16^{èmes} Journées Scientifiques de la Mucoviscidose

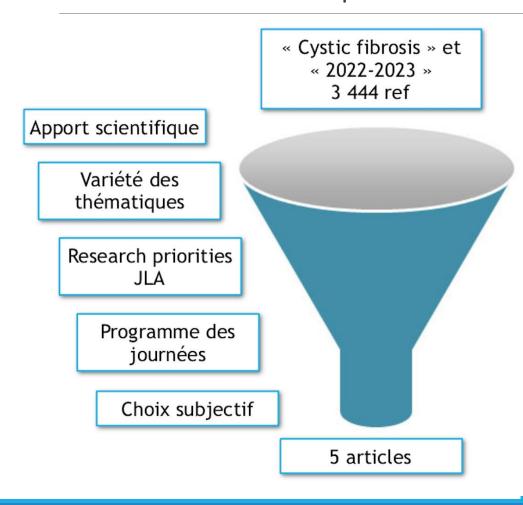
30 et 31 mars 2023

Actualités scientifiques 2022-2023

DR LÉA RODITIS CRCM PÉDIATRIQUE TOULOUSE



Actualités scientifiques 2022-2023



- Kaftrio en accès compassionnel pour les patients sévères non F508del ; Burgel et al, ERJ fev 2023
- SIMPLIFY: impact de l'arrêt des nébulisations de Pulmozyme ou de SSH à 6 semaines; Mayer-Hamblett et al, Lancet Respir Med nov 2022
- ExACT : activité physique versus kinésithérapie respiratoire, quoi comparer ; Saynor et al, Thorax jan 2023
- COMBAT-CF: Azithromycine et prévention des lésions pulmonaires précoces;
 Stick et al, Lancet Respir Med 2022
- Kaftrio chez une femme enceinte saine pour le traitement de l'iléus méconial;
 Szentpetery et al, JCF juil 2022

Kaftrio chez patients sévères non F508del

MAI 2022

- Cadre de prescription compassionnelle
- > 12 ans, non F508del, forme pulmonaire sévère

FEV 2023

- 84 patients
- 4-6 semaines de traitement

Kaftrio chez patients sévères non F508del

- 84 patients > 12 ans : 16 adolescents / 68 adultes
- 23 patients ont ≥ 1 mutation approuvée par la FDA
- Patients sévères :
 - VEMS médian : 1,01L (32%)
 - 42% oxygénothérapie
 - 25% VNI
 - 27% parcours de transplantation : 4% inscrits sur liste, 23% en attente d'inscription

Kaftrio° en accès compassionnel pour mutations rares

84 patients

- Toux
- Expectoration
- Oxygène
- VNI
- Chlore sudoral
- Spirométrie
- Poids

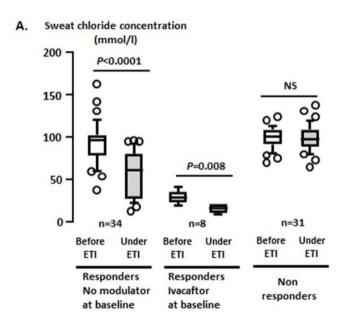


CRMR

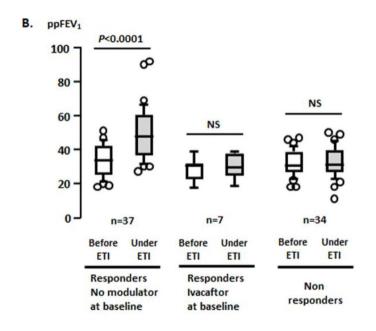
45 répondeurs

- Mutations approuvées par la la FDA
- N1303K

45/84 patients répondeurs



Chlore: - 30 mmol/l

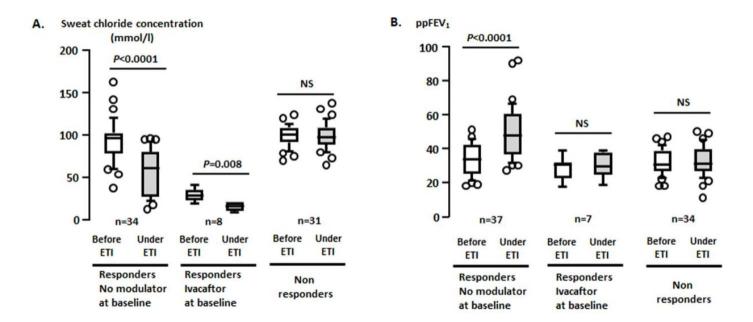


VEMS: +10%

- Poids +1,7 kgs [1.0; 3.0]
- Diminution à disparition de la toux et des crachats
- 1 retrait de liste de TP
- 2/11 toujours considérés pour inscription
- Diminution des besoins en O2, en VNI

