

# 6<sup>es</sup> JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA MUCOVISCIDOSE

SOIGNANTS, PATIENTS, FAMILLES  
3 JOURS D'INFORMATIONS  
ET D'ÉCHANGES POUR MIEUX VIVRE AVEC LA MALADIE.



INSCRIPTION  
& INFOS

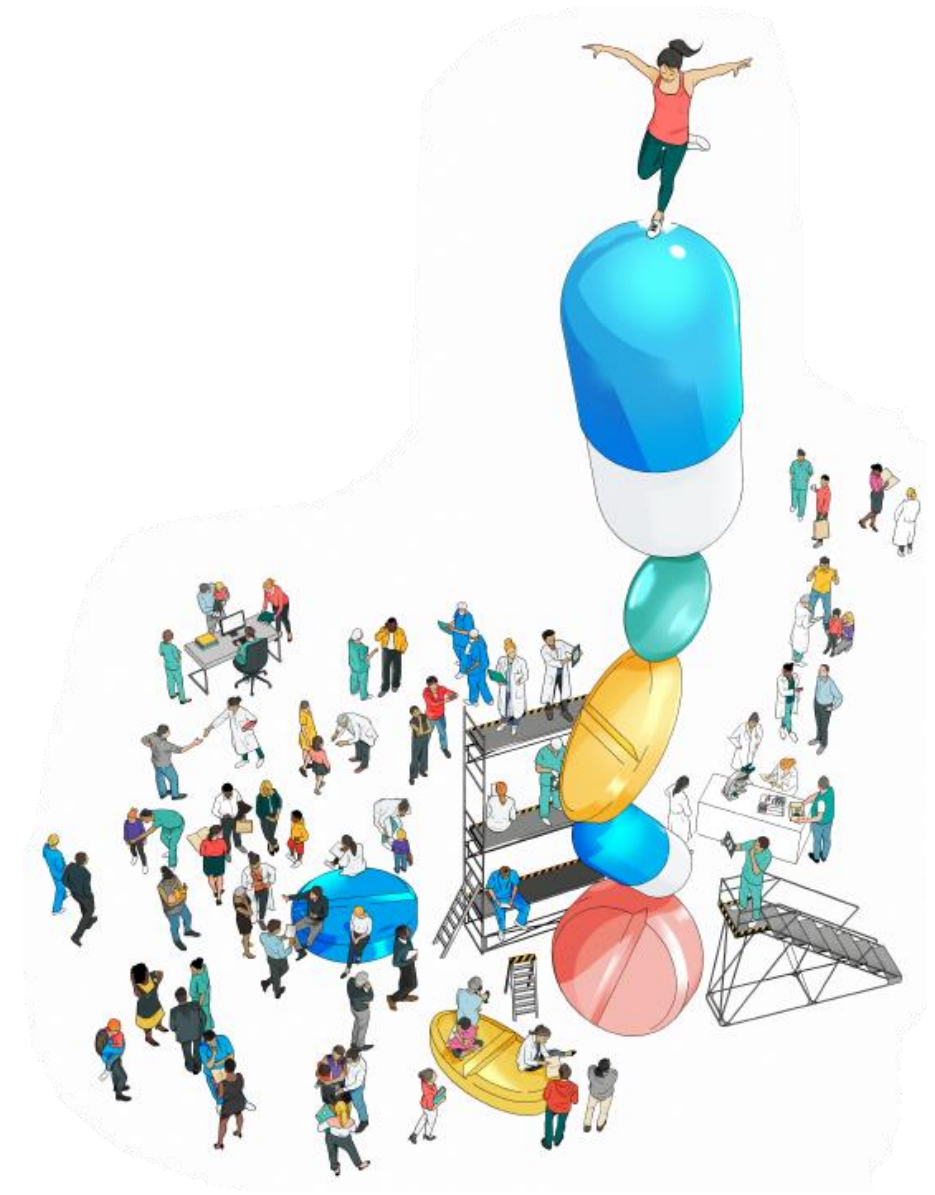
**CORUM DE  
MONTPELLIER**  
26 – 27 – 28  
MARS 2026



# LES MODULATEURS DE CFTR HORS DES SENTIERS BATTUS

# THERAPIE FOETALE

Le A, Bonnel AS, Grèvent D, Truong NH, Arnouat B, Benaboud S, Bihouée T, Benhamida M, Bihouée T, Borghese R, Chedevert F, Couderc-Kohen L, da Silva J, Dalphin ML, Deneuille E, Driessen M, Foissac F, Francart A, Gabsi A, Grenet D, Houdouin V, Mamzer MF, Marchal S, Pouradier D, Reix P, Ribault M, Rousseau V, Steffann J, Thimmesch M, Treluyer JM, Troussier F, Steffann J, Ville Y, Martin C, Burgel PR, Sermet-Gaudelus I ; MODUL-CF study group.



# GROSSESSE SOUS MODULATEURS DE CFTR

- Augmentation du nombre annuel de grossesses depuis l'avènement des CFTRm

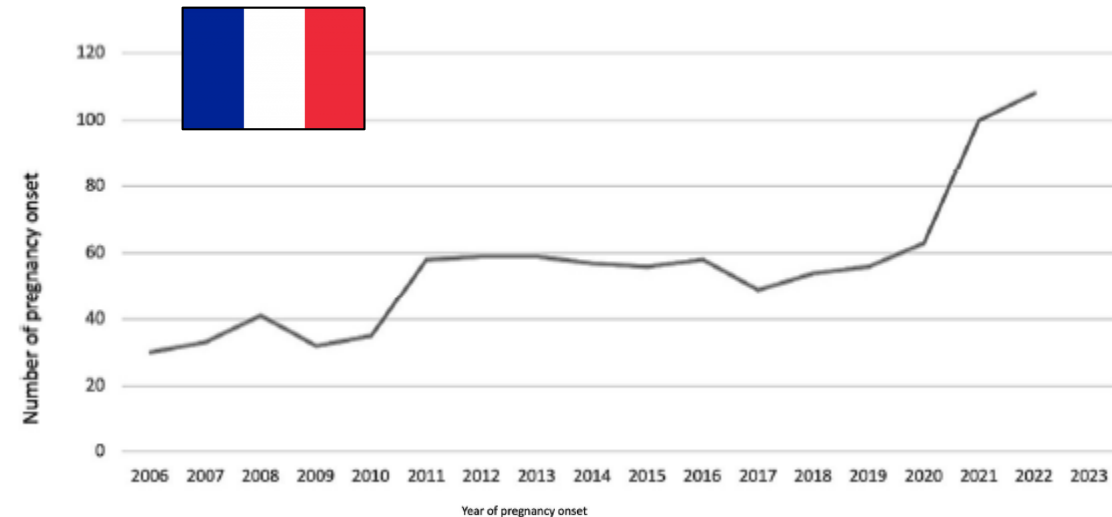
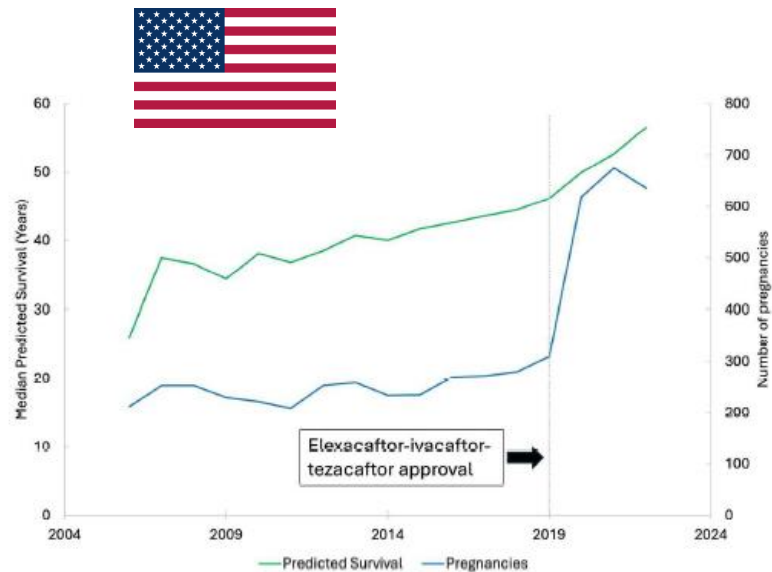
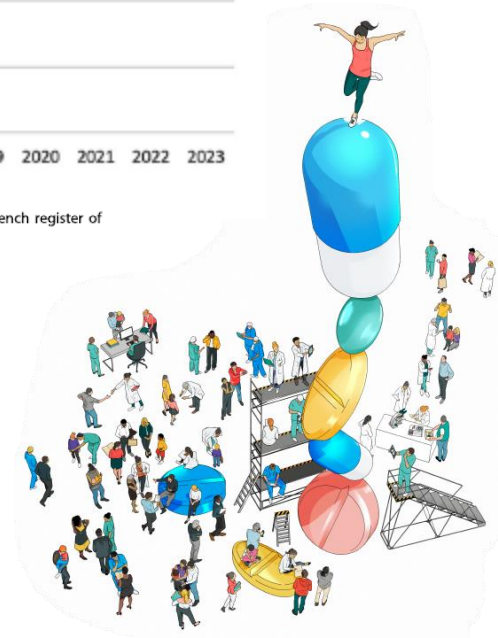


Fig. 4 Trend in the number of pregnancy onsets per year in France (adapted from French Cystic Fibrosis Registry, 2022) French register of cystic fibrosis, annual report 2022.

