

Mise à jour des recommandations pour la prise en charge de la fertilité, grossesse, et allaitement sous traitement modulateurs de CFTR

Dr Quitterie Reynaud

CRCM Lyon Sud

Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon

Questions ?

1/ impact sur la fertilité ?

2/ risque malformatif ?

3/ impact sur les enfants exposés : fonctionnement pulmonaire ? neurodéveloppement ? cataracte ? toxicité hépatique ?

Données

- Aucun effet sur l'**organogenèse** à des doses significativement supérieures à la dose maximale recommandée pour l'homme
- **Passage placentaire de tous les modulateurs CFTR**
 - concentrations d'**IVA** dans le sang du cordon ombilical équivalentes aux concentrations dans le sang maternel
 - concentrations de **LUM** dépassent les concentrations dans le sang maternel
 - composants individuels de **ELE/TEZ/IVA** dans le sang du cordon ombilical + concentrations sériques maternelles et infantiles au moment de l'accouchement similaires aux concentrations sériques maternelles périnatales
- **Faible propension à se diffuser dans le lait maternel**, compte tenu de leur liaison extrêmement élevée aux protéines plasmatiques et de leur volume de distribution apparent élevé

1. Kalydeco™. Package Insert. Vertex Pharmaceuticals; 2020
2. Orkambi™. Package Insert. Vertex Pharmaceuticals; 2018
3. Symdeko™. Package Insert. Vertex Pharmaceuticals; 2020
4. Trikafta™. Package Insert. Vertex Pharmaceuticals; 2021
5. Trimble A et al. J Cyst Fibros. 2018;17(6):779-782

Stratégie en 2022

REVIEW

Use of CFTR modulators in special populations, part 1: Pregnancy and lactation

Joseph Elijah PharmD, BCPS^{1,2,3}  | Linda J. Fitzgerald PharmD, BCPS, BCTXP^{1,2,4} |
Hanna Phan PharmD, FCCP, FPPA^{1,2,5} 

- **Durée de l'allaitement ?**
- **Impact à plus long terme : neurodéveloppement ?**
- **Cataracte : examen ophtalmo à la naissance**
- **Cytolyse hépatique : bilan hépatique à la naissance**

1. Goodwin J, et al. Respir Med Case Rep. 2022;40:101778.26.
2. Nash EF, et al. J Cyst Fibros. 2020;19(4):521-526.
3. Taylor-Cousar JL, Jain R. J Cyst Fibros. 2021;20(3):402-406.
4. Heltshe SL, J Cyst Fibros. 2017;16(6):687-694.37.
5. Hotham N, et al. Aust Prescr.2015;38(5):156-159.

Données US

- 2010-2021, 11 centres adultes
- **307 grossesses chez 235 femmes en rétrospectif**
 - **193 sans modulateurs, 37 modulateurs non HEMT, 77 HEMT**
- Exposées ou non aux modulateurs avant conception et pendant toute la grossesse

Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators on Maternal Outcomes During and After Pregnancy

[Check for updates](#)

Raksha Jain, MD, MSCI; Giselle Peng, MD; MinJae Lee, PhD; Ashley Keller, MPH; Sophia Cosmich, MD; Sarthak Reddy; Natalie E. West, MD; Traci M. Kazmerski, MD; Jennifer L. Goralski, MD; Patrick A. Flume, MD; Andrea H. Roe, MD, MPH; Denis Hadjilias, MD, PhD; Ahmet Uluer, DO, MPH; Sheila Mody, MD, MPH; Sigrid Ladores, PhD, RN; and Jennifer L. Taylor-Cousar, MD

Pregnancy-Level Variable	All (N = 307)	No Modulators (n = 193 [62.87%])	Other Modulators (n = 37 [12.05 %])	HEMT (n = 77 [25.08%])
Year of conception⁹				
2009-2011	38 (12.84)	37 (19.89)	1 (2.70)	0 (0)
2012-2013	38 (12.84)	37 (19.89)	0 (0)	1 (2.70)
2014-2015	47 (15.88)	45 (24.19)	0 (0)	2 (2.74)
2016-2017	48 (16.22)	31 (16.67)	11 (29.73)	6 (8.22)
2018-2019	65 (21.96)	33 (17.74)	16 (43.24)	16 (21.92)
2020-2021	60 (20.27)	3 (1.61)	9 (24.32)	48 (65.75)



