

47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

Symposium 17: Clinical trial endpoints in children aged under two years

Symposium17: Critères d'évaluation des essais cliniques des enfants de moins de 2 ans

47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

Fonction pulmonaire chez les nourrissons de moins de 2 ans: quel test choisir et pourquoi?

Pr Mirjam Stahl (Berlin, Allemagne)

Spirométrie



- Disponible, facile à comprendre
- VEMS critère accepté (EMA, FDA...)
- Normes GLI >3 ans

RVRTC

- Normes existent (Lum S et al. Thorax 2016)
- Relation entre le déclin et la détection d'agents pathogènes pro-inflammatoires (*Pillarsetti N et al. Am J Respir Crit Care Med 2011*)



- Chez le petit non réalisable
- Pas de normes
- Peu sensible pour les changements précoces et hétérogènes des petites voies respiratoires

RVRTC:

- expiration forcée ?
- Résultats variables en fonction des cohortes et du matériel/technique
- Sédation nécessaire



EFR Nourrisson



- Mesure de pléthysmographie: CVF, ITGV, sRaw et compliance
- \uparrow CVF_{pleth} dans muco (Davis SD et al; Am J Respir Crit Care med 2010)
- CVF_{pleth} en lien avec la quantité de germes dans LBA
- Manque de données sur sRaw de l'enfant muco

- Taille et poids (85cm/12kg)
- La mesure des sRaw (résistances): peu sensible dans la muco
- Nécessité d'une sédation

Oscillométrie à impulsion (IOS)/Oscillations forcées (LFFOT)/ technique interruption (R_{int})



- Alternative pour la mesure des Sraw
- LFFOT: corrélation entre compliance et marqueurs LTB4, IL-8 et les neutrophiles dans le LBA (*Brennan S et al. Thorax 2005*)

IOS et R_{int} :

- pas réalisable chez le nourrisson, pas de données chez le nourrisson muco
- R_{int} ne permet pas de discriminer l'enfant sain de l'enfant muco

LFFOT:

- Raw: corrélé seulement au % de neutrophiles dans le LBA
- Pas d'association entre les résultats et les symptômes (*Brennan S et al. Thorax 2005*)

Multiple-breath washout (MBW): LCI



- LCI évalue l'homogénéité de la ventilation pulmonaire
- Technique à respiration calme
- Détecte LCI anormale chez enfant *MUCO* (Hoo AF et al. Thorax 2012 et Nguyen TT-D et al, Thorax 2014)
- L'évolution de la LCI reflète précocement le statut infectieux
- LCI est corrélé aux marqueurs inflammatoires (Belessis Y et al. Am J Respir Crit Care med 2012) et à la fréquence respiratoire
- LCI est corrélé aux modifications structurelles et fonctionnelles en imagerie pulmonaire (scan et IRM) (Stahl M et al. Am J Respir Crit Care med 2017 et Ramsey KA et al. Am J Respir Crit Care med 2016)
- LCI détecte la réponse au traitement (ex sérum salé hypertonique: Stahl M et al. Am J Respir Crit Care med 2019)

- Pas de valeur de référence
- LCI normale n'exclue pas complètement des anomalies radiologiques
- La technique peut nécessiter une sédation légère (Gray D et al. Thorax 2017 et Fuchs O et al. Eur Respir J 2011)
- Les résultats obtenus avec différents gaz ne sont pas interchangeables (Steinke E et al J Cyst Fibros 2024)

DONC quel test fonctionnel chez le nourrisson muco? LCI

47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

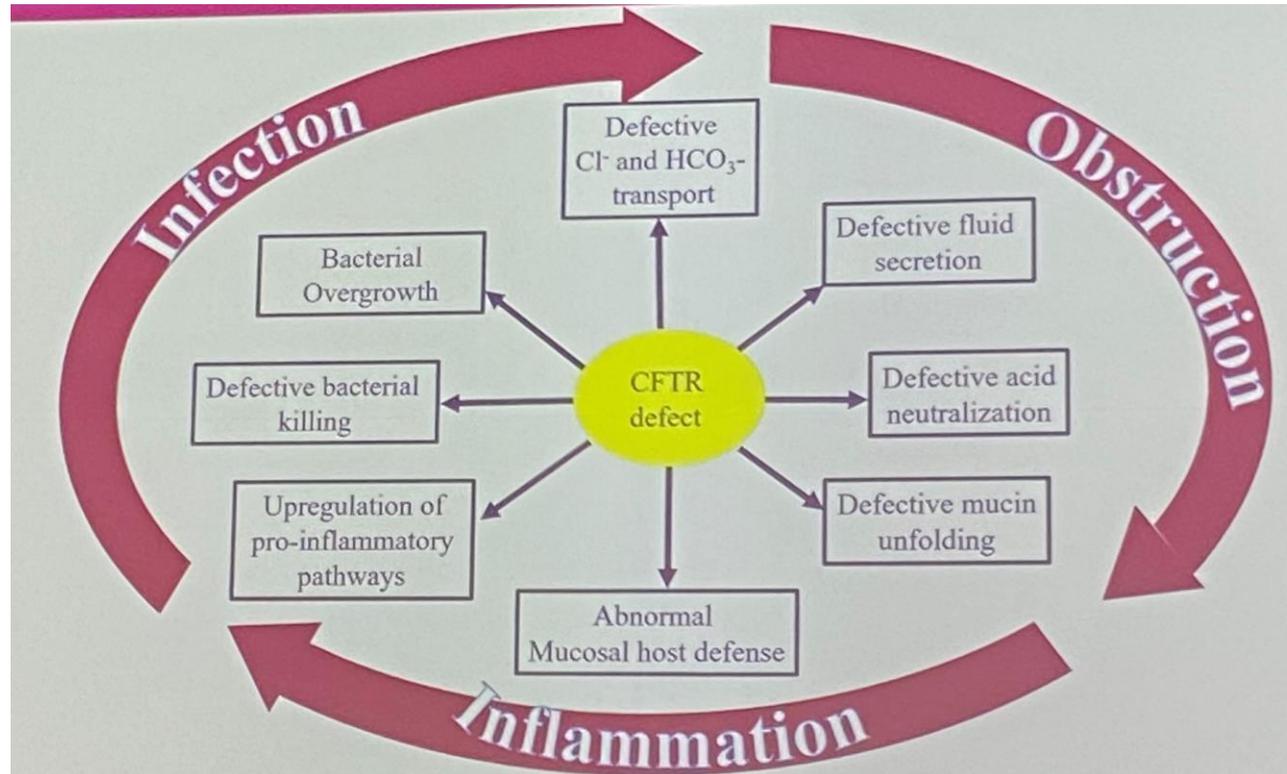
5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

Critères d'évaluation non pulmonaires pour les nourrissons: quelle est l'importance clinique?

