référence de la Global Lung Function Initiative.

VERMEULEN, F. et coll. *Thorax*. 2014;69(1):39-45.



L'ICP est en corrélation avec les exacerbations pulmonaires

Exacerbations pulmonaires et résolution après le traitement



- Vingt-cinq enfants atteints de FK dont l'âge moyen (É.-T.) était de 13,9 (4,5) ans et le VEMS prédit, de 65,4 (22,1)
- L'évaluation initiale des patients stables sur le plan clinique a été faite 3 à 6 mois avant la première exacerbation pulmonaire.
- Lorsque la première exacerbation pulmonaire est survenue, l'ICP moyen absolu a augmenté significativement de 2 unités ($> 10\%$; $p < 0,001$), puis est revenu aux valeurs initiales pendant le suivi à long terme, après l'antibiothérapie.

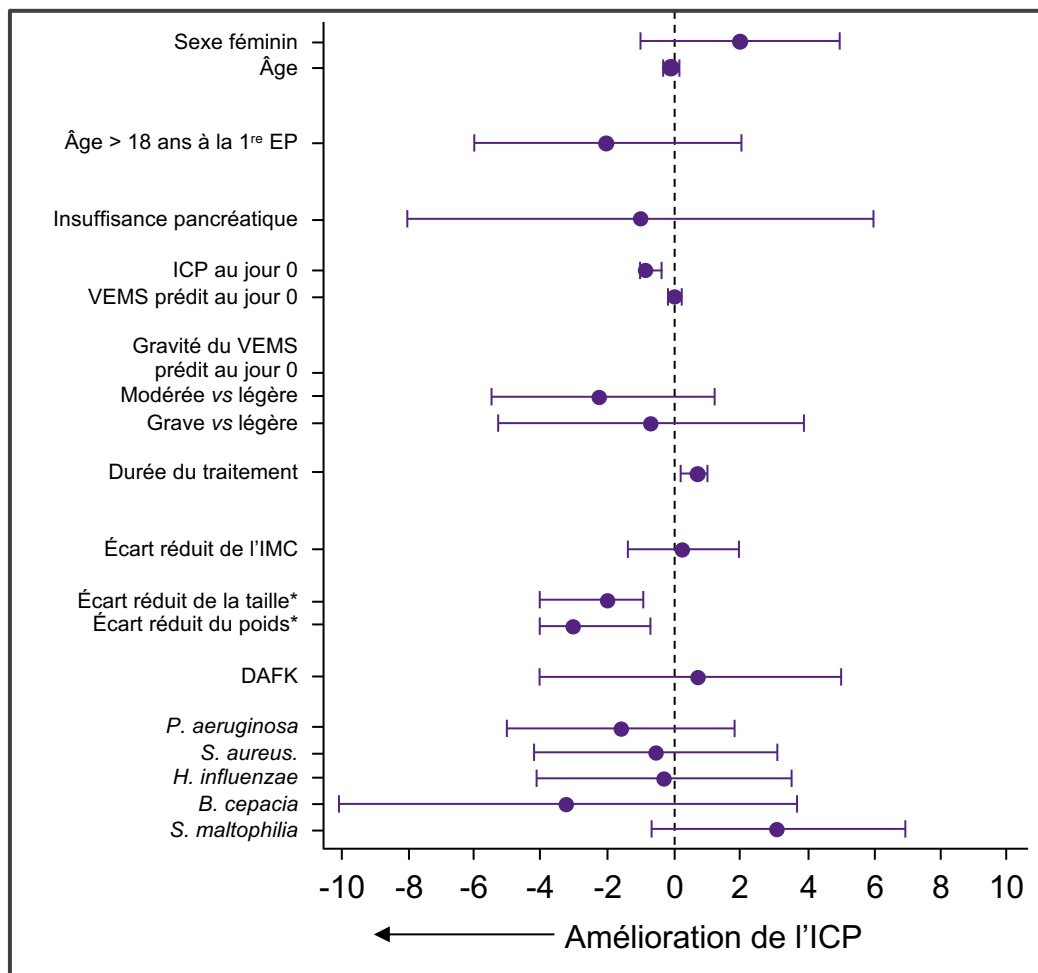
* $p < 0,001$, comparativement au groupe atteint de FK (N₂) dont l'état était stable.