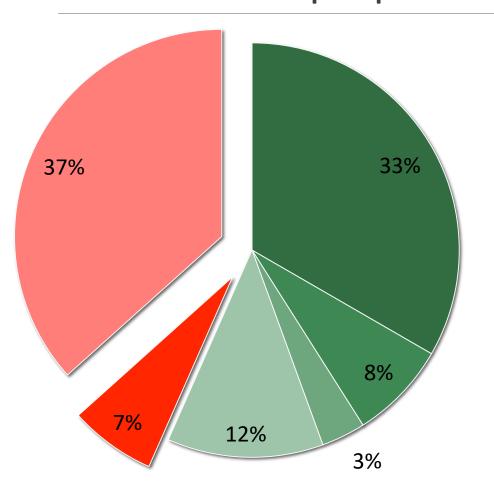
39/84 non répondeurs

- Tous les patients avec 2 variants non sens
- Pas de variation du chlore sudoral, du VEMS



2789+5G>A	3120+1G>A
2789+5G>A	2789+5G>A
2789+5G>A	K710X
1811+1.6kb A>G	1811+1.6kb A>G
4096-3C>G	4096-3C>G
L558S	2183 AA->G
c.2989-313A>T	2942 insT
I507del	711+1G>T
I507del	R553X
K464N	3659delC
1717-1G>A	3659delC
M1T	M1T
357delC	357delC
c.3469-	c.3469-
2880_3717+2150del	2880_3717+2150del
711+1G>T	711+1G>T
1525-1G>A	1525-1G>A
1525-1G>A	1525-1G>A
2183AA>G	2183AA>G
3120 +1G>A	3120 +1G>A
3120+1G->A	3120+1G->A
Q493X	2183AA>G
G542X	2183AA>G
G542X	4271delC
G542X	1717-1G>A
G542X	G542X
R553X	394delTT
R553X	1717-1G>A
R553X	4374+1G>T
R1162X	3129delAATT
W846X	4374+1G>A / 3170delA
W846X	3791delC
W1282X	1078delT
W1282X	W1282X
W1282X	W1282X
W1282X	W1282X
W1063X	W1063X
Y122X	Y122X
Y122X	Y122X
Y122X	Y122X

Estimer la population cible en France



756 patients > 12 ans, non F508 del, non transplantés



56% soit 428 potentiels répondeurs

- ≥ 1 FDA+
- ≥ 1 N1303K
- FDA+/N1303K
- Autres potentiels répondeurs
- Deux non sens
- Autres potentiels non répondeurs

Kaftrio chez patients sévères non F508del



- Données majeures pour la prise en charge des patients actuellement non éligibles
- Potentielle réduction de la part des patients non éligibles : 17% -> 8-10%
- Amélioration parfois comparable à celle obtenue chez les patients F508 del

Nécessité de développer d'autres traitements pour les patients non répondeurs

Comment diminuer le fardeau des soins?

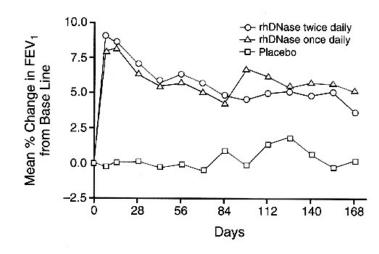
Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, openlabel, randomised, controlled, non-inferiority trials

Nicole Mayer-Hamblett*, Felix Ratjen, Renee Russell, Scott H Donaldson, Kristin A Riekert, Gregory S Sawicki, Katherine Odem-Davis, Julia K Young, Daniel Rosenbluth, Jennifer L Taylor-Cousar, Christopher H Goss, George Retsch-Bogart, John Paul Clancy, Alan Genatossio, Brian P O'Sullivan, Ariel Berlinski, Susan L Millard, Gregory Omlor, Colby A Wyatt, Kathryn Moffett, David P Nichols*, Alex H Gifford*, on behalf of the SIMPLIFY Study Group†

Lancet Respir Med 2022

- Premier essai sur l'arrêt des nébulisations de SSH et/ou de Pulmozyme°
- Kaftrio° restaure significativement la fonction de CFTR et améliore la clairance mucociliaire
- Dornase alpha: VEMS +5,8% à 24 semaines; effet < 1 mois

Fuchs, NEJM 1994



Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, openlabel, randomised, controlled, non-inferiority trials

Nicole Mayer-Hamblett*, Felix Ratjen, Renee Russell, Scott H Donaldson, Kristin A Riekert, Gregory S Sawicki, Katherine Odem-Davis, Julia K Young, Daniel Rosenbluth, Jennifer L Taylor-Cousar, Christopher H Goss, George Retsch-Bogart, John Paul Clancy, Alan Genatossio, Brian P O'Sullivan, Ariel Berlinski, Susan L Millard, Gregory Omlor, Colby A Wyatt, Kathryn Moffett, David P Nichols*, Alex H Gifford*, on behalf of the SIMPLIFY Study Group†

Lancet Respir Med 2022

- Premier essai sur l'arrêt des nébulisations de SSH et/ou de Pulmozyme°
- Kaftrio° restaure significativement la fonction de CFTR et améliore la clairance mucociliaire
- Dornase alpha: VEMS +5,8% à 24 semaines; effet < 1 mois

Fuchs, NEJM 1994

• SSH: VEMS +58ml à 48 semaines; réduction des exacerbations

Elkins, Curr Op Pulm Med 2006

Les patients sous Kaftrio° peuvent-ils arrêter les nébulisations de SSH et/ou Pulmozyme° sans impact sur leur fonction respiratoire ?

