

# Modul-CF

Evaluation de la réponse aux modulateurs de CFTR  
dans la cohorte des patients de moins de 18 ans  
atteints de mucoviscidose

Dr Anne-Sophie Bonnel  
Pr Isabelle Sermet  
Pr Christophe Marguet



JFM Tours- 20 mai 22

# Modul-CF

- Travail collectif de tous les CRCM

34 CRCM pédiatriques (ou mixtes)

- Effort des soignants et des familles
- 576 enfants  
F508Del homozygotes  
Orkambi®



# Modul-CF


- **Recommandations de la SFM (janvier 2020)**  
Surveillance des patients < 18 ans, atteints de MV,  
sous modulateurs CFTR
- Colliger les données, incluses dans le **Registre VLM** (DPO)  
étude de cohorte observationnelle, vraie vie  
dans le cadre du **soin courant MR-004**  
(n'impliquant pas la personne humaine)
- Accord parents (consentement signé)
- Selon les **Avis éthique favorable** (sept 19 et amendements janv 20, fév 20, fév 21, oct21)  
IRB #00011928
- Déclaration de conformité auprès de la **CNIL** (Ref 2217976v0)
- Déclaré à « **Clinical trial** » (protocol ID 0011928)

# Objectifs

- Suivi de cohorte en **vraie vie**, au **long court**
- Repérer les bénéfices à court, moyen et long terme
- Surveiller la tolérance


# Critères d'évaluation

- Croissance
- TS
- EFR
- Bactériologie
  
- Qualité vie
- TDM
- LCI
- Profil glycémique-fibroscan (fonction des habitudes des centres)
- Elastase fécale
- Inflammation-Microbiote (collaboration Bordeaux/LumIvaBiota)



Un grand merci aux  
kinés, IDE,  
psychologues,  
radiologues!!!

# Critères évaluation



A horizontal timeline with a blue arrow pointing to the right. The timeline is marked with vertical tick marks corresponding to the time points M0, M1, M3, M6, M12, M18, M24, 3a, 4a, and 5a.

	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M3</b>	<b>M6</b>	<b>M12</b>	<b>M18</b>	<b>M24</b>	<b>3a</b>	<b>4a</b>	<b>5a</b>
ECBC		+	+	+	+	+	+	+	+	+
EFR		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bio		+	+	+	+		+	+	+	+
TS				+	+					
LCI				+	+			+	+	+
TDM					+			+		+

# Modul-CF

- Nombre patients: **n = 576** inclus (quasi exhaustivité)
- Consentement
- Recueil sur site par ARC central (données anonymisées) ou ARC local
- e-CRF inclus dans Registre de VLM  
Chaque centre a donc accès à ses données



Un grand merci à  
VLM/Registre (Lydie L),  
Filière (Stéphane  
M/conventions)!!!

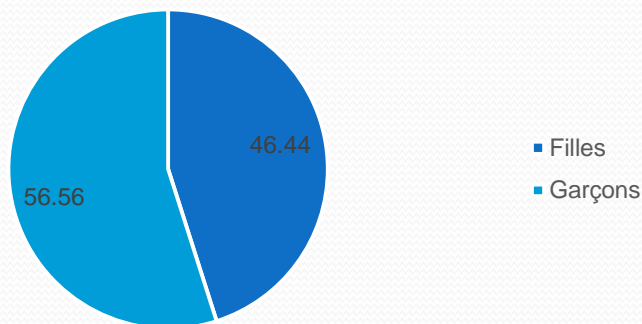
# Modul-CF Résultats M0: population

**576 enfants**

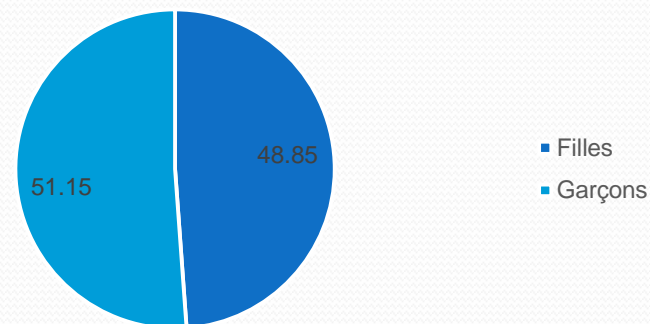
**2-6 ans: 269 (47%)**

**6-12 ans: 307 (53%)**

Répartition par sexe des 2-6 ans (%)

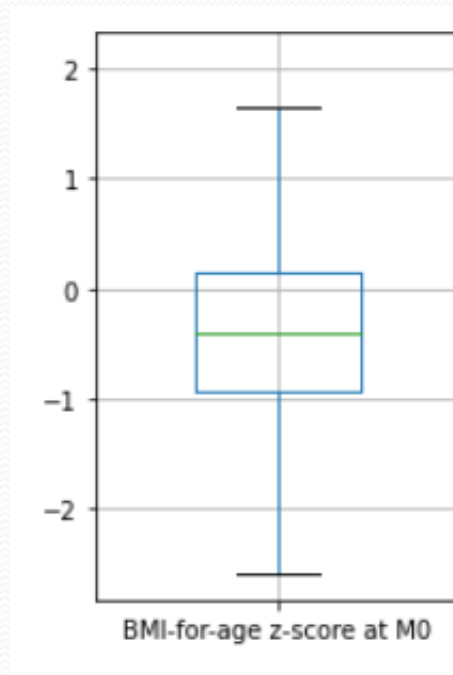


Répartition par sexe des 6-12 ans (%)





