

# Mesure de LCI (lung clearance index) dans la mucoviscidose

Muriel Le Bourgeois

# Mise en évidence précoce de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose

- « EFR classiques » peu sensibles
  - Les voies aériennes (VA) périphériques : « zone silencieuse » en spirométrie.
  - Les petites VA contribuent peu aux résistances globales ( $\approx 10\%$  des résistances totales des VA)
- Imagerie
  - TDM irradiante malgré de nets progrès
  - IRM amélioration de la technique
    - Cependant actuellement moins performante que la TDM pour une analyse fine du parenchyme
    - Nécessite une sédation pour les plus jeunes

# Lung Clearance Index : principe de mesure

Volume que le sujet doit respirer pour éliminer un gaz marqueur inerte, normalisé sur le volume pulmonaire (afin d'avoir des comparaisons possibles)

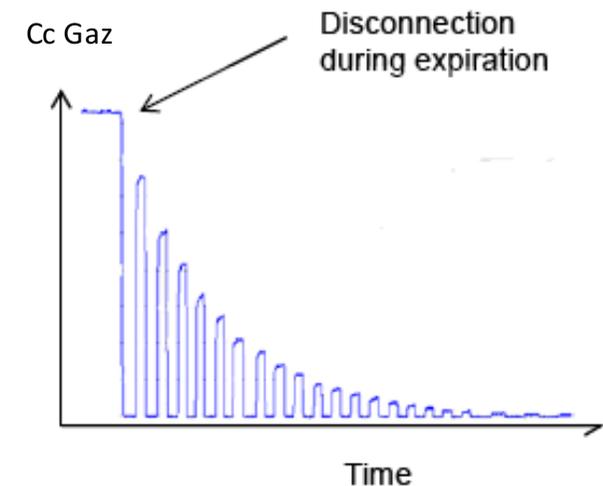
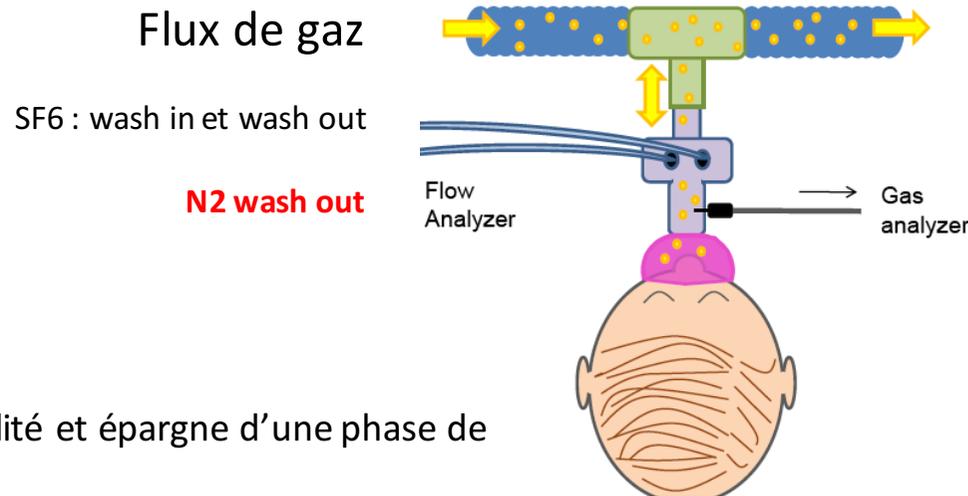
Le LCI est le nombre de turnovers (TO) de Capacité Résiduelle Fonctionnelle (Volume expiré cumulé (CEV)/CRF) nécessaire pour diminuer la concentration alvéolaire d'un gaz traceur à une fraction donnée de sa cc initiale ( $1/40^{\text{ème}}$ , 2,5%).

Plus la ventilation est inhomogène, plus le patient effectue un grand nombre de TO pour éliminer le gaz inerte et plus la valeur de LCI est élevée.

# LCI

## La mesure de LCI est une mesure sensible de l'atteinte des petites voies aériennes

» Verbanck J Appl Physiol 2012



**N2** disponibilité et épargne d'une phase de wash-in.

**SF6** non autorisé en France, USA

Spectromètre de masse  
SF6, He gold standard, onéreux+

Analyseur photoacoustique  
SF6 (CH4)

Détecteur par US (masse molaire)  
SF6, He, N2

Analyseur N2  
(spectrophotomètre)

**Méthode indirecte de mesure de N2**  
**(via analyseurs d'O2 et CO2)**



## ERS/ATS CONSENSUS STATEMENT

# Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests

**Paul D. Robinson, Philipp Latzin, Sylvia Verbanck, Graham L. Hall, Alexander Horsley, Monika Gappa, Cindy Thamrin, Hubertus G.M. Arets, Paul Aurora, Susanne I. Fuchs, Gregory G. King, Sooky Lum, Kenneth Macleod, Manuel Paiva, Jane J. Pillow, Sarah Ranganathan, Felix Ratjen, Florian Singer, Samatha Sonnappa, Janet Stocks, Padmaja Subbarao, Bruce R. Thompson and Per M. Gustafsson**

**ABSTRACT:** Inert gas washout tests, performed using the single- or multiple-breath washout technique, were first described over 60 years ago. As measures of ventilation distribution inhomogeneity, they offer complementary information to standard lung function tests, such as spirometry, as well as improved feasibility across wider age ranges and improved sensitivity in the detection of early lung damage. These benefits have led to a resurgence of interest in these techniques from manufacturers, clinicians and researchers, yet detailed guidelines for washout equipment specifications, test performance and analysis are lacking. This manuscript provides recommendations about these aspects, applicable to both the paediatric and adult testing environment, whilst outlining the important principles that are essential for the reader to understand. These recommendations are evidence based, where possible, but in many places represent expert opinion from a working group with a large collective experience in the techniques discussed.

Finally, the important issues that remain unanswered are highlighted. By addressing these important issues and directing future research, the hope is to facilitate the incorporation of these promising tests into routine clinical practice.

**KEYWORDS:** Adult, lung function, monitoring, paediatric, validation

### AFFILIATIONS

For a full list of author affiliations, please refer to the Acknowledgements.

### CORRESPONDENCE

P.D. Robinson  
Dept of Respiratory Medicine  
The Children's Hospital at Westmead  
Locked Bag 4001  
Westmead  
Sydney  
NSW 2145  
Australia  
E-mail: dr.pdrobinson@gmail.com

### Received:

May 02 2012

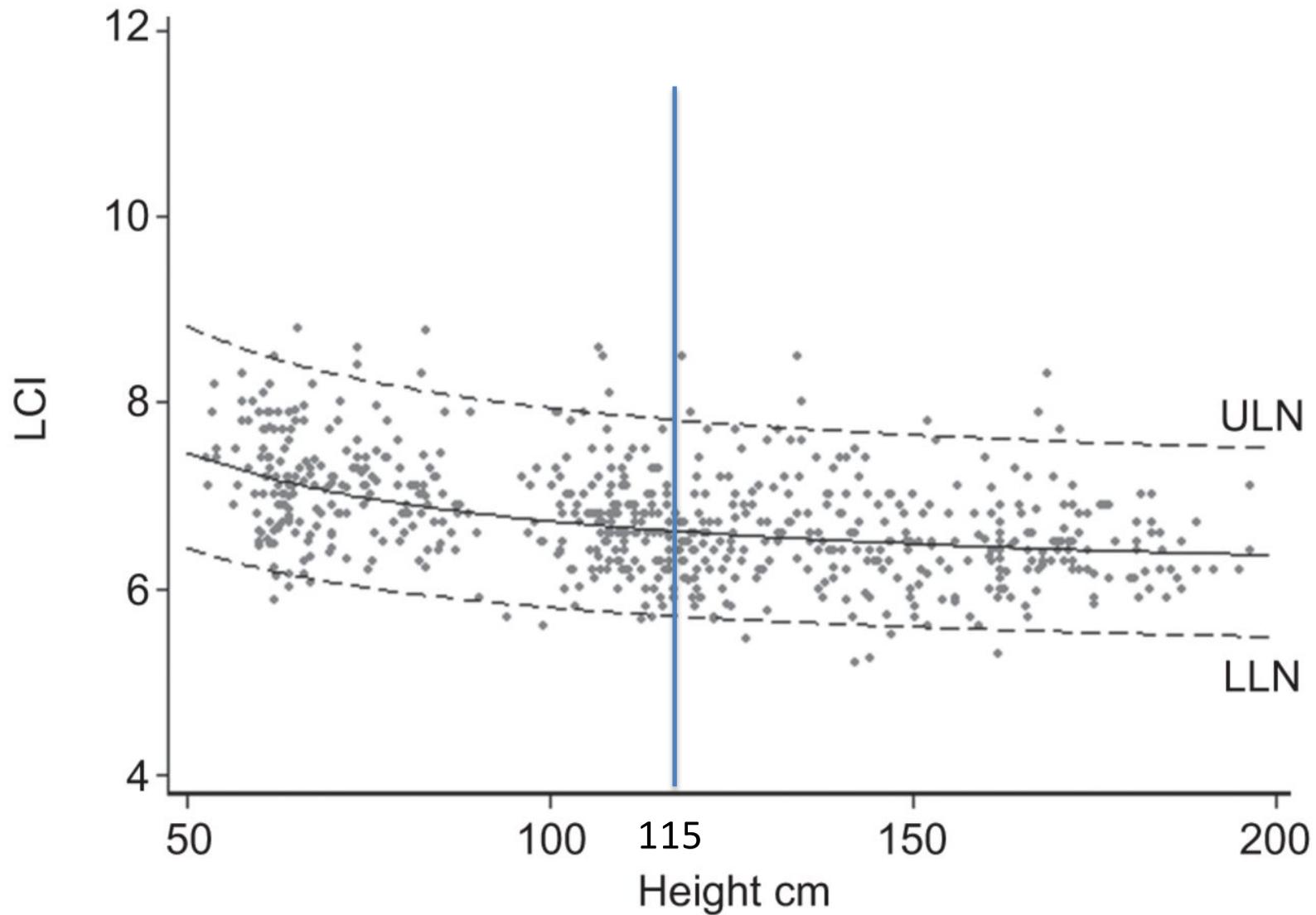
### Accepted after revision:

Sept 07 2012

### First published online:

Feb 07 2013

# Normes LCI jusqu'à 19 ans (SF6)



Sooky Lum et al. Eur Respir J 2013;41:1371-1377

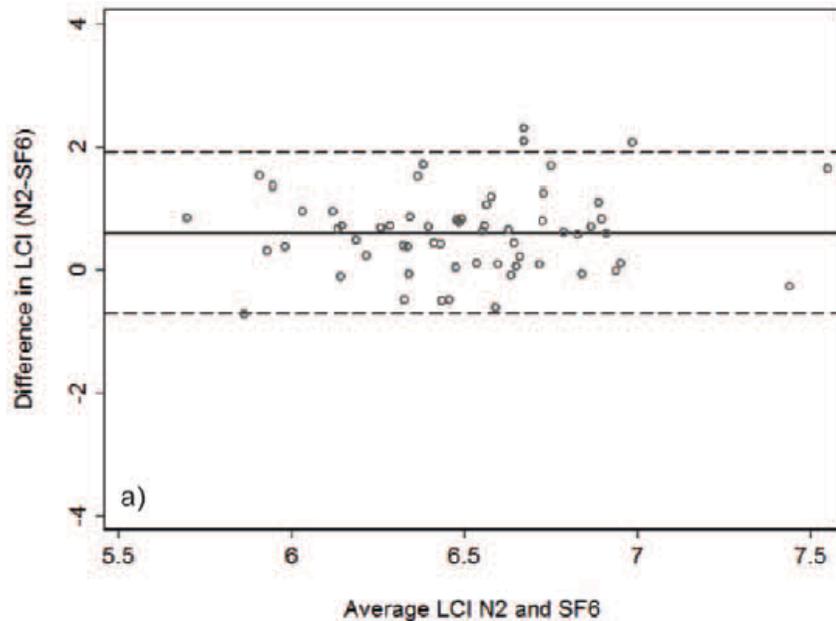
# Normes 6-19 ans SF6

- > 6 ans : pas de différence significative/l'âge, la taille, l'utilisation d'un embout buccal ou d'un masque
- $6.54 \pm 0.51$
- LSN = moyenne prédite +  $1,96 \times DS = 7,56$   
valable seulement dans cette tranche d'âge

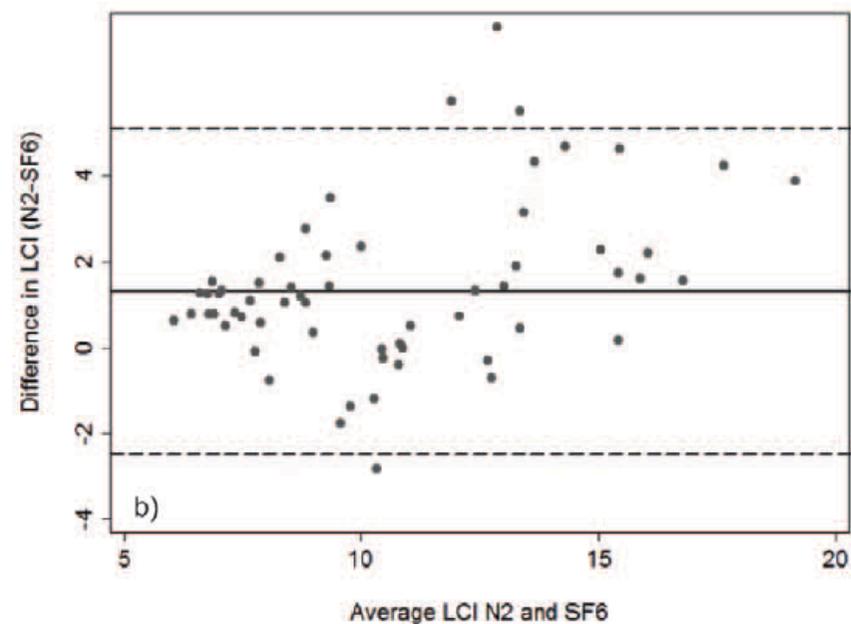
Sooky Lum et al. Eur Respir J 2013;41:1371-1377

# LCI: différences N2/SF6

Contrôles



CF



Les valeurs mesurées avec l'azote sont légèrement plus élevées qu'avec le SF6

- chez les contrôles (0,61)
- Et de façon plus marquée chez les CF (1,41)

Jensen R, PlosOne 2013

Cut off LSN LCI N2 : 7.9

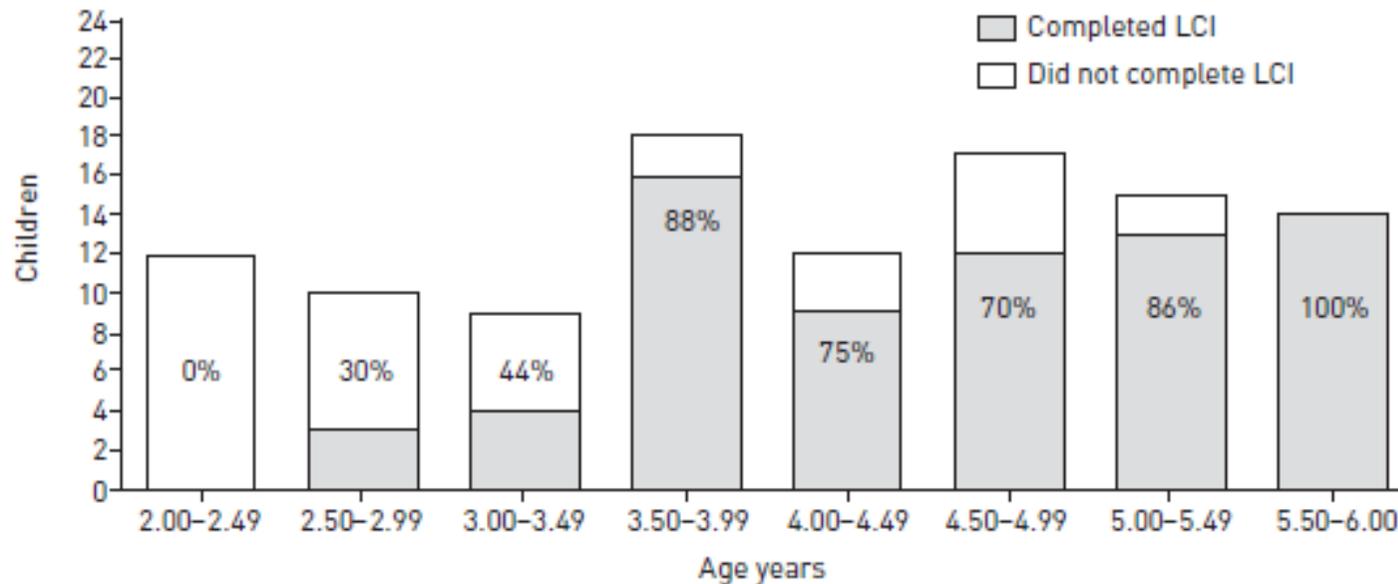
Singer F, Pediatr Pulmonol 2013

# LCI Mesure non invasive possible

– chez les nourrissons

– chez les jeunes enfants

- 70% de succès chez les préscolaires,
- 33% à 2.5–3 ans et > 70% chez >3 ans)



Downing, ERJ, 2016

# LCI mesure reproductible

- Coefficient de variation (CoV) intramesures entre 3 et 13%
- CoV inter mesures (heures, mois) entre 2,6 et 9,2%

| Variable                       | Visit 1                         |                            |         | Visit 1                         |                            |         | Subjects With CF Completing 2 Visits   |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------|---------------------------------|----------------------------|---------|--|
|                                | Adult Subjects With CF (n = 67) | Adult HC Subjects (n = 30) | P Value | Child Subjects With CF (n = 43) | Child HC Subjects (n = 31) | P Value | Subjects With CF (n = 56) <sup>a</sup> |
| LCI intravisit CV %, mean (SD) | 4.1 (2.4) <sup>d</sup>          | 4.5 (2.9) <sup>e</sup>     | .57     | 6.3 (3.0) <sup>f</sup>          | 4.5 (2.3) <sup>g</sup>     | .01     | 4.3 (3.0)                              |

- Coefficient de répétabilité

TABLE 2 ] LCI Intravisit Repeatability Data for Adults With CF and Children With CF

| Population                | LCI First Washout, Mean (SD) | LCI Third Washout, Mean (SD) | Difference Third to First Washout, Mean (SD) | Coefficient of Repeatability |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|--|------------------------------|
| Adults with CF (n = 49)   | 9.8 (2.5)                    | 10.0 (2.6)                   | 0.2 (0.6)                                    | 1.2                          |
| Children with CF (n = 37) | 7.9 (1.9)                    | 8.0 (1.9)                    | 0.1 (0.7)                                    | 1.3                          |

O'Neill, Chest, 2016; 150:1323–1332

# La mesure de LCI peut différencier CF/contrôles

- 23 études : 22 démontrent que la mesure de LCI permet de discriminer les sujets CF/contrôles



Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) 123–138



Review

Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis

L. Kent <sup>a,b</sup>, P. Reix <sup>c</sup>, J.A. Innes <sup>d,e</sup>, S. Zielen <sup>f</sup>, M. Le Bourgeois <sup>g</sup>, C. Braggion <sup>h</sup>, S. Lever <sup>i</sup>,  
H.G.M. Arets <sup>j</sup>, K. Brownlee <sup>k</sup>, J.M. Bradley <sup>a,b</sup>, K. Bayfield <sup>l</sup>, K. O'Neill <sup>m</sup>, D. Savi <sup>n</sup>, D. Bilton <sup>o</sup>,  
A. Lindblad <sup>p</sup>, J.C. Davies <sup>l,o</sup>, I. Sermet <sup>g,q</sup>,  
K. De Boeck <sup>r,\*</sup>, On behalf of the European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network  
(ECFS-CTN) Standardisation Committee