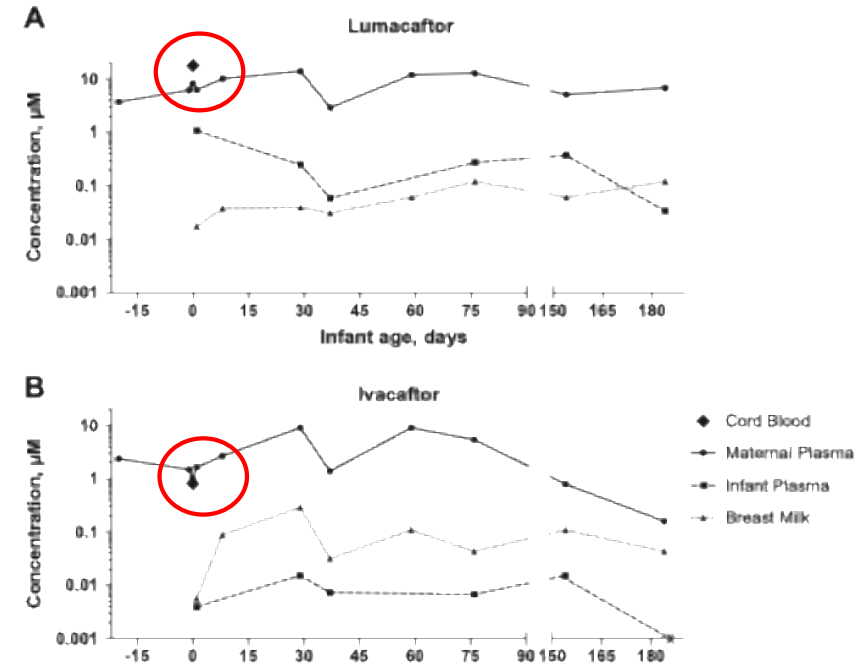


# PASSAGE TRANSPLACENTAIRE

## ➤ Mesure au sang cordon

*Trimble et al.* Measured fetal and neonatal exposure to Lumacaftor and Ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding. *Journal of cystic fibrosis.* 2018

*Bonnel, AS. et al.* First real-world study of fetal therapy with CFTR modulators in cystic fibrosis: Report from the MODUL-CF study.. *Journal of cystic fibrosis.* 2025



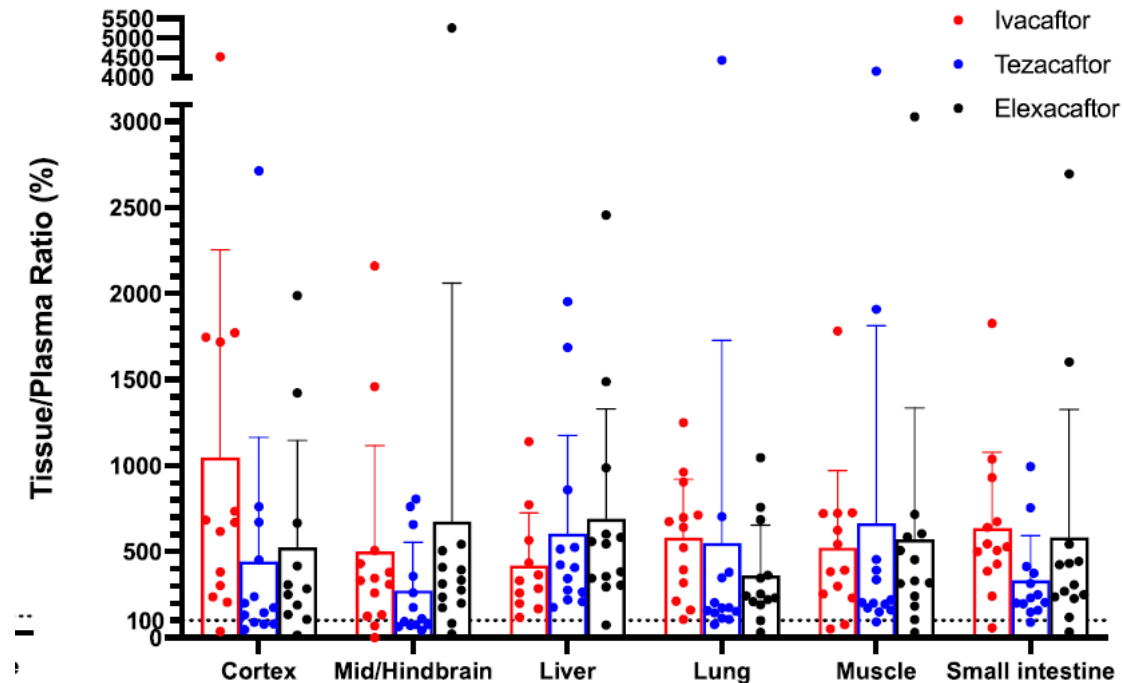
		Mother at 2/5 days post initiation	Mother at delivery	Cord blood	Neonate*
ELX	nb sample	6	7	6	8
	concentration, mg/L	3.26 [2.44-3.88] (1.62-6.26)	3.64 [3.32-4.80] (2.87-6.15)	1.55 [1.33-1.78] (1.15-2.48)	1.14 [0.48-1.7] (0.36-2.21)
TEZ	time since last maternal administration, hours	13.9 [4.3-23.9] (4.0-24.0)	11.4 [6.9-19.9] (3.0-26.0)	15.4 [7.6-17.5] (1.9-16.2)	55 [29.1-76.6] (21.0-96.5)
	nb sample	6	7	6	8
TEZ	concentration, mg/L	0.89 [0.64-3.12] (0.32-5.05)	0.79 [0.58-1.45] (0.34-1.87)	1.36 [1.24-1.46] (0.98-1.69)	1.32 [0.98-1.6] (0.73-1.95)
	time since last maternal administration, hours	13.9 [4.3-23.9] (4.0-24.0)	11.4 [6.9-19.9] (3.0-26.0)	15.4 [7.6-17.5] (1.9-16.2)	55 [29.1-76.6] (21.0-96.5)
IVA	nb sample	8	8	7	9
	concentration, mg/L	0.40 [0.34-0.57] (0.1-1.67)	0.40 [0.33-0.56] (0.2-0.88)	0.19 [0.14-0.26] (0.11-0.44)	0.16 [0.12-0.21] (0.06-0.41)
IVA	time since last maternal administration, hours	8.1 [4.3-12.0] (4.0-12.8)	7.8 [6.4-11.4] (3.0-23.0)	8.9 [6.4-12.6] (1.9-16.2)	36.8 [29.8-76.0] (21.0-96.5)

# PASSAGE TRANSPLACENTAIRE

## ➤ Concentrations tissulaires

*Szentpetery S et al. PRe nata mOdu lator treatment to PrEvent CF complica Tions (PROTECT) workshop report. J Cyst Fibros. 2025 Nov;24(6):1058-1066. doi: 10.1016/j.jcf.2025.07.015. Epub 2025 Aug 5. PMID: 40754574.*

*Li D et al. Fetal drug exposure after maternally administered CFTR modulators Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in a rat model. Biomed Pharmacother. 2024 Feb;171:116155. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116155. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38232663.*



# MODULATEURS PENDANT LA GROSSESSE

## ➤ Etudes françaises :

### Chouchana *et al.* 2025

- Comparaison cohorte traitée et non traitée
- 590 grossesses dont 148 sous CFTRm (ETI dans 81.8%)
- Taux de naissance vivantes : 99.32%
- **Pas de surrisque de morts nés, fausses couches, PAG, prématurité hospitalisation néonatale**
- Bonne tolérance : mère et fœtus

### Gauthier *et al.* 2025

- 58 grossesses (ETI 100%)
- Taux de naissance vivantes : 91%
- **Pas de signal en faveur : surrisque de malformations, effets néonataux graves immédiats**