# Modul-CF Résultats M0: BMI Z-score

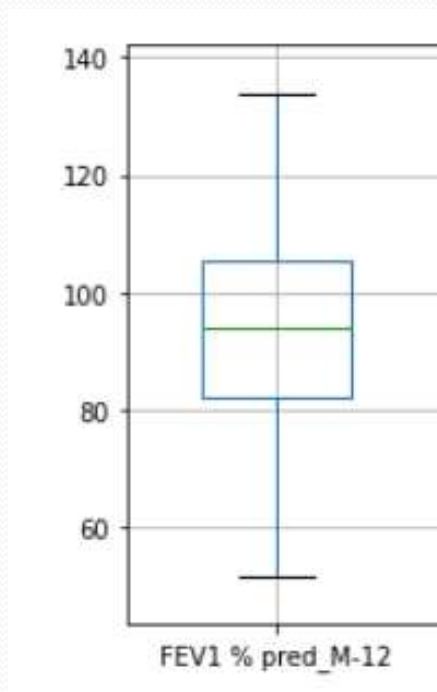


Moyenne: -0,31



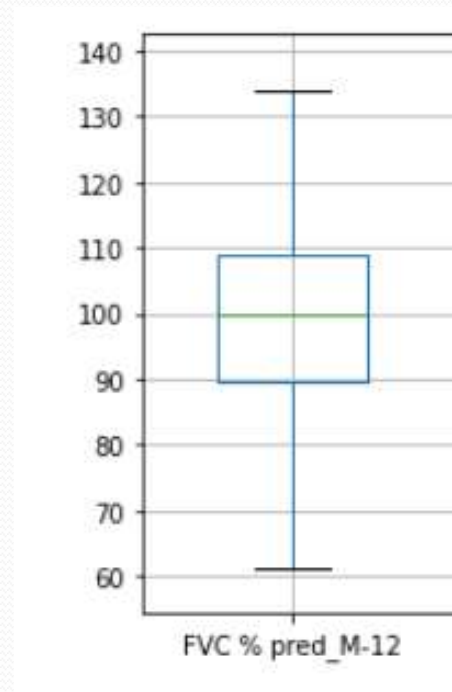
# Modul-CF Résultats M0: EFR

## VEMS



Moyenne: 92,6  
Min/Max: 29/146

## CVF



Moyenne: 98,8  
Min/Max: 25/145



# Modul-CF Résultats M0: Exacerbations/antibiotiques

- Nombre d'**exacerbation** dans année précédente:  
n: 1,8  
pas de différence entre le groupe des 2-6 et 6-12 ans
- Nombre de jours cumulés d'**antibiotiques** année précédente:  
n: 44 jours



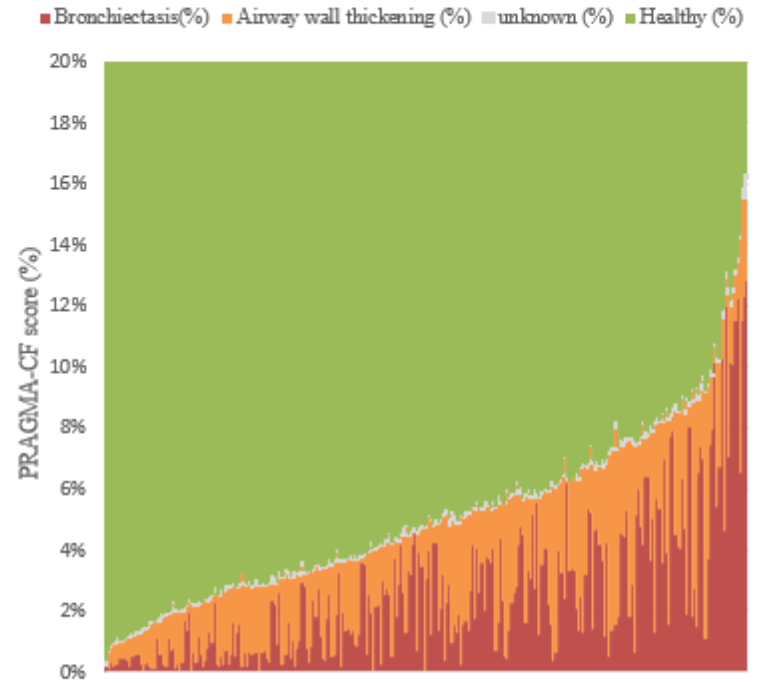
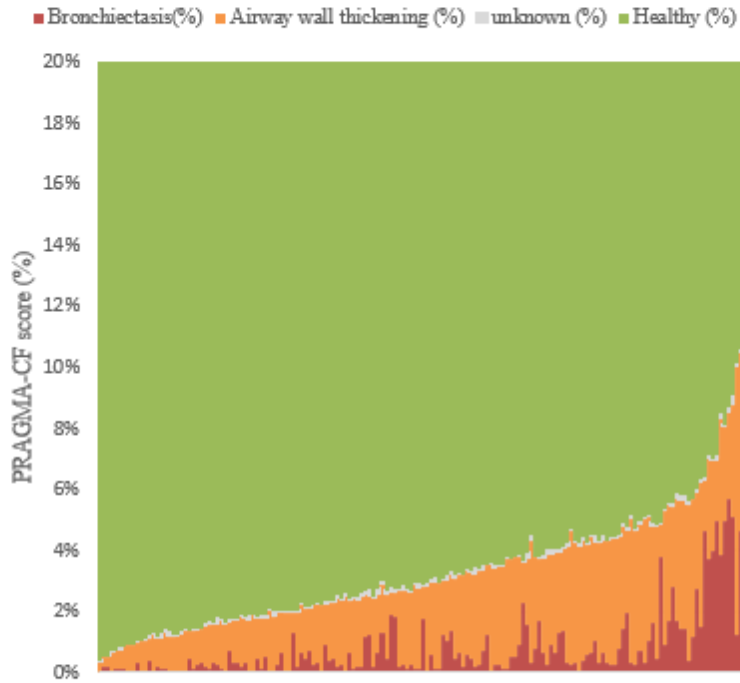
# Modul-CF Résultats M0: TDM