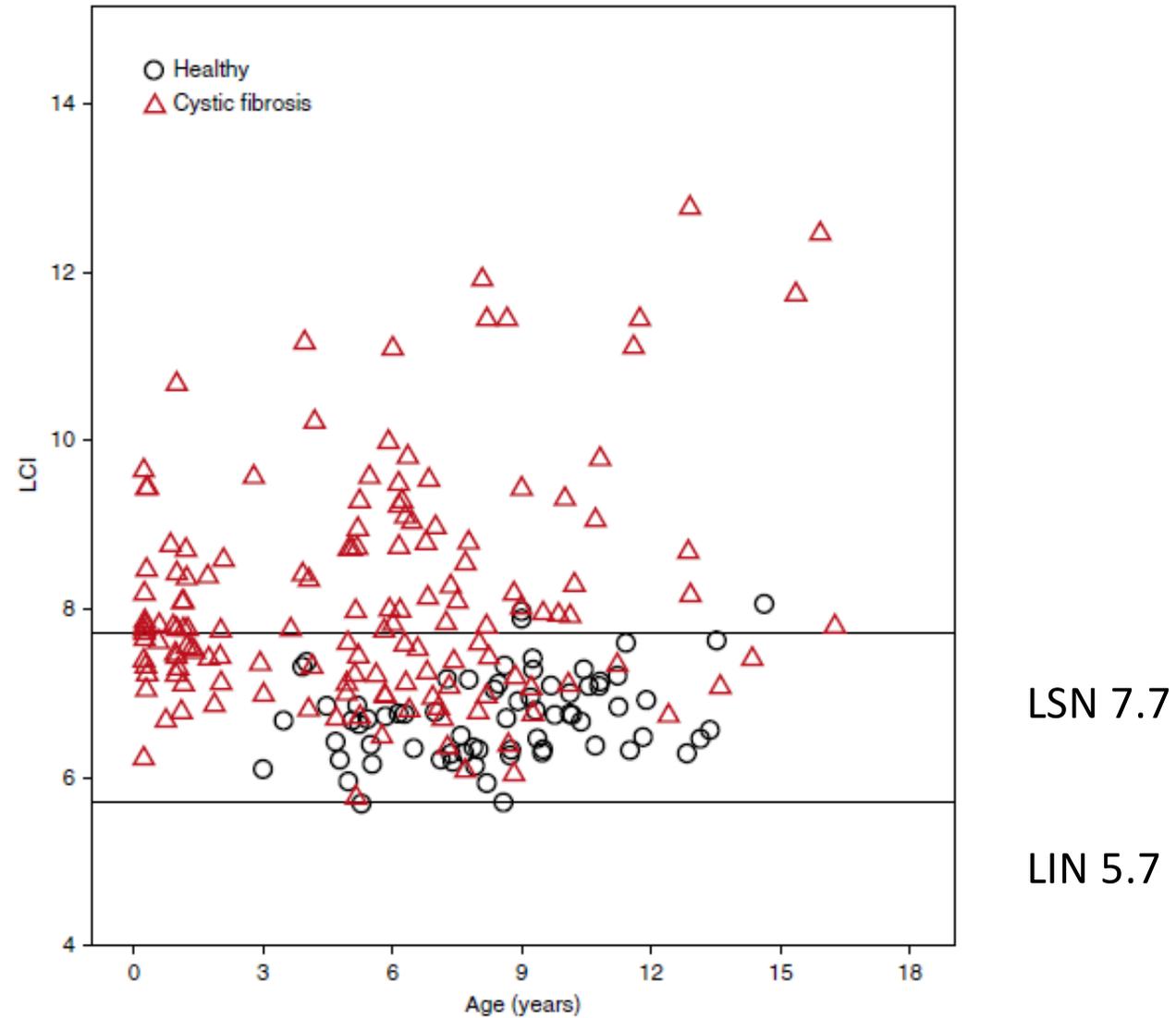
| auteur   | CF/non CF (n) | sujets                 | LCI      |
|----------|---------------|------------------------|----------|
| HOO      | 71, 54        | Nourrissons            | P=0,002  |
| LUM      | 39, 21        | Nourrissons            | P< 0,001 |
| BELESSIS | 47, 25        | Nourrissons et enfants | P< 0,001 |
| BELESSIS | 30,25         | Nourrissons et enfants | P< 0,001 |
| AURORA   | 48,45         | préscolaires           | P< 0,001 |

| auteur     | CF/non CF (n) | sujets         | LCI      |
|------------|---------------|----------------|----------|
| 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        | P< 0,001 |
| PITMAN     | 5, 10         | Enfants        | NSP      |
| FUCHS      | 68, 38        | Enfants        | P< 0,001 |
| HORSLEY    | 18, 29        | Enfants        | P=0,002  |
| BAKKER     | 15, 15        | Enfants        | P< 0,001 |
| FUCHS      | 26, 22        | Enfants (<18a) | P< 0,001 |
| FUCHS      | 10, 8         | Enfants (<10a) | P=0,009  |

| auteur     | CF/non CF (n) | sujets             | LCI       |
|------------|---------------|--------------------|-----------|
| FUCHS      | 139, 102      | Enfants et adultes | P< 0,001  |
| GUSTAFFSON | 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  |

SF6 < 2 ans

N2 > 2 ans



LCI/âge chez des enfants contrôles (cercles) et CF (triangles)

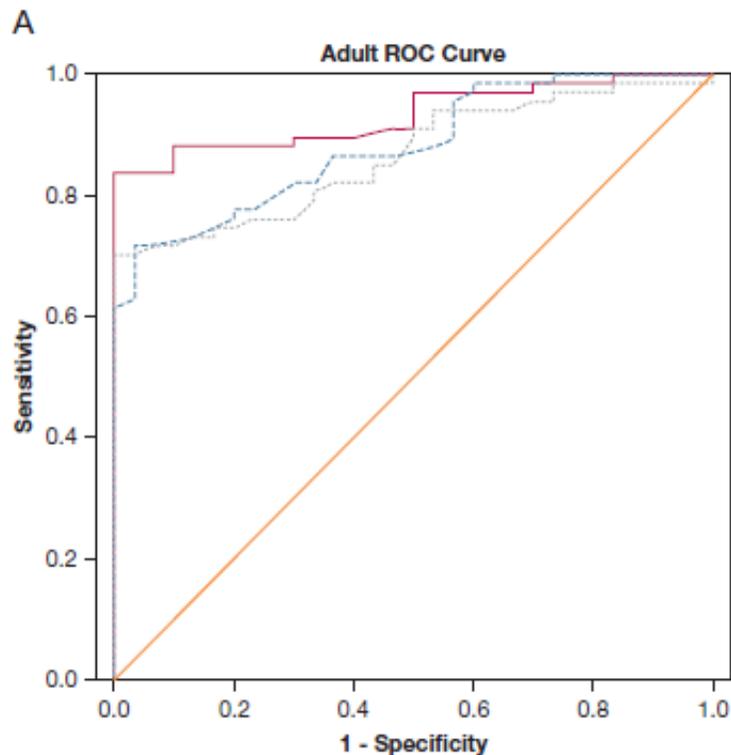
# Pertinence de la mesure de LCI

- /autres paramètres de fonction respiratoire
- / imagerie
- / exacerbations
- / mise en évidence d'effets thérapeutiques

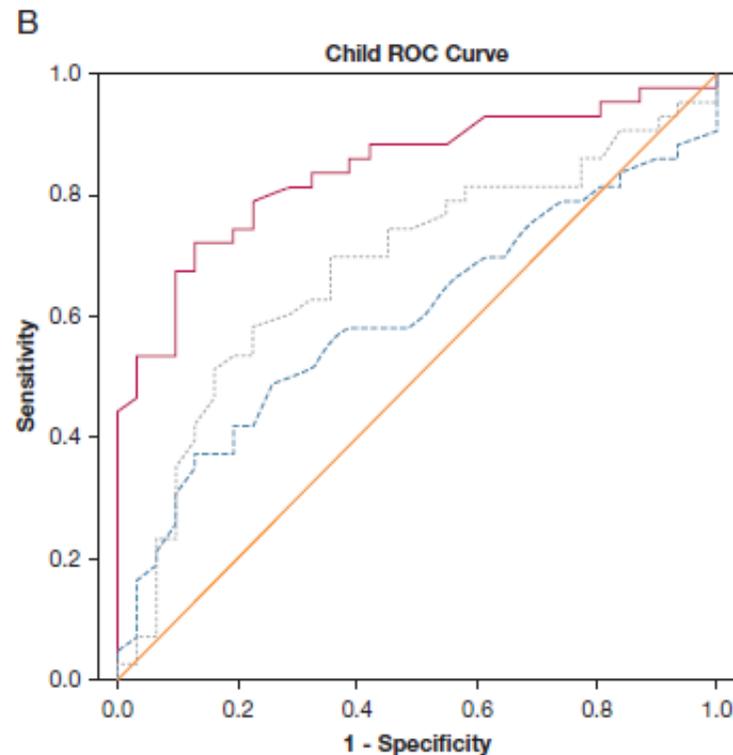
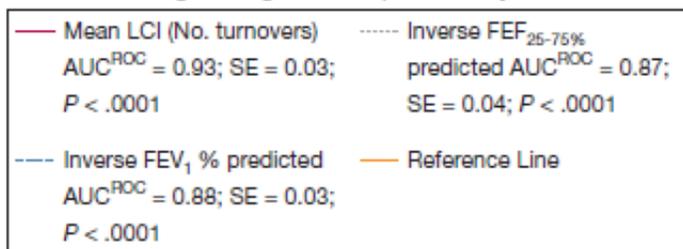
# LCI plus sensible que le VEMS, DEM 25-75

Adultes CF : 67, Contrôles : 30

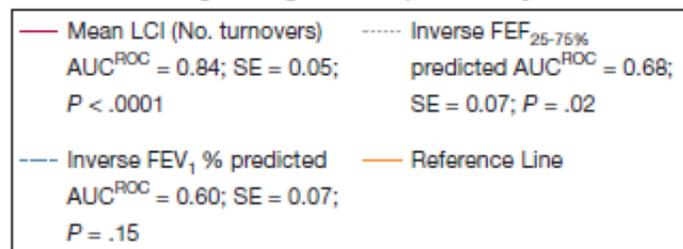
Enfants CF : 43, Contrôles : 31



Diagonal segments are produced by ties.