Reproduit avec la permission de l'American Thoracic Society. © 2017 American Thoracic Society. STAHL, M. et coll. « Comparison of lung clearance index and magnetic resonance imaging for assessment of lung disease in children with cystic fibrosis. » *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):349-359. L'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine est un journal officiel de l'American Thoracic Society. STAHL, M. et coll. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):349-359.



L'ICP est en corrélation avec les exacerbations pulmonaires

Exacerbations pulmonaires et résolution après le traitement (suite)



- Données de six études publiées et d'une étude non publiée, représentant 176 EP dans cinq ensembles de données pédiatriques, dont deux comprenant des données sur des adultes et des enfants; l'âge médian était de 15 ans (plage : 5 à 56 ans).
- Globalement, l'ICP a diminué de 0,40 unité (IC à 95 % : -0,60 à -0,19; $p = 0,004$) ou de 2,5 % après une antibiothérapie i.v., mais l'effet était de faible ampleur.
- Les variations relatives de l'ICP et du VEMS prédit étaient significativement corrélées, mais ne correspondaient pas chez 42,5 % des sujets.
- La différence minimale de l'ICP importante sur le plan clinique reste à définir.

SONNEVELD, N. et coll. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1055-1064. Reproduit avec permission.

Facteurs prédictifs univariés des variations de l'ICP après deux semaines d'antibiothérapie i.v. Les variables continues (âge, ICP au jour 0, VEMS prédit au jour 0, durée du traitement et écart réduit du score nutritionnel) correspondent aux variations moyennes de l'ICP après le traitement pour chaque augmentation d'une unité de chaque variable continue.

IMC : indice de masse corporelle; DAFK : diabète associé à la fibrose kystique

* Calculé pour les enfants seulement.

SONNEVELD, N. et coll. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1055-1064.