Pr Isabelle Sermet-Gaudelus (Paris, France)

Introduction

- l'atteinte gastro intestinale est présente dès la naissance: iléus méconial, insuffisance pancréatique, SOID, atteinte hépatique
- Une barrière épithéliale sélective avec une couche de mucus





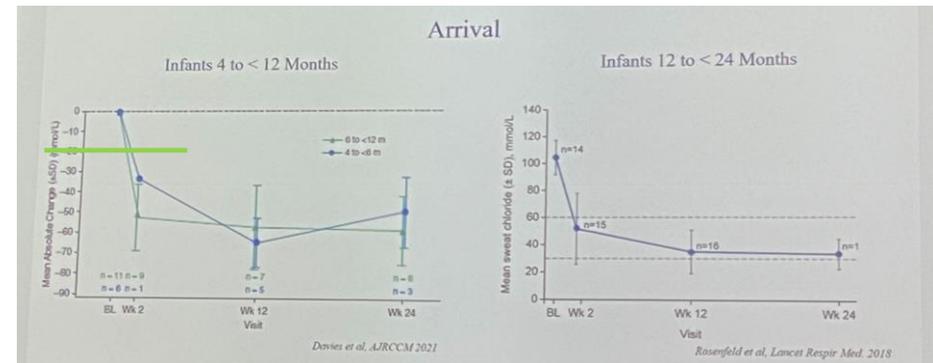
Phénotype

- Iléon
 - Constipation/iléus
 - Malabsorption des graisses (stéatorrhée)
 - Microbiote intestinal altéré
 - Inflammation (calprotectine fécale)
- Pancreas
 - Inflammation (amylase, lipase, TIR)
 - Maldigestion (élastase fécale)
 - Retard de croissance
- Foie
 - Précipitation acide biliaire, obstruction portale, cholangite
 - Trouble de la circulation des Ac biliaires responsable de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose

Test de la sueur: biomarqueur de la fonction CFTR

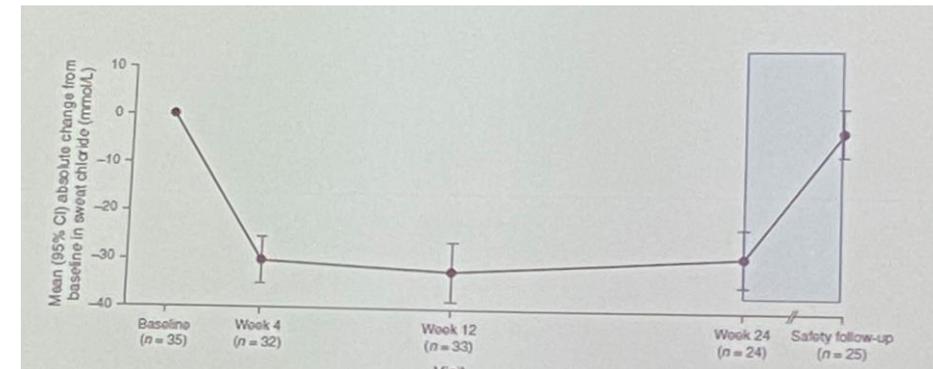
- Non invasif, standardisé, peu de variabilité intrapatient et stable avec l'âge, sensible à un petit changement de l'activité CFTR

- Étude KIWI/KLIMB : Ivacaftor améliore le test de la sueur des nourrissons muco avec une mutation gating (*Rosenfeld et al. JCF 2019*)



- Lumacaftor/Ivacaftor chez patients homozygotes F508del de 1-2 ans, amélioration TS dès 4 semaines

(*Rayment et al. AJRCCM et McNamara et al. Lancet Respir med 2019*)



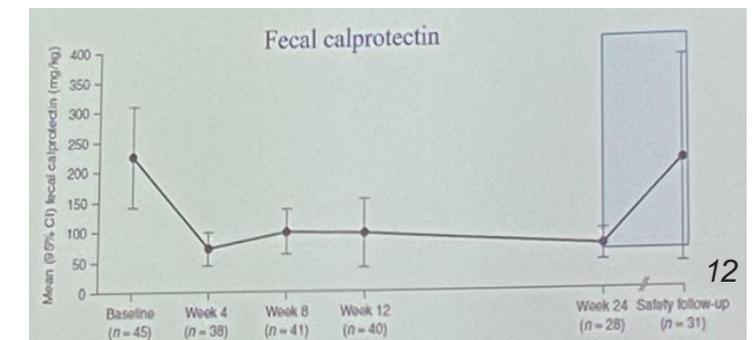
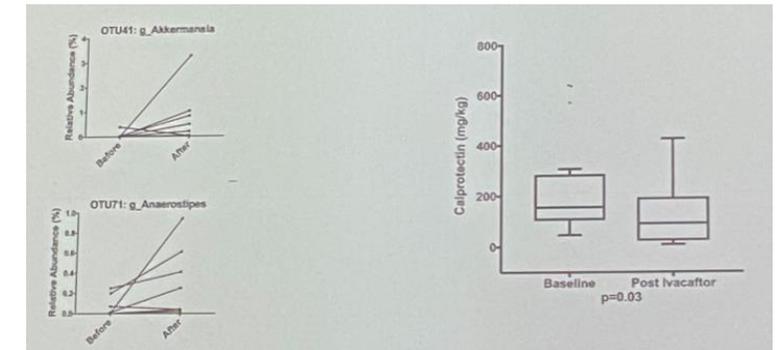