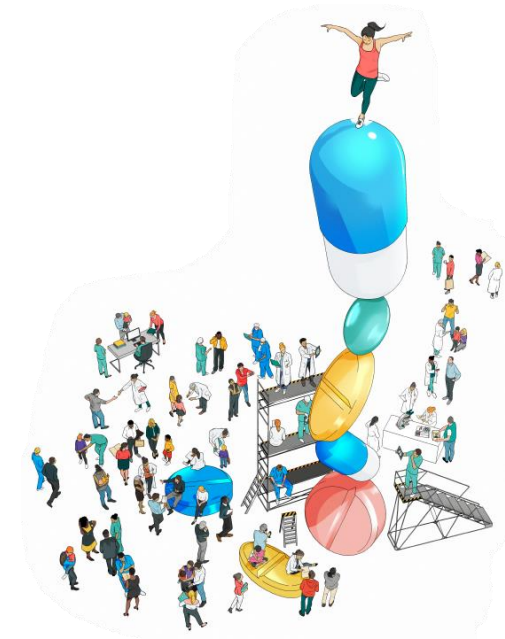
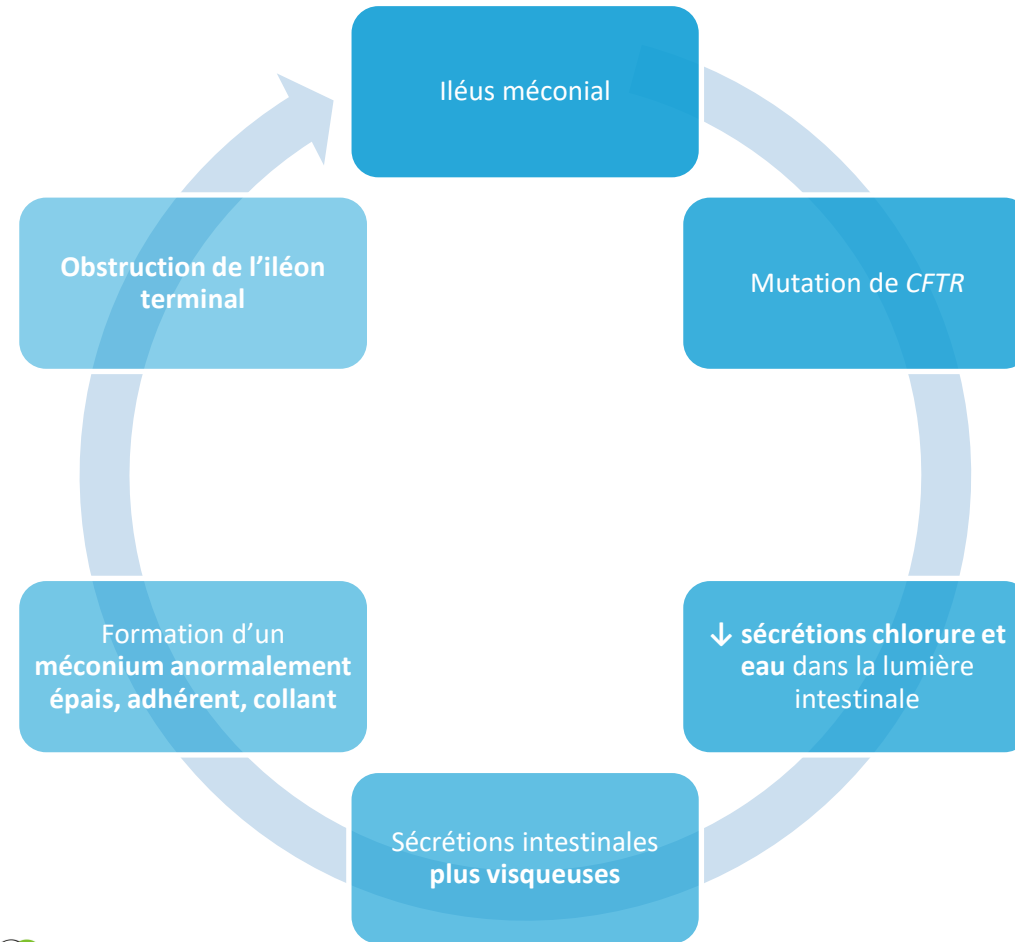
## ➤ Etude américaine :

Pas de signal en faveur de : surrisque prématurité, effets néonataux immédiats



Chouchana L, et al.. J Cyst Fibros. 2025  
Gautier S. et al. J Cyst Fibros. 2025  
Jain R, et al Chest. 2025

# ILEUS MECONIAL (1)

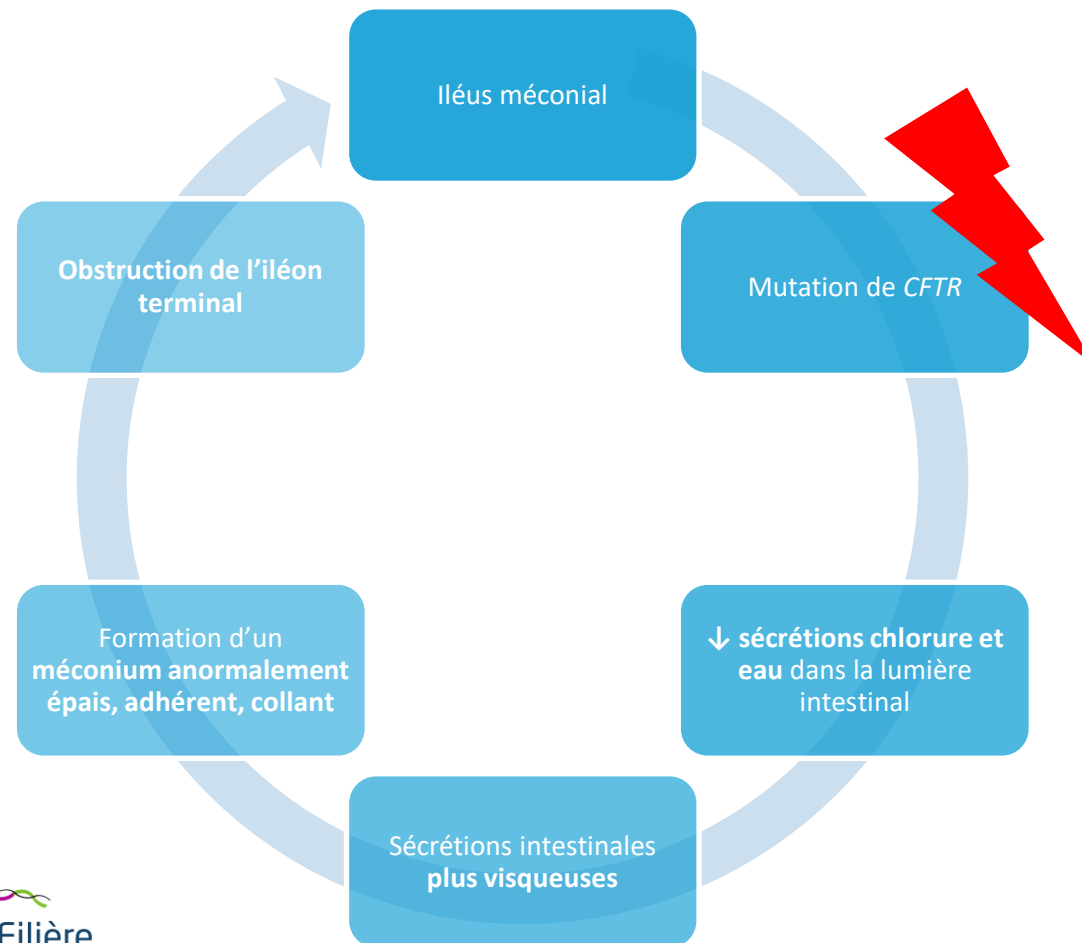


# ILEUS MECONIAL (2)

- Incidence : 13% tout patient selon registre 2024
  - **Manifestation anténatale la plus fréquente**
  - Absence de résolution dans 80%
  - Points d'appel échographiques
  - Prise en charge néonatale longue :
    - Non chirurgicale : lavement
    - Chirurgicale (formes compliquées ou échec du lavement)
  - Pronostic **péjoratif** dans les premières années de vie
    - Retard de croissance, déficit nutritionnel, hospitalisations, chirurgies, colonisation bactérienne précoce

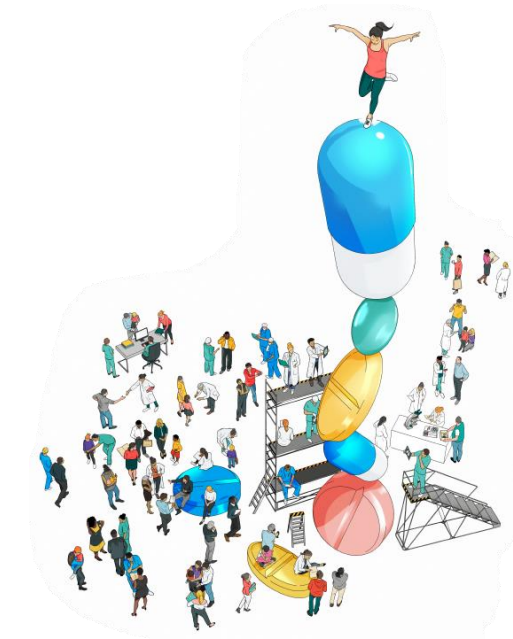


# LE TRAITEMENT *IN UTERO* POURRAIT-IL LEVER L'ILEUS MECONIAL EN FAVORISANT L'HYDRATATION DES SECRETIONS ?



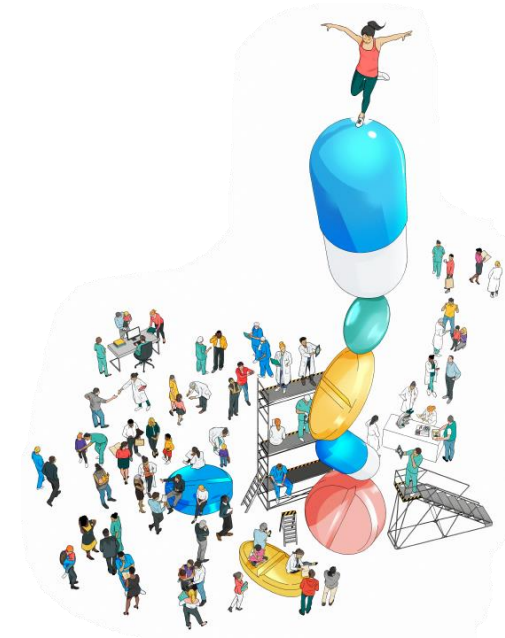
# DECISION DU TRAITEMENT *IN UTERO*

1. Suspicion sur signes d'appel échographiques
2. Diagnostic de la mucoviscidose avec **2 variants pathogènes de CFTR** dont au moins un connu pour répondre au CFTRm (amniocentèse, villosités choriales, DPNI)
3. **Confirmation en RCP CPDPN** de l'indication du traitement
4. **Information éclairée fournie** par le pédiatre référent spécialisé dans la mucoviscidose
5. **Décision finale par la mère**
6. Demande à l'**autorité sanitaire française chargée des thérapies innovantes** à la demande du Centre national des maladies rares pour la mucoviscidose