370 patients dans l'étude SSH

	Hypertonic sali	ne trial	Dornase alfa tri	al
	Continue (n=186)	Discontinue (n=184)	Continue (n=237)	Discontinue (n=240)
Sex at birth				
Male	99 (53-2%)	97 (52-7%)	117 (49-4%)	127 (52.9%)
Female	87 (46-8%)	87 (47-3%)	120 (50-6%)	113 (47-1%)
Age, years	22.4 (10.73)	21.7 (10.28)	23-2 (11-50)	21-9 (9-19)
Age distribution				
≥12 to <18 years	92 (49·5%)	90 (48-9%)	108 (45-6%)	110 (45.8%)
≥18 to <24 years	39 (21.0%)	37 (20·1%)	48 (20-3%)	51 (21-3%)
≥24 to <30 years	18 (9.7%)	32 (17·4%)	31 (13·1%)	32 (13·3%)
≥30 years	37 (19-9%)	25 (13.6%)	50 (21·1%)	47 (19-6%)
ppFEV ₁	97.2% (16.50)	96.7% (17.17)	97-2% (16-32)	96.5% (17.34)
ppFEV ₁ distribution				
<60	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
≥60 to <70	10 (5.4%)	13 (7·1%)	11 (4.6%)	20 (8.3%)
≥70 to <90	53 (28.5%)	46 (25.0%)	63 (26.6%)	57 (23.8%)
≥90 to <100	33 (17·7%)	45 (24.5%)	51 (21.5%)	53 (22:1%)
≥100	89 (47.8%)	79 (42-9%)	109 (46.0%)	109 (45·4%)

370 patients dans l'étude SSH

477 patients dans l'étude Pulmozyme

	Hypertonicsali	ne trial	Dornase alfa tri	al
	Continue	Discontinue	Continue	Discontinue
	(n=186)	(n=184)	(n=237)	(n=240)
Sex at birth				
Male	99 (53·2%)	97 (52-7%)	117 (49-4%)	127 (52.9%)
Female	87 (46-8%)	87 (47-3%)	120 (50-6%)	113 (47-1%)
Age, years	22.4 (10.73)	21.7 (10.28)	23-2 (11-50)	21-9 (9-19)
Age distribution				
≥12 to <18 years	92 (49·5%)	90 (48.9%)	108 (45.6%)	110 (45.8%)
≥18 to <24 years	39 (21.0%)	37 (20·1%)	48 (20-3%)	51 (21-3%)
≥24 to <30 years	18 (9.7%)	32 (17·4%)	31 (13·1%)	32 (13·3%)
≥30 years	37 (19.9%)	25 (13.6%)	50 (21·1%)	47 (19-6%)
ppFEV ₁	97.2% (16.50)	96.7% (17.17)	97-2% (16-32)	96.5% (17.34)
ppFEV ₁ distribution				
<60	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
≥60 to <70	10 (5.4%)	13 (7·1%)	11 (4.6%)	20 (8.3%)
≥70 to <90	53 (28·5%)	46 (25.0%)	63 (26.6%)	57 (23-8%)
≥90 to <100	33 (17·7%)	45 (24.5%)	51 (21.5%)	53 (22·1%)
≥100	89 (47.8%)	79 (42-9%)	109 (46.0%)	109 (45-4%)

370 patients dans l'étude SSH

477 patients dans l'étude Pulmozyme

VEMS conservé et stable

	Hypertonic sal	ine trial	Dornase alfa tr	ial
	Continue (n=186)	Discontinue (n=184)	Continue (n=237)	Discontinue (n=240)
Sex at birth				
Male	99 (53-2%)	97 (52-7%)	117 (49-4%)	127 (52.9%)
Female	87 (46-8%)	87 (47-3%)	120 (50-6%)	113 (47-1%)
Age, years	22.4 (10.73)	21.7 (10.28)	23·2 (11·50)	21.9 (9.19)
Age distribution				
≥12 to <18 years	92 (49·5%)	90 (48.9%)	108 (45.6%)	110 (45.8%)
≥18 to <24 years	39 (21.0%)	37 (20·1%)	48 (20-3%)	51 (21-3%)
≥24 to <30 years	18 (9.7%)	32 (17-4%)	31 (13·1%)	32 (13·3%)
230 years	37 (19 9%)	25 (13 6%)	50 (21 1%)	47 (19 6%)
ppFEV ₁	97.2% (16.50)	96.7% (17.17)	97-2% (16-32)	96.5% (17.34)
ppFEV₁ distribution				
<60	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
≥60 to <70	10 (5.4%)	13 (7·1%)	11 (4.6%)	20 (8-3%)
≥70 to <90	53 (28·5%)	46 (25.0%)	63 (26-6%)	57 (23·8%)
≥90 to <100	33 (17·7%)	45 (24.5%)	51 (21.5%)	53 (22·1%)
≥100	89 (47.8%)	79 (42-9%)	109 (46.0%)	109 (45·4%)