Sécrétion bicarbonate

- Ivacaftor améliore la sécrétion de bicarbonate et restaure l'activité de neutralisation acide gastrique
- Les conséquences de l'amélioration du transport de Cl et HCO₃⁻ est la résolution d'un iléus méconial *in utero* chez une mère traitée par ELX/TEZ/IVA (Szentpetery et al. *J Cyst Fibros* 2022, Gomez-Montes et al. *Fetal Diag Ther* 2023)
 - Modulateurs CFTR : Préviennent/résolvent l'iléus méconial à la naissance, SOID, obstruction intestinale, constipation? (Freeman et al *JCF* 2022)
- Dans un modèle de furet muco, l'administration de VX 770 *in utero* et en post natal évite l'atteinte pancréatique
- Les modulateurs CFTR instaurés précocement pourraient modifier la progression naturelle de l'insuffisance pancréatique:
 - Amélioration fonction (élastase fécale) sous Ivacaftor des enfants de 2-5 ans (Davies et al. *AJRCCM* 2021, Rosenfield et al. *Lancet Respir Med* 2018)
 - TIR, lipase et amylase: Luma/Iva des enfants de 1-2 ans homozygotes F508del (Davies et al. *AJRCCM* 2021)

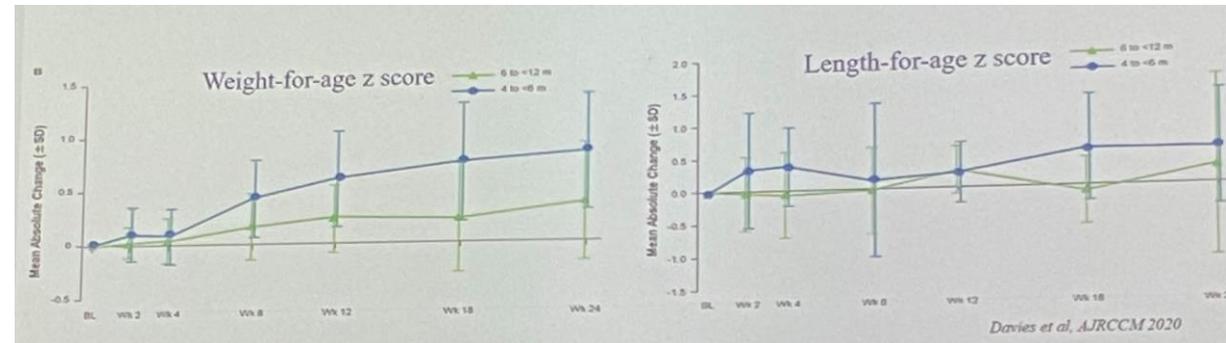
Microbiote

- Développement retardé du microbiote fécal des nourrissons muco au cours de la première année
- Dysbiose digestive : ↑ inflammation et malabsorption
- ↓ des bactéries (↓ des bacteroidetes, ↑ des protéobactéries) modification des Ac gras à chaîne courte, ↑ inflammation (calprotectine) également impliqués dans la stimulation de l'hormone de croissance (Hayden et al. Nat med 2020)
- Ivacaftor améliore diversité du microbiote digestif et diminue inflammation intestinale (Ooi CY et al. Sci Rep 2018, Kristensen et al. J Personalced Med 2021 Pope et al. JCF 2021; Marsh et al. Microbiology Spectrum 2023)
- Luma/Iva améliore l'inflammation intestinale des nourrisson homozygote F508del et ↓ Calprotectine. Effet négligeable sur microbiote et composition en acide gras à courte chaîne



Statut nutritionnel et croissance

- Ivacaftor améliore l'état nutritionnel et la croissance des nourrissons avec une mutation gating (*Davies et al. AJRCCM 2020*)



- Etude BONUS : Baby Observational and Nutrition Study
 - Poids pour l'âge, taille pour l'âge IMC-Zscore
 - Amélioration : Circulation Acide biliaire, Ac gras plasmatique (amélioration absorption) et l'urée sanguine (masse maigre)

Tindall et al JCF 2023, JCF 2024

- Mesure de la composition corporelle (masse grasse/maigre) différencie le gain pondéral lié à la croissance de celui lié aux modulateurs

Questionnaires qualité de vie

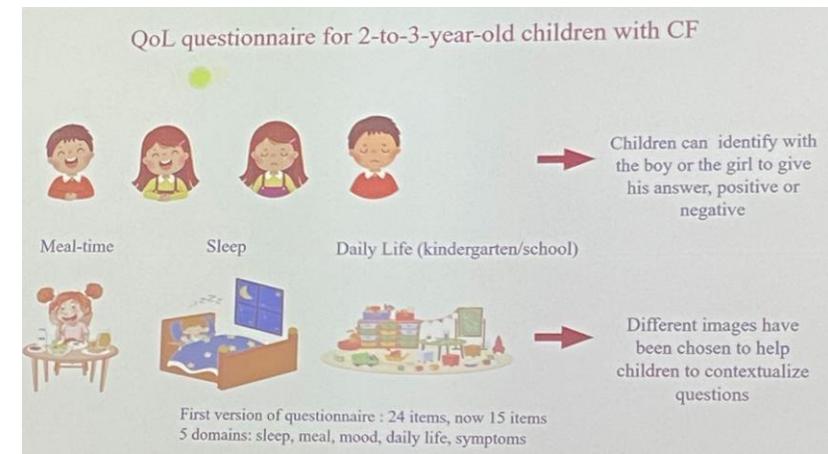
- Outils développés pouvant être utilisés chez le très jeune enfant: RAND, NHIS, FSH, QUALIN, WCHMP, ITQoL
- ASQ (Ages and Stages) Questionnaires
 - outil de dépistage du développement de l'enfant
 - âge : 1 mois - 5 ans simple d'utilisation, centré sur les parents
 - outil le plus utilisé dans le monde

Mais il manque des questions spécifiques sur la mucoviscidose:

- CFQ-R: version médicale pour les 2,5 - 6 ans: sensible pour voir effet traitement
- ECFS CTN PROMs: outil spécifique à la maladie

QoL (version des parents 2- 5 ans enfants muco) : 29 items

- temps du repas (3 items) et du sommeil (10 items),
- traitement et impact sur la famille (4 items),
- comportement et humeur de l'enfant (5 items)
- symptômes de la mucoviscidose (7 items)



Critères d'évaluation non pulmonaires pour les nourrissons: quelle est l'importance clinique?