Données US : cohorte

- 2010-2021, 11 centres adultes
- **307 grossesses chez 235 femmes** en rétrospectif
 - **193 sans modulateurs, 37 modulateurs non HEMT, 77 HEMT**

Pregnancy-Level Variable	All (N = 307)	No Modulators (n = 193 [62.87%])	Other Modulators (n = 37 [12.05 %])	HEMT (n = 77 [25.08%])	P Value ^a
Age at conception, y ^b	28.52 ± 5.21	28.63 ± 5.37	27.83 ± 5.56	28.60 ± 4.63	.7440
Averaged ppFEV ₁ before pregnancy ^h	74.23 ± 22.09	74.92 ± 22.36	75.75 ± 22.96	71.19 ± 20.92	.7511
Averaged BMI before pregnancy ⁱ	22.26 ± 3.60	22.40 ± 3.79	21.44 ± 2.42	22.23 ± 3.47	.7388
Averaged No. of PEx per year before pregnancy ^j	0.33 (0-0.67)	0.33 (0-0.67)	0.33 (0-0.75)	0.42 (0-0.67)	.9967
Averaged % PsA before pregnancy	0.3 ± 0.36	0.3 ± 0.35	0.28 ± 0.34	0.3 ± 0.37	.9639
CFRD before pregnancy	79 (25.73)	43 (22.28)	12 (32.43)	24 (31.17)	.1956
CFLD before pregnancy	20 (6.51)	7 (3.63)	5 (13.51)	8 (10.39)	.0233

Données US : fertilité

- **Amélioration sous HEMT : diminution AMP**
 - 33% AMP sans modulateur
 - 6% avec HEMT
- **Pas de variation significative sur programmation grossesse**

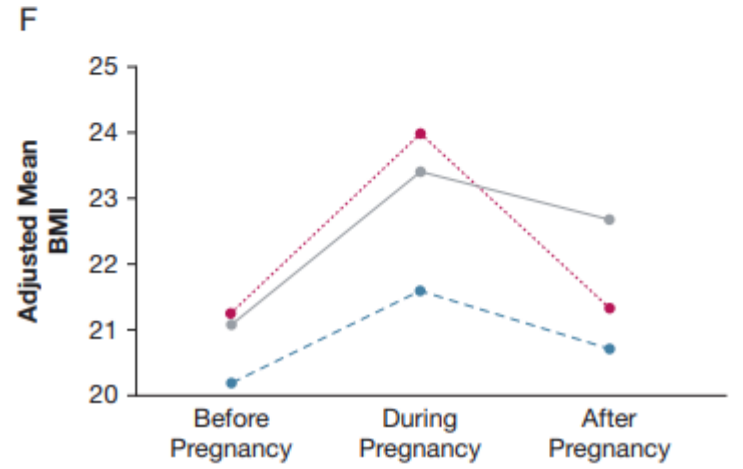
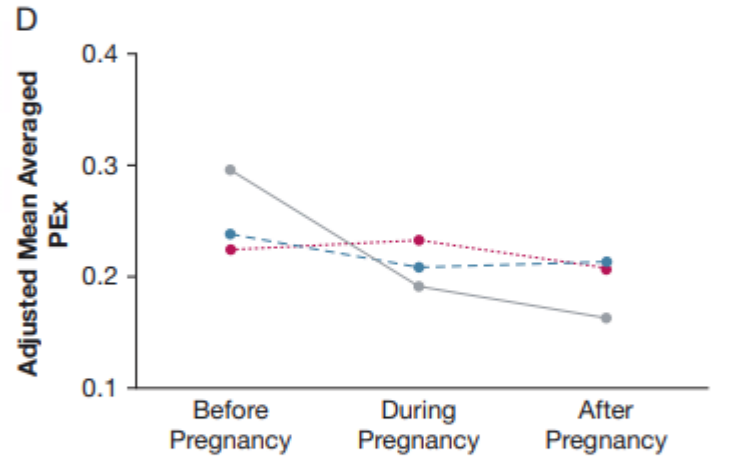
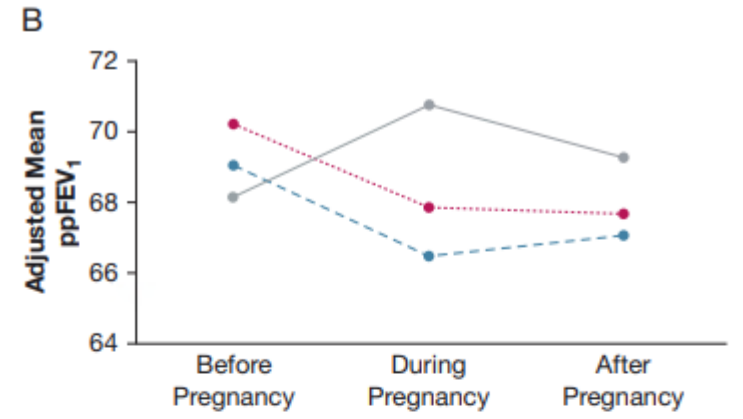
Pregnancy-Level Variable	All (N = 307)	No Modulators (n = 193 [62.87%])	Other Modulators (n = 37 [12.05 %])	HEMT (n = 77 [25.08%])	
Planned pregnancy ^c	170 (58.82)	112 (60.54)	20 (58.82)	38 (54.29)	.6636
Use of fertility assistance ^d					.0200 ^e
In vitro fertilization	27 (11.89)	20 (14.18)	4 (14.29)	3 (5.17)	
Intrauterine insemination	19 (8.37)	16 (11.35)	2 (7.14)	1 (1.72)	
Clomiphene	11 (4.85)	11 (7.80)	0	0	