370 patients dans l'étude SSH

477 patients dans l'étude Pulmozyme

VEMS conservé et stable

<u>Critère de jugement principal :</u> évolution moyenne du VEMS à 6 semaines

<u>Critères secondaires :</u>

- évolution de la LCI à 6 semaines
- scores de symptômes CRISS et CFQ-R
- nécessité d'antibiothérapie, d'hospitalisation,
 survenue de Pex

	Hypertonic sali	ne trial	Dornase alfa tri	al
	Continue (n=186)	Discontinue (n=184)	Continue (n=237)	Discontinue (n=240)
Sex at birth				
Male	99 (53-2%)	97 (52·7%)	117 (49-4%)	127 (52.9%)
Female	87 (46-8%)	87 (47-3%)	120 (50-6%)	113 (47-1%)
Age, years	22-4 (10-73)	21.7 (10.28)	23-2 (11-50)	21.9 (9.19)
Age distribution				
≥12 to <18 years	92 (49.5%)	90 (48-9%)	108 (45.6%)	110 (45.8%)
≥18 to <24 years	39 (21-0%)	37 (20-1%)	48 (20-3%)	51 (21-3%)
≥24 to <30 years	18 (9.7%)	32 (17-4%)	31 (13·1%)	32 (13-3%)
≥30 years	37 (19-9%)	25 (13-6%)	50 (21.1%)	47 (19.6%)
ppFEV ₁	97.2% (16.50)	96.7% (17.17)	97-2% (16-32)	96.5% (17.34)
ppFEV₁ distribution				
<60	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
≥60 to <70	10 (5.4%)	13 (7·1%)	11 (4.6%)	20 (8.3%)
≥70 to <90	53 (28.5%)	46 (25.0%)	63 (26-6%)	57 (23.8%)
≥90 to <100	33 (17·7%)	45 (24.5%)	51 (21.5%)	53 (22.1%)
≥100	89 (47.8%)	79 (42-9%)	109 (46-0%)	109 (45-4%)

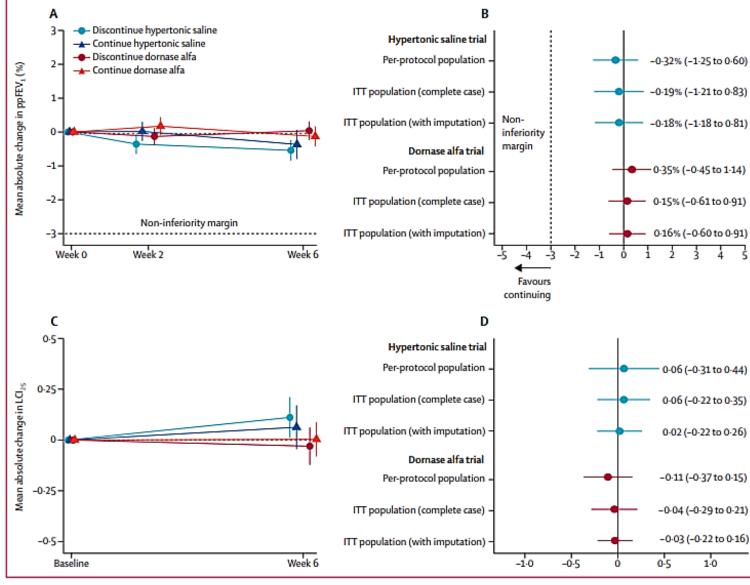


Figure 2: Unadjusted mean absolute change from baseline and estimated differences between the discontinuation and continuation groups

(A) Unadjusted mean absolute changes in ppFEV₁. (B) Estimated differences between the discontinuation and continuation group in ppFEV₂ with 95% CI. (C) Unadjusted mean absolute changes in LCI₂₅. (D) Estimated differences between the discontinuation and continuation group in LCI₂₅ with 95% CI. Bars indicate SE for unadjusted mean absolute change and 95% CI for treatment differences. Treatment differences were adjusted for randomisation strata. Data included the primary per-protocol population and intention-to-treat population with and without imputation to account for missing data. ITT=intention-to-treat population. LCI₂₅=lung clearance index at 2-5% of the starting gas concentration. ppFEV₁=percent predicted FEV₁.