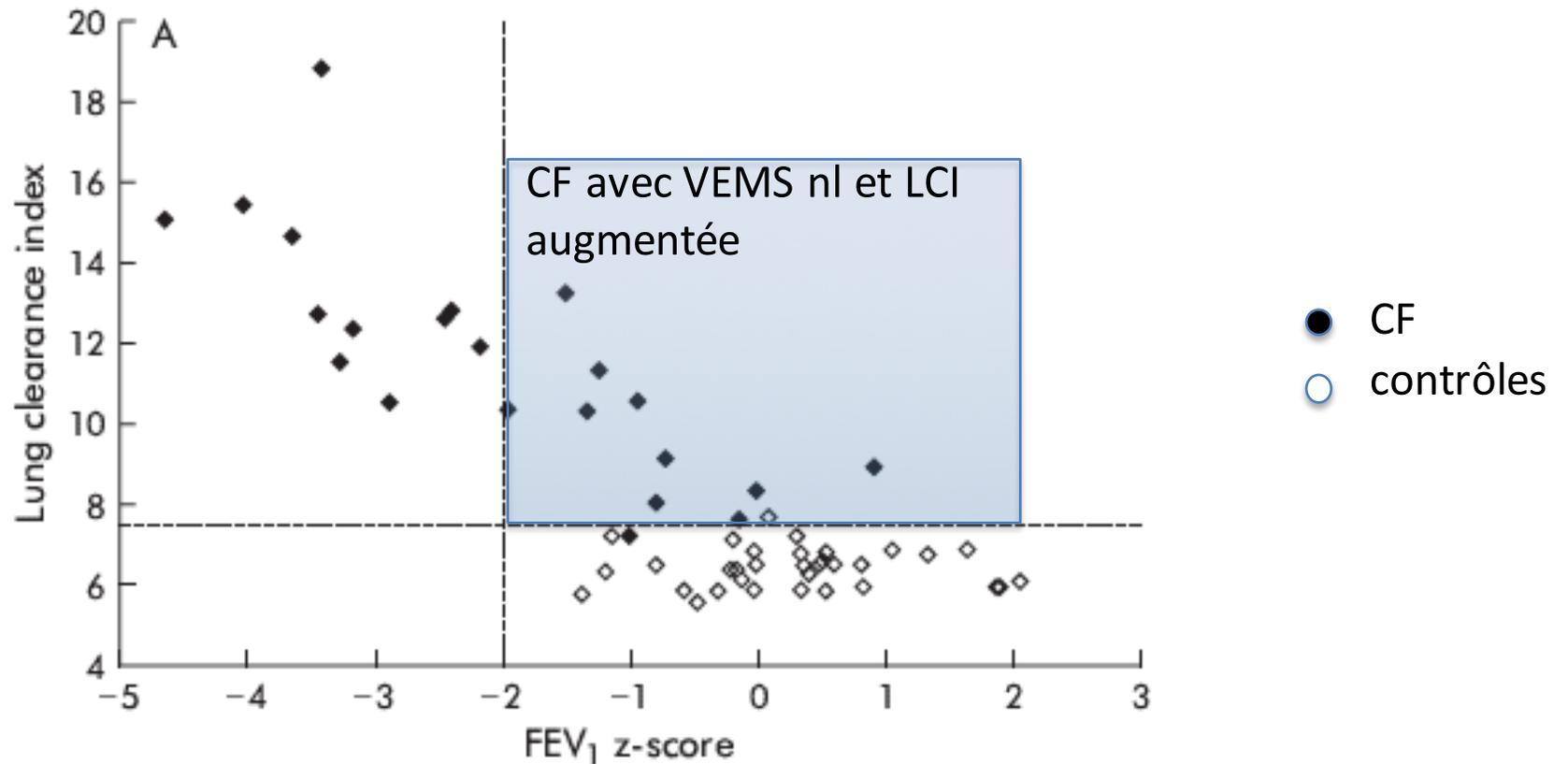


Diagonal segments are produced by ties.