Données US



impact clinique de la grossesse

- Pas de différence pré-grossesse
- âge, VEMS, BMI, CFRD entre les groupes
- De façon significative en post grossesse sous HEMT
 - VEMS stable ou plus élevé
 - Diminution Pex
 - BMI plus élevé



Données US

impact obstétrical : données manquantes

- Pas de différence pré-grossesse entre les groupes
- Pas de différence entre les groupes pour FCS et césarienne
- Taux fausse couche similaire pop CF et générale (15%)
- Taux césarienne plus élevé pop CF que pop générale (45% vs 20-30%)

Newborn Data (Yes/No) ^a	All (N = 307)	No Modulators (n = 193 [62.87%])	Other Modulators (n = 37 [12.05%])	HEMT (n = 77 [25.08%])	P Value	No. Missing
Miscarriage	37 (13.31)	26 (14.69)	3 (9.38)	8 (11.59)	.6385	29
Cesarean section	71 (46.71)	45 (49.45)	7 (35.0)	19 (46.34)	.5019	155

Données US

impact nouveau-né : données manquantes

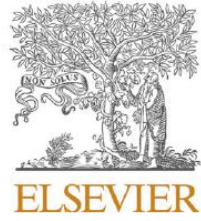
- Pas de différence pré-grossesse entre les groupes
- Pas de différence entre les groupes pour prématurité et poids de naissance, score Apgar
- Faible poids naissance et prématurité plus élevé pop CF que pop générale (30 et 30% vs 10 et 10%)

Newborn Data (Yes/No) ^a	All (N = 307)	No Modulators (n = 193 [62.87%])	Other Modulators (n = 37 [12.05%])	HEMT (n = 77 [25.08%])	P Value	No. Missing
Miscarriage	37 (13.31)	26 (14.69)	3 (9.38)	8 (11.59)	.6385	29
Cesarean section	71 (46.71)	45 (49.45)	7 (35.0)	19 (46.34)	.5019	155
Preterm birth	74 (32.89)	48 (34.53)	9 (31.03)	17 (29.82)	.7954	82
Low birth weight	39 (20.52)	26 (21.14)	3 (14.29)	10 (21.74)	.7516	117
Low 1-minute Apgar	28 (15.64)	19 (17.43)	2 (10.53)	7 (13.73)	.6760	128
Low 5-minute Apgar	9 (4.97)	6 (5.45)	0 (0.0)	3 (5.77)	.5717	126
NICU stay	56 (30.11)	31 (27.93)	6 (26.09)	19 (36.54)	.4845	121