 Non infériorité de l'arrêt des nébulisations de Pulmozyme

 Non infériorité de l'arrêt des nébulisations de SSH

• Sur le VEMS et sur la LCI à 6 semaines

En per protocole comme en intention de traiter

	Hypertonic s	aline trial	Dornase alfa	trial
	Continue (n=186)	Discontinue (n=184)	Continue (n=237)	Discontinue (n=240)
Participants with any serious adverse event	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0
Abdominal pain	0	1 (0.5%)	0	
Infective pulmonary exacerbation	1 (0.5%)	0	0	0
Suicidal ideation	0	1 (0.5%)	0	
Participants with any adverse event	44 (23.7%)	64 (34-8%)	55 (23-2%)	89 (37-1%)
Maximum adverse event severity*				
Mild	23 (52-3%)	41 (64-1%)	36 (65-5%)	62 (69.7%)
Moderate	20 (45.5%)	18 (28.1%)	15 (27-3%)	24 (27.0%)
Severe†	1 (2.3%)	4 (6-3%)	4 (7-3%)	3 (3-4%)
Life threatening‡	0	1 (1.6%)	0	0
Participants with at least one respiratory adverse event	22 (11.8%)	30 (16-3%)	24 (10-1%)	47 (19-6%)
Participants with adverse event leading to treatment regimen modification	1 (0.5%)	5 (2-7%)	2 (0.8%)	7 (2-9%)
Participants with adverse event leading to physician-directed modification	1 (0-5%)	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)
Participants with most common adverse eve	ent§			
Cough	7 (3.8%)	7 (3-8%)	10 (4-2%)	16 (6.7%)
Nasal congestion	10 (5.4%)	5 (2.7%)	4 (1.7%)	11 (4.6%)
Chest discomfort	1 (0-5%)	6 (3.3%)	1 (0.4%)	11 (4.6%)
Sputum increased	3 (1-6%)	3 (1.6%)	2 (0.8%)	9 (3.8%)
COVID-19	2 (1-1%)	6 (3-3%)	1 (0.4%)	6 (2-5%)
Infective pulmonary exacerbation	5 (2.7%)	3 (1.6%)	3 (1.3%)	7 (2-9%)
Myalgia	2 (1-1%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	6 (2-5%)
Headache	3 (1-6%)	4 (2-2%)	6 (2.5%)	4 (1.7%)

Data are n (%). *The denominator is participants with any adverse event. †The adverse events classified as severe were the following (participants could have more than one severe event): infective pulmonary exacerbation in the hypertonic saline continue group; abdominal pain, chest discomfort, juvenile idiopathic arthritis, nasal congestion, and pulmonary congestion in the hypertonic saline discontinue group; diarrhoea, bacterial eye infection, rib fracture, upper respiratory tract infection, and wrist fracture in the dornase alfa continue group; and chest pain, immunisation reaction, and infective pulmonary exacerbation in the dornase alfa discontinue group. ‡The adverse event classified as life threatening was suicidal ideation. §Most common adverse events were defined as those occurring in at least 2.5% of participants in any treatment group across studies.

Table 2: Overview of safety outcomes

- Absence de différence sur les scores de symptômes CRISS et CFQ-R
- Absence de différence entre les groupes sur : nécessité
 d'antibiothérapie, d'hospitalisation, survenue de Pex sévères
- Plus d'évènements respiratoires dans les groupes « arrêt », surtout si VEMS < 70%

SIMPLIFY: arrêt des nébulisations mucoactives sous Kaftrio?

- •Chez des patients sous Kaftrio° avec un VEMS conservé et stable :
 - •l'arrêt des nébulisations quotidiennes de Pulmozyme° ou de SSH n'a donc pas eu d'impact négatif sur l'évolution du VEMS à court terme
 - •avec tout de même <u>une plus grande fréquence des événements respiratoires dans les groupes « arrêt »</u>, notamment chez les patients avec le VEMS de départ le plus altéré

•CF-STORM : suivi 1 an

Décision personnalisée et partagée entre le clinicien et le patient

L'exercice physique peut-il remplacer la kinésithérapie respiratoire ?

Exercise as airway clearance therapy (ExACT) in cystic fibrosis: a UK-based e-Delphi survey of patients, caregivers and health professionals

Zoe Louise Saynor, ^{1,2} Steve Cunningham , ^{3,4} Lisa Morrison, ⁵ Eleanor Main, ⁶ Ioannis Vogiatzis, ⁷ Simon Reid, ⁸ Donald Urquhart ^{4,9}

Thorax 2023;78:88-91

- Etude britannique
 - Adhésion à la kinésithérapie respiratoire chez < 30% des adultes CF

Myers, J Health Psychol 2006

Le drainage bronchique est le traitement qui pèse le plus lourd dans les soins quotidiens

Davies, JCF 2020

- Inégalités d'accès à la kinésithérapie respiratoire
- Souhait de diminuer le fardeau des soins quotidiens

Quel type d'activité physique (AP) comparer à la kinésithérapie respiratoire (KR) pour de futures du des comparatives ?

KR vs AP: quoi comparer?

