

Thérapie foetale par Kaftrio et iléus méconial

EXPÉRIENCES FRANÇAISES ET INTERNATIONALES

MELANIE RIBAUT – PÉDIATRE DANS L'ÉQUIPE DU CRCM DE RENNES



25 et 26 mars 2024


Tout d'abord un peu d'histoire ...

- Depuis 2012 et l'avènement des premiers modulateurs de CFTR, la prise en charge et le devenir des patients atteints de mucoviscidose a profondément changé.
- Devant l'amélioration pronostique des patients atteints de mucoviscidose, les premiers articles sont parus sur l'exposition aux modulateurs pendant la grossesse des foetus de mère atteintes de mucoviscidose.

En 2016 : Une jeune femme de 25 ans mène une grossesse jusqu'à son terme sous ivacaftor (Kalydeco), et donne naissance à 39 semaines d'aménorrhée à une petite fille en bonne santé. Ce premier Case Report va ouvrir la voie plusieurs autres observations par la suite

En 2018, une étude est menée sur l'exposition fœtale d'un nouveau-né exempt de mucoviscidose né de mère traitée par lumacaftor et ivacaftor (ORKAMBI) pendant toute la grossesse et pendant les six mois de son allaitement maternel.

Accouchement à 38 semaines d'aménorrhée +6 jours d'une petite fille en bonne santé.
Surveillance accrue après la naissance du bilan hépatique de l'enfant, du bilan ophtalmologique.
Des dosages médicamenteux sont effectués chez la mère, au cordon, dans le lait maternel, et chez l'enfant.



ELSEVIER

Journal of Cystic Fibrosis 15 (2016) 133–134


Letter to the Editor

A successful uncomplicated CF pregnancy while remaining on Ivacaftor



Rachel Kaminski ^{a,b,*}, Dilip Nazareth ^{a,b}

^a Bristol Adult Cystic Fibrosis Centre, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust, Upper Maudlin Street, Bristol BS2 8HW, United Kingdom
^b University of Bristol, United Kingdom

Received 21 October 2015; revised 25 November 2015; accepted 25 November 2015
Available online 14 December 2015



www.elsevier.com/locate/jcf

ELSEVIER


Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 779–782

Short Communication

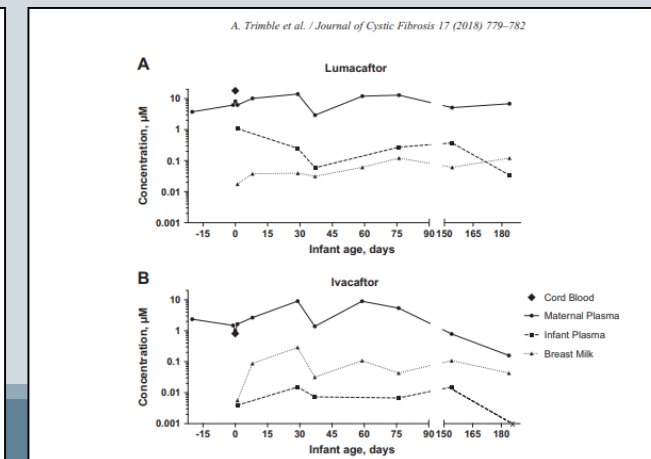
Measured fetal and neonatal exposure to Lumacaftor and Ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding

Aaron Trimble ^{a,*}, Cameron McKinzie ^b, Mary Terrell ^c, Elizabeth Stringer ^d, Charles R. Esther Jr ^c

^a Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, The University of North Carolina at Chapel Hill, 4 th Floor Bioinformatics, CB 7020, Chapel Hill, NC, 27516, United States
^b Eshelman School of Pharmacy, The University of North Carolina at Chapel Hill, 301 Pharmacy Lane, CB 7355, Chapel Hill, NC 27599, United States
^c Division of Pediatric Pulmonology, The University of North Carolina at Chapel Hill, 450 MacNider CB 7217, Chapel Hill, NC 27599, United States
^d Department of Obstetrics & Gynecology, The University of North Carolina at Chapel Hill, 3009 Old Clinic Building, CB 7570, Chapel Hill, NC 27599, United States



www.elsevier.com/locate/jcf



Et qu'en est il du kaftrio ?

En 2021 : une équipe américaine publie une étude rétrospective des résultats de femmes traitées par Élexacaftor – tezacaftor – ivacaftor (ETI) pendant la grossesse.

Pas de complication liée à ETI mise en évidence chez les enfants non muco mais recherches non exhaustives.

En 2023 : étude du passage transplacentaire du Kaftrio par le biais d'un cas rapporté.

Femme atteinte de mucoviscidose traitée par Kaftrio pendant sa grossesse : accouchement d'un enfant eutrophe sans iléus méconial homozygote F508 del, suffisant pancréatique (élastase fécale à 10 jours de vie > 500) Bilan hépatique normal hormis un ictère au lait de mère.

Test de la sueur = 60 – 67 mmol/l. TIR : 37 ng/ml.

Passage des médicaments transplacentaire de nouveau mis en évidence.

Perspective : préservation de la fonction exocrine pancréatique grâce au Kaftrio anténatal ?



Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 779–782

Journal of
**Cystic
Fibrosis**
www.elsevier.com/locate/jcf

Short Communication

Measured fetal and neonatal exposure to Lumacaftor and Ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding

Aaron Trimble^{a,*}, Cameron McKinzie^b, Mary Terrell^c, Elizabeth Stringer^d, Charles R. Esther Jr^c

^a Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, The University of North Carolina at Chapel Hill, 4th Floor Bioinformatics, CB 7020, Chapel Hill, NC, 27516, United States

^b Eshelman School of Pharmacy, The University of North Carolina at Chapel Hill, 301 Pharmacy Lane, CB 7355, Chapel Hill, NC 27599, United States

^c Division of Pediatric Pulmonology, The University of North Carolina at Chapel Hill, 450 MacNider CB 7217, Chapel Hill, NC 27599, United States

^d Department of Obstetrics & Gynecology, The University of North Carolina at Chapel Hill, 3009 Old Clinic Building, CB 7570, Chapel Hill, NC 27599, United States

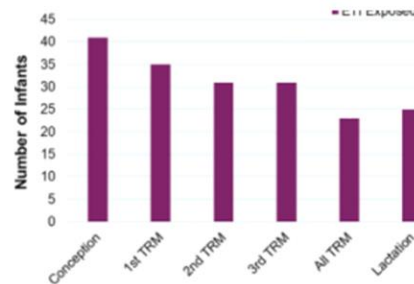


Fig. 1. Number of infants exposed to ETI during pregnancy and/or lactation. N=47 pregnancies reported (45 with ETI exposure during pregnancy, 2 with exposure only during lactation). If the clinician decided in conjunction with the woman with CF to intentionally discontinue ETI on diagnosis of pregnancy and did not restart, the pregnancy is considered exposed during conception, but not 1st trimester. Seven pregnancies are ongoing, 4 resulted in 1st trimester miscarriage while on ETI, 2 resulted in 1st trimester miscarriage after discontinuation of ETI, and 3 pregnancies were electively terminated. N=26 infants were exposed to ETI during lactation. TRM=Trimester



Journal of Cystic Fibrosis 20 (2021) 835–836

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



Case report

Normal pancreatic function and false-negative CF newborn screen in a child born to a mother taking *CFTR* modulator therapy during pregnancy

Christopher N. Fortner^{a,*}, Julie M. Seguin^a, Denise M. Kay^b

^a SUNY Upstate Medical University, Syracuse NY

^b Wadsworth Center, New York State Department of Health, Albany NY

Et l'iléus dans tout ça...