- **565** TDM Mo analysés à Erasmus/Rotterdam (Harm Tiddens)
- Analyse automatisée/IA du Pragma score
  - Bronchectasies
  - Epaissement bronchique

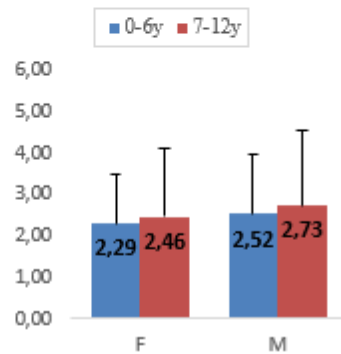


Children 2-5 years

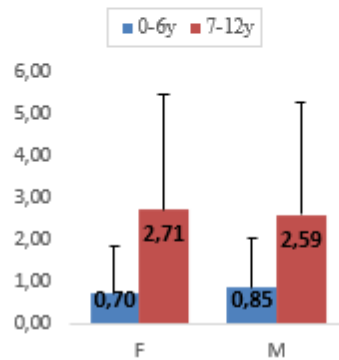
Children 6-11 years



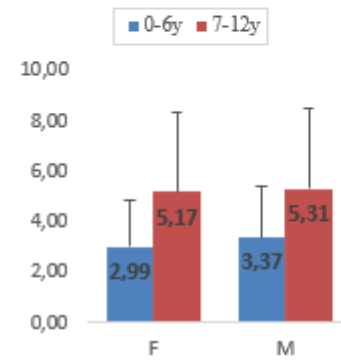
Bronchial wall thickening (%)



Bronchiectasis (%)



Pragma disease score (%)