Données US : MAYFLOWERS

- ETI spécifiquement
- Suivi nouveau né

Données France : Registre chaîné SNDS



Contents lists available at [ScienceDirect](#)




Journal of Cystic Fibrosis

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



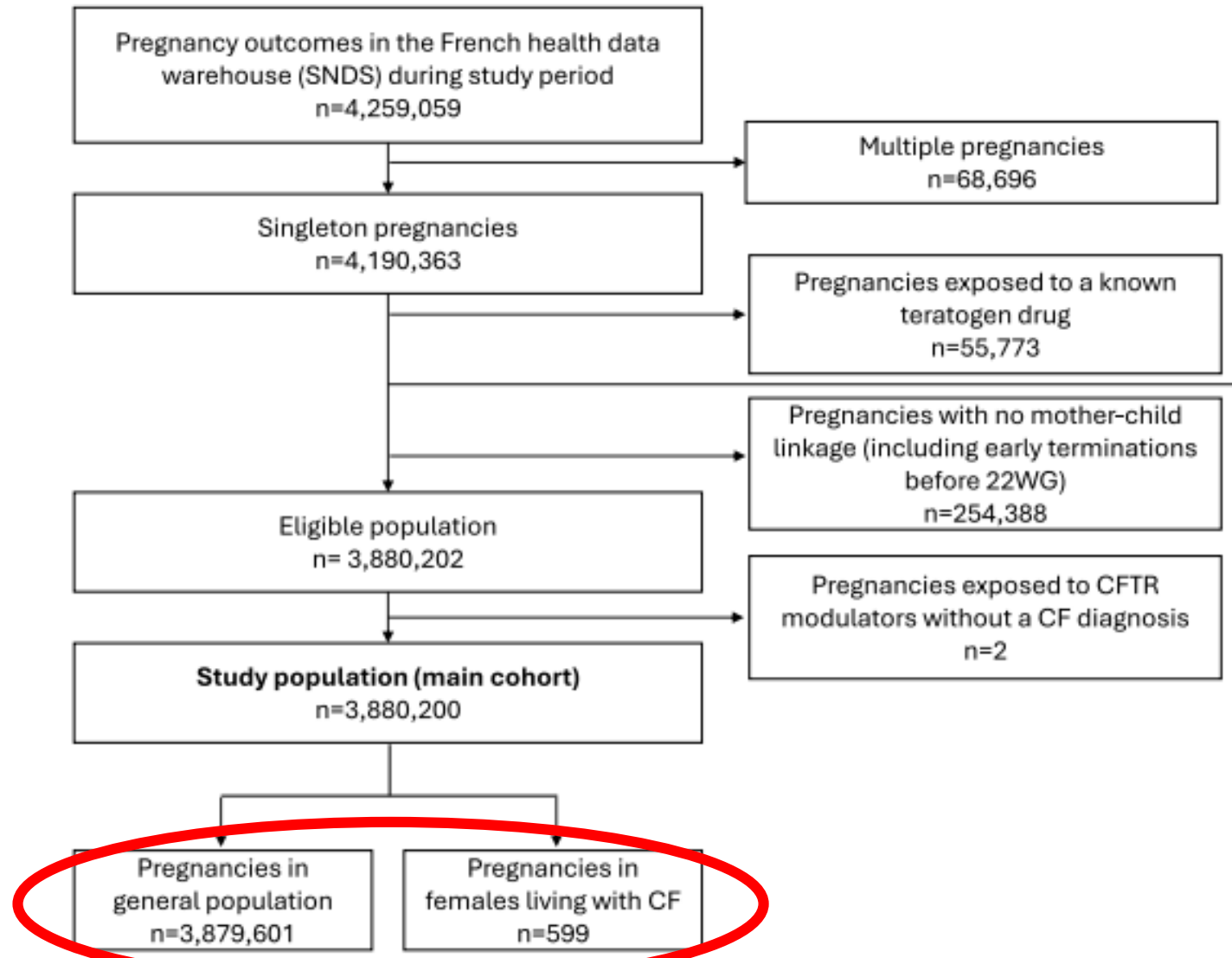
Original Article