Critères	applicable
Poids- Zscore	Oui
Taille-Zscore, IMC – Zscore	Oui
Périmètre cranien et brachial	Oui
TIR/Amylase/Lipase	Oui
Elastase fécale	Oui
Calprotectine fécale (à partir de 1 an ?)	Oui
Graisse fécale, acide gras	Oui
Acide biliaire (à partir de 6 mois)	Possible
Résultats rapportés par patient	Recherche
Composition corporelle	Recherche
Sécrétion HCO ₃ ⁻	Si mesurable
Microbiote intestinal	?

47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

Paramètres exploratoires de l'infection et de l'inflammation (pulmonaire) chez les nourrissons: qu'est ce qui est utile ?

Paul McNally (Dublin, Irlande)

Critères d'évaluation clinique dans la mucoviscidose

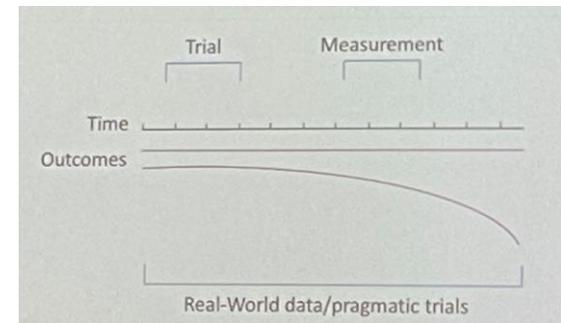
Commercial trials - modulators	Investigator lead trials (incl. real-world)	
Spirometry	Spirometry	Abdominal symptoms
Nutritional outcomes	Nutritional outcomes	Airway clearance
CFQ-R	CFQ-R	Structural lung disease (CT, MR)
Sweat chloride	Sweat chloride	Sinus imaging
LCI	LCI	Sinonasal symptoms
Pancreatic sufficiency	Pancreatic sufficiency	Airway infection
Gut inflammation	Gut inflammation	Airway inflammation
		Systemic inflammation
		Antibiotic use
		Adherence

- Essai Commercial
 - qu'est ce qui montre un impact statistiquement significatif ?
 - que veut le promoteur ?
 - quel est la faisabilité en multicentrique
- Essai par un chercheur
 - En plus critères d'évaluation clinique et patients/parents
 - Qualité de vie

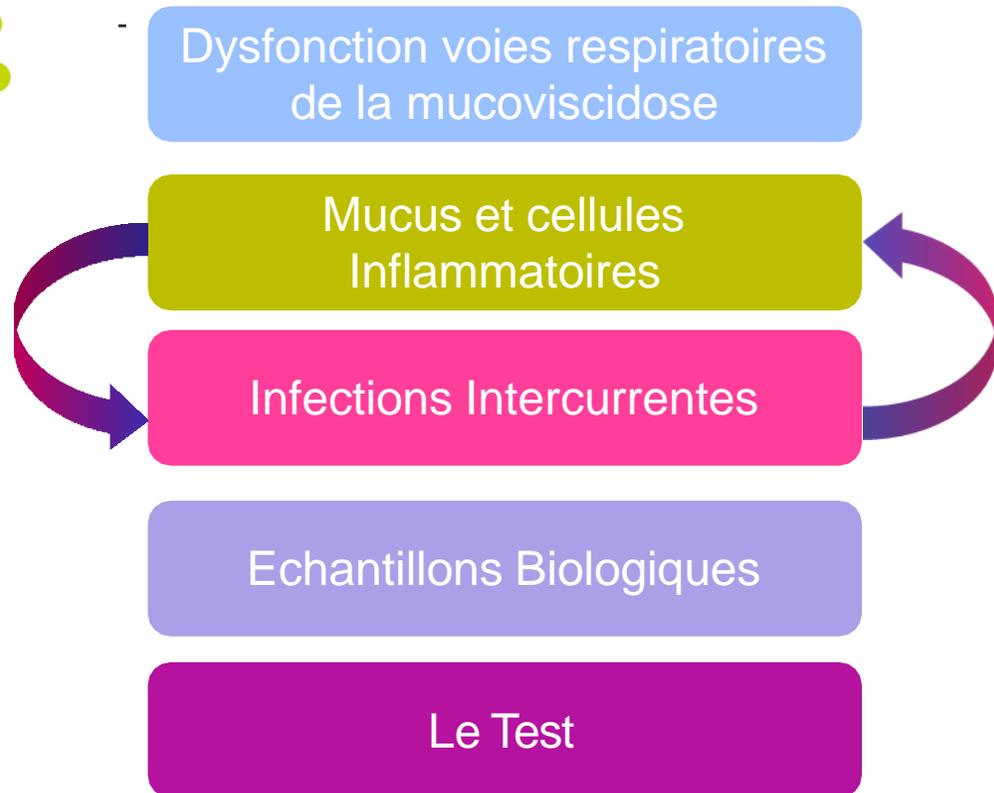
Essais cliniques chez les nourrissons et les jeunes enfants muco

- Efficacité présumée démontrée chez le grand enfant
- Sécurité et effets secondaires
- Pharmacocinétiques
- Test de la sueur, nutrition, insuf pancréatique/ TIR, calprotectine fécale
- Considération à prendre en compte :
 - évaluation de l'effet / nombre nécessaire à traiter
 - résultats physiologique / mesure résultat de la maladie
 - Améliorer la maladie réversible/prévenir les maladies irréversibles