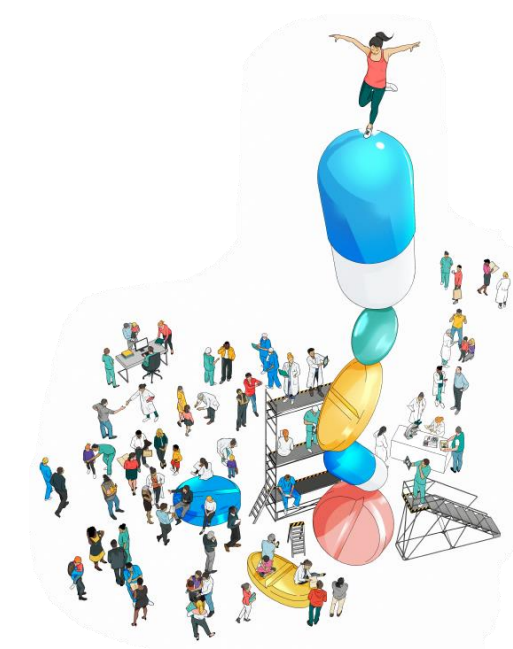
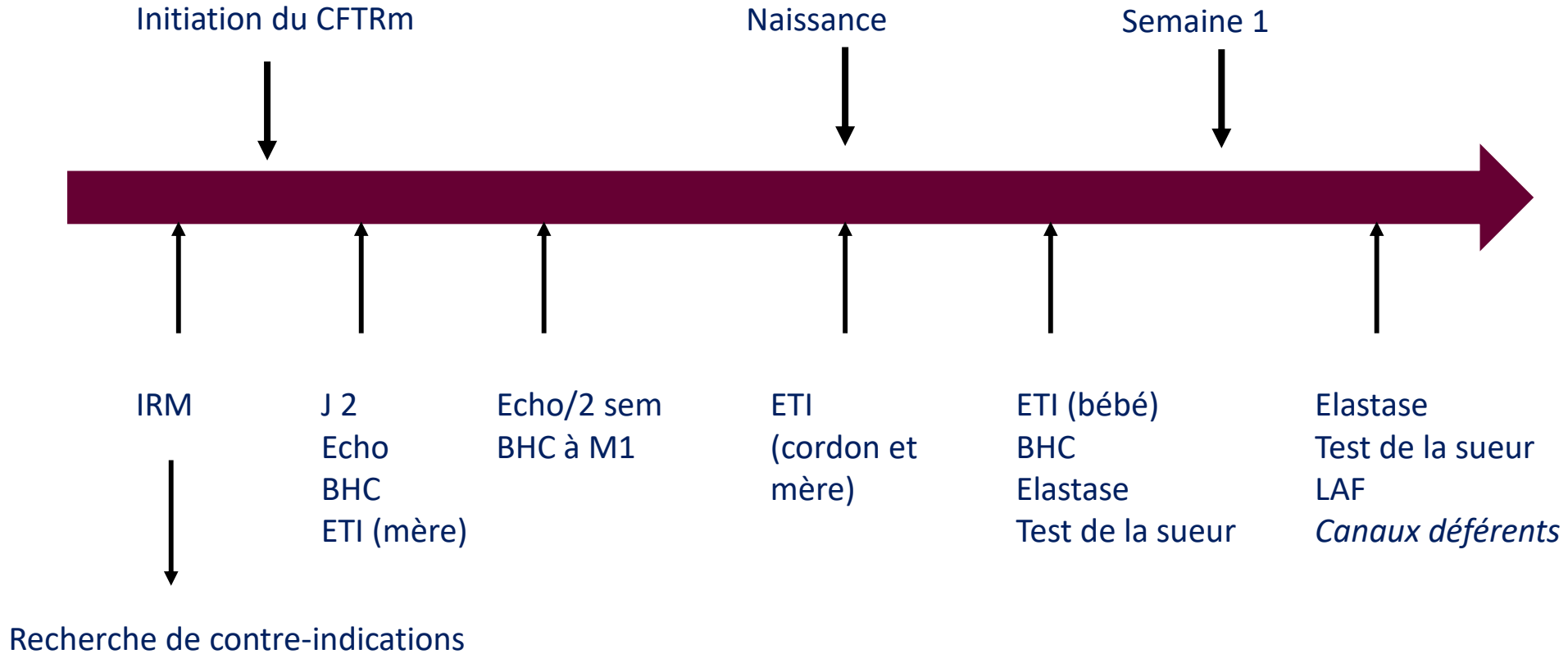


# ETUDE EN VIE REELLE

- Inclusion dans MODUL-CF
  - NCT 04301856, IRB 00011928
  - Inclusion des grossesses et de l'évolution postnatale des fœtus traités in utero (atteints de mucoviscidose ou porteurs sains nés de mères atteintes de mucoviscidose).
  
- Première dyade traitée en **juillet 2023**



# PRISE EN CHARGE STANDARDISEE



# POPULATION



- 21 dyades
- 2 indications :
  - Curative (n=17)
  - Préventif (n=4)
- Génotype :
  - Homozygote F508del (n=7)
  - Hétérozygote F508del (n=14)
- CFTR modulateurs :
  - ETI (n=20)
  - IVA (n=1) : G551D



# 21 DYADES (mère-fœtus)

PREVENTIF (4)

CURATIF (17)



# 21 DYADES (mère-fœtus)

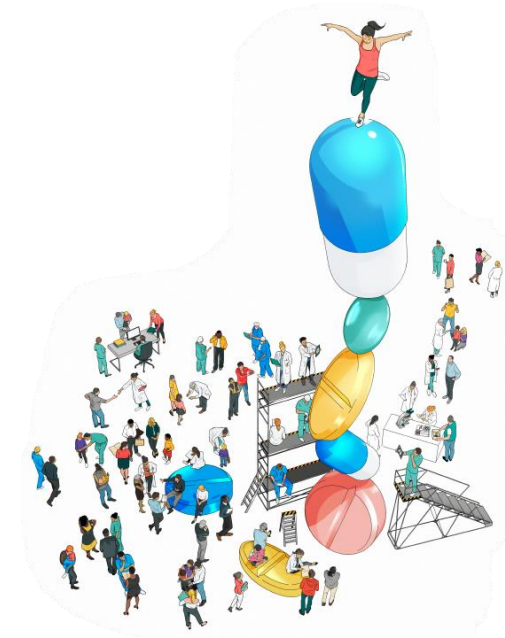
PREVENTIF (4)

CURATIF (17)

Antécédent  
familial (3)

Mère suivie pour  
une MV (1)

**Début entre 19 et 32+6 SA**  
**Bonne évolution pendant la grossesse**  
**Pas d'apparition d'iléus**



# 21 DYADES (mère-fœtus)

PREVENTIF (4)

CURATIF (17)

Exclusion (1)  
Naissance à H48

Antécédent  
familial (3)

Mère suivie pour  
une MV (1)

Echecs (3)

Résolution  
partielle (2)

**Résolution de  
l'iléus (11)  
Soit 2/3 cas**

Début entre 19 et 32+6 SA  
Bonne évolution pendant la grossesse  
Pas d'apparition d'iléus

**Début entre 28+5 et 38 SA**



# GROUPE CURATIF



- Principaux points d'appel échographiques :
  - Absence de vésicule biliaire (7)
  - Anses hyperéchogènes (12)
  - Dilatation intestinale (13)
- Délai median entre les signes échographiques et le début d'ETI : **45.5 jours**
- Résolution médiane de l'ileus : **14 jours (min : 3 j ; max 5 sem )**
- Tolérance maternelle :
  - 1 rash cutané prurigineux avec arrêt du traitement