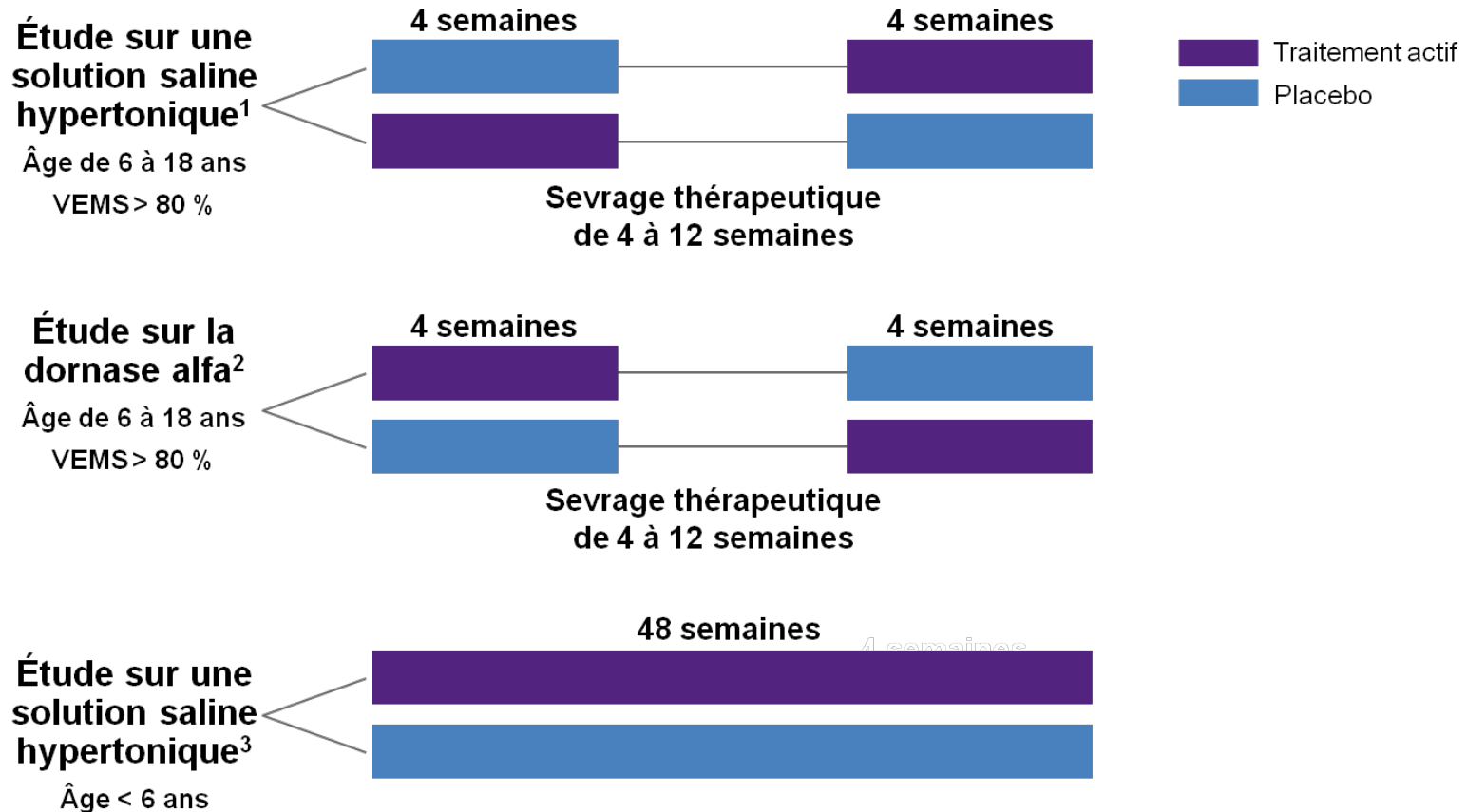


Utilisation de l'ICP comme paramètre d'évaluation dans les études cliniques d'intervention sur la FK



L'ICP comme paramètre d'évaluation dans des études thérapeutiques sur la FK

Méthodologie des essais

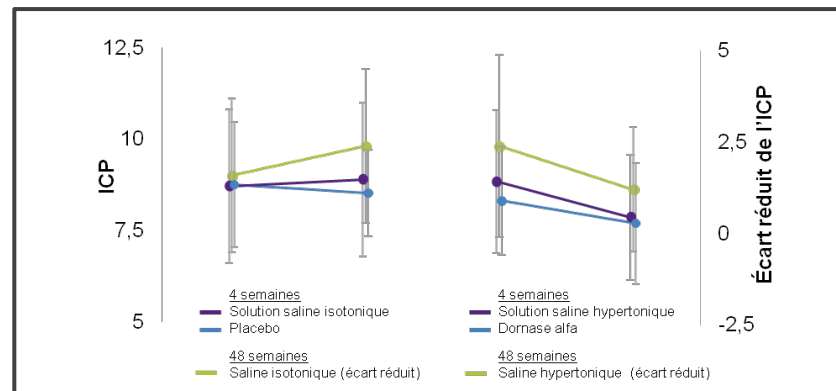


1. AMIN, R. et coll. *Thorax*. 2010;65(5):379-383. 2. AMIN, R. et coll. *Eur Resp J*. 2011;37(4):806-812. 3. SUBBARAO, P. et coll. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):456-460.

L'ICP comme paramètre d'évaluation dans des études thérapeutiques sur la FK

Résultats

- Données de trois études visant à évaluer les répercussions d'une solution saline hypertonique ou d'un traitement à base de dornase alfa pendant 4 ou 48 semaines¹⁻³.
- Les deux agents ont entraîné une réduction statistiquement significative de l'ICP¹⁻³.
- Les effets du traitement variaient de 0,9 à 2,01¹⁻³.