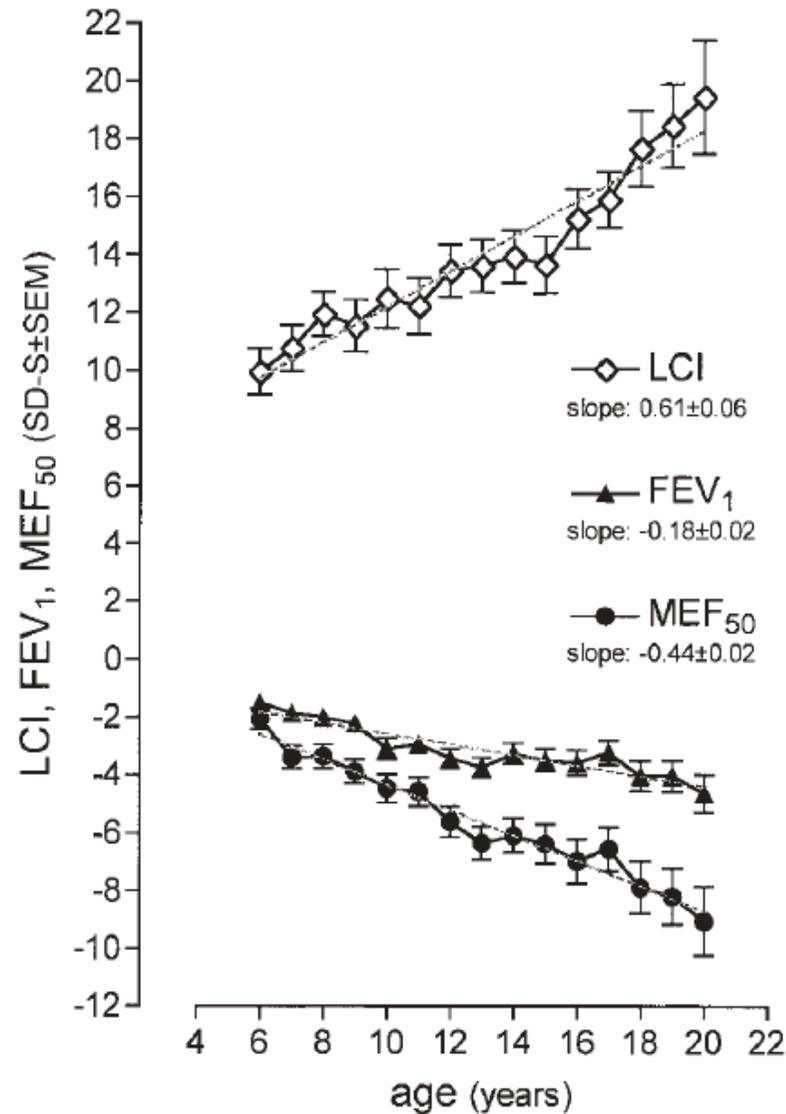
O'Neill, Chest, 2016; 150:1323–1332

# LCI plus sensible que le VEMS



Aurora, Thorax, 2007

# Augmentation de LCI précoce et corrélée à la progression de la maladie

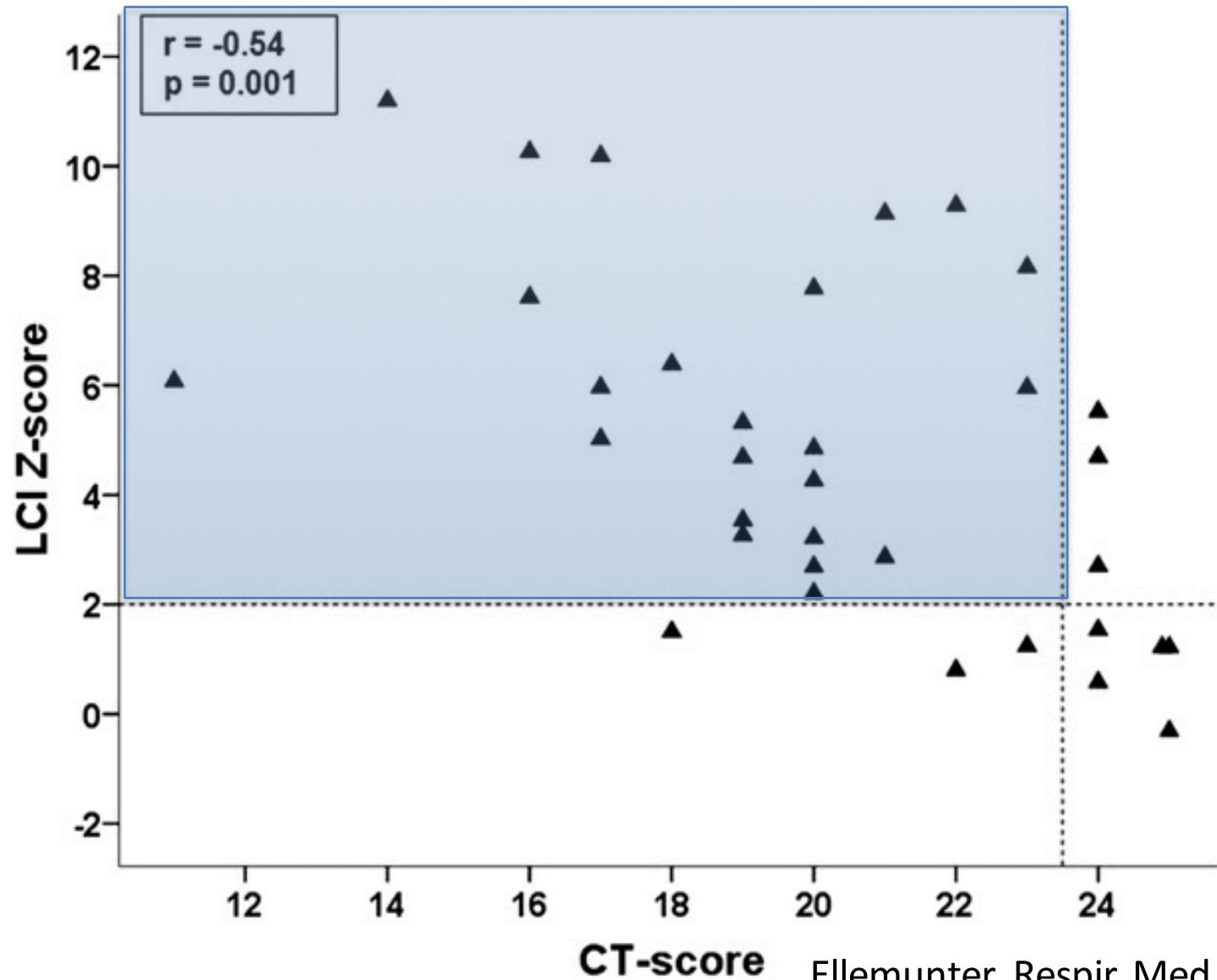


Kraemer, AJRCCM, 2005

# Pertinence de la mesure de LCI

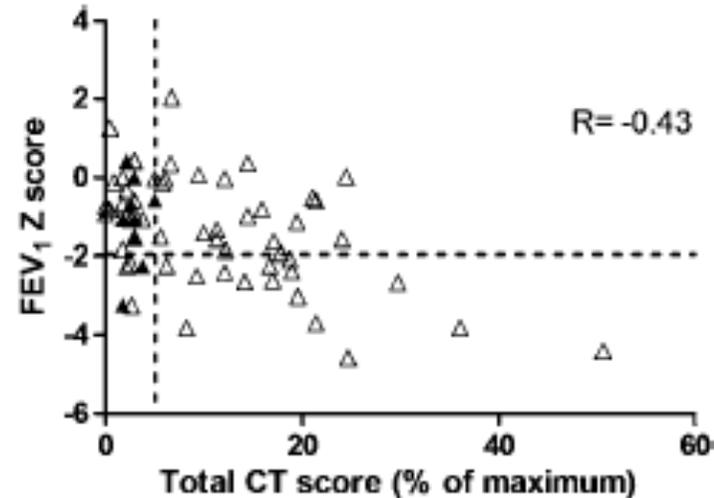
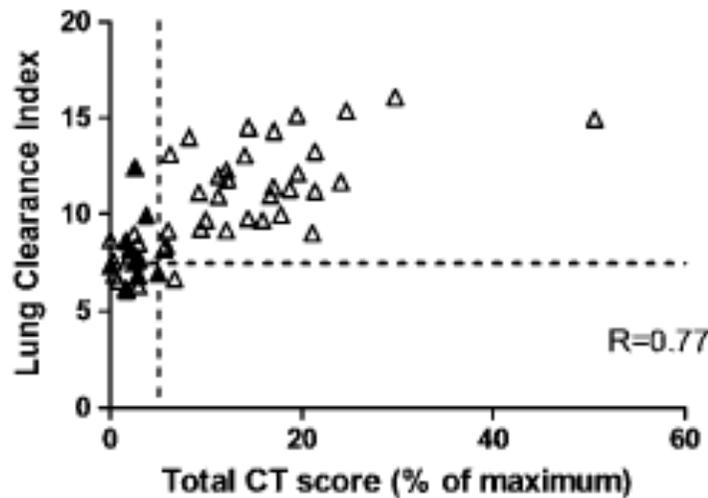
- /autres paramètres de fonction respiratoire
- / imagerie
- / exacerbations
- / mise en évidence d'effets thérapeutiques

# LCI est corrélée à la TDM



Ellemunter Respir Med 2010

# LCI mieux corrélé à la TDM que le VEMS



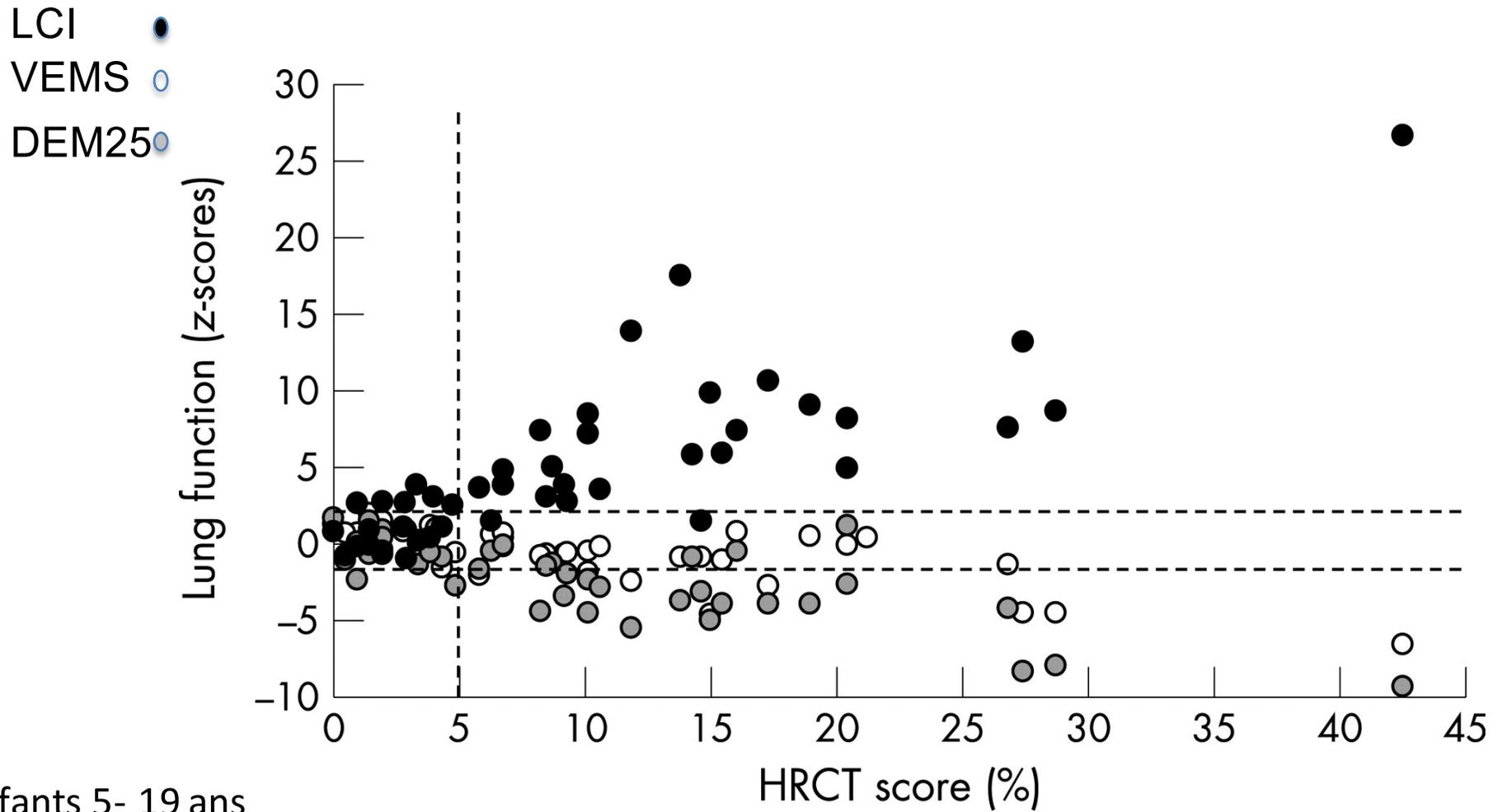
Corrélation de LCI et VEMS avec le score total de TDM réalisée le même jour.