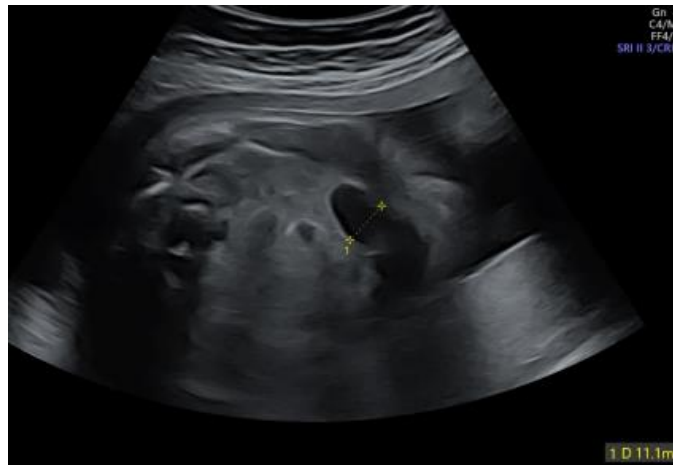


# RESOLUTION ECHOGRAPHIQUE

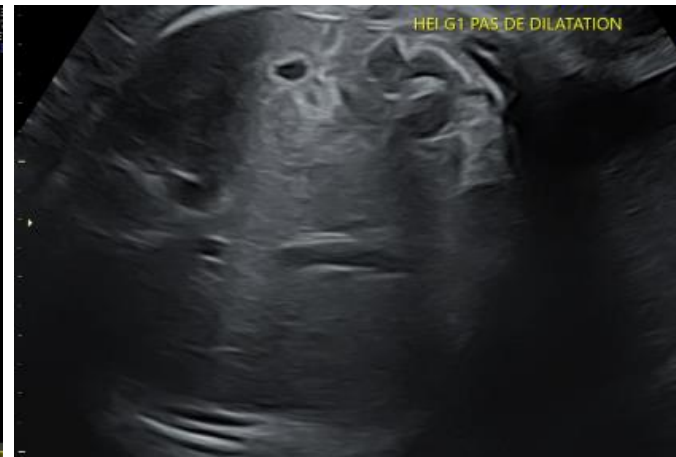
Echographie à 29+1 SA (J0)



Echographie à 30+4 SA (J10)



Echographie à 33 SA (J20)



# 21 DYADES (mère-fœtus)

PREVENTIF (4)

CURATIF (17)

Exclusion (1)  
Naissance à H48

Antécédent  
familial (3)

Mère suivie pour  
une MV (1)

Echecs (3)

Résolution  
partielle (2)

**Résolution de  
l'iléus (11)  
Soit 2/3 cas**

Début entre 19 et 32+6 SA  
Bonne évolution pendant la grossesse  
Pas d'apparition d'iléus

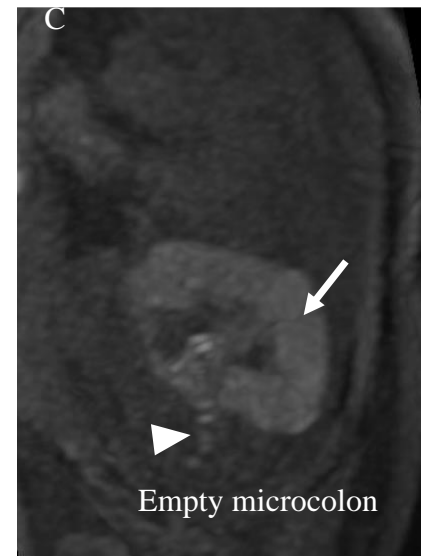
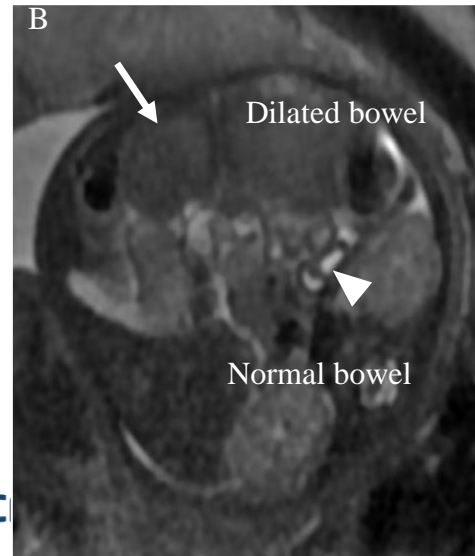
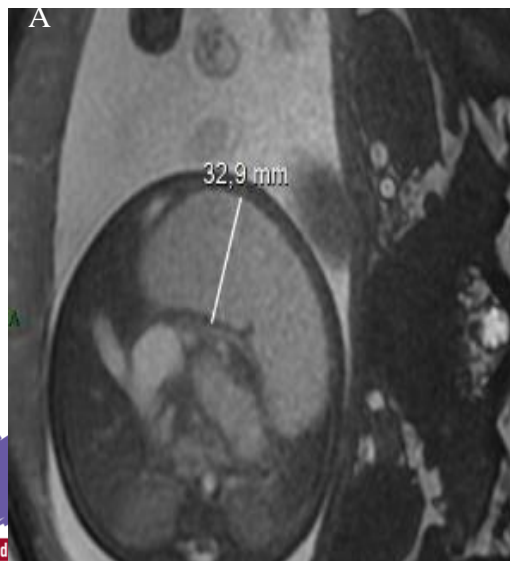
**Début entre 28+5 et 38 SA**



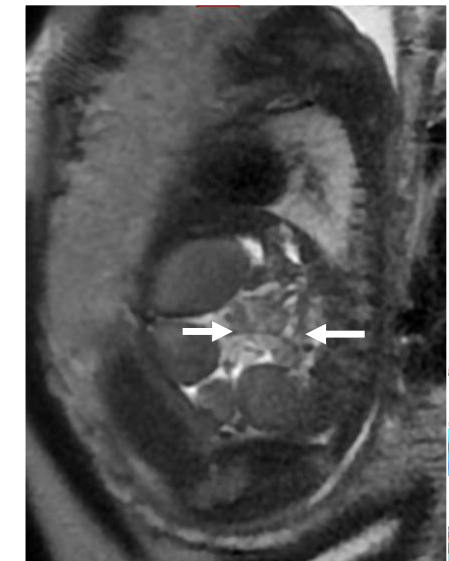
# LES CAS DE VOLVULUS (1)

## Cas n°1 :

- ↓ mouvements fœtaux à H4 de la prise d'ETI
- Consultation tardive avec arrêt immédiat
- Réalisation d'une IRM fœtale avec suspicion de volvulus et confirmation d'une atrésie intestinale
  - Dilatation majeure d'une anse intestinale
  - Interruption brutale en amont d'une anse atrésique
  - Rétrécissement des vaisseaux mésentériques au niveau d'une zone pincée
- Décision d'interruption médicale de grossesse



*Bonnell et al JCF 2025*

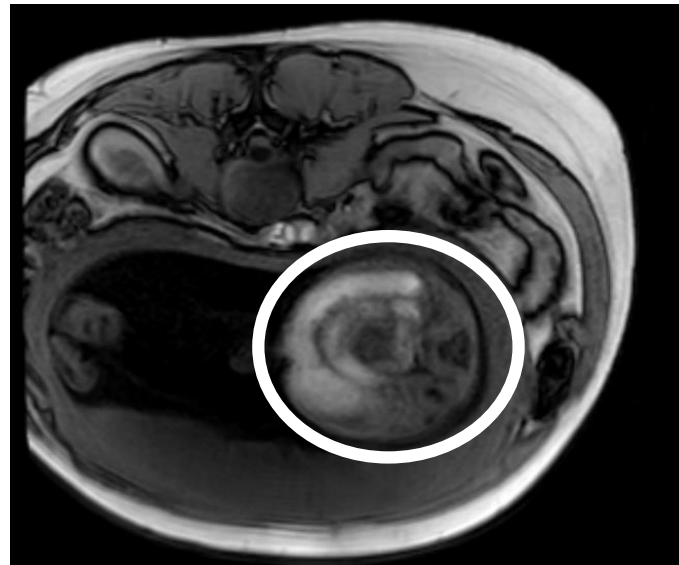
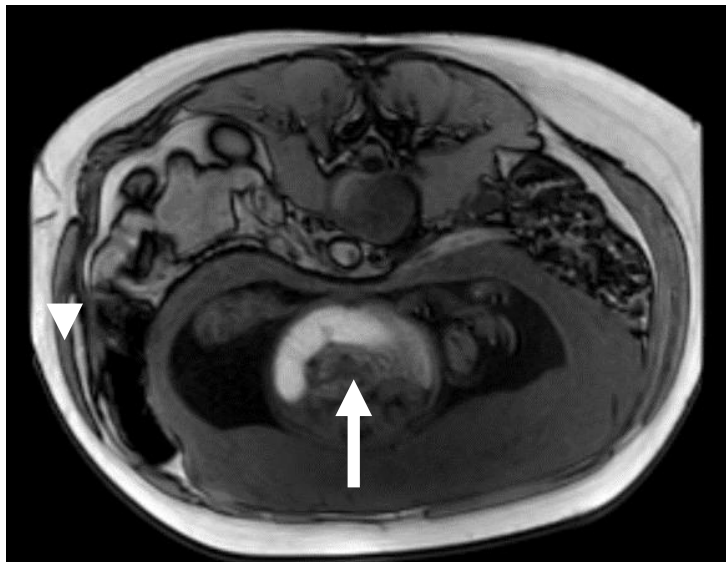


# LES CAS DE VOLVULUS (2)

## Cas n°2 :

- Persistance d'une dilatation après un mois d'ETI
- Réalisation d'une IRM fœtale avec suspicion de volvulus devant
  - Dilatation majeure d'une anse intestinale
  - Signe du "whirlpool"
- Naissance à 36+1 SA avec prise en charge chirurgicale immédiate