Référence	N	Traitement	Plage d'âge	Effet du traitement sur l'ICP	Valeur p
Amin 2010 ¹	20	Solution saline hypertonique	De 6 à 18 ans (Moyenne ± É.-T. : 10,5 ± 3,1)	1,16 ± 0,94 (IC à 95 % : 0,27 à 2,05)	0,016
Amin 2011 ²	17	Dornase alfa	De 6 à 18 ans (Moyenne ± É.-T. : 10,32 ± 3,35)	0,90 ± 1,44	0,022
Subbarao 2013 ³	25	Solution saline hypertonique	< 6 ans (Médiane [plage] : 2,6 [0,34 à 4,95])	2,01 (IC à 95 % : 0,26 à 3,76)	0,025

INNOCUITÉ

- Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe recevant la solution saline hypertonique que dans le groupe recevant la solution saline isotonique et comprenaient une production accrue d'expectorations, de la fièvre, une rhinorrhée, un malaise et une toux¹.
- Les effets indésirables signalés plus souvent dans le groupe recevant la dornase alfa que dans le groupe recevant le placebo étaient la toux (apparition ou aggravation de la toux), les exacerbations pulmonaires et la sécheresse de la gorge².
- Aucun effet indésirable grave n'a été signalé dans les études^{1,2}.

1. AMIN, R. et coll. *Thorax*. 2010;65(5):379-383; 2. AMIN, R. et coll. *Eur Resp J*. 2011;37(4):806-812. 3. SUBBARAO, P. et coll. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):456-460.

Essais cliniques d'intervention ayant l'ICP comme paramètre d'évaluation actuellement inscrits sur le site ClinicalTrials.gov

- En tout, 21 essais cliniques sont inscrits. Aucun résultat n'a été publié pour un de ces essais, et trois essais sont terminés.
- Sur les 17 essais qui restent, 10 sont des essais cliniques d'intervention.

Évaluation de la portée clinique des mesures d'ICP

- Aucune différence minimale significative sur le plan clinique n'a encore été établie quant à l'ICP¹.
- Les énoncés consensuels portent à croire que les effets du traitement peuvent être jugés significatifs sur le plan clinique s'ils sont plus grands que la différence entre les mesures d'ICP répétées, sans intervention ni variation de l'état clinique (c.-à-d. « coefficient de répétabilité » ou « coefficient de fiabilité des mesures répétées »)^{1,2}.
- Le coefficient de répétabilité du rinçage de l'azote en cycles multiples utilisant de l'azote et un dispositif commercial est de 0,6 chez les enfants en bonne santé et de 0,96 chez les enfants atteints de FK³.
- Le coefficient de variation ($CV = \frac{É.-T.}{\text{moyenne}} \times 100$) exprimé en pourcentage est aussi utilisé comme mesure de répétabilité dans un même test et, occasionnellement, entre deux tests^{2,4,5}, et un $CV > 10\%$ peut indiquer un manque de fiabilité².
- Une autre variable souvent envisagée pour évaluer la portée clinique de l'ICP est la correspondance de l'ICP aux valeurs obtenues par des médicaments dont l'efficacité est reconnue dans le traitement de la FK¹.
- Enfin, comme pour tout paramètre d'évaluation, la méthodologie de l'essai, la durée du traitement et la durabilité des effets doivent être prises en considération pour déterminer la portée clinique^{1,6}.

1. SONNEVELD, N. et coll. *ERJ Express*. 2015;46(4):1055-1064. 2. KENT, L. et coll. *J Cyst Fibros*. 2014;13(2):123-138. 3. SINGER, F. et coll. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(8):739-746. 4. AURORA, P. et coll. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):249-256. 5. HORSLEY, A. R. et coll. *Thorax*. 2008;63(2):135-140. 6. SUBBARAO, P. et coll. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):932-939.