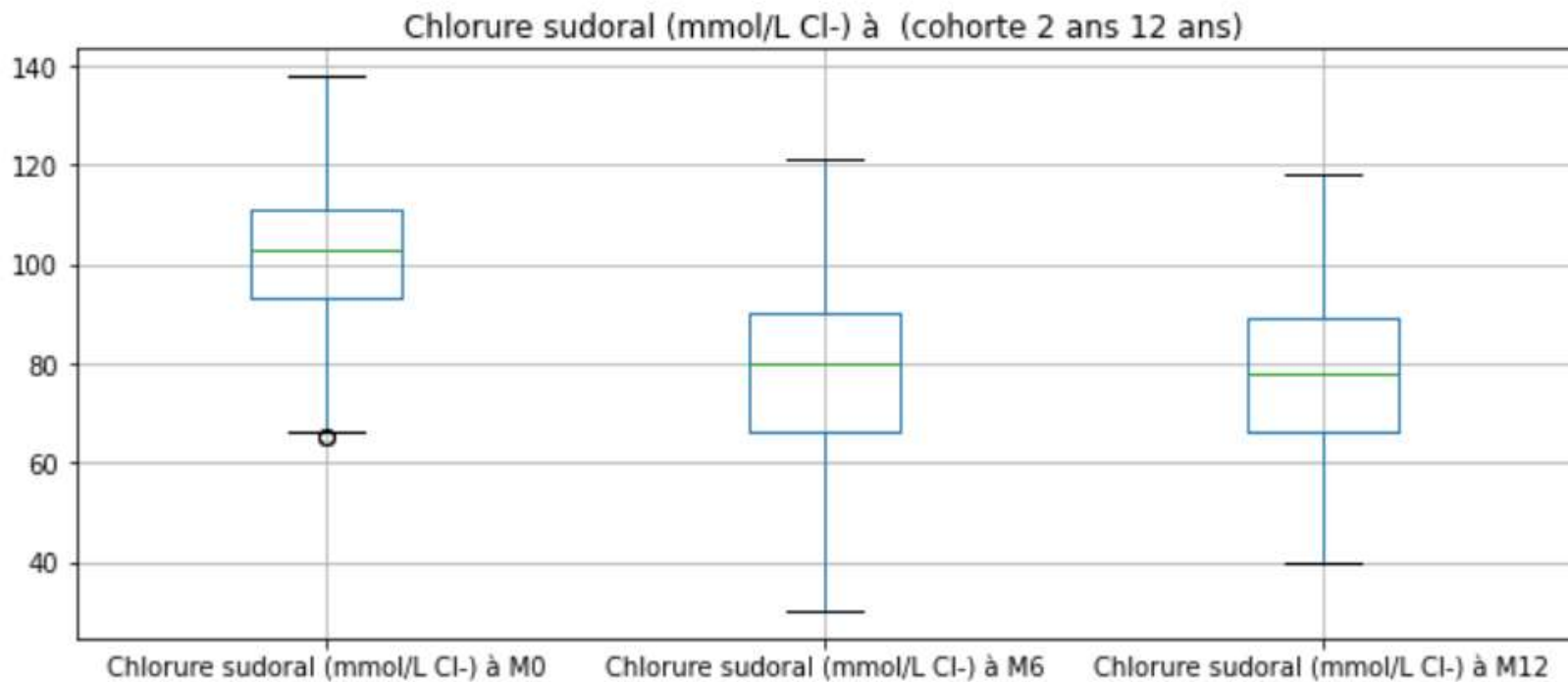


# Tolérance

- Bonne tolérance:
  - 8 rashes cutanés
  - 6 oppressions thoraciques
  - Pas d'atteinte hépatique nécessitant arrêt définitif traitement