Pour avoir des résultats d'une étude sur une longue durée :
Vie réelle



Mesure de l'infection et l'inflammation



Stable au sein d'un individu ? Variabilité interindividuelle

Variable dans le temps, lié à l'infection ? autres facteurs

Variable dans le temps

Variabilité dans le contenu, représentativité, concentration

Variabilité de la technique, des marqueurs et des kits utilisés

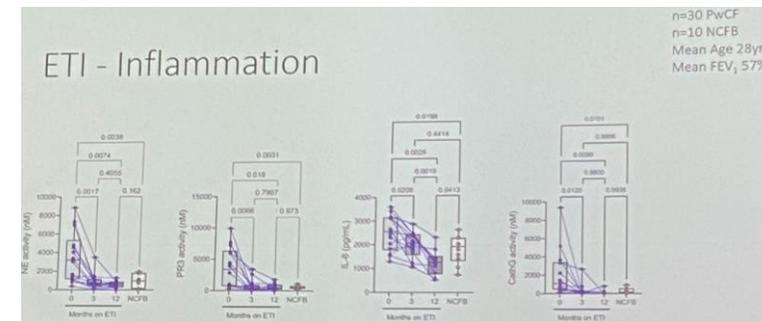
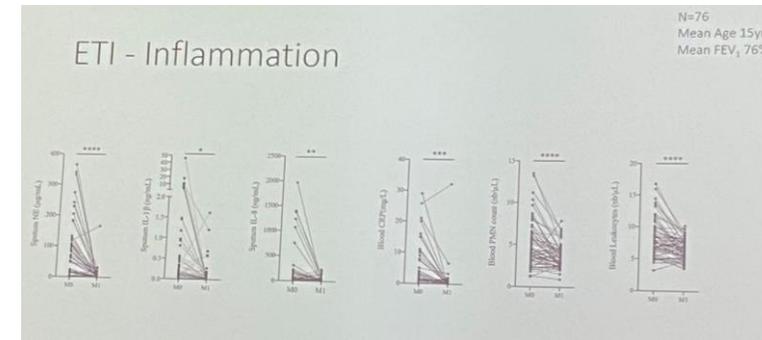
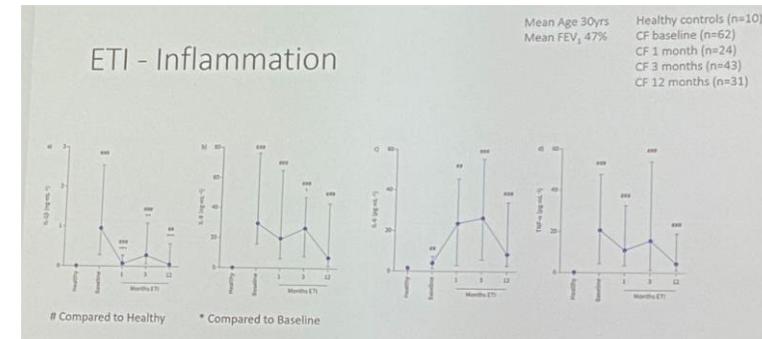
Infection et inflammation dans les études sur la mucoviscidose

Plusieurs études sur ELEX/TEZ/IVA et inflammation montrent une diminution des marqueurs de l'inflammation

Schaupp L et al. *Eur Respir Journal* 2023 Lepissier A et al. *Am J Respir Crit Care med* 2023 Casey M et al *Thorax* 2023

Résultats: Inflammation et infection

- peu fiable, grande variabilité intra-sujet
- résultats peu prévisibles, peu sensible
- meilleure performance si nombre élevé



Infection et inflammation dans les études sur la mucoviscidose

- Etude COMBAT – Azithromycine
 - Score TDM-PRAGMA/ utilisation ATB
 - Inflammation et infection
 - Bronchoscopie et LBA à l'inclusion 12 m et 36m
 - Mesure PNE et IL8
- Pas de lien entre marqueurs de l'inflammation et le traitement

- Etude KLIC
 - enfant 1- 6 ans
 - Bronchoscopie annuelle
 - mutation gating (n 20) et F508del/F508del (n19)

Pas de lien inflammation/infection (germes)

	Azithromycin group		Placebo group		Mean difference (95% CI)	p value
	Participants, n	Mean marker (SD)	Participants, n	Mean marker (SD)		
IL-8 (ln)*						
Enrolment	60	5.5 (1.7)	61	5.8 (1.5)	-0.2 (-0.8 to 0.3)	0.43
12 months	66	5.2 (1.5)	59	5.6 (1.5)	-0.5 (-1.0 to 0.1)	0.10
36 months	56	5.1 (1.8)	47	6.3 (1.7)	-1.2 (-1.9 to -0.5)	0.0012
Neutrophil elastase†						
Enrolment	60	0.4 (1.0)	58	0.6 (1.5)	-0.2 (-0.7 to -0.2)	0.35
12 months	66	0.2 (0.6)	59	0.1 (0.6)	0.0 (-0.2 to 0.2)	0.82
36 months	56	0.3 (0.9)	47	1.0 (1.5)	-0.6 (-1.1 to -0.2)	0.0087

*Measured in pg/mL, then transformed with the natural logarithm. †Measured in µg/mL, then multiplied by 10 and transformed with the natural logarithm.

Table 4: Associations with inflammatory markers

Stick SM et al. Lancet Respir med 2022

	Year -2	Year -1	Year +1	Year -2 vs. Year -1	Year -1 vs. Year +1
P Value					
NE positivity					
Gating	9/15 (53.3%)	8/19 (42.1%)	8/19 (42.1%)	0.54	0.63
F508del	10/19 (52.6%)	5/19 (26.3%)	5/17 (29.4%)	0.1	0.84
P Value					
Pathogen presence					
Gating all	8/16 (50.0%)	6/16 (37.5%)	12/17 (70.6%)	0.74	0.07
Gating Pseudomonas aeruginosa	0/16	1/16	0/17	0.94	0.13
Gating Staphylococcus aureus	3/16	2/16	4/17	0.19	0.35
Gating Haemophilus influenzae	2/16	1/16	6/17	1	0.09
F508del all	10/19 (52.6%)	10/19 (52.6%)	8/17 (47.0%)	1	0.51
P Value					
Log _e IL-8 mean (SD)					
Gating	9.66 (1.26)	10.14 (3.10)	9.13 (3.65)	0.61	0.37
F508del	10.55 (2.57)	9.66 (1.91)	9.43 (2.96)	0.04	0.86
P Value					
Log _e ANC mean (SD)					
Gating	3.34 (2.45)	2.82 (3.58)	3.74 (4.25)	0.98	0.81
F508del	6.88 (3.99)	6.84 (2.19)	6.75 (2.79)	0.76	0.86
P Value					
Log _e NE mean (SD)					
Gating	7.24 (2.01)	8.44 (3.014)	6.14 (2.49)	0.24	0.61
F508del	8.42 (2.72)	6.86 (1.49)	7.06 (2.44)	0.006	0.93

Definition of abbreviations: ANC = absolute neutrophil count; NE = neutrophil elastase; Year -2 = 2 years before commencement of ivacaftor; Year -1 = 1 year before commencement of ivacaftor; Year +1 = 1 year after commencement of ivacaftor.