Sommaire

- L'ICP détecte la maladie précoce des voies respiratoires avant l'observation d'une diminution du VEMS prédit.
- L'ICP peut être mesuré chez les nourrissons et les jeunes enfants sans sédation ni manipulations mécaniques.
- Une corrélation a été établie entre les valeurs d'ICP et
 - les mesures de spirométrie, y compris le VEMS prédit;
 - l'évolution de la maladie pulmonaire;
 - les méthodes d'imagerie, comme la TDM-HR et l'IRM;
 - les marqueurs d'inflammation dans le lavage broncho-alvéolaire, comme la colonisation bactérienne, le taux d'IL-8, le taux de CRP ainsi que le nombre de neutrophiles et de globules blancs.
- L'ICP a été étudié comme paramètre d'évaluation dans plusieurs essais sur la FK, démontrant des effets significatifs du traitement par des agents tels que la dornase alfa et la solution saline hypertonique.
- L'ampleur de la réponse définie comme « significative sur le plan clinique » reste à déterminer.
- L'ICP est en voie de devenir un important outil clinique pour le suivi de la maladie pulmonaire précoce associée à la FK, en attendant l'approbation de l'équipement commercial et la normalisation des procédures.

Diapositives supplémentaires



Variables influant sur l'ICP

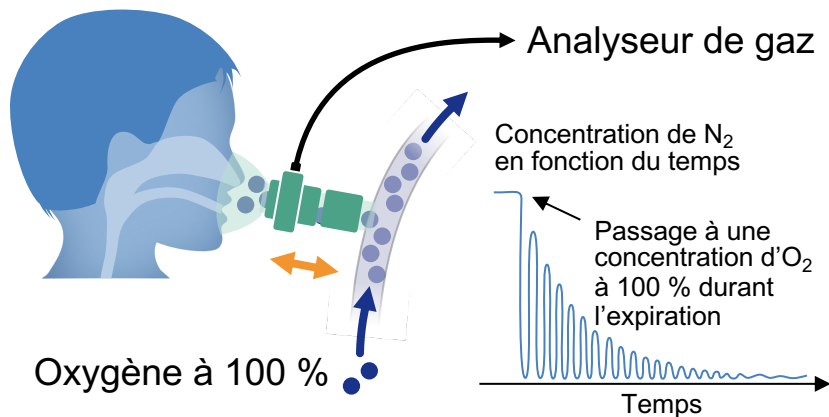


Variables influant sur l'ICP

- Choix du gaz traceur
- Équipement utilisé
- Moment de la physiothérapie
- Position du patient

Choix du gaz traceur

Azote (N_2)



Dilution

Aucune (N_2 présent dans les poumons)¹

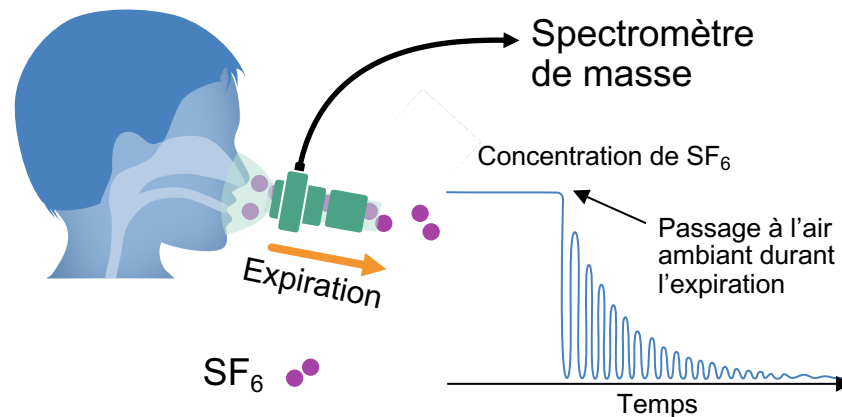
Rinçage

Les sujets respirent de l'oxygène (O_2) à 100 %¹

Limites

Chez les nourrissons, l' O_2 peut entraîner des variations dans les schémas respiratoires et une rétinopathie chez les sujets à risque².