CFTR modulators and pregnancy outcomes: Early findings from a nationwide cohort study

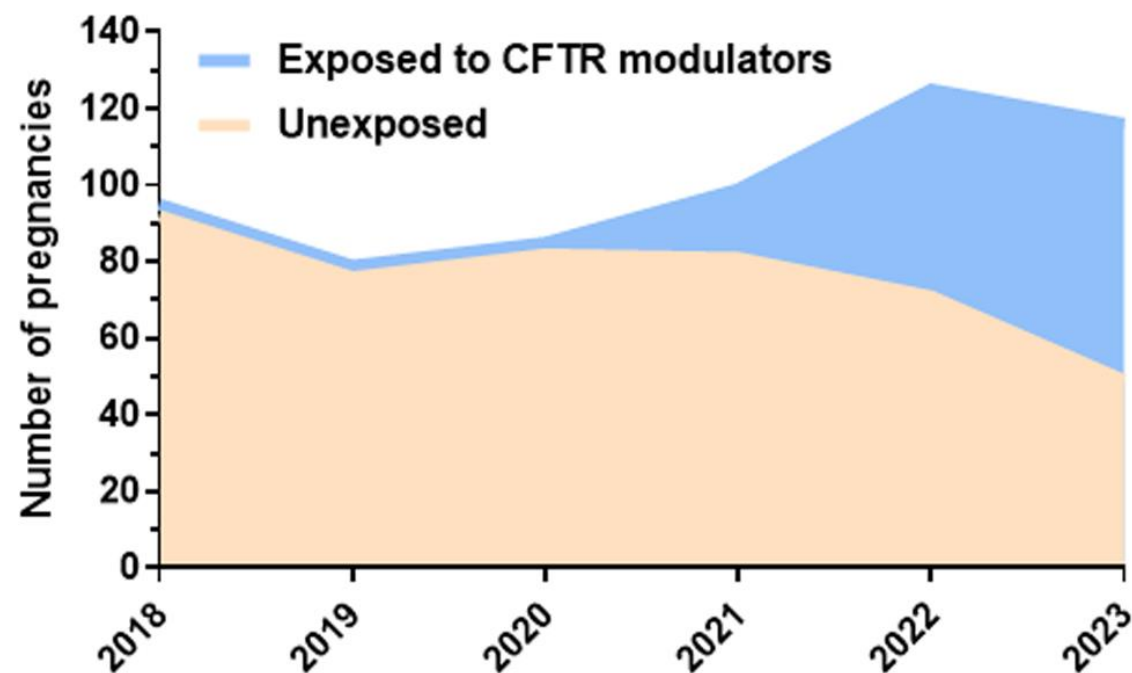
Laurent Chouchana^{a,b,*} , Mathis Collier^{b,c} , Clémence Martin^{d,e}, Pierre-Régis Burgel^{d,e}, Jean-Marc Treluyer^{a,b,c} 

- Cohorte nationale grossesse unique ≥ 22 SA
- Lié à un séjour pédiatrique
- Janvier 2018 à décembre 2023