Mc Nally et al; AJRCCM 2021



Conclusion

- Infection et inflammation sont des aspects importants de la maladie pulmonaire dans la mucoviscidose
- Difficultés liés à la variabilité naturelle, aux mesures et techniques utilisées
- Rarement utilisé dans les études
- Plus utile comme critères d'évaluation sur une large population avec un suivi à long terme
- Les essais sont plus pertinents sans lecture physiologique (Chlore sudoral)
- Des marqueurs non invasifs et reproductibles seraient précieux

47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

La tomодensitométrie thoracique et l'IRM comme critères d'évaluation de la maladie pulmonaire chez les nourrissons de moins de 2 ans: laquelle est la meilleure ?

Dr Thomas Semple (Londres, Royaume-Uni)

Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge

- Scanner plus sensible et spécifique pour les broncheectasie que la radio thoracique
- Dans la muco le scanner montre des changements cliniquement importants (visible en 1 an d'intervalle)
 - Anomalie à l'âge préscolaire est prédictif de broncheectasie dans l'enfance (*Bouma Pediatr Pulmonol 2020*)
 - Aggravation des broncheectasies prédit plus d'exacerbations (*Tepper Eur Respir J 2013*)
 - Epaissements bronchiques et obstruction s'améliorent sous traitement (*Brody Pediatr radiol 1999,*)
 - Les voies aériennes des nourrissons muco sont plus épaisses et larges que celles des contrôles
- Les bronches des nourrissons muco sont plus épaisses et plus grosses (*Kuo W et al. Pediatr pulmonol 2017*)
- Mais influence de la « Phase » respiratoire lors de la mesure
 - Plus de bronches visibles en inspiration qu'en expiration
 - En expiration, les voies respiratoires des enfants de 11 ans ne peuvent pas être distinguées des voies respiratoires des contrôles sains alors qu' à 11 ans, la maladie est plus marquée...



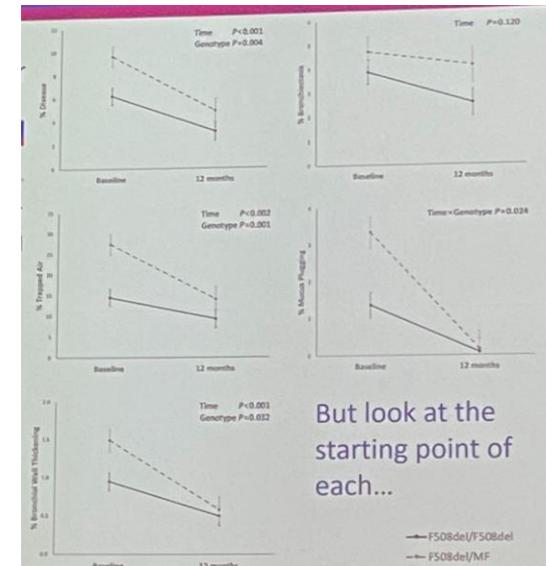
(...En 2017)

Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge

- Plus récemment étude RECOVER
 - 112 patients > 12ans (âge médian 15 ans IQR 12-22)
 - scanner inclusion et à 12 mois
 - spirometrie inspi et expi

Résultats: ETI est associé à une diminution de l'atteinte structurelle pulmonaire à 1 an

Variable	All Participants							
	Baseline (N=117)			12-mo Follow-up (n=94)			Baseline vs. 12-mo Follow-up	
	n	Mean	SE	n	Mean	SE	Δ (95% CI)	P Value
Disease, %	77	7.89	0.577	63	3.99	0.646	-3.9 (-5.64, -2.17)	<0.001
Bronchiectasis, %	77	4.28	0.406	63	3.31	0.454	-0.96 (-2.18, 0.26)	0.120
Trapped air, %	77	20.88	1.609	62	11.58	1.827	-9.3 (-14.18, -4.42)	<0.001
Mucus plugging, %	77	2.34	0.271	63	0.12	0.304	-2.23 (-3.04, -1.41)	<0.001
Bronchial wall thickening, %	77	1.22	0.095	63	0.54	0.107	-0.68 (-0.97, -0.39)	<0.001



→ IRM



IRM

Évaluation de l'IRM Morphologique pour les Changements Pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose

comparaison avec la tomodensitométrie en coupe mince et la radiographie pulmonaire

Puderbach et al. Investigative radiology 2007

- 31 patients (âge moyen 16,7 ans (7-42 ans))
- un scanner avec 4 ou 16 coupes pendant une apnée
- IRM sur un système IRM 1,5T, HASTE avec déclenchement ECG avec apnée de 18 secondes
- Score de Bhalla pour les deux avec suppression « perfusion en mosaïque » car non visible à l'IRM
- Concordance médiane pour chaque composante structurale par segment pulmonaire

Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge

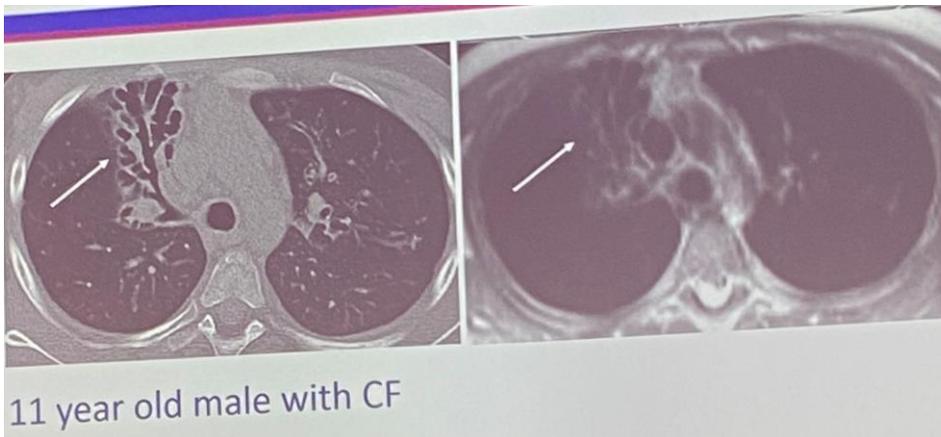
- Résultats: Correlation de Pearson coeff – 0.80 P< 0.001

$$13.5/25 = 54\%$$

TABLE 4. Global Scores

Modality	Max Possible Score	Min Score	Max Score	Mean Score	SD
MRI	25	3	20	13	3.4
CT	25	0	20	13.5	4.4
Chest x-ray	34	5	32	14	7.3

Minimum (min), maximum (max), mean, maximum possible score and standard deviation of the global MRI, CT (modified Helbich score) and chest x-ray score (modified Chrispin-Norman score).