- 4 groupes experts : médecins, kinésithérapeutes, patients, famille
- « Le drainage par l'AP pourrait remplacer la KR en période stable »
- Importance du type d'AP, de l'intensité, de la durée : « l'AP dans un but de drainage devrait être aérobie, durer > 20 minutes, imposer une respiration profonde »
- Groupe kinésithérapeutes : importance des manœuvres d'expiration forcée réalisées pendant ou après l'exercice

KR vs AP : quoi comparer ?

CONSENSUS:

- « Entrainement fractionné de haute intensité »
- Course à pied
- Squash
- Natation
- Cyclisme
- Trampoline

• ...



NON RETENUS:

- Yoga
- Jardinage
- Equitation
- Kayak
- Surf
- Ping pong
- Marche

• ..



ExACT: KR vs AP, quoi comparer?

Première étape vers la réalisation d'études comparant drainage bronchique classique et activité physique

Effects of a Partially Supervised Conditioning Program in Cystic Fibrosis: An International Multicenter, Randomized Controlled Trial (ACTIVATE-CF)

```
Helge Hebestreit, Susi Kriemler, Christian Schindler, Lothar Stein, Chantal Karila, Don S. Urquhart, 
David M. Orenstein, Larry C. Lands, Jonathan Schaeff, Ternst Eber, Thomas Radtke, Con behalf of the ACTIVATE-CF Study Working Group and on behalf of the ACTIVATE-CF Study Working Group

AJRCCM 2022;205(3):330-339
```

Web-based physical activity promotion in young people with CF: a randomised controlled trial

```
Narelle S Cox <sup>1, 2</sup>, Beverley Eldridge <sup>3, 4</sup>, Sarah Rawlings <sup>1, 5</sup>, Julianna Dreger <sup>1</sup>, Jennifer Corda <sup>6</sup>, Jennifer Hauser <sup>7</sup>, Brenda M Button <sup>8, 9, 10</sup>, Jennifer R Bishop <sup>11</sup>, Amanda Nichols <sup>5</sup>, Anna Middleton <sup>12</sup>, Nathan Ward <sup>13</sup>,  Tiffany Dwyer <sup>14, 15</sup>, Ruth Dentice <sup>16</sup>, Raynuka Lazarus <sup>11</sup>, Paul O'Halloran <sup>3</sup>, Joanna Y T Lee <sup>1</sup>, Christie Mellerick <sup>1</sup>, Kelly Mackintosh <sup>17</sup>, Melitta McNarry <sup>17</sup>, Craig Anthony Williams <sup>18</sup>, Anne E Holland <sup>1, 2, 8</sup> On behalf of Youth Activity Unlimited – A Strategic Research Centre of the UK Cystic Fibrosis Trust
```

Thorax 2023

Agir tôt pour limiter la progression de la maladie pulmonaire ?

The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Stephen M Stick, Alexia Foti, Robert S Ware, Harm A W M Tiddens, Barry S Clements, David S Armstrong, Hiran Selvadurai, Andrew Tai, Peter J Cooper, Catherine A Byrnes, Yvonne Belessis, Claire Wainwright, Adam Jaffe, Philip Robinson, Lisa Saiman, Peter D Sly, on behalf of the COMBAT CF Study Group*

Lancet Respir Med, 2022; 10: 776-84

- Lésions structurelles pulmonaires précoces : avant 6 ans
- Corrélées au pronostic et à la qualité de vie

Rosenow, ERJ 2019 Svedberg, JCF 2020

- Inflammation neutrophile et lésions pulmonaires
- Action anti-inflammatoire propre de l'azithromycine

Zarogoulidis, Eur J Clin Pharmacol. 2012

L'azithromycine est-elle efficace pour prévenir le développement de lésions pulmonaires chez les nourrissons le la lostiqués suite au dépistage néonatal ?

Azithromycine dès le dépistage

- 130 patients
- Indusion à 3-6 mois
- AZM 10 mg/kg LIVIV vs placebo
- Analyse centralisée des TDIM selon PRAGIMA-CF

Critère de jugement principal:

- -prévalence des bronchiectasies à 36 mois
- -pourcentage du volume pulmonaire atteint (PRAGMA-CF score) à

36 mois

	Azithromycin group (n=68)	Placebo group (n=62)
Mean age, months (SD)	3.6 (1.2)	3.6 (1.3)
Sex		
Female	30 (44%)	22 (35%)
Male	38 (56%)	40 (65%)
First born child	36 (53%)	27 (44%)
Tobacco smoking inside house	1 (1%)	3 (5%)
Hypertonic saline use	1 (1%)	1 (2%)
Median IL-8 concentration (IQR), pg/mL*	222 (74–1082)	291 (123-918)
Detectable neutrophil elastase†	8/60 (13%)	11/58 (19%)
Pancreatic insufficiency	62 (91%)	57 (92%)
Mean BMI (SD)	16.7 (3.0)	16-3 (2-7)
Genotype		
p.Phe508del homozygous	34 (50%)	37 (60%)
p.Phe508del heterozygous	29 (43%)	24 (39%)
Other	5 (7%)	1 (2%)

Data are n (%), unless stated otherwise. *Items missing for nine participants (eight azithromycin and one placebo). †Items missing for 12 participants (eight azithromycin and four placebo).