74% des enfants ont un résultat anormal pour LCI et TDM

34 % des enfants ont un résultat anormal de VEMS et TDM

Owens, Thorax, 2011

# LCI est mieux corrélé à la TDM que le VEMS et le DEM 25

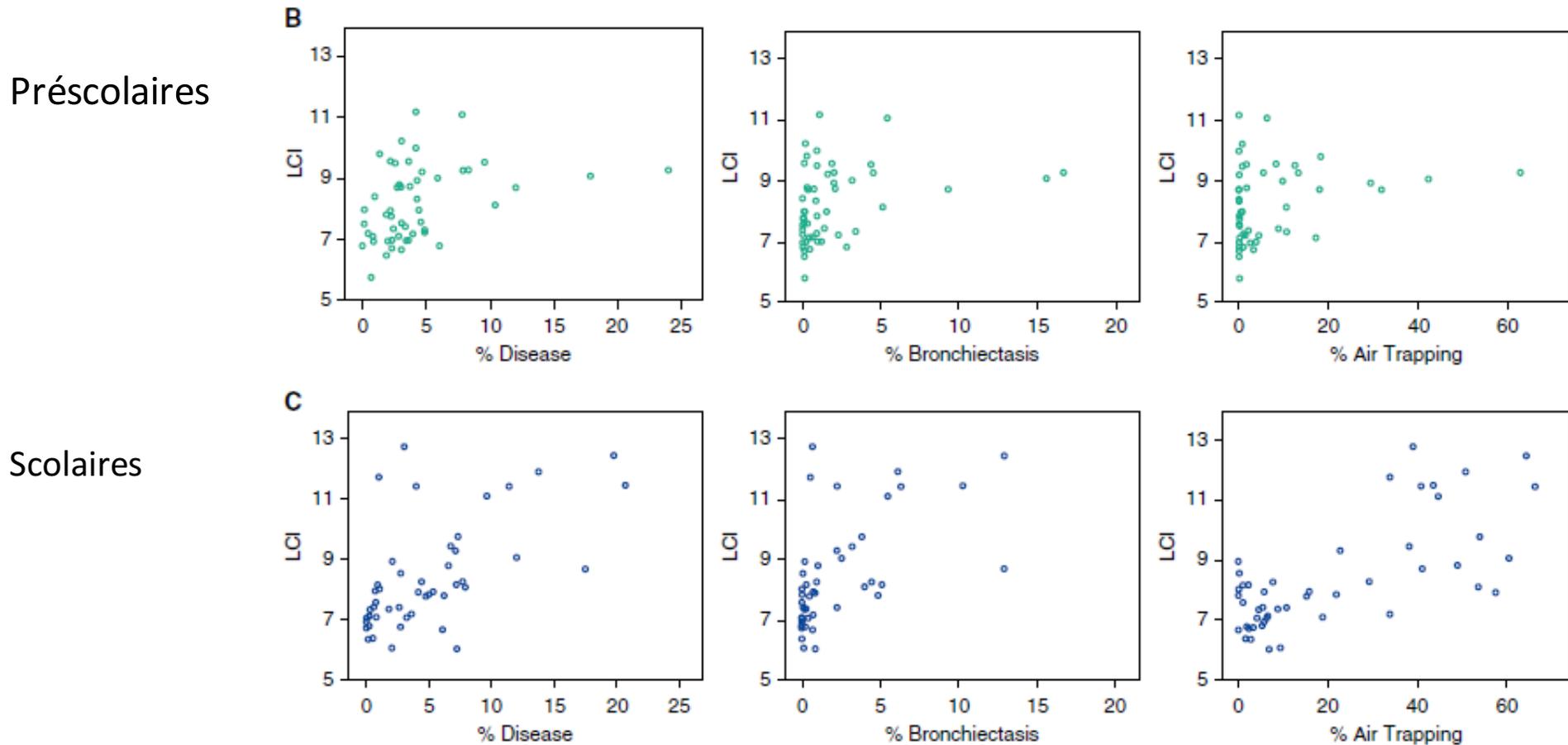


Enfants 5- 19 ans

P M Gustafsson et al. Thorax 2008;63:129-134

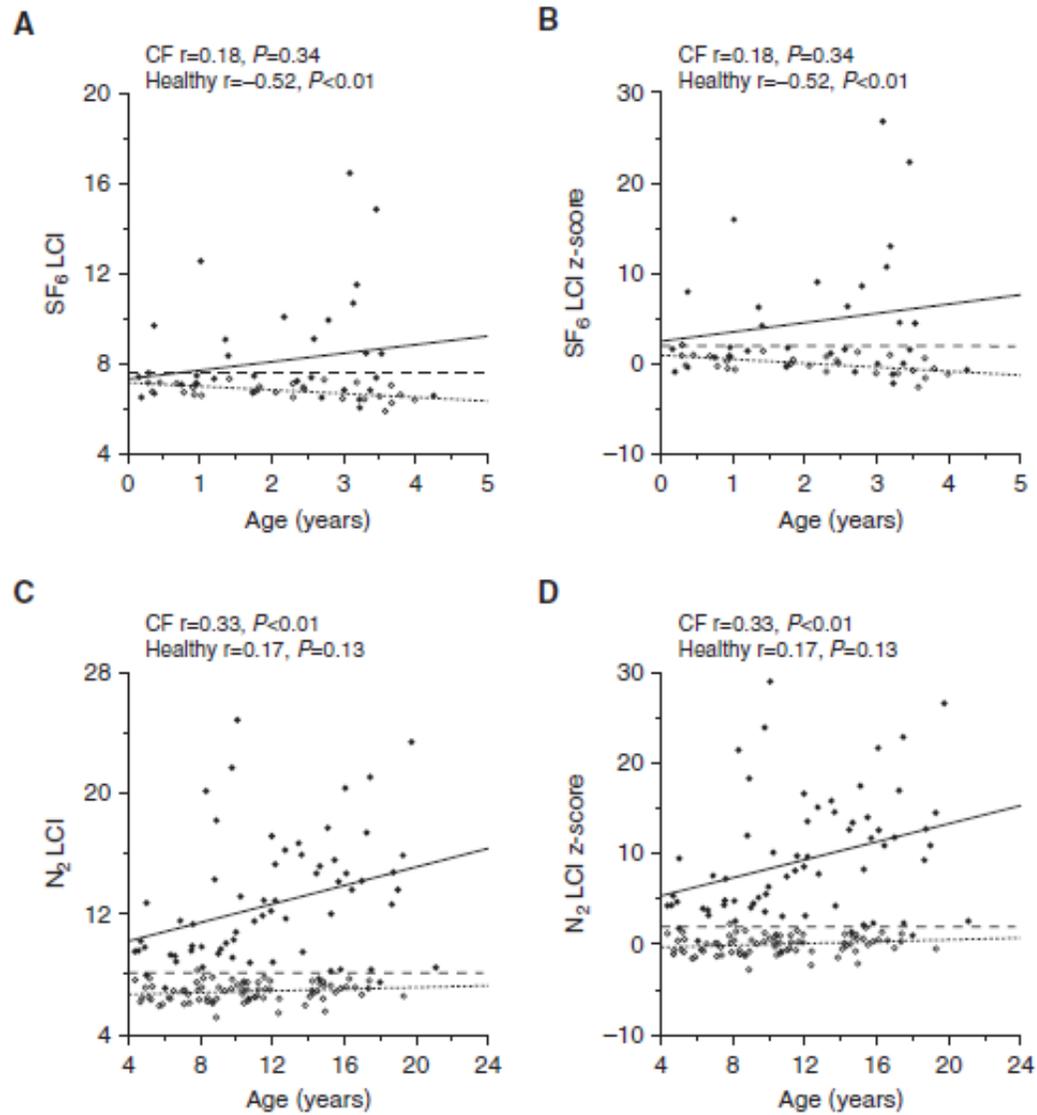


# Corrélation LCI / TDM



**Figure 2.** Scatterplots of lung clearance index (LCI) data plotted against percentage disease, bronchiectasis, and air trapping scores in infants (A, red circles), preschool children (B, green circles), and school-age children (C, blue circles) with cystic fibrosis.

# LCI et IRM



Stahl, AJRCCM, 2017

# LCI et IRM hyperpolarisée

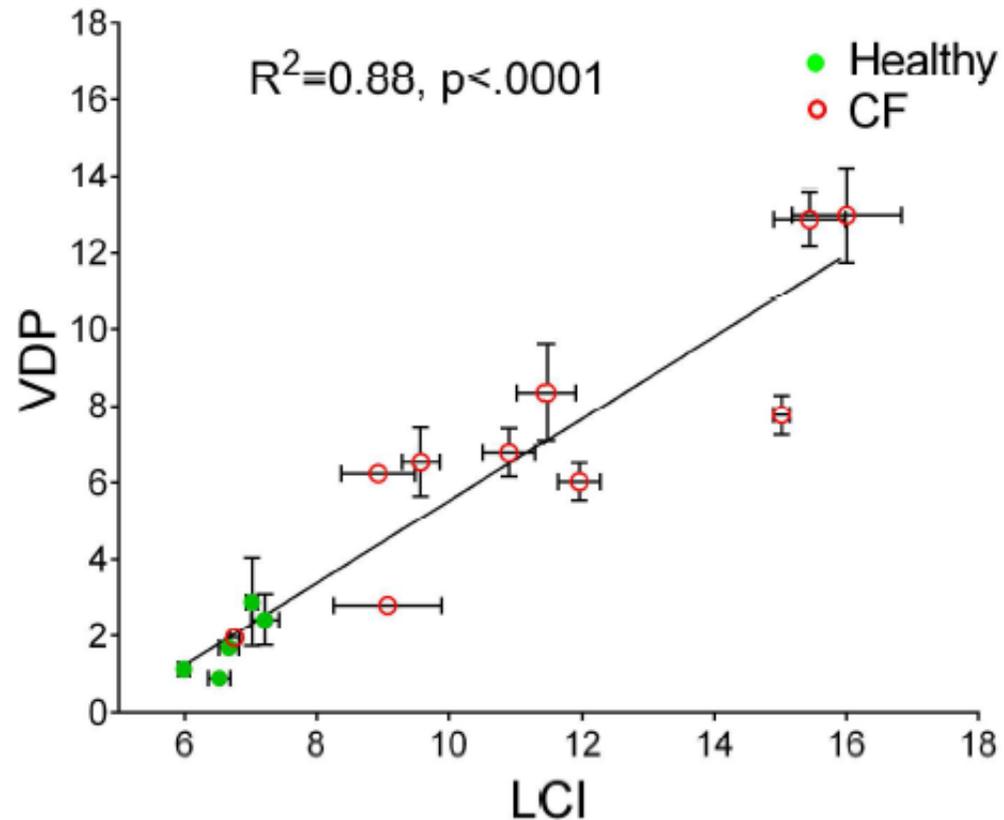


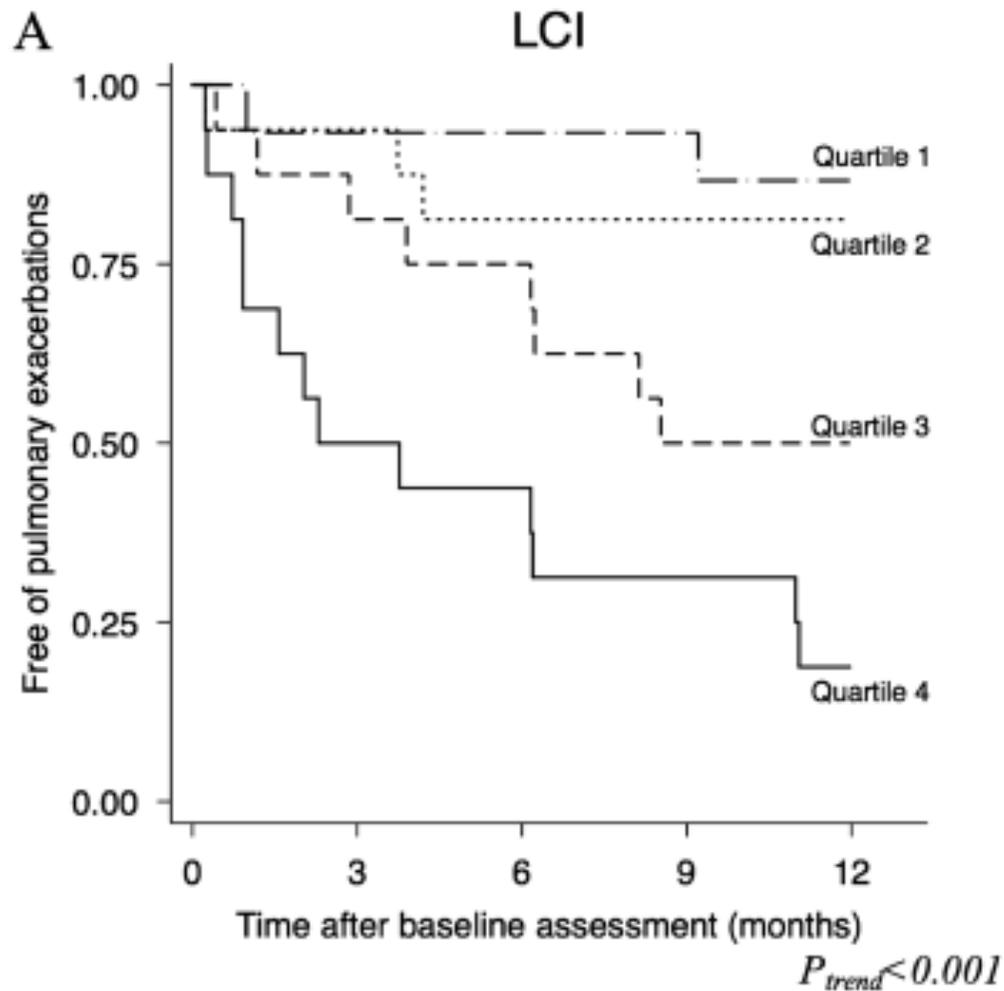
Figure 1: Ventilation defect percentage (VDP) measured with HP  $^{129}\text{Xe}$  MRI plotted as a function of lung clearance index (LCI) for healthy participants (green solid circles) and CF patients (red open circles). The straight line shows the best-fit linear regression, and the error bars represent the standard deviations based on repeated measurements. Some participants had only one a single set of images with  $\text{SNR}>8$  and hence lack error bars for VDP estimation.