# Evolution M12: Test sueur

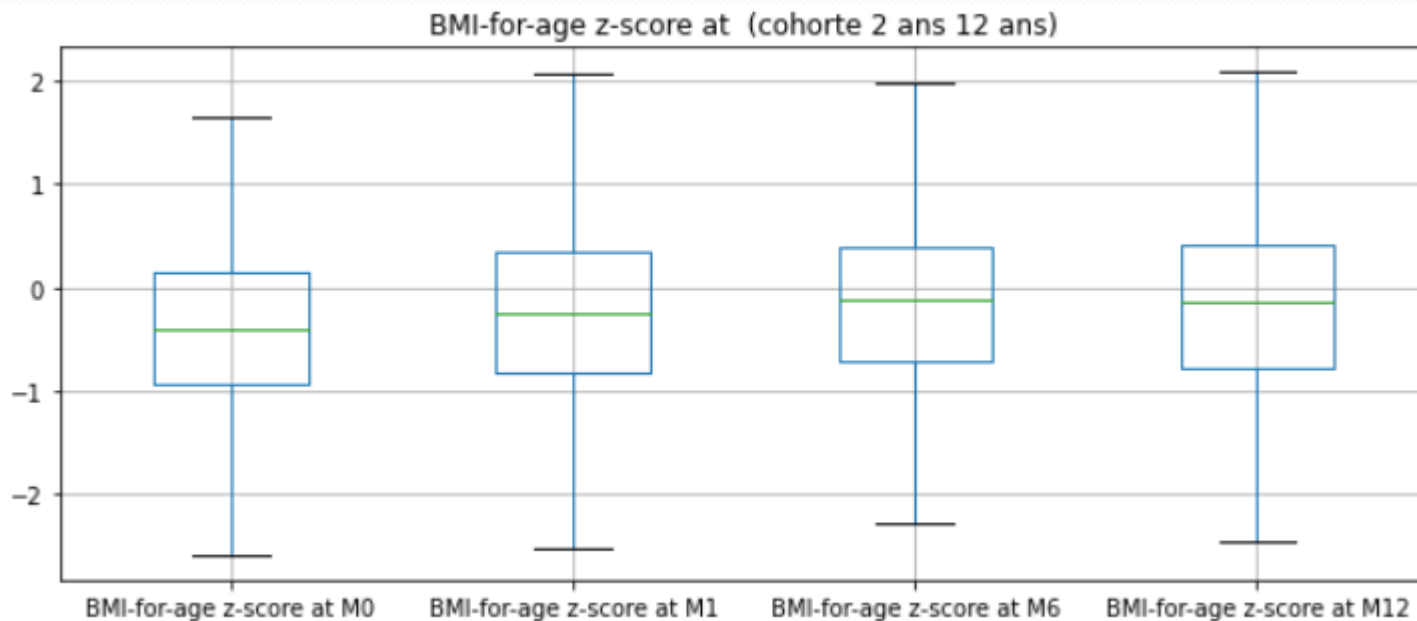


p M0/M6:  $2 \times 10^{-36}$

p M0/M12:  $5 \times 10^{-47}$



# Evolution M12: BMI Z-score



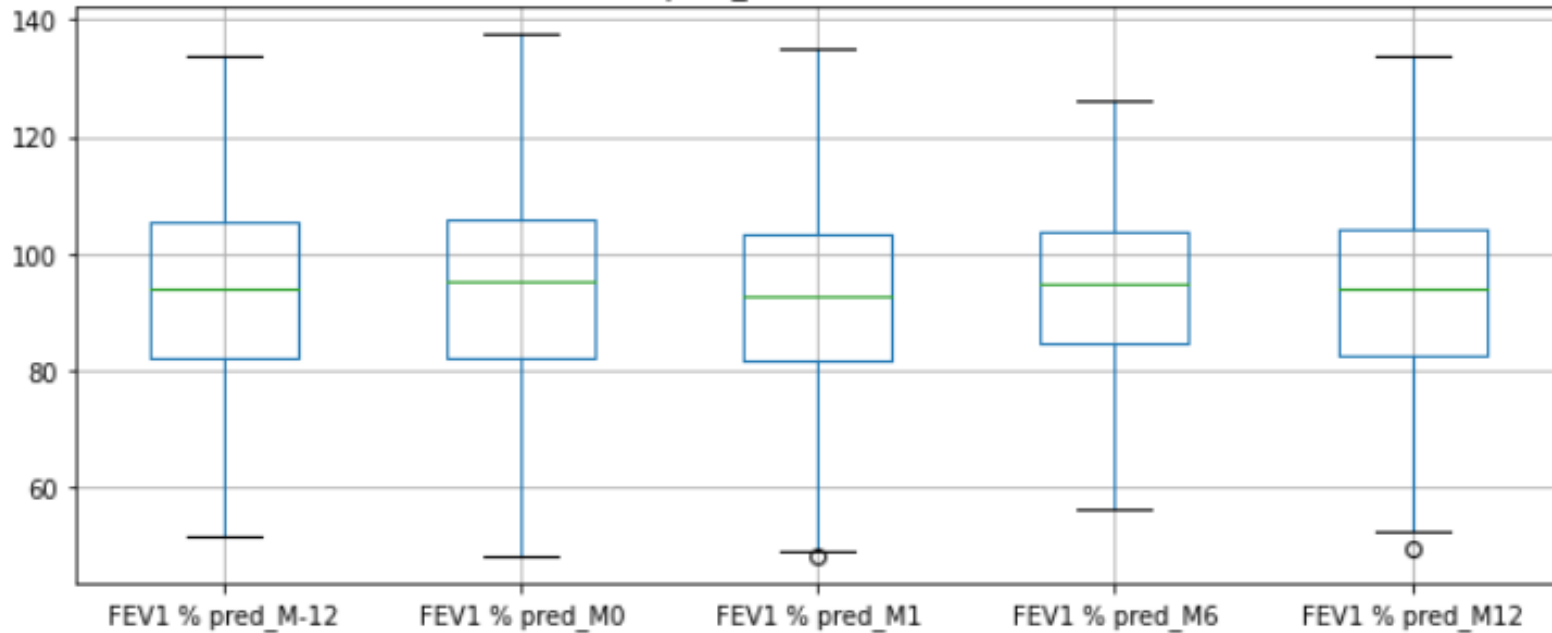
Prise poids:  
+500g à M1 (NS)

p M0/M6:  $1 \times 10^{-11}$     p M0/M12:  $2 \times 10^{-07}$



# Evolution M12: EFR

FEV1 % pred\_ (cohorte 2 ans 12 ans)