Hexafluorure de soufre (SF_6)



Dilution

SF_6 jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint à une concentration de gaz connue¹

Rinçage

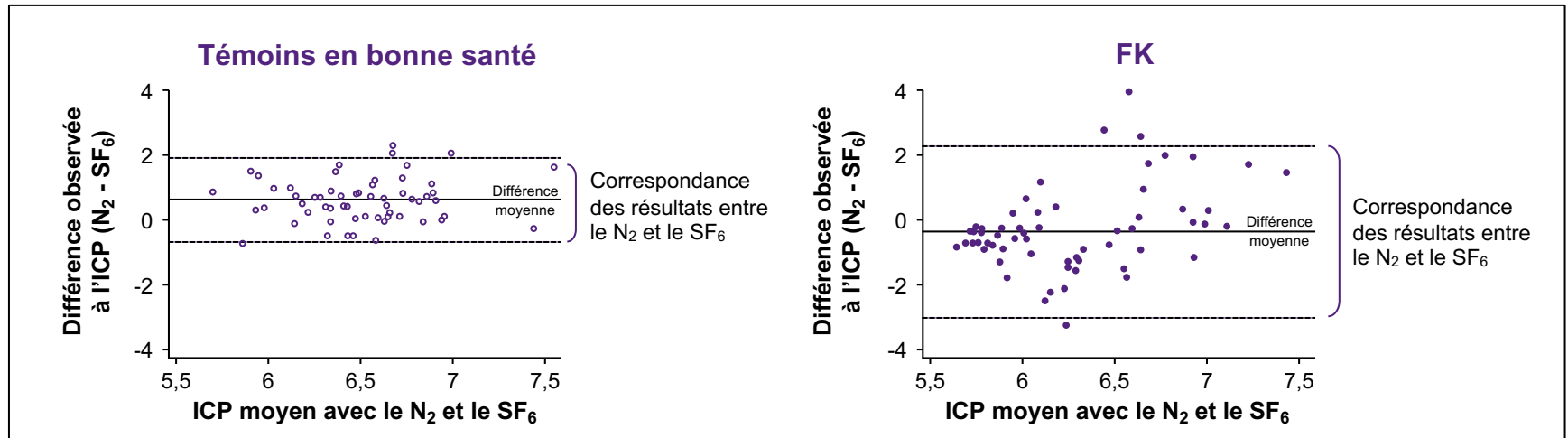
Les sujets respirent l'air ambiant¹.

Limites

Puissant gaz à effet de serre – accès limité¹

Choix du gaz traceur

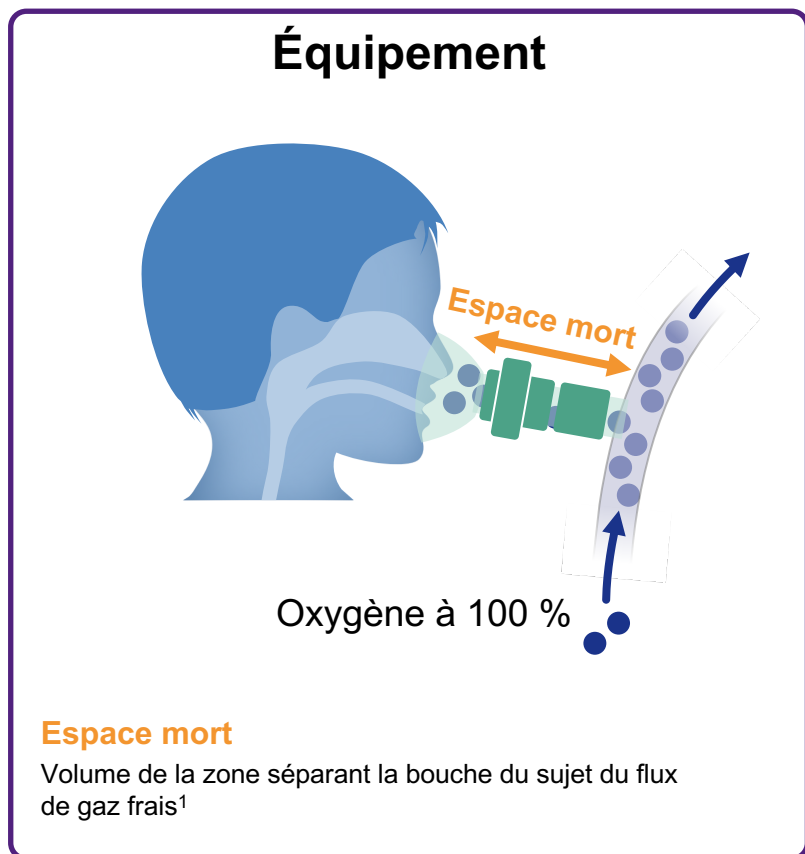
Le N₂ entraîne des résultats disproportionnellement plus élevés chez les patients atteints de FK que chez les témoins en bonne santé