En 2022, Case report aux Etats Unis

Une mère non atteinte de mucoviscidose : Découverte de la mucoviscidose chez le fœtus F508Del à 18 SA, Constitution d'un IM à 28SA

Début du Kaftrio à 32 SA, Résolution de l'iléus méconial à 35 SA+ 5 jours.

Naissance à 36SA +1 : TIR 104,6ng/ml, Elastase Fécale 240, TS : 80

Pas ESI.

En 2023, une étude espagnole rapporte le cas d'une femme de 32 ans, avec un diagnostic de mucoviscidose chez son fœtus à 25 semaines d'aménorrhée + 6 jours, et la découverte d'une hyperéchogénicité et d'une dilatation intestinale suggérant un iléus méconial. Après confirmation génétique, le traitement par Kaftrio est débuté pendant la grossesse à 31 semaines d'aménorrhée +1 jour et poursuivi pendant l'allaitement, il bénéficie donc de huit semaines de traitement, permettant une disparition de la dilatation, et de l'ascite à 39 semaines d'aménorrhée.
Naissance d'un enfant eutrope, suffisant pancréatique.

Journal of Cystic Fibrosis 21 (2022) 721–724

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



Case Report

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

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

Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29424, USA



Fetal Diagnosis
and Therapy

Fetal Therapy

Fetal Diagn Ther 2023;50:136–142
DOI: 10.1159/000530261

Received: January 20, 2023
Accepted: March 16, 2023
Published online: March 30, 2023

Prenatal Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Promising Way to Change the Impact of Cystic Fibrosis

Enerly Gómez Montes^a Enrique Salcedo Lobato^b Alberto Galindo Izquierdo^a
Diana García Alcázar^c Cecilia Villalain González^a
María Teresa Moral-Pumarega^d Gerardo Bustos Lozano^d Carmen Luna-Paredes^e

^aFetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Research Institute Hospital 12 de Octubre (imas12), Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin (RICORS Network), University Hospital 12 de Octubre, Complutense University, Madrid, Spain; ^bPaediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Cystic Fibrosis Multidisciplinary Unit, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^cPerinatal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^dNeonatology Department, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^ePaediatric Pneumology and Allergy Unit, Cystic Fibrosis Multidisciplinary Unit Coordinator, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

L'ileus méconial en quelques chiffres

IM présent chez 20 % des patients atteints de mucoviscidose.

IM simple : Obstruction de l'iléon terminal et de l'intestin grêle par du méconium visqueux. Dilatation des anses intestinales secondaire.

IM complexe
les segments de l'iléon distendu par un méconium peuvent donner lieu à des complications telles qu'un volvulus prénatal, une nécrose ischémique, une atrésie intestinale ou une perforation une extrusion du méconium dans le péritoine.

L'Iléus méconial est le plus souvent associé aux mutations CFTR de classe I-III.
Plus précisément, les mutations F508 del, IgG 542 X, W1282 X, R553 X, G 551 D.

Iléus méconial découvert en anté natal

La découverte anténatale d'un intestin hyperéchogène ou de calcifications péritonéales conduit irrémédiablement à la recherche de mucoviscidose chez le fœtus.

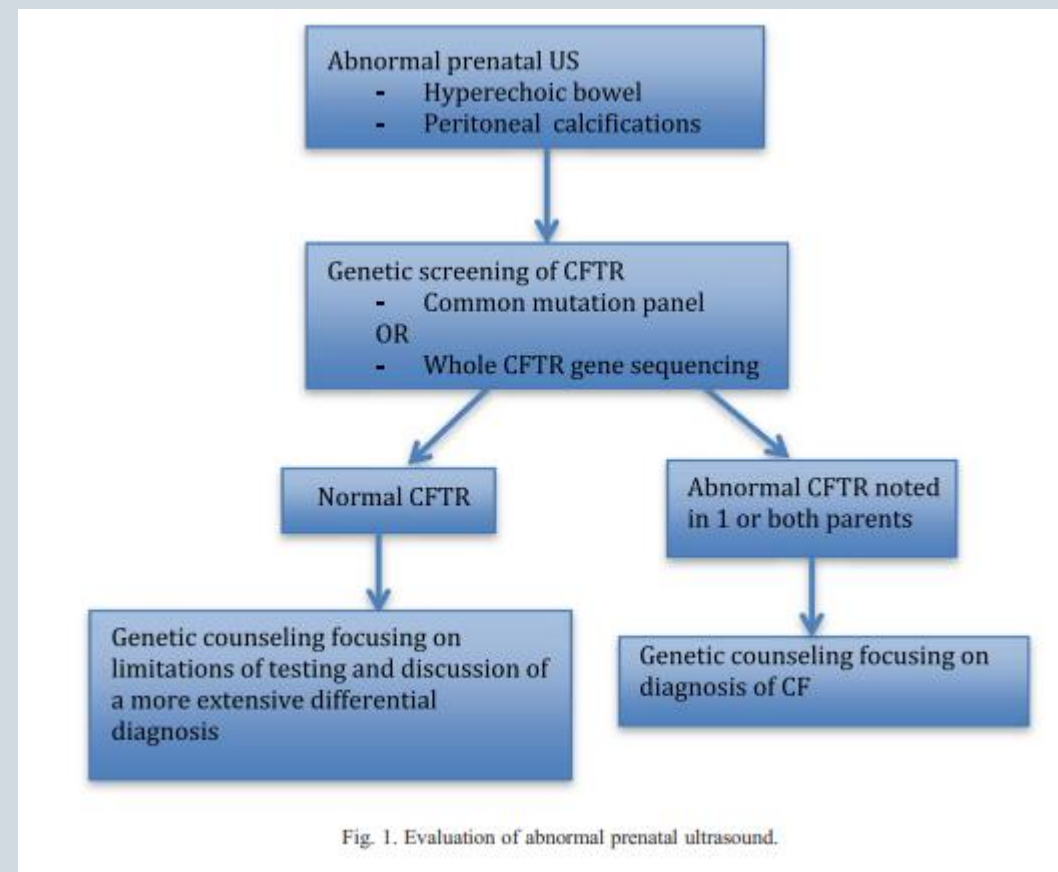


Fig. 1. Evaluation of abnormal prenatal ultrasound.