Kanhere, AJRCCM, 2017

# Pertinence de la mesure de LCI

- /autres paramètres de fonction respiratoire
- / imagerie
- / exacerbations
- / mise en évidence d'effets thérapeutiques

# Corrélation entre LCI et exacerbation pulmonaire

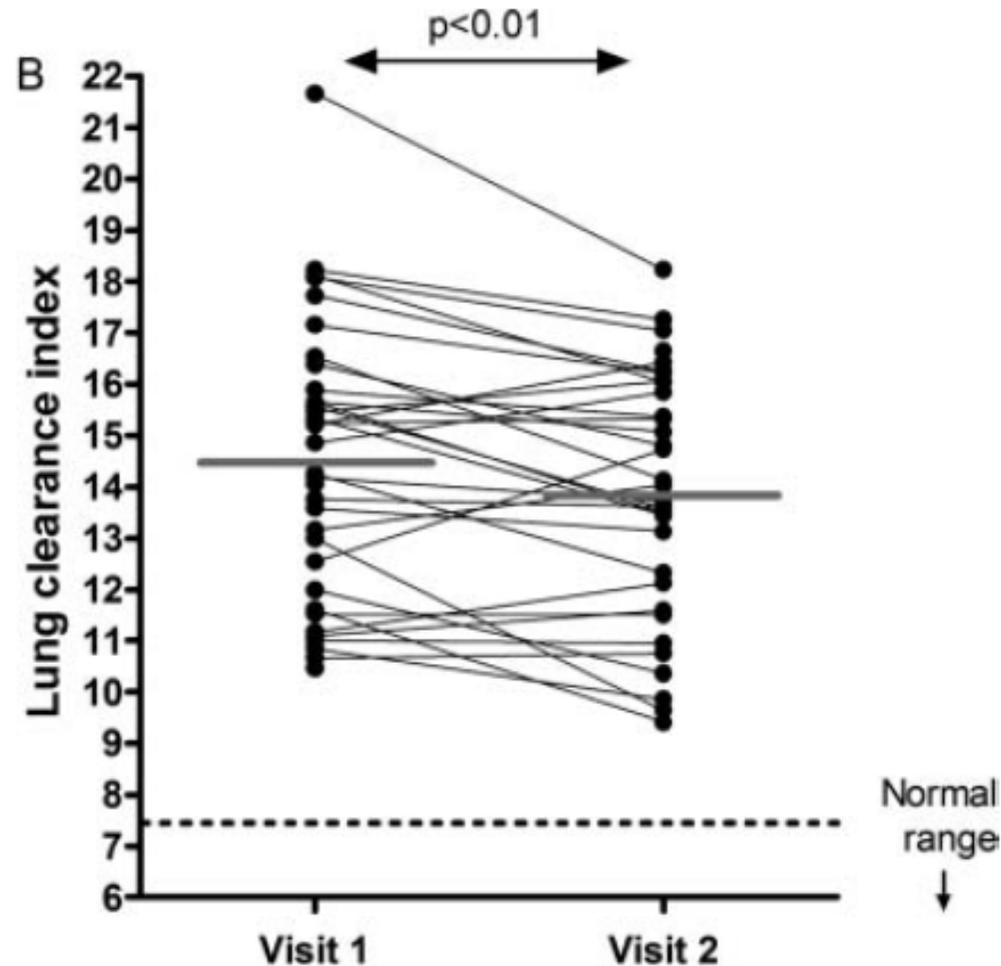


Corrélation LCI et CFQ-Rresp

# Pertinence de la mesure de LCI

- /autres paramètres de fonction respiratoire
- / imagerie
- / exacerbations
- / mise en évidence d'effets thérapeutiques

# LCI et Traitement antibiotique IV



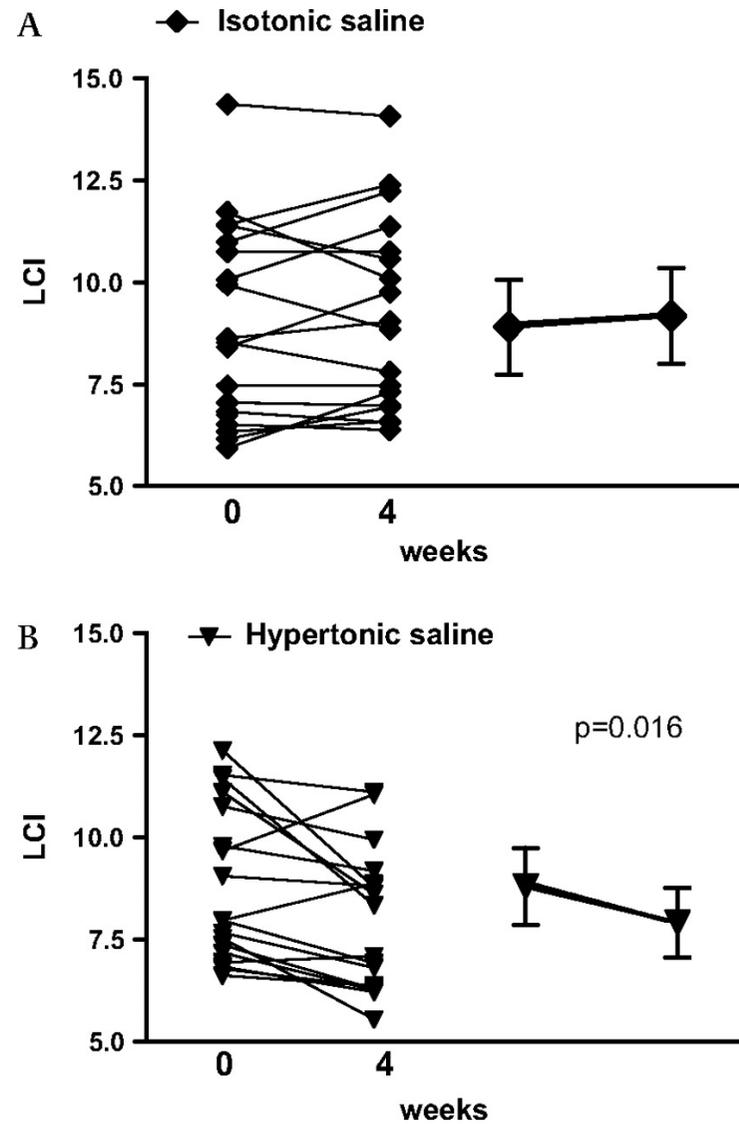
Adultes

Amélioration 3%, 0,8 unités en moyenne

Horsley et al. Thorax 2013;68:532

# LCI et SSH

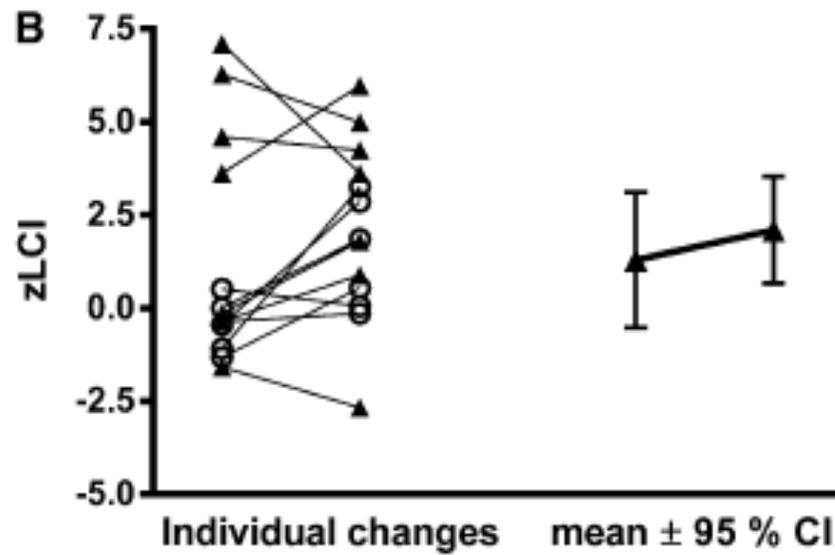
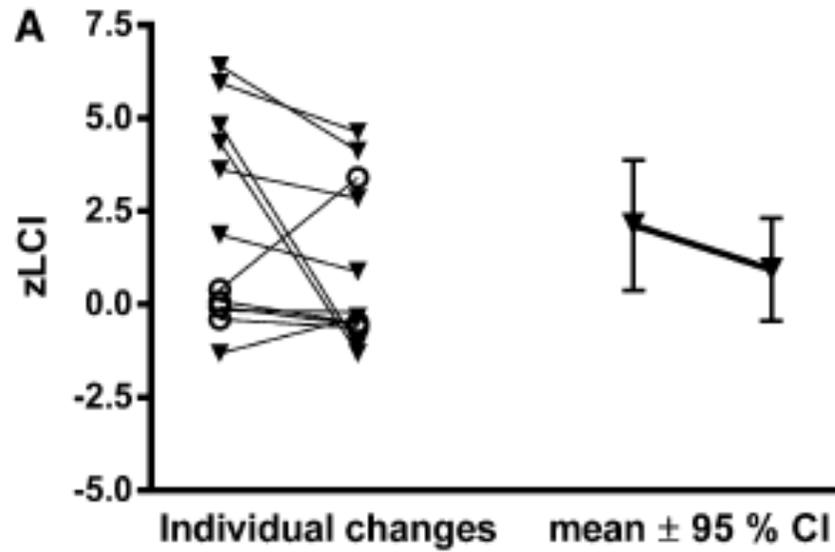
Enfants