*Reix et al, Ped Pulmonol 2026*

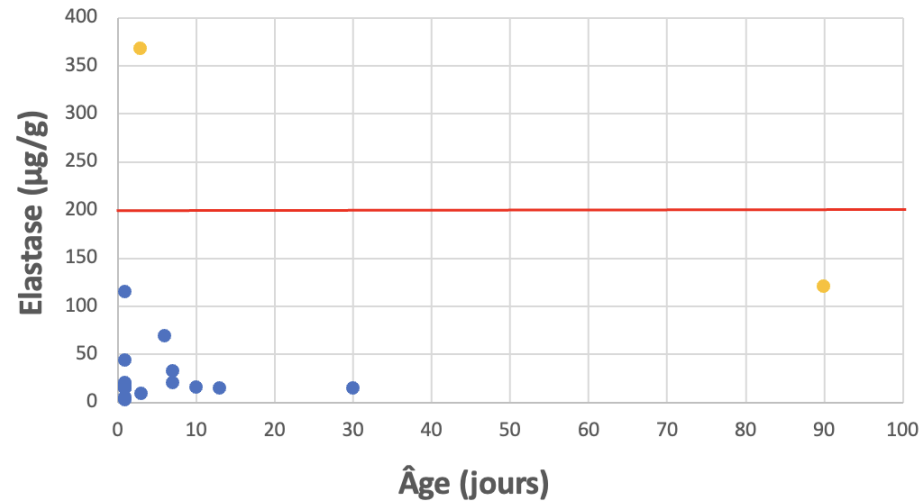




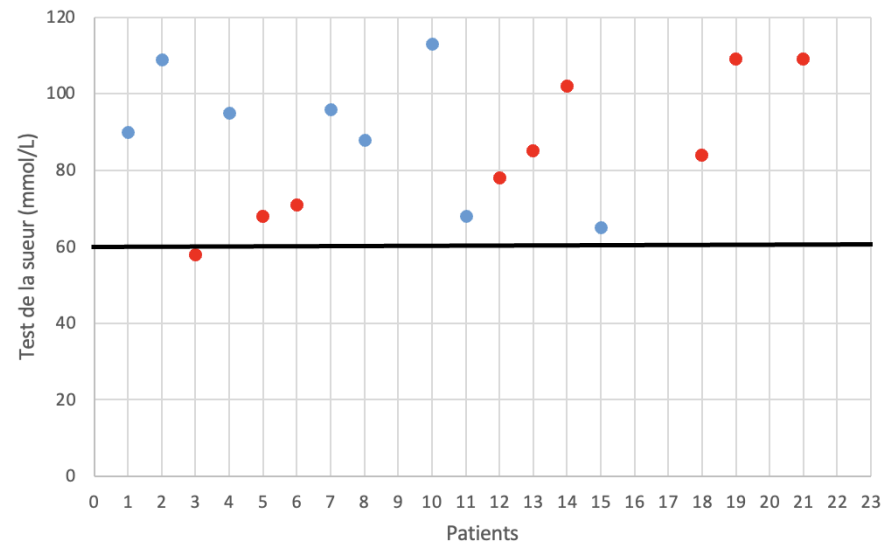
# EVOLUTION NEONATALE

- ✓ **Bonne adaptation** à la vie extra utérine
  - ✓ Pas de détresse respiratoire
  - ✓ Elévation **transitoire** du bilan hépatique
- ✓ TIR à J3 < 60 ug/L : 5/15 (médiane 75.8 ug/L)
- ✓ Aucune anomalie du cristallin
- ✓ Pas de palpation des canaux déférents

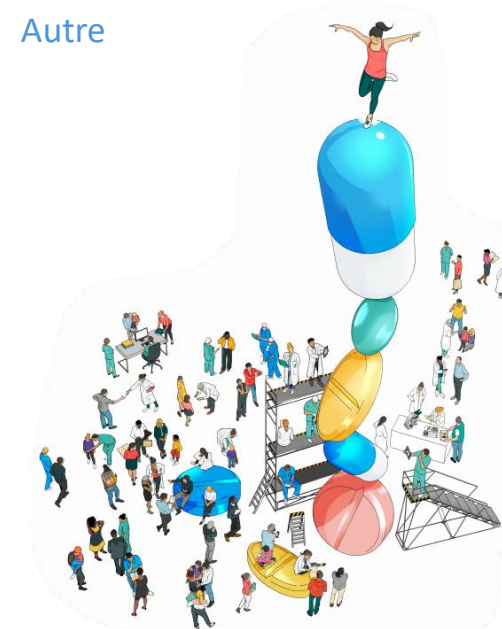
Evolution de l'élastase au cours du temps



Test de la sueur



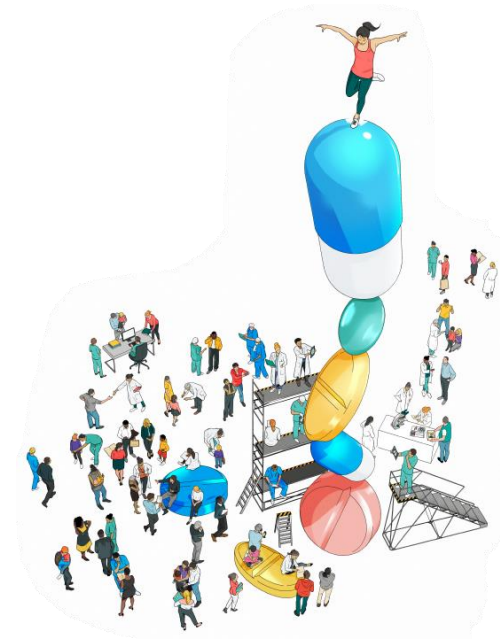
Naissance  
Autre



# EVOLUTION POST-NATALE (19 NRS)



- ✓ Nourrissons âgés entre 4 et 29 mois
- ✓ **Evolution respiratoire :**
  - ✓ Cures antibiotiques : PO (15), IV (1)
  - ✓ Colonisation : PA (1) SA (11), HI (3)
- ✓ **Evolution digestive :**
  - ✓ Croissance pondérale :  $\geq$  M (9), M à -0,5 DS (3) -1 à -2DS (8),  $\leq$  -2DS (2)
  - ✓ Soutien nutritionnel (1)
- ✓ **Evolution neurologique :**
  - ✓ Pas de trouble des acquisitions ou du sommeil
- ✓ **Evolution hépatique :**
  - ✓ Bilan hépatique normal
  - ✓ Pas de cirrhose



# PHARMACOLOGIE



- Pourcentage d'échantillons présentant des concentrations similaires aux adultes sans grossesse

	<i>Maternal (%)</i>	<i>Cord (%)</i>	<i>Neonatal (%)</i>
<i>Elexacaftor</i>	<b>83.3</b>	15.4	15.4
<i>Tezacaftor</i>	53.8	<b>84.6</b>	<b>69.2</b>
<i>Ivacaftor</i>	<b>100</b>	78.6	64.3

- Transfert placentaire (cord-to-maternal ratio at delivery) :

ELX: 0.37 [0.29–0.44] (0.21-0.65)

TEZ: **1.43** [0.92–1.98] (0.77-3.59)

IVA: 0.45 [0.38–0.55] (0.26-0.58)

*Data are presented as median [IQR] (rang)*

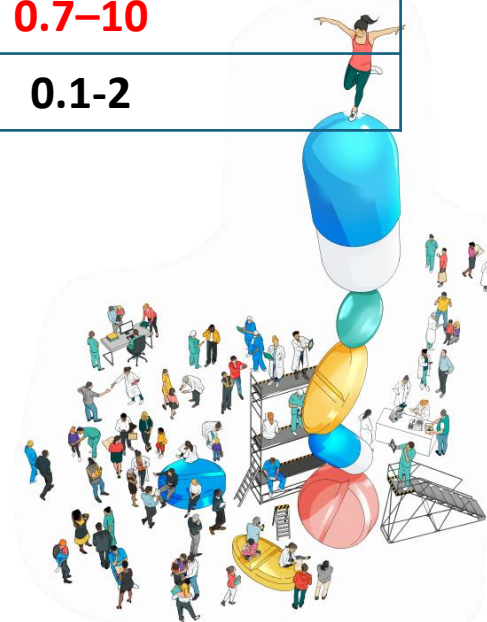


# ALLAITEMENT ?



- ✓ Prélèvements réalisés chez 5 nourrissons
  - ✓ Entre J8 et J38
  - ✓ 3-4 heures après l'allaitement

Drug	Detectability	Neonatal levels (mg/L)	Adult expected levels (mg/L)
Elexacaftor	2/5	0.09–0.11	2–15
Tezacaftor	5/5	0.70 (0.41–1.39)*	0.7–10
Ivacaftor	0/5	Undetectable	0.1-2