Fetal Diagnosis and Therapy

Fetal Therapy

Fetal Diagn Ther 2023;50:136–142
DOI: 10.1159/000530261

Received: January 20, 2023
Accepted: March 16, 2023
Published online: March 30, 2023

Prenatal Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Promising Way to Change the Impact of Cystic Fibrosis

Eney Gómez Montes^a Enrique Salcedo Lobato^b Alberto Galindo Izquierdo^a
Diana García Alcázar^c Cecilia Villalain González^a
María Teresa Moral-Pumarega^d Gerardo Bustos Lozano^d Carmen Luna-Paredes^e

^aFetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Research Institute Hospital 12 de Octubre (imas12), Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin (RICORS Network), University Hospital 12 de Octubre, Complutense University, Madrid, Spain; ^bPaediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Cystic Fibrosis Multidisciplinary Unit, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^cPerinatal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^dNeonatology Department, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^ePaediatric Pneumology and Allergy Unit, Cystic Fibrosis Multidisciplinary Unit Coordinator, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

ELSEVIER

Journal of Cystic Fibrosis 16 (2017) S32–S39

Journal of Cystic Fibrosis

www.elsevier.com/locate/jcf

Meconium ileus in Cystic Fibrosis

Meghana Sathe^{a,*}, Roderick Houwen^b

^a UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, United States
^b University Medical Centre of Utrecht, Netherlands

Received 26 April 2017; revised 28 June 2017; accepted 29 June 2017

CrossMark

Ce que l'on sait déjà de l'iléus méconial ...

- ❑ L'iléus méconial survient la plupart du temps au 3e trimestre de la grossesse.
- ❑ Dans la plupart des cas (80 %) les dilatations intestinales ne rentrent pas dans l'ordre spontanément.
- ❑ Le patient qui présente un iléus méconial pendant la grossesse présente un risque majeur de morbidité gastro-intestinale, certains d'entre eux avec un iléus méconial complexe requièrent un traitement chirurgical à la naissance et ont donc un risque de complications à long terme majoré (obstruction intestinale, ulcère anastomotique, bride)
- ❑ En outre les patients atteints de mucoviscidose avec iléus méconial présentent un taux d'hospitalisation post-natale plus élevé.

Notre expérience Rennaise

Noham P né le 22/11/2023

Histoire de la grossesse

Me B Zina née le 13/10/1985.

Antécédents personnels : G4 P1

- ✓ Un accouchement voie basse spontanée en 2009 d'un petit garçon à 38 semaines d'aménorrhée de 3,430 kg.

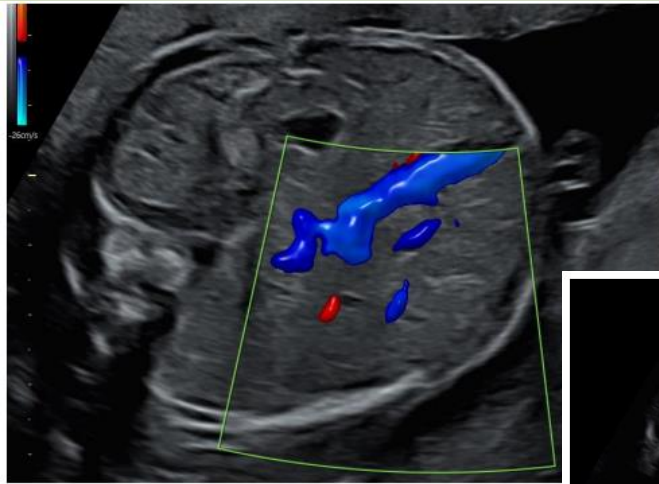
Grossesse :

Date de début de grossesse au 9/4/2023. Père différent des grossesses antérieures. Grossesse spontanée

Suivi de grossesse au départ simple

Diagnostic de mucoviscidose

Le 30 août 2023 : écho de référence à 23 semaines mettant en évidence l'absence de vésicule biliaire.

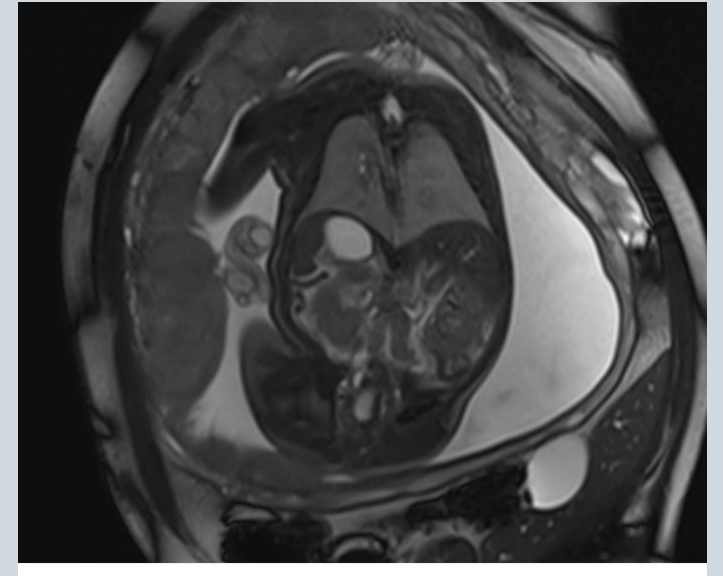
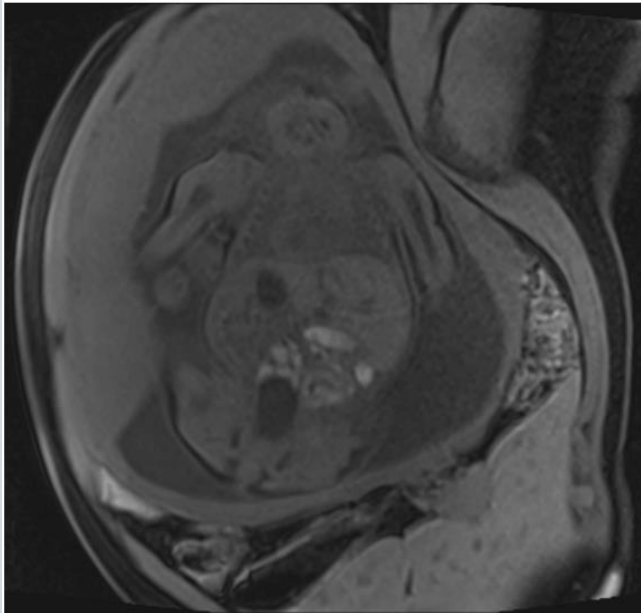
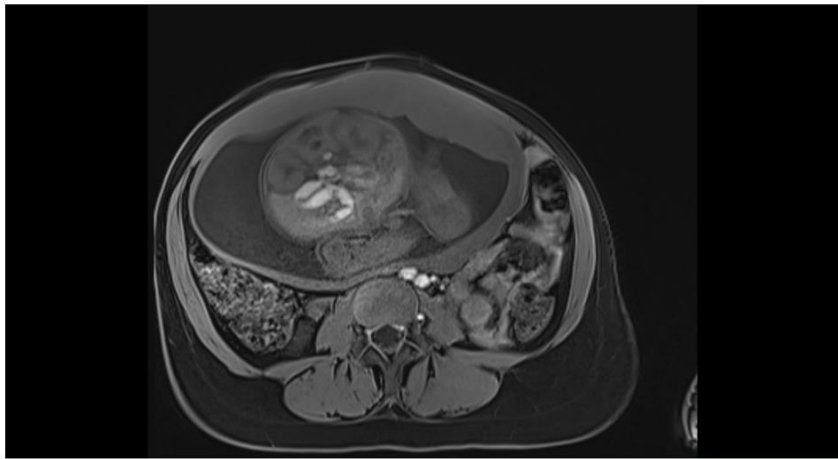