Reshma Amin et al. Thorax 2010;65:379-383

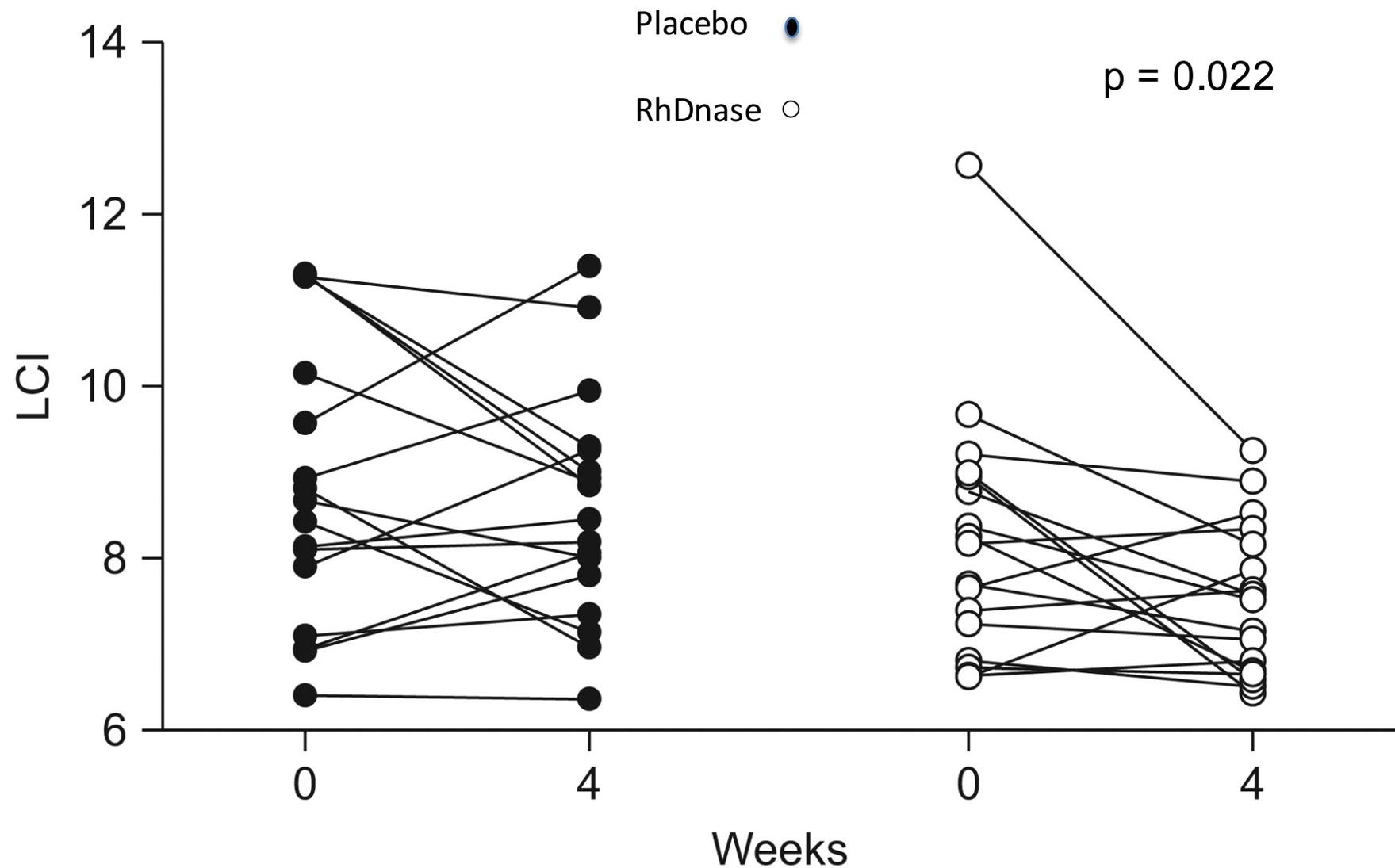
# LCI et SSH

Nourrissons et  
enfants  
préscolaires



Subbarao et al. AJRCCM 2013;188: 456-460

# LCI et Rh Dnase



Enfants

R. Amin et al. Eur Respir J 2011;37:806-812

# LCI et Ivacaftor

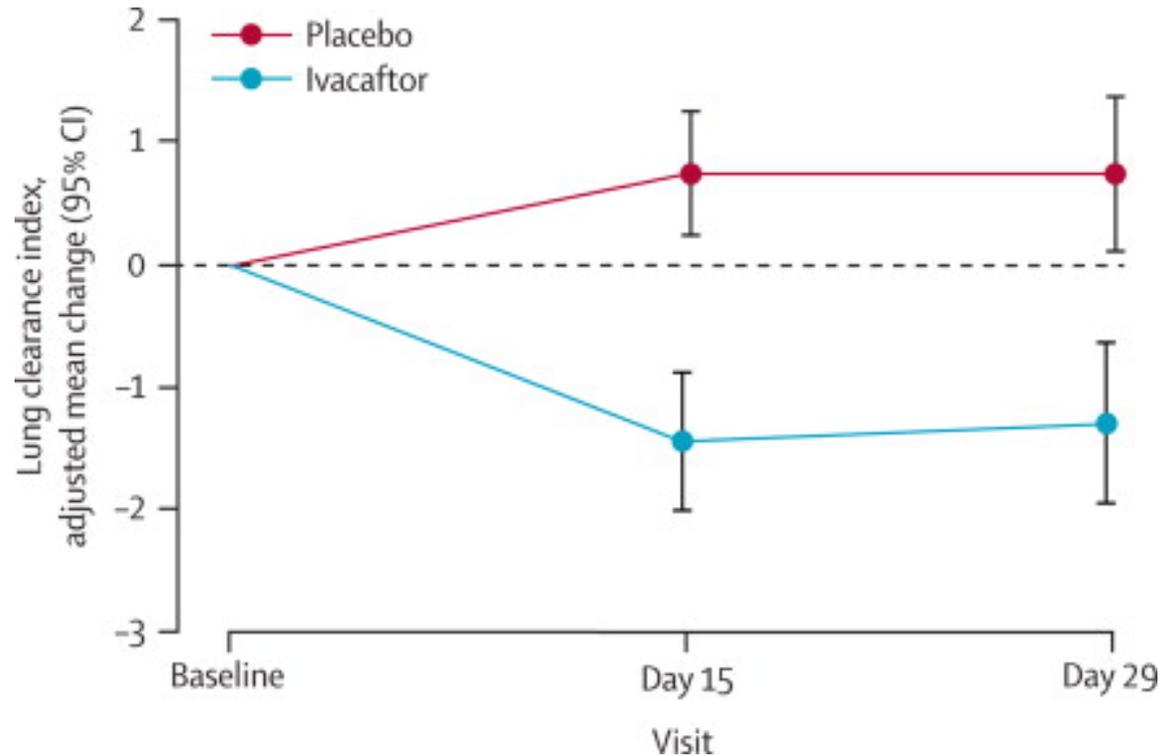


Figure 2. Mean change from baseline in lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR and preserved spirometry: a randomised controlled trial

Enfants et adultes

Amélioration moyenne de 2,16 unités

Davies J, The Lancet Respiratory Medicine, 2013, 1, 630-8

# ORKAMBI® 24 semaines en ouvert chez des enfants âgés de 6 à 11 ans

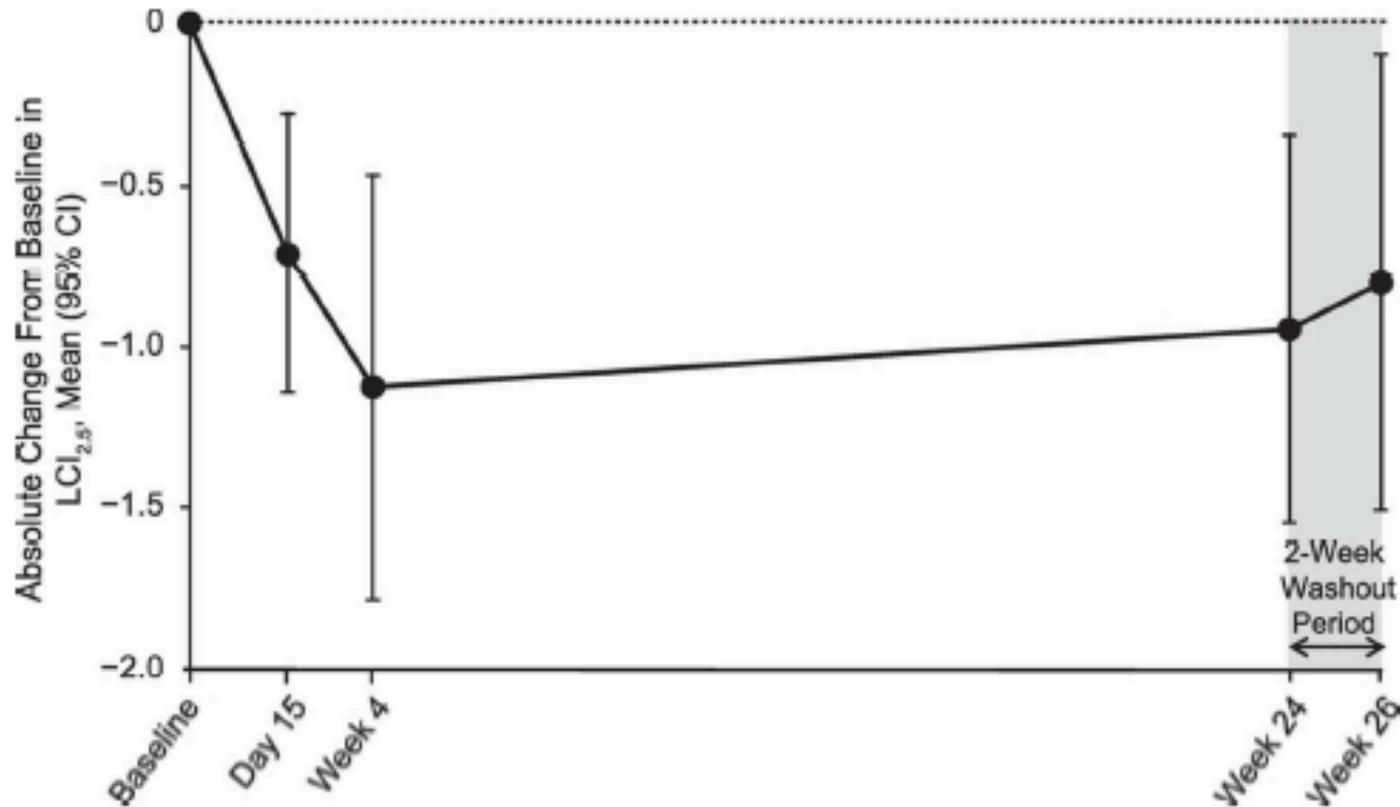


Figure 6. Absolute change from baseline in  $LCI_{2.5}$ . Raw summary statistics (unadjusted for MMRM covariates) are shown for absolute change from baseline at study visits and Week 26 follow-up visit. Decrease in  $LCI_{2.5}$  indicates improvement.

Milla, AJRCCM ;2016

# La mesure de LCI



- ◆ peut être réalisée chez les nourrissons et les enfants
- ◆ est indépendante de l'âge, de la taille, et du sexe
- ◆ est une mesure sensible de la détection précoce des anomalies des petites voies aériennes chez les enfants et adultes
- ◆ différencie les enfants atteints des contrôles

# La mesure de LCI

- ◆ est corrélée
  - aux anomalies structurales de la TDM, de l'IRM (guide l'indication de l'imagerie)
  - aux exacerbations
- ◆ est surtout un bon marqueur d'évaluation thérapeutique notamment chez les malades ayant des mesures classiques de fonction respiratoire peu altérées

Merci à tous

# Merci à tous