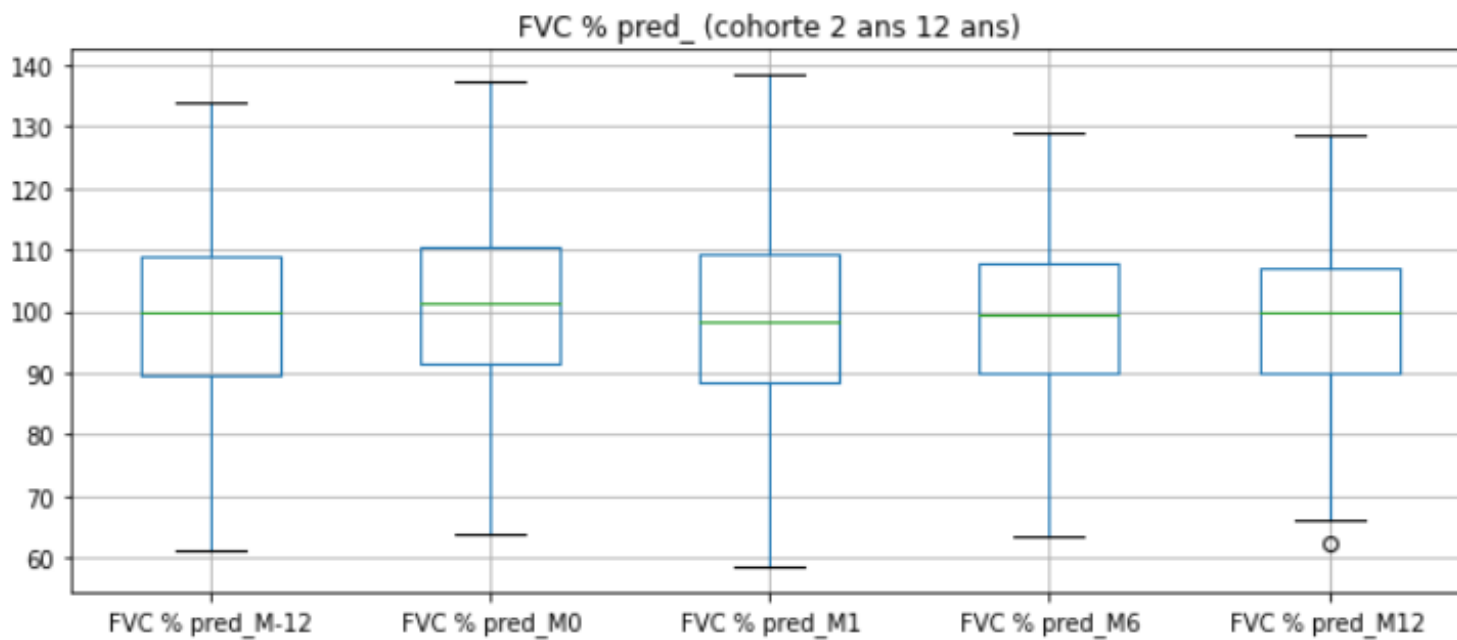


p M0/M6: NS

p M0/M12: NS



# Evolution M12: EFR



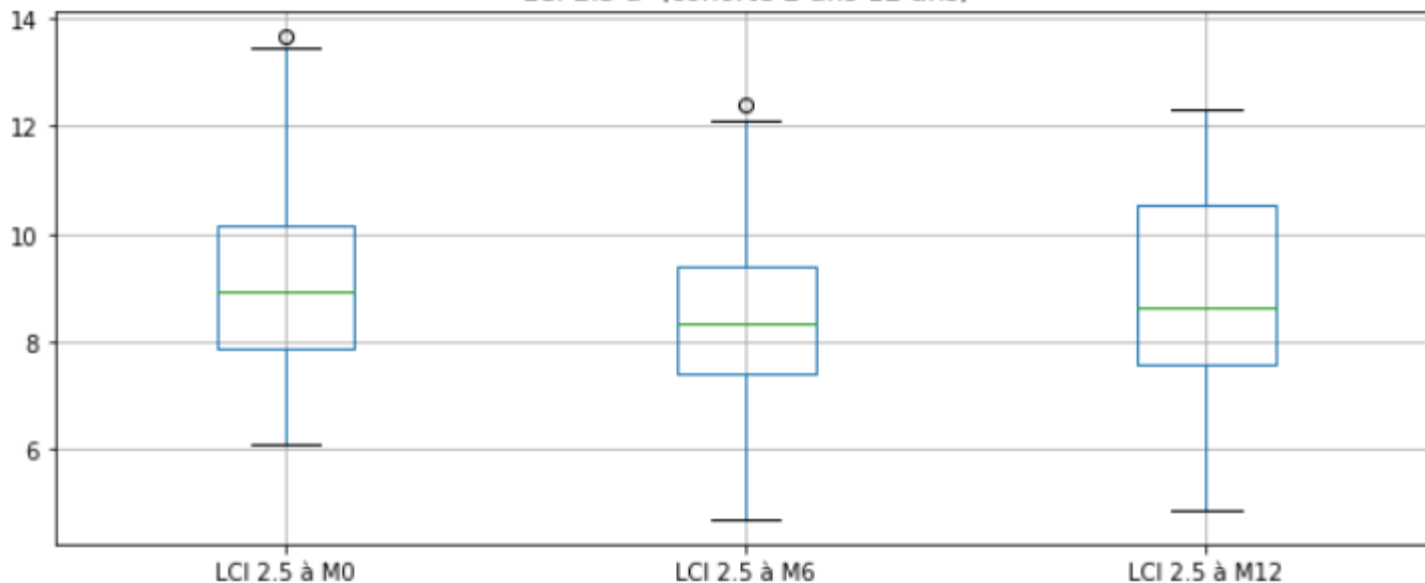
p M0/M6: NS

p M0/M12: NS

# Evolution M12: LCI

83 patients

LCI 2.5 à (cohorte 2 ans 12 ans)



Moyenne LCI 2.5:  
M0: 9.98

M6 : 9.28

M12: 9.36

p M0/M6: 0,0008

p M0/M12: 0,1 (NS)