Paroi intestinale très discrètement échogène

- Le 4 septembre 2023 : consultation génétique au CHU de Rennes : mutation F508 del retrouvée à l'état hétérozygote chez les deux parents.
- Le 27 septembre 2023 : amniocentèse retrouvant un **foetus porteur de deux mutations F508 del.**
- Consultation pédiatrique avec le Dr Deneuille pour l'annonce le 29 septembre
- Les parents se questionnent alors sur la réalisation d'une IMG
- Décision de maintien de la grossesse en l'absence de complication.

Première IRM

- Le 27/10/2023 réalisation d'une IRM fœtale à 32 semaines d'aménorrhée qui retrouve l'absence de vésicule biliaire, un microcôlon avec une petite stase méconiale au niveau de l'iléon terminal (iléon 6-7 mm) distension du grêle sans dilatation ni épanchement péritonéal.



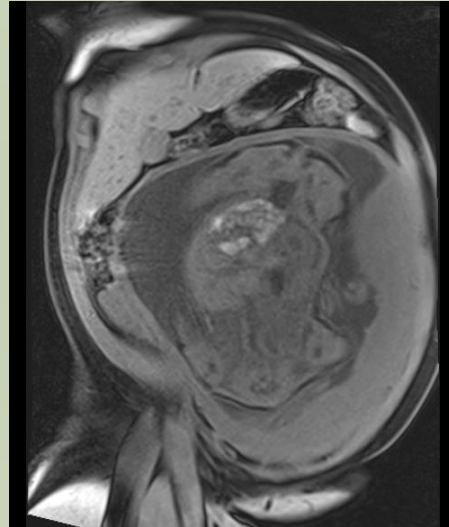
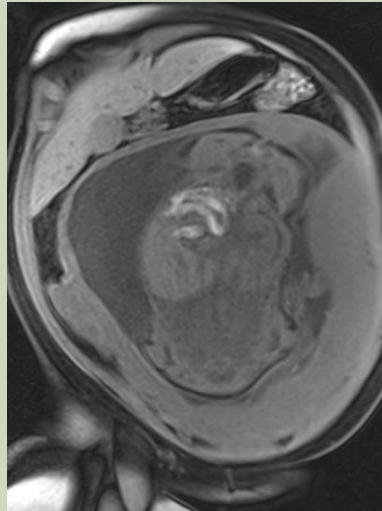
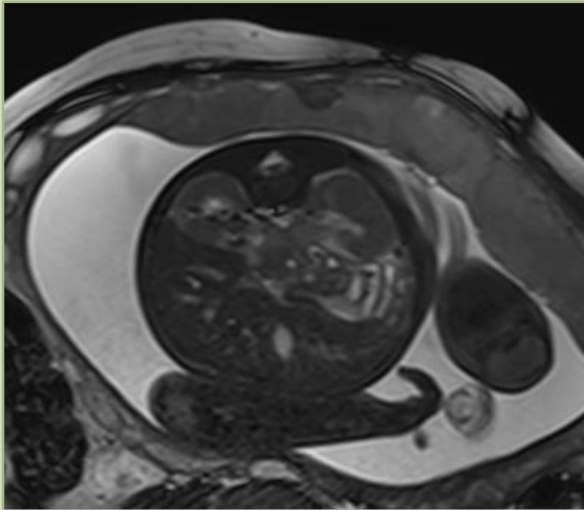
Discussions thérapeutique

- Le Dr Deneuille (CRCM pédiatrique de Rennes) et le Pr Sermet (responsable du CRMR) discutent de la mise en place de kaftrio dans le cadre d'une thérapie fœtal au regard des études déjà publiées à l'international.
- Rencontre des parents à plusieurs reprises (car toujours en réflexion sur une éventuelle IMG) en consultation au CRCM de Rennes pour discuter des bénéfices et des risques du traitement chez cette maman.
- Le Pr Sermet s'est entretenu avec les parents à deux reprises avec son expertise de **centre de référence national pédiatrique**.
- Puis le dossier passe au Staff DPN du 9 novembre 2023 : **décision de faire une demande de Kaftrio dans le cadre d'une thérapie fœtale** à titre compassionnel devant la constitution d'un iléus méconial.
- Elaboration conjointe d'un protocole de surveillance anténatal au regard des données connues dans la littérature :
 - Décision de surveillance de l'IRM et d'échographie tous les 15 jours.
 - Bilans hépatiques chez la maman

IRM de suivi

IRM foétale du 10 novembre 33 semaines d'aménorrhée +3 jours : aspect d'**iléus méconial** avec une dilatation de 4 anses se majorant par rapport à la précédente IRM (8 à 9 mm).

Un microcôlon fonctionnel.



Demande de Kaftrio

- La demande de kaftrio est formalisée avec un argumentaire PEDIATRIQUE détaillé du Pr Sermet et du Dr Deneuve, et en collaboration avec le Pr Burgel.
- Une demande de Kaftrio compassionnel est faite à la CNAM (fort de cet argumentaire)
- Obtention d'un accord pour que Me B débute le traitement (environ une semaine après la demande)
- Le protocole de surveillance élaboré par les équipes de pédiatrie et gynécologie comprend :
 - ✓ IRM et écho tous les 15 jours
 - ✓ Bilan sanguin à la naissance de la mère et du bébé
 - ✓ Dosage Kaftrio : chez la mère, au cordon et chez le bébé
 - ✓ TIR, Test de la sueur et élastase fécale rapidement après la naissance, bilan ophtalmologique, BH

Traitement accordé par la Cnam

Kaftrio 75/50/100 : 2 cp le matin et KALYDECO 150 mg : 1 cp le soir débuté par la maman le 14 novembre 2023

Echographie après le début de kaftrio

Le 22/11/2023 :

On visualise une image infra hépatique pouvant correspondre à une vésicule biliaire. Intestin.