# ET DANS LE MONDE ?



# THERAPIE FOETALE EN EUROPE



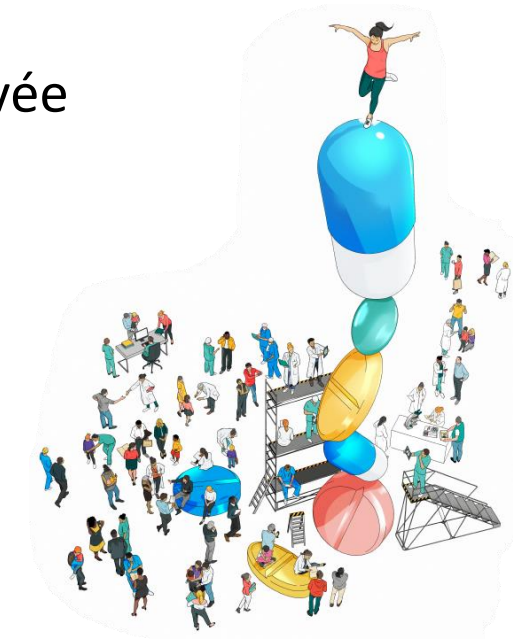
Pays	Diagnostic	Génétique	IM	Début ETI	EI	Résolution	Naissance
Espagne (2023)	17 SA Echographie	F508del/F508del	17 SA	31 SA	NON	<b>OUI</b>	TIR élevée, TS 95/97 mmol/L Elastase ↓ puis effondrée Allaitement jusqu'à J4
	20 SA Echographie	F508del/F508del	28 SA	30 SA	NON	NON	TIR nle, TS 65 mmol/L Elastase ↓ puis > 200ug/g Allaitement jusqu'à 5 mois
	28 SA Echographie	F508del/F508del	33 SA	35 SA	NON	NON	TIR nle, TS 100/120 mmol/L Elastase ↓
Pays Bas (2025)	21 SA Echographie	F508del/F508del	21 SA	27 SA	NON	NON	Laparotomie en U avec iléostomie TIR élevée, TS > 60 mmol/L Elastase ↓↓
Allemagne (2025)	16 SA Echographie	F508del/F508del	16 SA	19 + 6 SA	NON	<b>OUI</b>	TIR élevée, TS 40 (J27) puis 88 (J40) mmol/L Elastase ↓ puis ↓↓
	22 SA Echographie	F508del/F508del	22 SA	30 SA	céphalées	<b>OUI 36 SA</b>	TIR élevée, TS 89 mmol/L (J60) Elastase ↓↓ puis ↓↓



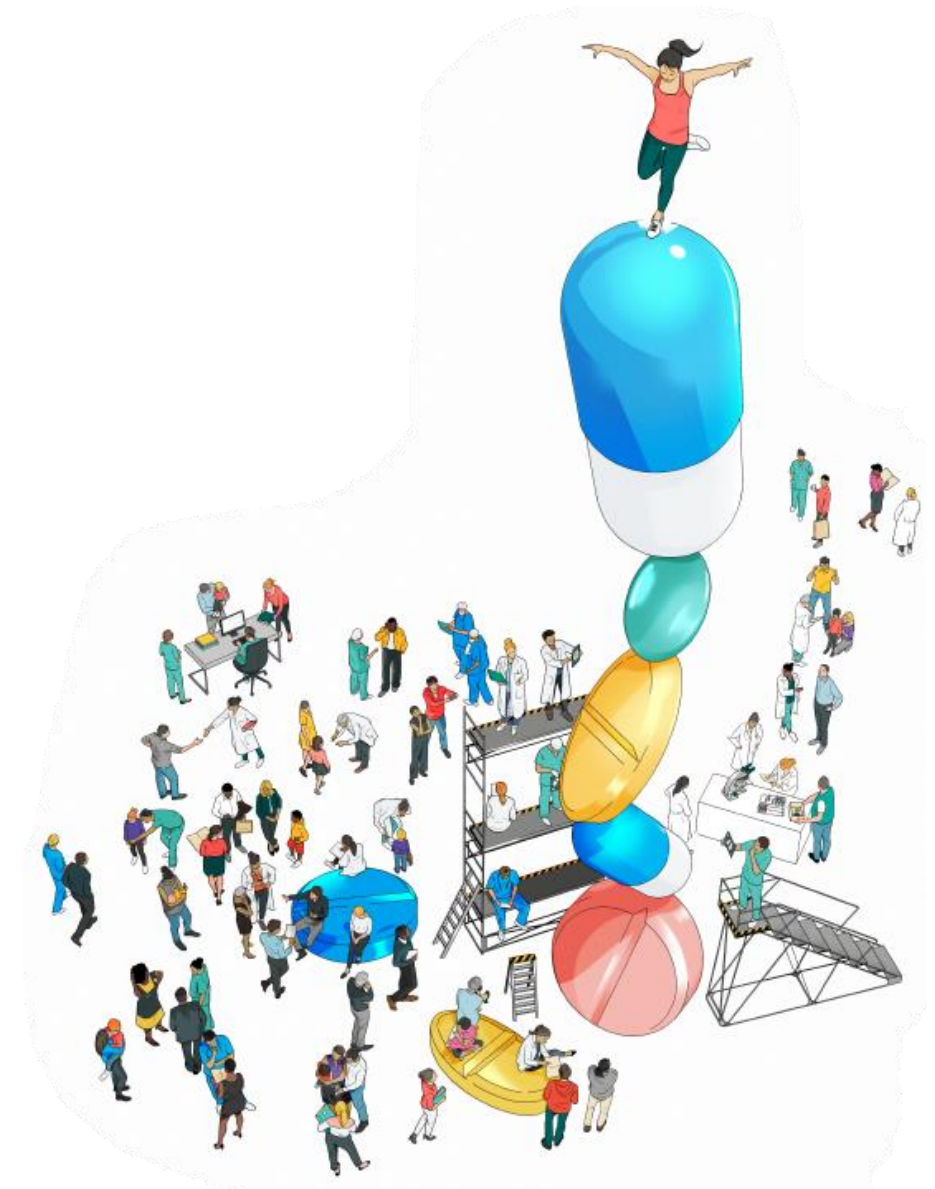
# THERAPIE FOETALE AUX USA



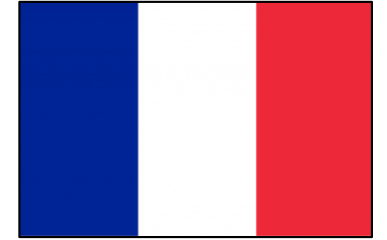
- Données cliniques de **20 dyades** :
  - Traitement **uniquement curatif** chez 19 dyades
  - CFTRm : ETI (18) IVA (1)
  - Initiation entre 26 et 36+3 SA
  - **Résolution de l'iléus dans 2/3 cas (11/16)**
  - Données néonatales :
    - Test de la sueur : pathologique mais concentration moins élevée
    - Fonction pancréatique : parfois préservée ou partiellement préservée
  - **Facteurs d'échec** :
    - **Retard de prise en charge**
    - **Complications préexistantes**



# PROPOSITIONS DE SURVEILLANCE

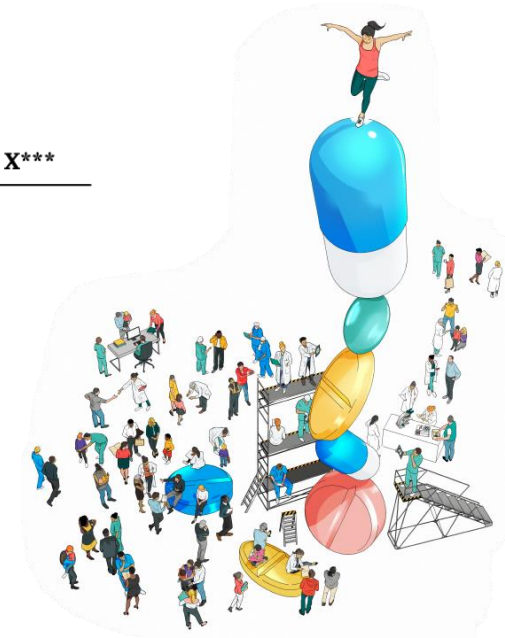


# RECOMMANDATIONS



**Table 3**  
Proposed follow-up of infants born to mothers treated with CFTR modulators.

	1st week of life	In case of breast-feeding	3 months of life	12 months of life	24 months of life
<b>CLINICAL EVALUATION</b>					
Duration of exposure to CFTRm (pregnancy, breast-feeding), other significant point of medical history	X	X		X	X
Weight, height, head circumference, skin color (jaundice), pulmonary auscultation, neurological examination	X	X		X	X
Crystalline (macroscopic)	X				
Health record: growth curve, age of acquisition of walking and 1st words, sleep quality, hyperthermic seizures				X	X
<b>PARACLINICAL EVALUATION</b>					
Complete liver workup	X	X*			
Vitamin A, prothrombin test	X				
Contact regional neonatal screening center and, if necessary, the referring genetic laboratory to perform <i>CFTR</i> analysis if the fetus or father's genetic status is unknown	X				
Slit lamp after dilation				X**	X***
					X** or X***



# SURVEILLANCE OPHTALMOLOGIQUE



## Résultats discordants

- *R. Jain et al. 2022 :*
  - Mères CF avec poursuite d'ETI pendant grossesse + allaitement (3)
  - **Découverte de légères cataractes bilatérales (3)**, persistantes après arrêt de l'allaitement
- *J.L Taylor-Cousar et al., 2025 :*
  - Modèle de furets exposés à IVA pendant la période fœtale (6)
  - **Pas d'anomalie du cristallin**
- *Y. Zhu et al. 2025 :*
  - Modèle de rats exposés à ETI
  - Pas de cataracte observée
  - **Anomalies du cristallins observées** : opacités cristalliniennes, désorganisation des fibres du cristallin