Données France : cohorte



Données France : cohorte



	Pregnancies in females living with cystic fibrosis				Pregnancies in general population
	Exposed to CFTR modulators n = 148	Unexposed to CFTR modulators n = 451	Overall n = 599	p-value [#]	Overall n = 3879,601
Obstetrical adverse events					
→ Gestational diabetes	53 (35.81 %)	74 (16.41 %)	127 (21.2 %)	< 0.001	629,089 (16.22 %)
Preeclampsia	7 (4.73 %)	18 (3.99 %)	25 (4.17 %)	0.87	78,288 (2.02 %)
Outcomes of the pregnancy					
Type of pregnancy outcome					
Livebirth	147 (99.32 %)	441 (97.78 %)	588 (98.16 %)	0.69	3,849,289 (99.22 %)
Stillbirth	0 (0 %)	2 (0.44 %)	2 (0.33 %)		17,901 (0.46 %)
Therapeutic abortion (after 22 WG)	1 (0.68 %)	8 (1.77 %)	9 (1.5 %)		12,411 (0.32 %)
→ Major birth defect	5 (3.38 %) [†]	21 (4.66 %) [†]	26 (4.34 %)	0.72	118,363 (3.05 %)
Mode of delivery*					
Spontaneous vaginal delivery	54 (36.73 %)	264 (59.86 %)	318 (54.08 %)	< 0.001	2,598,109 (67.5 %)
→ Caesarean section	50 (34.01 %)	116 (26.3 %)	166 (28.23 %)		765,181 (19.88 %)
Assisted vaginal delivery	43 (29.25 %)	61 (13.83 %)	104 (17.69 %)		485,999 (12.63 %)
Gestational age, weeks*	37.73 +/- 1.92	38.18 +/- 2.45	38.07 +/- 2.34	< 0.05	39.12 +/- 1.76
→ Preterm birth*					
Overall (< 37 weeks)	31 (21.09 %)	81 (18.37 %)	112 (19.05 %)	0.54	196,091 (5.09 %)
Moderate to late preterm birth 32–36 weeks	28 (19.05 %)	73 (16.55 %)	101 (17.18 %)	–	166,510 (4.33 %)
Very preterm birth 28–31 weeks	3 (2.04 %)	4 (0.91 %)	7 (1.19 %)		18,933 (0.49 %)
Extreme preterm birth < 28 weeks	0 (0 %)	4 (0.91 %)	4 (0.68 %)		10,648 (0.28 %)
Induced preterm birth*	15 (10.2 %)	37 (8.39 %)	52 (8.84 %)	0.61	80,664 (2.1 %)
→ Birth weight, g*	3122 +/- 495	3024 +/- 640	3049 +/- 608	0.055	3284 +/- 517
Small for gestational age (< 10th percentile)*	10 (6.8 %)	71 (16.1 %)	81 (13.78 %)	< 0.01	376,424 (9.78 %)
Small for gestational age (< 3rd percentile)*	3 (2.04 %)	16 (3.63 %)	19 (3.23 %)	0.50	112,351 (2.92 %)
Large for gestational age (> 90th percentile)*	16 (10.88 %)	40 (9.07 %)	56 (9.52 %)	0.63	374,671 (9.73 %)
Hospitalization in neonatal unit (including intensive unit)*	18 (12.24 %)	55 (12.47 %)	73 (12.41 %)	1.0	160,062 (4.16 %)

Donnée France : synthèse

- Données plus récente, période ETI, comparé à la population CF non traitée et pop générale
- Pas de sur-risque malformatif identifié sous modulateurs
- Pas de complications obstétricales sous modulateurs mais risque plus important pop CF comparé à pop générale pour risque malformatif et prématurité + faible poids de naissance (déjà connu, pas lien modulateurs, rôle malnutrition et diabète)
- Patientes traitées sévères liée condition prescription et pourtant amélioration 2 critères poids de naissance et prématurité

Registre nationale grossesse sous ETI

- Janvier 2020 – Juin 2024
- 240 grossesses sous ETI
- Donnée du Registre et data suivi

Delphi national : GT SFM

- Elaborer les recommandations en utilisant la méthode Delphi
 - Aide méthodologique Equipe PSP HCL
- Calendrier ciblé : fin 2025
- 1^{er} tour terminé

Conclusion

- Données rassurantes : risque malformatif, impact obstétrical
- Vigilance bilan hépatique, cataracte, développement neuro enfants exposés
- Poursuite cohorte surveillance
- Bientôt recommandations françaises !