Régression de l'hyperéchogénéité

Pas de dilatation des anses grêles, les plus visibles étant mesurées à 5 mm de diamètre.

Pas d'épanchement intra abdominal



Naissance

- Mise en travail spontanée à 35 semaines d'aménorrhée le 22/11/2023, après 8 jours de Kaftrio.
- Naissance par voie basse sous anesthésie péridurale.
- Bonne adaptation à la vie extra-utérine avec un Apgar à 9/10/10/10.
- pH au cordon 7,29, lactates 2,8 mmol/l.
- Aucune détresse respiratoire néonatale aucun soutien ventilatoire.

Évolution dans le service de néonatalogie

- Sur le plan digestif, émission du méconium presque immédiatement après la naissance, puis à plusieurs reprises dans les 24 premières heures en quantité normale.

La mise en place du transit était strictement normale après la naissance, avec du méconium les 48 premières heures puis des selles de transition par la suite régulières.

- Alimentation entérale débutée le jour même, avec du lait maternel, initialement complété avec un hydrolysate de protéines de lait de vache le temps de la montée de lait.

Imageries post-Natales

▪ Échographie abdominale réalisée le 23/11/2023 :

Pas de distension pathologique du cadre colique ou des anses grêles. Le côlon gauche est de petit diamètre faisant évoquer un microcôlon. Côlon transverse et côlon droit de taille normale. Pas de syndrome occlusif.

▪ Échographie abdominale réalisée le 5/12/2023 :

Le diamètre du côlon gauche est revenu à la normale ce jour. Pas d'anomalie du calibre du côlon transverse ou du côlon droit. Pas de distension digestive significative. Pas d'épanchement liquidien intrapéritonéal.

Bilans post-natal

CHEZ LA MAMAN

NFS :

- hb : 13,1 g/dl
- plaquettes : 180 G/L,
- GB : 10,3 G/L

BH Normal

CHEZ L'ENFANT

Bilan sanguin :

Le 23/11/2023 : ionogramme sanguin normal, urée créatinine normale, bilan hépatique normal. NFS normale (hémoglobine = 20,3 g/dl, plaquettes 212 G/l, leucocytes 7,5 G/l.)

Dépistage avec dosage TIR : **39,8 µg/mL**

Test de la sueur fait le 23/11/2023 à 13h47 donc moins de 24 heures de vie : **71 mmol/l. (Vs : 94 mmol/L à M1)**

Élastase fécale faite le 29/11/2023 : **20,1 µg/g de selles**

Dosages médicamenteux

	Elexacaftor (mg/l)	Ivacaftor (mg/L)	Tezacaftor (mg/L)
Mère (plasma)	1.26	0.15	1.40
Sang de cordon	2.86	0.15	1.40
Bébé	1.14	0.16	1.14

Les expériences internationales du passage trans placentaire

- Une étude américaine a été menée en 2022 aux États-Unis sur les taux d'élexacaftor, tezacaftor, ivacaftor dans le placenta, le sang de cordon, le lait maternel, et le sang du nouveau-né. Cette étude a été menée sur un couple de trois mères/enfants.
- Dans cette étude il est intéressant de noter que l'évolution clinique des nourrissons était bénigne, la surveillance ophtalmologique était normale. Les bilans hépatiques étaient normaux



HHS Public Access

Author manuscript

J Cyst Fibros. Author manuscript; available in PMC 2023 July 01.

Published in final edited form as:

J Cyst Fibros. 2022 July ; 21(4): 725–727. doi:10.1016/j.jcf.2021.12.004.

Drug exposure to infants born to mothers taking Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor

Bethany Collins¹, Christopher Fortner², Amanda Cotey³, Charles R. Esther Jr⁴, Aaron Trimble¹

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Oregon Health & Science University

²Division of Pediatric Pulmonary medicine, Department of Pediatrics, SUNY Upstate Medical University

³Salem Pediatric Clinic

⁴Division of Pediatric Pulmonology, Department of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine

- Comme dans notre cas Rennais, cette étude montre des taux d'ETI dans le sang de cordon similaires ou supérieurs au taux sérique maternel périnataux au moment de l'accouchement. Les taux chez les nouveau-nés étant comparables au taux maternel.

- Comme dans notre étude, dépistage néonatal était normal pour un des nourrissons avec une trypsine immuno réactive inférieure à la norme. Des taux de chlorure dans la sueur également inférieur aux attentes.

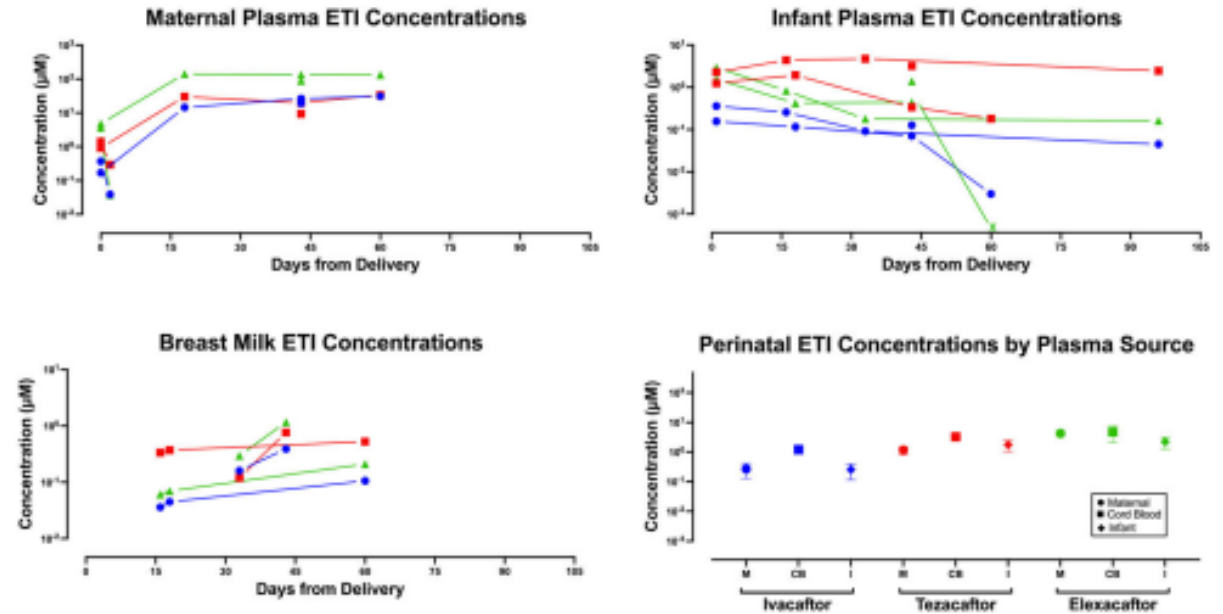


Figure 1.