Reproduit de *PLoS One*, 8(2), JENSEN, R. et coll., « Multiple breath nitrogen washout: a feasible alternative to mass spectrometry », e56868, © 2013.

- En moyenne, le N₂ entraîne un ICP plus élevé que le SF₆.
- Chez les patients atteints de FK, la différence entre le N₂ et le SF₆ était deux fois plus grande que chez les sujets en bonne santé. L'ICP moyen était aussi plus élevé dans le groupe N₂ que dans le groupe SF₆.

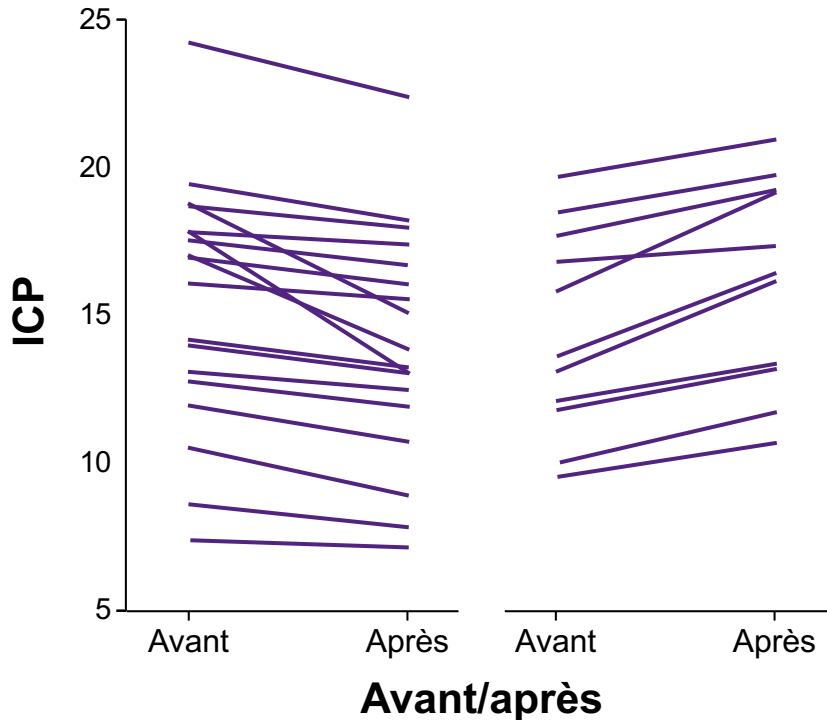
Équipement utilisé pour le rinçage de l'azote en cycles multiples



- L'ICP peut varier selon l'équipement utilisé^{1,2}.
- Les systèmes de rinçage de l'azote en cycles multiples réalisés utilisant du N₂ ont un plus grand volume d'espace mort (58,2 mL au total) que ceux utilisant du SF₆ (15,4 mL au total)¹.
- Un espace mort important entraîne un ICP élevé¹
- Recommandations consensuelles relatives à l'espace mort de l'équipement² :
 - un masque doit être utilisé chez les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire;
 - une pince à nez et un embout buccal doivent être utilisés chez les sujets plus vieux;
 - les limites supérieures d'espace mort de l'équipement sont précisées.
- Il a été suggéré de tenir compte de l'espace mort de l'équipement dans le calcul de l'ICP¹.