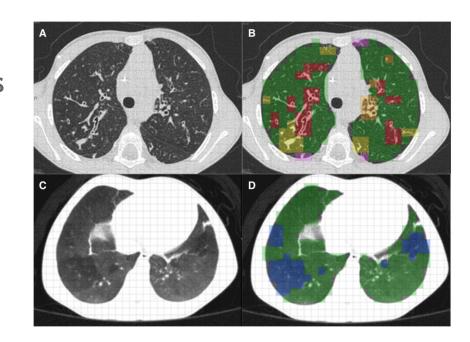
Table 1: Demographic, social, and clinical characteristics of participants at enrolment

PRAGMA-CF

 Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for CF

• Méthode de mesure quantitative de l'atteinte pulmonaire visualisée par TDM

• Développé chez l'enfant de 1-3 ans



Rosenow, AJRCCM 2015

	Azithromycin group (n=57)	Placebo group (n=47)	Odds ratio (95% CI) or median difference (95% CI)	p value
Prevalence of bronchiectasis, n (%)	50 (88%)	44 (94%)	OR 0.49 (95% CI 0.12 to 2.00)	0.32
Percentage of airway disease	0·73% (0·23 to 1·36)	0·74% (0·24 to 1·85)	-0·02% (-0·59 to 0·56)	0.96
Extent of bronchiectasis	0·73 (0·22 to 1·30)	0·55 (0·22 to 1·77)	0·18% (-0·30 to 0·66)	0.46
Air trapping extent	0·00 (0·00 to 0·29)	0.00 (0.00 to 2.59)	0·00% (-0·53 to 0·53)	1.00
D	DDACMA CE D II D II I A			

Data are median (IQR), unless stated otherwise. PRAGMA-CF=Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for Cystic Fibrosis.

Table 2: Association with structural lung outcomes measured on CT with PRAGMA-CF descriptors at age 36 months

Discussion:

- score PRAGMA-CF cohérent avec données antérieures
- difficulté technique d'analyser les petites voies aériennes en CT low dose chez des enfants < 3 ans
- PRAGMA-CF : développé pour cette tranche d'âge avec bonne reproductibilité, sensible aux altérations structurelles précoces
- absence d'effet ?

<u>Critères de jugement secondaires :</u>

- Réduction de la prévalence des exacerbations
- •Réduction des marqueurs inflammatoires IL8 et Elastase neutrophile

	Azithromycin group (n=68)	Placebo group (n=62)	Incidence rate ratio* (95% CI)	p value
Overall	1.92 (1.71)	2.55 (1.98)	0.74 (0.54–1.00)	0.052
In the first year of life	1.34 (1.80)	2.49 (2.65)	0.52 (0.34-0.81)	0.0038
In the second year of life	1.86 (1.92)	2.56 (2.83)	0.73 (0.50–1.07)	0.10
In the third year of life	2.38 (2.64)	2.54 (2.38)	0.95 (0.65–1.40)	0.81

Data are mean (SD) pulmonary exacerbations per year. *Calculated with negative binomial regression offset by natural logarithm of time at risk.

Table 3: Associations with pulmonary exacerbations

	Azithromyci	n 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 el	astase†					
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 μ g/mL, then multiplied by 10 and transformed with the natural logarithm.

Table 4: Associations with inflammatory markers

The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Stephen M Stick, Alexia Foti, Robert S Ware, Harm A W M Tiddens, Barry S Clements, David S Armstrong, Hiran Selvadurai, Andrew Tai, Peter J Cooper, Catherine A Byrnes, Yvonne Belessis, Claire Wainwright, Adam Jaffe, Philip Robinson, Lisa Saiman, Peter D Sly, on behalf of the COMBAT CF Study Group*

Lancet Respir Med, 2022; 10: 776-84

Azithromycine 10 mg/kg LMV dès le dépistage néonatal

- •ne réduit pas la prévalence des DDB à 3 ans,
- ne réduit pas les altérations structurelles pulmonaires détectables par CT low dose à 3 ans
- semble réduire l'inflammation des voies aériennes et la prévalence des exacerbations la première année
- constitution d'une cohorte, intérêt d'une évaluation ultérieure du devenir respiratoire.