Aggregate maternal plasma, infant plasma, and breast milk concentrations of ETI from all 3 subject pairs on logarithmic scale. Samples from the same subject are denoted with connecting lines. Since perinatal samples were obtained from only two subjects, the range of these two values are denoted with error bars.

Les travaux en cours...

Open Access Cystic fibrosis

**BMJ Open
Respiratory
Research**

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 Jennifer L Taylor-Cousar⁹

Une étude a été débutée 2021 : suivi prospectif et multicentrique des grossesses sous modulateur et devenir des enfants jusqu'à 2 ans.

40 centres. 282 femmes enceintes sous Kaftrio pour leur mucoviscidose.

Suivi à partir de T1 tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois.

Etude EFR, Métabolisme du glucose et pharmacocinétique de ETI pendant la grossesse, a la naissance et pendant l'allaitement.

Suivi doit durer 35 mois.

En France

Plusieurs études françaises sont en cours :

- **sur le passage trans placentaire** par l'équipe du Pr Treluyer et le Dr Benaboud (Port Royal) : étude ex vivo basée sur les données de perfusion de cotylédons qui sont ensuite modélisées sur les concentrations fœtales simulées.

- Sur la **pharmacocinétique de l'ETI** chez l'adulte avec notamment des femmes enceintes incluses, par l'équipe du Pr Burgel et Dr Benaboud).

Durant le premier mois de vie

A M1 sous AM exclusif.

Poids : 3390 g

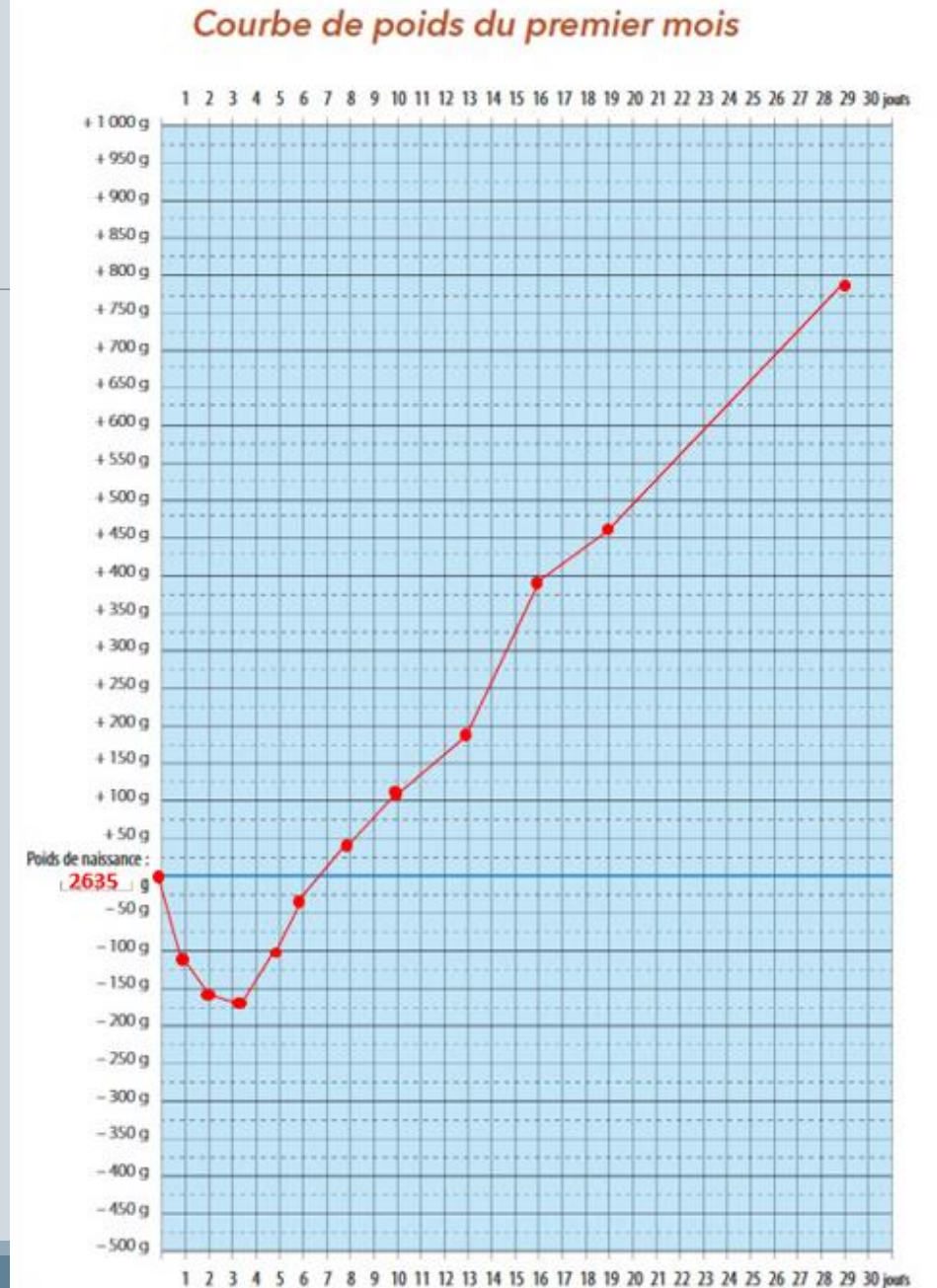
Examen clinique parfait.

Sur le plan digestif, Bonne prise pondérale au sein

Tétées très fréquentes et selles X 10 par jour donc créon débuté à J19.

Sur le plan respiratoire, eupnéique en air ambiant.