Incidence du moment de la physiothérapie sur l'ICP

L'incidence de la physiothérapie sur l'ICP n'est pas clair



Après la physiothérapie, l'ICP a diminué chez 18 patients et a augmenté chez 11 patients.

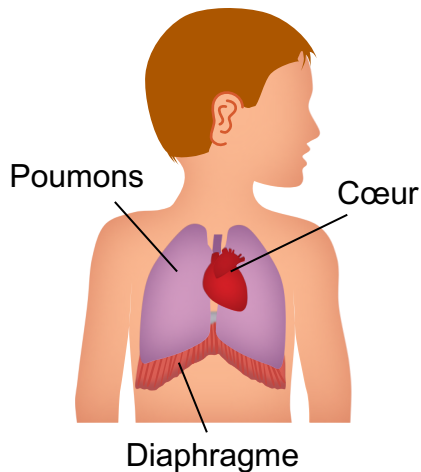
Reproduit du *Journal of Cystic Fibrosis*, 14(5), PFLEGER, A. et coll., « Short-term effects of physiotherapy on ventilation inhomogeneity in cystic fibrosis patients with a wide range of lung disease severity », 627-631, © 2015, avec la permission d'Elsevier.

1. PFLEGER, A. et coll. *J Cyst Fibros.* 2015;14(5):627-631. 2. FUCHS, S. I. et coll. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(3):301-306. 3. WELSH, L. et coll. *J Cyst Fibros.* 2014;13(6):687-691.

- Les effets à court terme de la physiothérapie sur l'ICP sont imprévisibles¹.
- D'après une étude, le moment de la séance de physiothérapie n'a aucune incidence sur l'ICP². Cependant, une autre étude semble indiquer que l'incidence à court terme varie¹.
- Les chercheurs peuvent réduire la variabilité des mesures d'ICP en donnant toujours la physiothérapie au même moment par rapport au rinçage de l'azote en cycles multiples³.

Effet de la position du corps du patient sur l'ICP pendant le rinçage de l'azote en cycles multiples

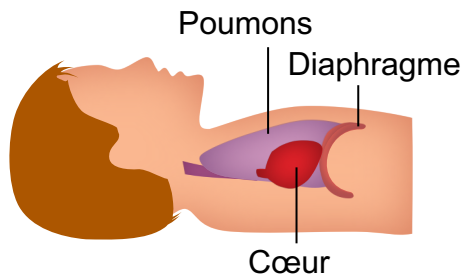
La position du corps a une incidence sur la pression dans les voies respiratoires périphériques



Droit

- L'ICP est surtout attribuable à l'hétérogénéité de la ventilation intra-régionale¹.

- La position du corps a une incidence sur l'ICP^{1,2}.
- Les changements de position peuvent influencer sur l'ICP dans certains cas :
 - pour comparer l'ICP chez les nourrissons et les tout-petits;
 - dans le cadre d'études longitudinales où les nourrissons deviennent des tout-petits.



Couché

- Le volume résiduel fonctionnel est plus faible en position couchée².
- La ventilation est plus hétérogène², et l'ICP comprend un élément inter-régional¹.

1. VERBANCK, S. et coll. *J Appl Physiol.* 2012;112(5):782-790. 2. RAMSEY, K. A. et coll. *J Cyst Fibros.* Le 7 février 2017. pii: S1569-1993(17)30020-6. doi: 10.1016/j.jcf.2017.01.013. [pub. électronique disponible avant la version imprimée]