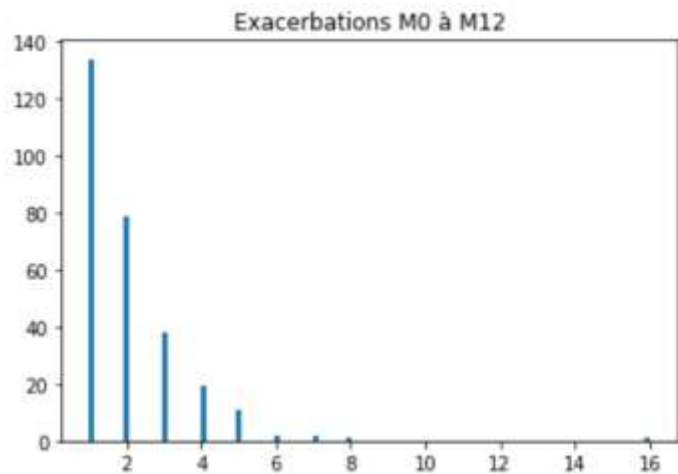
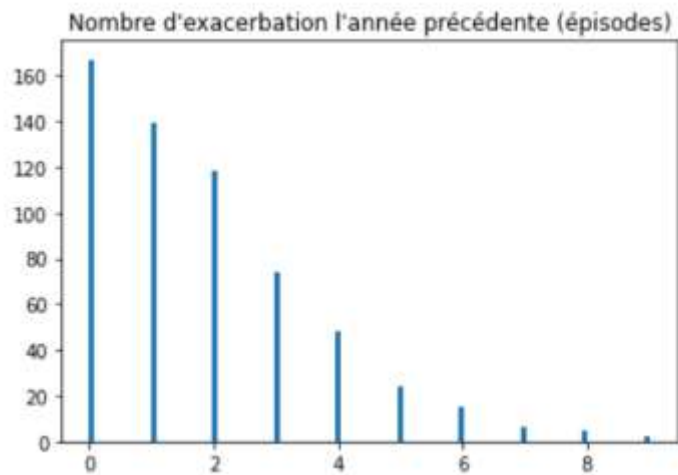


# Evolution M12: TDM

- TDM M12 en rapatriement
- Analysés Pragmascore/IA grâce financement VLM
- Impact sur remaniement, bronchectasie, score de sévérité
- Plus sensible que EFR pour atteinte précoce, LCI dans peu de centres



# Evolution M12: exacerbations

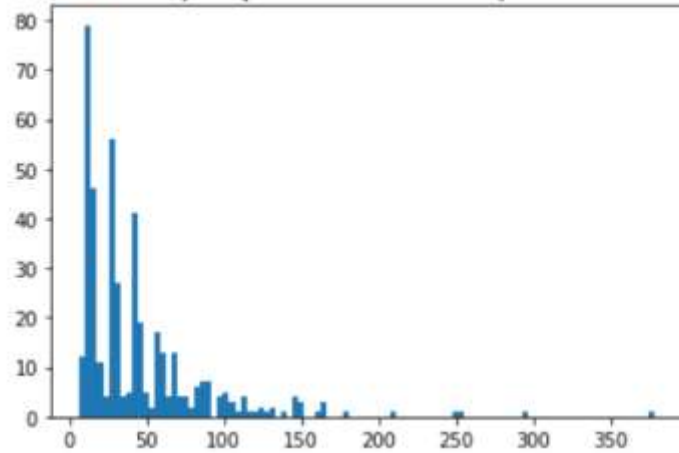


p M0/M12: 0, 2 (NS)

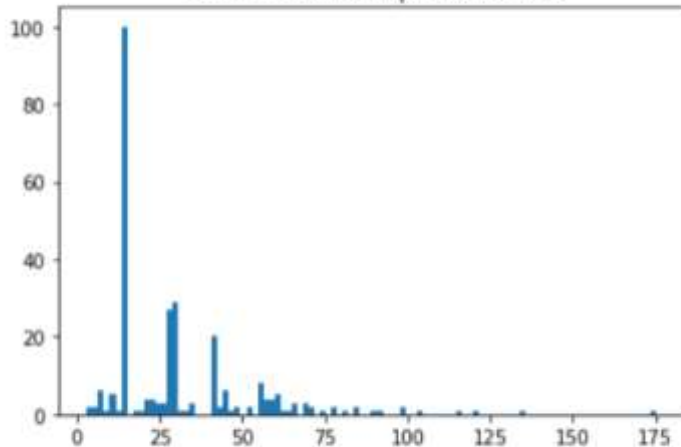


# Evolution M12: antibiotiques

Nombre d'antibiotiques (jours cumulés) Année précédente (M-12 à M0)



Nombre d'antibiotiques M0 à M12



p M0/M12:  $1 \times 10^{-6}$



# Evolution M12: colonisation bronchique

Germe	Année précédente (%)	M1-M12	p
Staphylococcus aureus	79	73	10 <sup>-08</sup>
SASM	69	64	0,004
SARM	3	2,6	0,0001



# Evolution M12: colonisation bronchique

Germe	Année précédente (%)	M1-M12	p
Pseudomonas aeruginosa	3	1	0,05





# Conclusion

- Cohorte pédiatrique nationale
- En vraie vie, effets à long terme
- Pas d'impact majeur sur poids, fonction respiratoire
- Effet sur chlorure sudoral
  - besoins en antibiotiques
  - colonisation bronchique (crachats induits)
- Perspectives:
  - Attente résultats scanners
  - Cohorte Kaftrio: même items, même surveillance



Merci à tous les centres et les  
familles  
pour votre participation!



## Remerciements

- Fatiha Hassani, ARC
- Vaincre la Mucoviscidose (ARC, TDM)
- Filière (TDM)





Questions...