Test de la sueur contrôlé à M1 de vie : 94 mmol/L



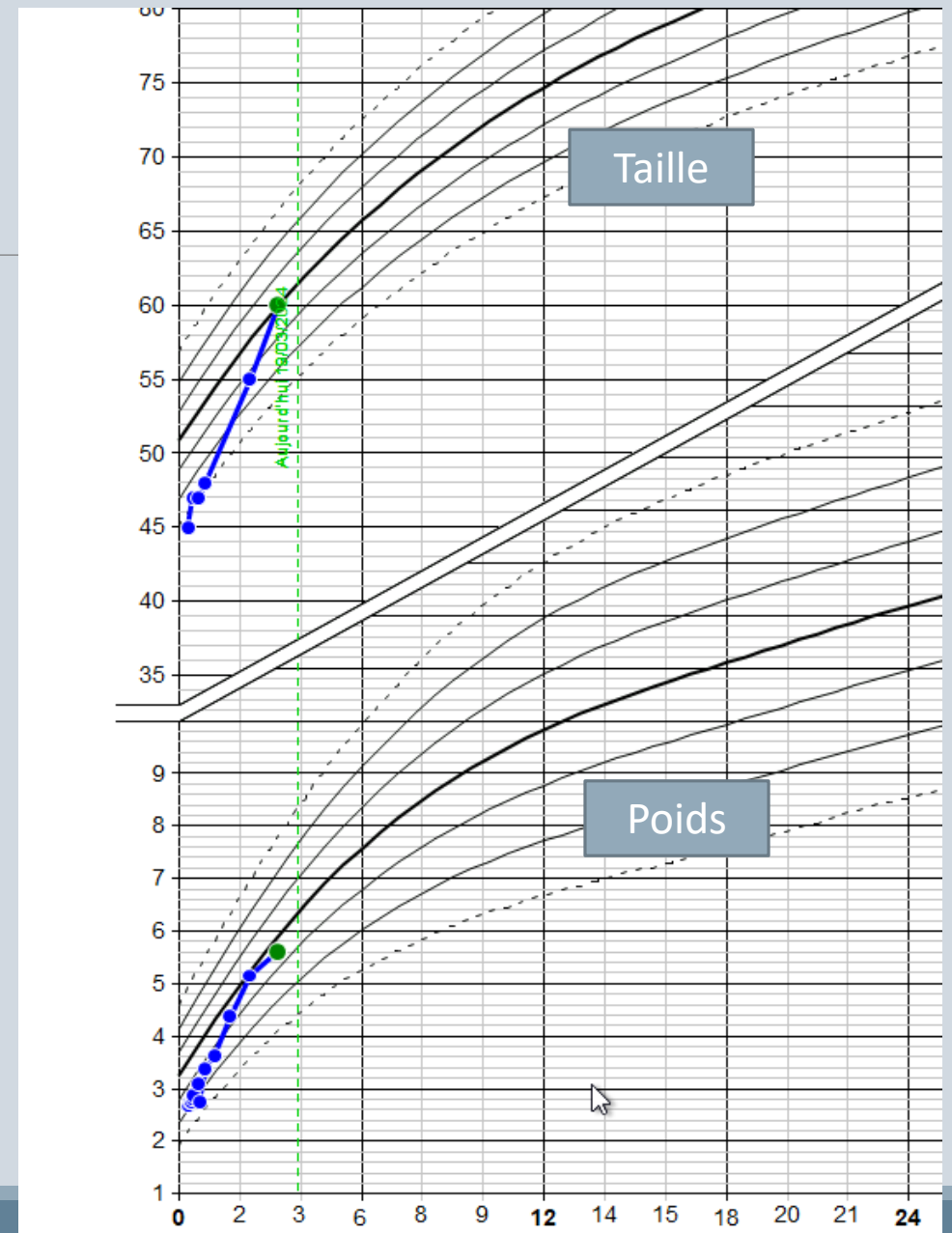
Et jusqu'à maintenant

Noham se développe bien, il n'a eu aucune complication digestive.

Il a une courbe staturo pondérale normale sous allaitement maternel exclusif.

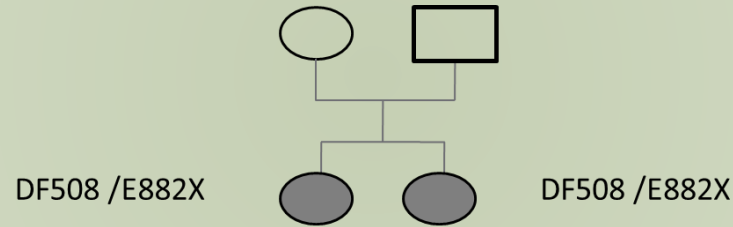
Il bénéficie d'un traitement classique par :

- Créon
- Sel
- Vitamines
- Kiné respiratoire.



Les autres expériences françaises

Cas de l'hôpital Robert Debré – Pr HOUDOUIN (pédiatre)



2022

23 SA et 5 J anses intestinales dilatées puis échos normales
Diagnostic néonatal sur Ileus méconial, Volvulus, 50 cm de grêle sain

6 mois d'hospitalisation

Infection intermittente

Pseudomonas aeruginosa

Retard staturo pondérale

2023

Diagnostic anténatal. Choix des parents de poursuivre la grossesse.

Une anse dilatée in utero à 25SA

Discussion au staff RCP prénatal: accord ttt de la mère dose adulte

Une anse dilatée retrouvée à J15 du début du ttt puis échos anténatales normales

Bilan hépatique normal chez la mère

Naissance à terme

Retard à l'émission du méconium (H12)

IPE/ TDS anormal

Allaitement maternel sous Kaftrio pendant trois mois

Transit perturbé pendant un mois avec un SOID incomplet à J10 de vie

Kiné 3/semaine flore normale , TDM: bande atélectasie minime

Dosage Kaftrio « bas »

Pas de cataracte/ BHC normale

Hôpital Foch - Dr Grenet :

Une patient atteinte de mucoviscidose éligible au kaftrio pendant sa grossesse porteuse d'un fœtus F508 del homozygote.

Indécision de la maman concernant incertitudes de l'inocuité du kaftrio sur les 2 premiers trimestres de la grossesse (embryogenèse).

Finalement en accord avec les médecins du CRCM adultes, les pédiatres, et la maman : le kaftrio est débuté au 3^{ème} trimestre

A J15, bonne tolérance clinique et biologique.

Patiente suivie au CH de Corbeille Essonne, diagnostic de mucoviscidose chez le fœtus – Dr Rousseau:

Un mois après le diagnostic chez le fœtus de mucoviscidose: suspicion d'iléus méconial.

Parents vus en consultation : envisagent une interruption médicale de grossesse.

Il leur ai évoqué la possibilité de mise en place d'un traitement par Kaftrio, option qu'ils finissent par choisir finalement.

Il est réalisé une IRM fœtale avant de débuter le traitement : iléus méconial visualisé

Puis une surveillance IRM et échographie rapprochée de la maman est décidée.

Quelques jours après le début de la prise de Kaftrio, il est constaté par la maman une diminution des mouvements actifs fœtaux, elle est donc hospitalisée et une souffrance fœtale aiguë est objectivée.

À la relecture de l'IRM, on constate la présence d'une atrésie intestinale.

Finalement, au vu du pronostic défavorable, une IMG est décidée par les parents.