Les modulateurs en vie réelle

A case report of CFTR modulator administration via carrier mother to treat meconium ileus in a F508del homozygous fetus

Sylvia Szentpetery A M., Kimberly Foil, Sara Hendrix, Sue Gray, Christina Mingora, Barbara Head, Donna Johnson, Patrick A. Flume

1^{er} cas clinique rapportant l'utilisation de Kaftrio° chez une mère non CF pour le traitement d'un fœtus F/F avec signes d'appel échographiques



Hétérozygotes F508 del Premier enfant CF



28 SA: anse dilatée 11mm, hyperéchogène Kaftrio° initié à 32 SA Résolution des signes échographiques à 35+5SA



Naissance spontanée à 36 SA

Méconium dès J1

TIR positive 104 ng/ml

Elastase fécale : Normale à J13 (240 mg/g)

Chlore: 64 et 62 mmol/l à J27

Poursuite de l'exposition post natale via le lait maternel





Fig. 1. Fetal bowel by ultrasound before and after maternal ETI, 1A. The hyperechoic, fluid-filled bowel loop is pictured at 28w6d (prior to ETI initiation), 1B The fetal abdomen and pelvis are pictured demonstrating resolution of the dilated, fluidfilled bowel at 35w5d (27 days after ETI initiation).

Tolérance?

Versant maternel

- Pas de modification des enzymes hépatiques pendant la grossesse et par la suite
- Céphalées
- HTA gravidique pré existante

Versant pédiatrique

- Bilan hépatique : normal à J27 et par la suite
- •Cataracte ?
 - 3 cas décrits chez des enfants exposés au
 Kaftrio via leur mère (grossesse +/- allaitement)
 : 8 jours, 8 semaines et 6 mois

Jain, JCF 2022

Rationnel

 Données en faveur d'une bonne tolérance du Kaftrio° chez la femme enceinte CF

Taylor-Cousal, JCF 2021

45 grossesses



29 naissances vivantes



1 cholestase gravidique

1 cholecystite nécessitant cholecystectomie



Kyste des plexus choroïdes, urétérocèle et hausse TGO/TGP Coarctation Aorte

Oreilles bas implantées

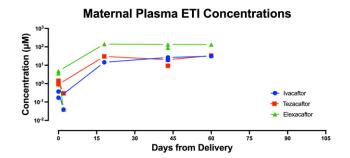
Rationnel

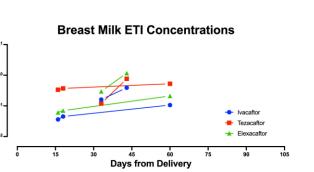
 Données en faveur d'une bonne tolérance du Kaftrio° chez la femme enceinte CF

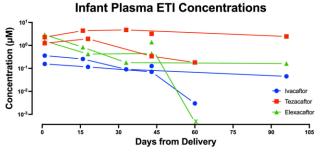
Taylor-Cousal, JCF 2021

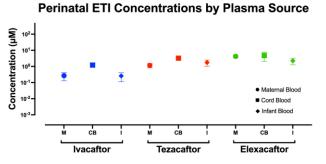
 Passage trans placentaire et dans le lait maternel du Kaftrio°: modèles animaux et données cliniques

Collins, JCF 2021









Rationnel

 Données en faveur d'une bonne tolérance du Kaftrio° chez la femme enceinte CF

Taylor-Cousal, JCF 2021

 Passage trans placentaire et dans le lait maternel du Kaftrio°: modèles animaux et données cliniques

Collins, JCF 2021

 Données d'efficacité après traitement d'un couple mère/fœtus CF

Fortner, JCF 2021



Mère CF Grossesse sous Kaftrio°



Foetus CF
Exposition précoce et prolongée
TIR normale
Elastase NIe J10
Chlore 60 et 67 mmol/I

Traitement fœtal puis pédiatrique via la mère : questions éthiques

- •Couple à l'initiative de la demande
- latrogénie liée au médicament chez une mère non CF
- •latrogénie chez l'enfant :
 - cataracte ?
 - exposition dès les prémices de la vie à un traitement avec un recul faible
- •Réversibilité de l'effet à l'arrêt de l'exposition : « withdrawal syndrome » ?
- Coût :
 - •qui paye le traitement ?
 - coût du traitement vs coûts évités

A suivre

BMJ Open Respir Res. 2022; 9(1): e001289.

Published online 2022 Jun 16. doi: <u>10.1136/bmjresp-2022-001289</u>

PMCID: PMC9204448

PMID: 35710144

Prospectively evaluating maternal and fetal outcomes in the era of CFTR modulators: the MAYFLOWERS observational clinical trial study design

Raksha Jain,¹ Amalia Magaret,^{2,3} Phuong T Vu,² Jill M VanDalfsen,² Ashley Keller,¹ Alexandra Wilson,⁴ Melissa S Putman,^{5,6} Nicole Mayer-Hamblett,^{2,3,7} Charles R Esther, Jr,⁸ and Jennifer L Taylor-Cousar

Etude observationnelle prospective et multicentrique des grossesses sous modulateur Devenir des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans

16^{èmes} Journées Scientifiques de la Mucoviscidose

30 et 31 mars 2023

Merci de votre attention

Dr Léa RODITIS CRCM pédiatrique Toulouse