**MV sans cirrhose ni hypertension portale**  
**Et cytolysse  $\leq 2N$  à M0**  
début modulateur **pleine dose**  
Bilan hépatique **M1**

BH stable

Apparition (ou majoration) d'anomalies du BH  
( $>2$  fois la valeur de M0)  
 $\Rightarrow$  Recontrôler le BH entre J3 et J7.

Anomalies en voie de résolution  
ou BH normalisé

**Anomalies persistantes ou s'aggravant :**  
**Faire bilan pour recherche autre étiologie**  
(sérologies virales, recherche interactions  
médicamenteuses etc)

+/- dosages des modulateurs si possible  
(au minimum T0 et T4h si possible)

**Et poursuivre à doses réduites**

( mi-dose pour Orkambi, 1/3 dose pour Kaftrio, cf diapo2)

Poursuivre à pleine dose

**A J7 : contrôle BH et prélever dosages  
sériques des modulateurs à T0 + T4h (+T8h  
si patient hospitalisé),**

Surveillance habituelle  
(BH: M3, M6, M12...)

Si BH continue de s'aggraver

BH stable ou s'améliorant

Hors soins courant : Proposer  
étude génétique du cytochrome

Arrêt traitement

Poursuite traitement à doses  
réduites jusqu'à retour du BH aux  
valeurs de M0. Attendre au  
moins 1 mois de BH stabilisé  
avant d'envisager de monter au  
palier suivant  
(surveillance BH J15, M1, M2)

(et cf diapositive 3 pour la suite)



Pour Orkambi :

Début à demi-dose, 3 paliers, soit :

- Pour 6-11 ans : 2 cp matin 7j, 2 cp matin + 1 soir 7j, dose pleine
- Pour 2-5 ans (sachet ≠ selon poids) : 1 sachet matin 7j, 1 sachet matin + ½ sachet soir 7j, dose pleine

**MV avec cirrhose et/ou hypertension portale et/ou cytolysse >2N au M0**

début modulateur selon schéma ci-joint selon modulateur

Pour Kaftrio :

Début à 1/3-dose, 3 paliers, soit :

- 2 cp /1cp en alternance le matin pendant 7j ou si < 30 kgs commencer à 1 cp/jour sur 7j
- 2 cp le matin 7j
- Dose normale

**Bilan hépatique J7, J15, M1**

Majoration de la cytolysse (>2 fois la valeur de M0)

Recontrôler BH et faire dosages sériques du modulateur T0 et T4 (+T8h si patient hospitalisé) en plus d'un bilan pour recherche autre étiologie (sérologies virales, recherche interactions médicamenteuses etc)

BH stable.  
Pas de dosage nécessaire du modulateur

Augmenter selon schéma par paliers de 7 jours jusqu'à pleine dose

**Cytolysse < 5 N et Bilirubine N**

Rester sur palier actuel et surveillance BH /semaine

Attendre au moins 1 mois de BH stabilisé aux valeurs proche de M0 avant d'envisager de monter au palier suivant

**Cytolysse > 5 N ou Cytolysse > 3N et bilirubine > 2N :**

Redescendre la posologie du traitement au palier précédent.

Arrêt du modulateur si cytolysse >5N ou >3N + bili >2N dès palier 1

Hors soins courant : Proposer étude génétique du cytochrome



Pour Orkambi :  
Début à 1/4-dose, 4 paliers, soit :

- Pour 6-11 ans : 1 cp matin 7j, 2 cp matin 7j, 2 cp matin + 1 soir 7j, dose pleine
- Pour 2-5 ans (sachet ≠ selon poids) : ½ sachet matin 7j, 1 sachet matin 7j, 1 sachet matin + ½ sachet soir 7j, dose pleine

**MV : reprise après une interruption liée à une perturbation du bilan hépatique**

Pour Kaftrio :  
Début à 1/4-dose, 4 paliers, soit :

- 1 cp/jour le matin 7 j
- 2 cp /1cp **en alternance** le matin 7 j
- 2 cp le matin 7 j
- Dose normale

**Bilan hépatique J7, J15, J21, M1**

Apparition / majoration de la cytolysse (>2N fois la valeur de départ)

BH stable.  
Pas de dosage nécessaire du modulateur

Augmenter selon schéma par paliers de 7 jours jusqu'à pleine dose

Recontrôler BH et faire dosages sériques du modulateur T0 et T4 (+T8h si patient hospitalisé) en plus d'un bilan pour recherche autre étiologie (sérologies virales, recherche interactions médicamenteuses etc)

**Cytolysse < 5 N et Bilirubine N**

Rester sur palier actuel et surveillance BH /semaine

Attendre au moins 1 mois de BH stabilisé aux valeurs proche du bilan initial avant d'envisager de monter au palier suivant

**Cytolysse > 5 N ou Cytolysse > 3N et bilirubine > 2N :**

Redescendre la posologie du traitement au palier précédent.

Arrêt du modulateur si cytolysse >5N ou >3N + bili >2N dès palier 1

Hors soins courant : Proposer étude génétique du cytochrome