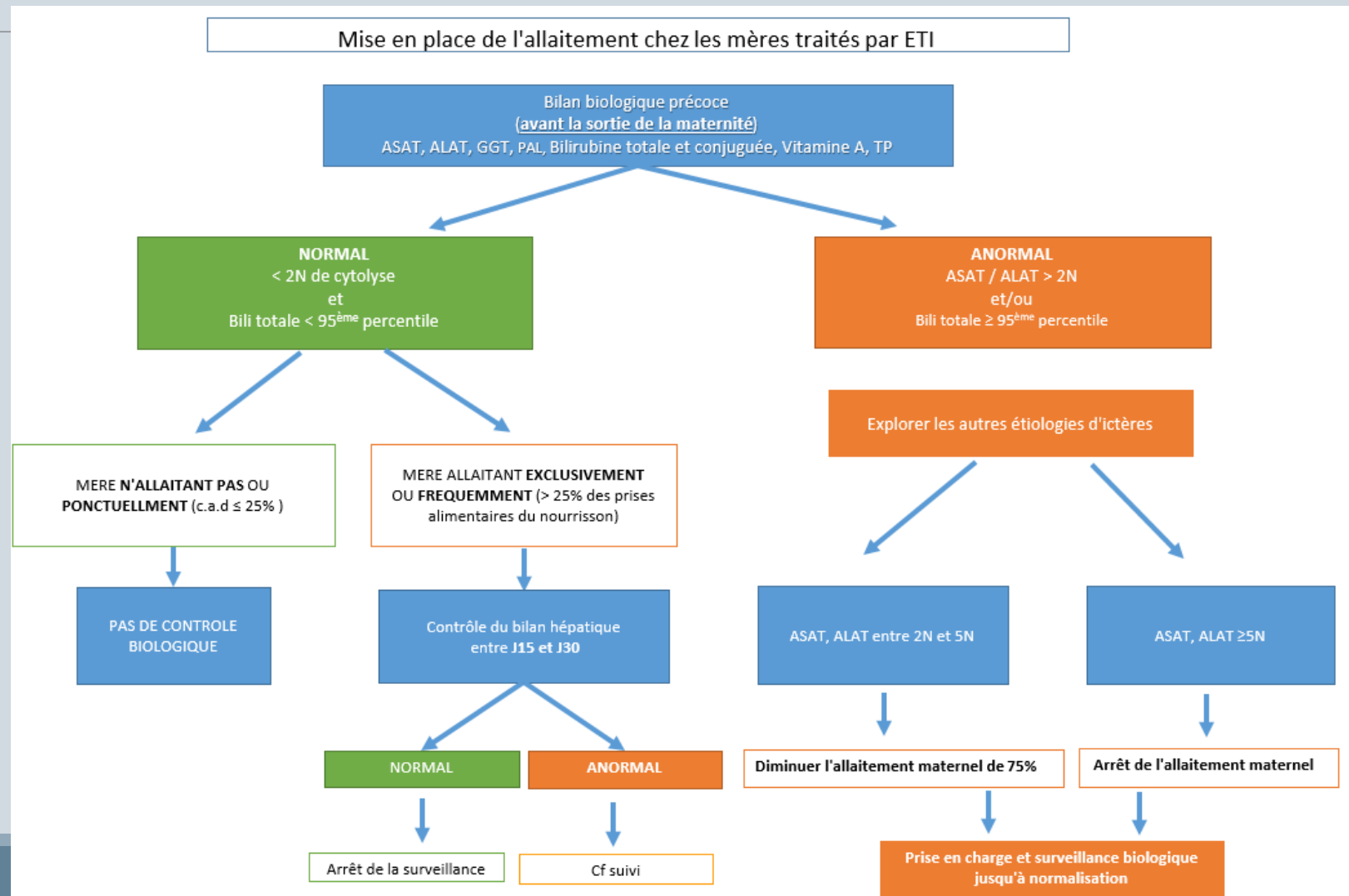
Quelle surveillance pour les bébés exposés au kaftrio pendant la grossesse ?

Suivi des nouveaux nés et nourrissons nés de mère traitée par modulateur pendant la grossesse

I Sermet-Gaudelus, P Reix, S Gauthier, C Audousset, M Butin, AS Bonnel.. Revu par D Debray, I Desguerre, D Bremond-Gignac

	1ere sem de vie	Si allaitement	3 mois	12 mois	24 mois
EVALUATION CLINIQUE					
Interrogatoire : durée d'exposition au modulateur (grossesse, allaitement), ATCDs autres,	X	X		X	X
Poids, taille, PC, ictère, A pulm, ex neurologique	X	X		X	X
Cristallin (macroscopique)	X				
Carnet de santé : courbe de PC, âge acquisition de la marche et lers mots, qualité de sommeil, convulsions fébriles				X	X
EVALUATION PARACLINIQUE					
Bilan hépatique complet	X	X*			
Vit A, TP	X				
Contact CRCDN pour vérifier analyse génétique sur guthrie (faux négatif de TIR)	X				
Lampe à fente avec dilatation			X**	X***	X** ou X***

Algorithme de surveillance au cours de l'allaitement



Les enjeux éthiques de la thérapie foetale par kaftrio

La plupart des articles sont en faveur d'un intérêt de l'utilisation de ETI lors de la survenue d'une complication tel qu'un iléus méconial pour éventuellement permettre sa résolution in utéro,

Des protocoles de surveillance harmonisés et précis doivent être mis en place :

- Réalisation d'une IRM avant traitement avec avis spécialisé pour éliminer une atrésie intestinale ou volvulus.
- Surveillance IRM toutes les 3 semaines et échographies
- Discuter d'une hospitalisation de la maman pendant les 48 premières heures au début du traitement.
- Surveillance du BH de la maman.
- Surveillance du BH et de l'examen ophtalmologique du bébé.

Enjeux éthiques

Les questions soulevées :

- Faut-il poursuivre pendant l'allaitement?
- Y aurait-il un bénéfice à débiter le kaftrio chez le fœtus atteint dès le diagnostic même en l'absence de complications?
Cela permettrait-il à l'enfant à naître d'être suffisamment pancréatique? Préservation de la fertilité?
- Quels sont les risques à donner le traitement in utero? Troubles du comportement repérés chez des enfants jeunes actuellement sous kaftrio... Evaluation de la prévalence en cours.
Iatrogénie ? Cataracte?
- Les effets secondaires sur la mère à long terme, sachant qu'elle n'est pas atteinte de mucoviscidose.

Merci beaucoup de votre attention

Un grand merci particulier au Dr Deneuille, au Pr Sermet, Pr Houdouin, Dr Grenet, Dr Rousseau et également au Dr Ferry et Haussel (clinique la Sagesse).