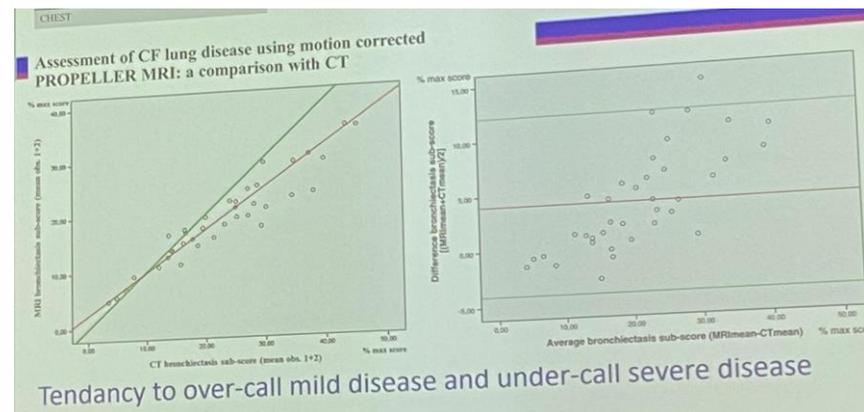
- Les résultats des statistiques de valeur kappa ne reflètent pas la cohérence entre IRM et TDM
- Ainsi, même des valeurs ambiguës faibles provoquent une chute sévère de la valeur kappa.
- La plupart des patients de 7 ans ont déjà une maladie pulmonaire importante
- Le nombre de patients présentant seulement des changements morphologiques mineurs était trop faible pour avoir un impact statistique significatif.
- Problème similaire pour la sensibilité et la spécificité

Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge

Evaluation de la maladie pulmonaire à l'aide de l'IRM PROPELLER à correction de mouvement: comparaison à la tomodensitométrie

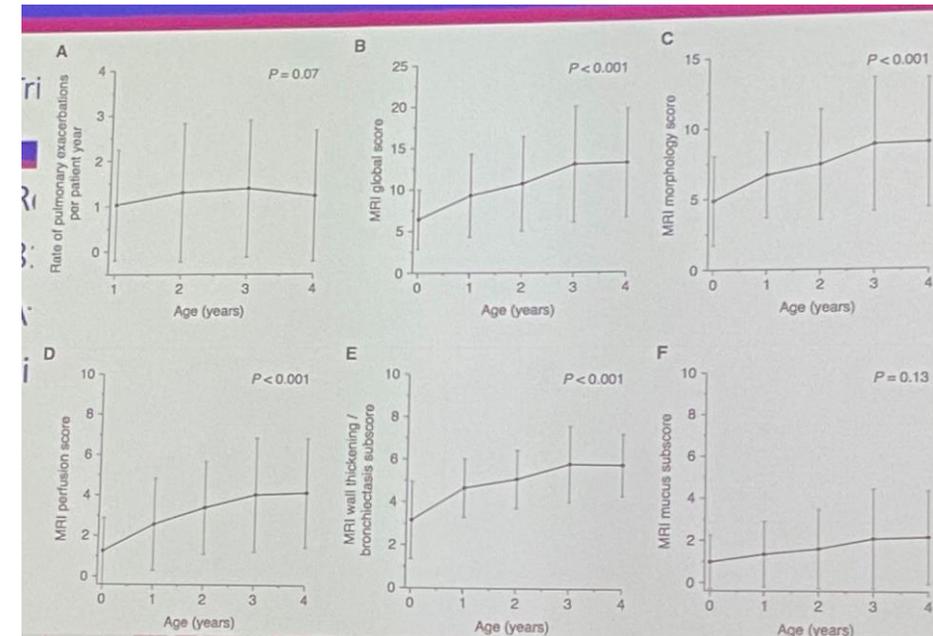
Ciet et al. European Radiology 2016

- 38 patients (age médian 21 ans, écart type 6-51)
- Résultats :
 - Sensibilité IRM pour les bronchectasie sévères 0.33, Spécificité 1.0
 - ICC pour bronchectasie 0.79 (0.87 pour TDM)
 - Tendance à surestimer la maladie bénigne et à surestimer la maladie grave



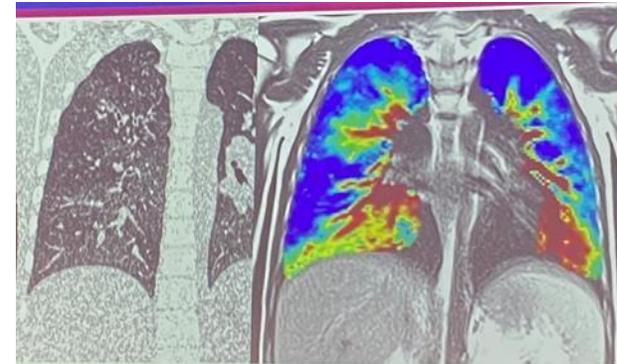
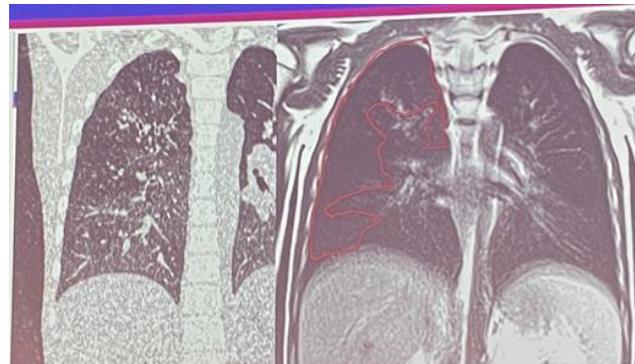
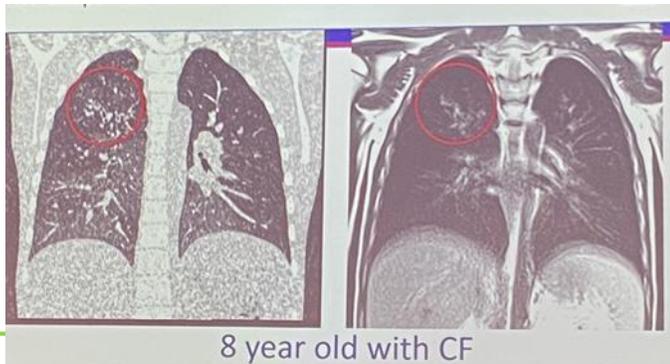
Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge

- 96 enfants 0-4 ans
 - Scan annuel pendant 4 ans
 - Sédation hydrate de chloral
 - T1 avant et après contraste IV; T2 et IRM de perfusion de premier passage en respiration libre
score visuel semi-quantitatif par un seul examinateur
- Résultats :
- 81 patients, 214 scanners, 181 perfusions scan
 - A l'inclusion, 90% anomalies, à 1 an 100%
 - Augmentation globale du score à 4 ans

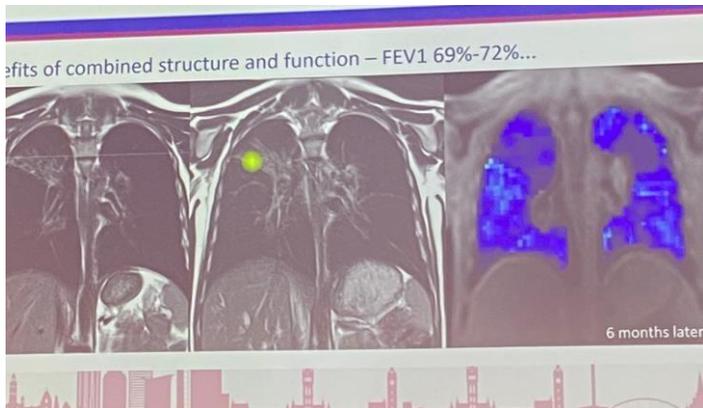
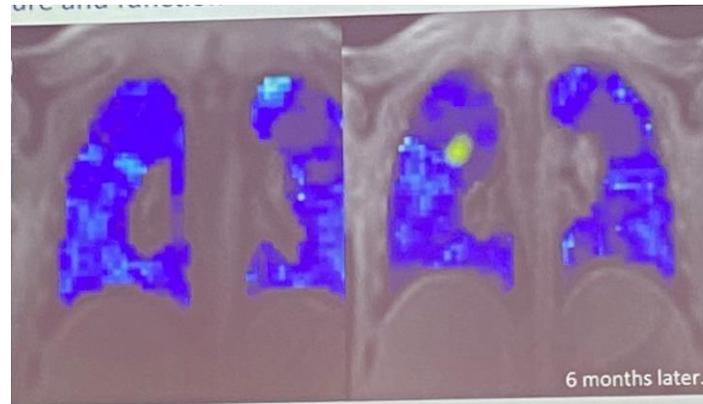
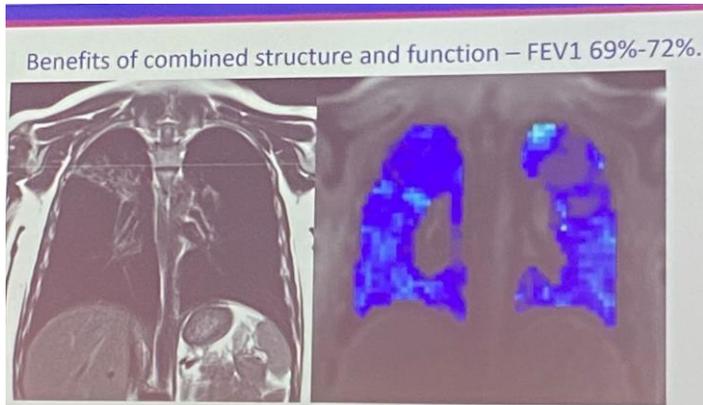


Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge

- Collectivement, nos résultats soutiennent l'IRM en tant que mesure quantitative et sans radiation pour la surveillance longitudinale des maladies pulmonaires précoces et en tant que critère d'évaluation potentiel dans les essais d'intervention précoce qui testent de nouvelles thérapies susceptibles de ralentir la progression de la maladie ou même de prévenir les lésions pulmonaires chez les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire
- L'imagerie structurale par IRM est possible et prometteuse mais manque de données chez le petit.



Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge



Intérêt de combiner structure et fonction
VEMS 69% - 72%



Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge

- Immobile pour l'IRM
- Sédation et effet sur le recrutement pulmonaire
- IRM fonctionnelle possible chez nourrisson, mais non validée
- Différents volumes pulmonaires, différentes fréquences respiratoires et schémas respiratoires
- Besoin de contrôler la phase respiratoire pour l'imagerie structurale selon les données tomodynamométriques
- Mais toutes les phases expiratoires ne sont pas égales,
- Comment arrêter l'expiration forcée d'un nourrisson et délivrer un gaz pour l'IRM



Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge

- Les besoins :
 - Evidence de l'intérêt de l'imagerie structurelle spécifique (scanner/IRM) surtout à l'ère des modulateurs (étude RECOVER)
 - Validation de l'IRM fonctionnelle: développer la méthodologie, accès au scanner
 - études acceptant des résultats d'imagerie basiques mais plus fiables, par exemple une aggravation de la maladie (oui/non) basée sur une évaluation visuelle et non sur une notation numérique



Evaluation chez le Nourrisson : preuve à tout âge

- Détails fins

Scanner, avec la réserve que les acquisitions expiratoires peuvent limiter l'interprétation : intuber et contrôler l'expiration ou non ?

- Répétable à intervalles rapprochés (fiabilité, réponse à la thérapie, etc.)

L'IRM structure et fonction idéalement combinées mais pas validée chez les moins de deux ans

Réponse globale :

- ni l'un ni l'autre n'est prêt à être utilisé comme critère d'évaluation principal
- le meilleur choix pourrait être un Essai Randomisé Contrôlé avec une imagerie de suivi à 6 ans ou plus pour évaluer l'impact