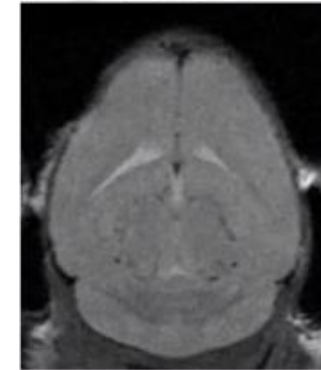


# SURVEILLANCE NEUROLOGIQUE

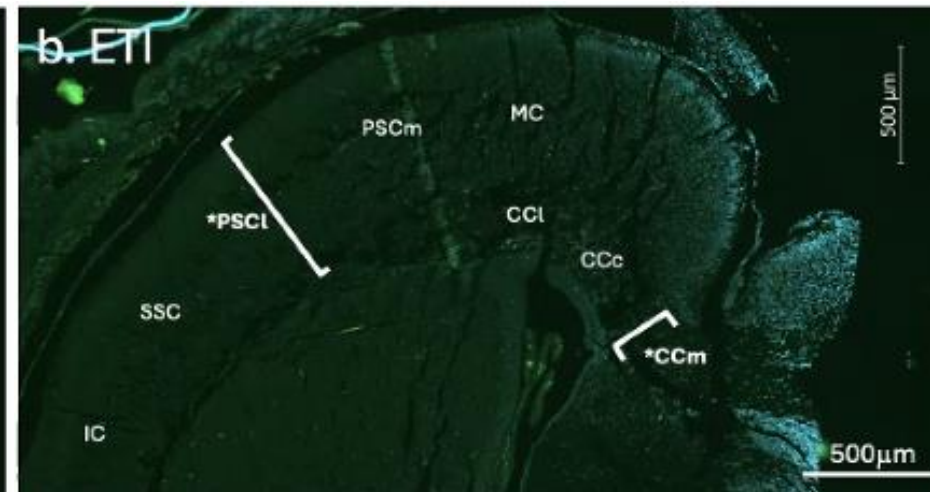
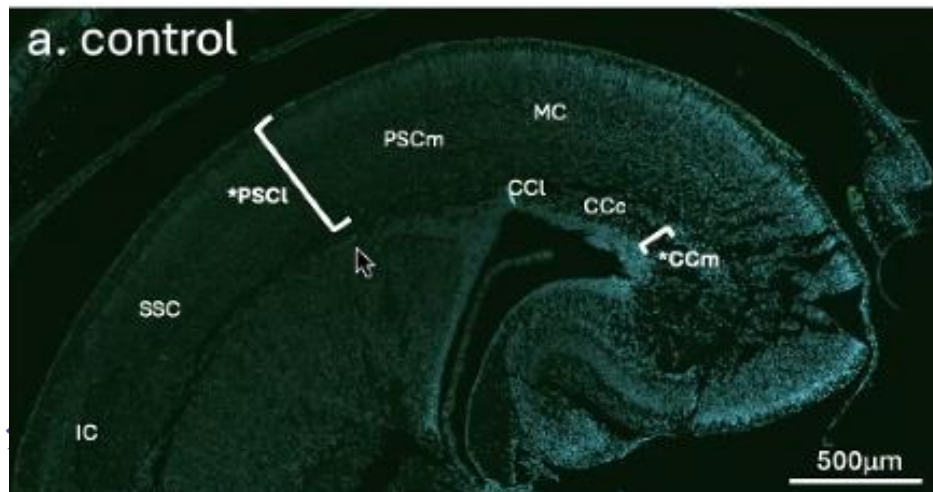
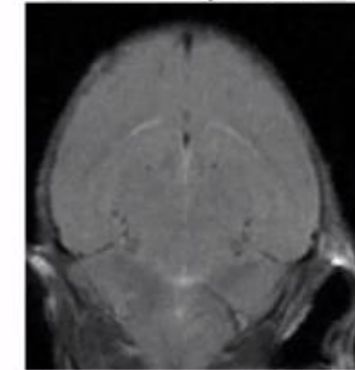


- *Etude de souris exposées à ETI pendant la période gestante (R. Darrah), NACFC 2025, Seattle – Chez les souriceaux :*
  - Augmentation du **volume des ventricules cérébraux**
  - Modifications morphologiques : **cortex somatosensoriel primaire latéral, corps calleux médial**

Control



ETI-Exposed



# RECOMMANDATIONS :

Neuropédiatres : Pr Desguerre, Dr Laroche-Raynaud

Risque	Impact sur la synaptogénèse et la gyration tertiaire et le neurodéveloppement
Surveillance	Echelle de Denver au CRCM
Consultation neuropédiatrique	Entre 9 et 12 mois
IRM cérébrale	Entre 2,5 et 3 ans
Score de suivi	Echelles spécialisées



# CONCLUSION



# CONCLUSION



**Résolution** de l'iléus méconial dans les 2/3 cas

Evaluation **standardisée**

**Bonne tolérance** du traitement : *maternel et foetal*

Confirmation du **passage transplacentaire**

Ne prévient pas l'évolution de la maladie néonatale quand débuté au 3eme trimestre



Importance de **suivre l'évolution échographique** sous CFTRm

*Si mauvaise évolution à 1 mois : rediscuter du dossier et refaire une IRM*



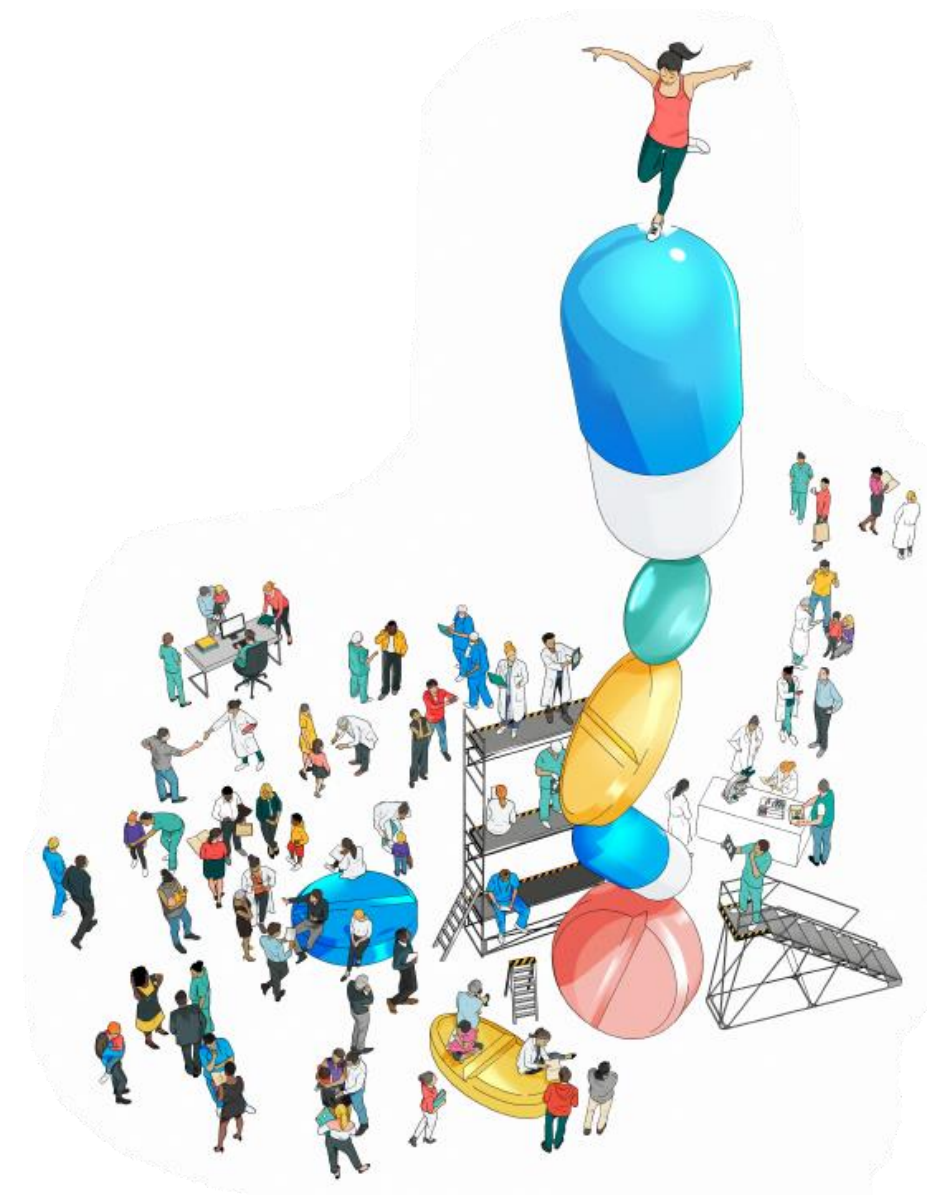
Résultats **similaires** à la littérature



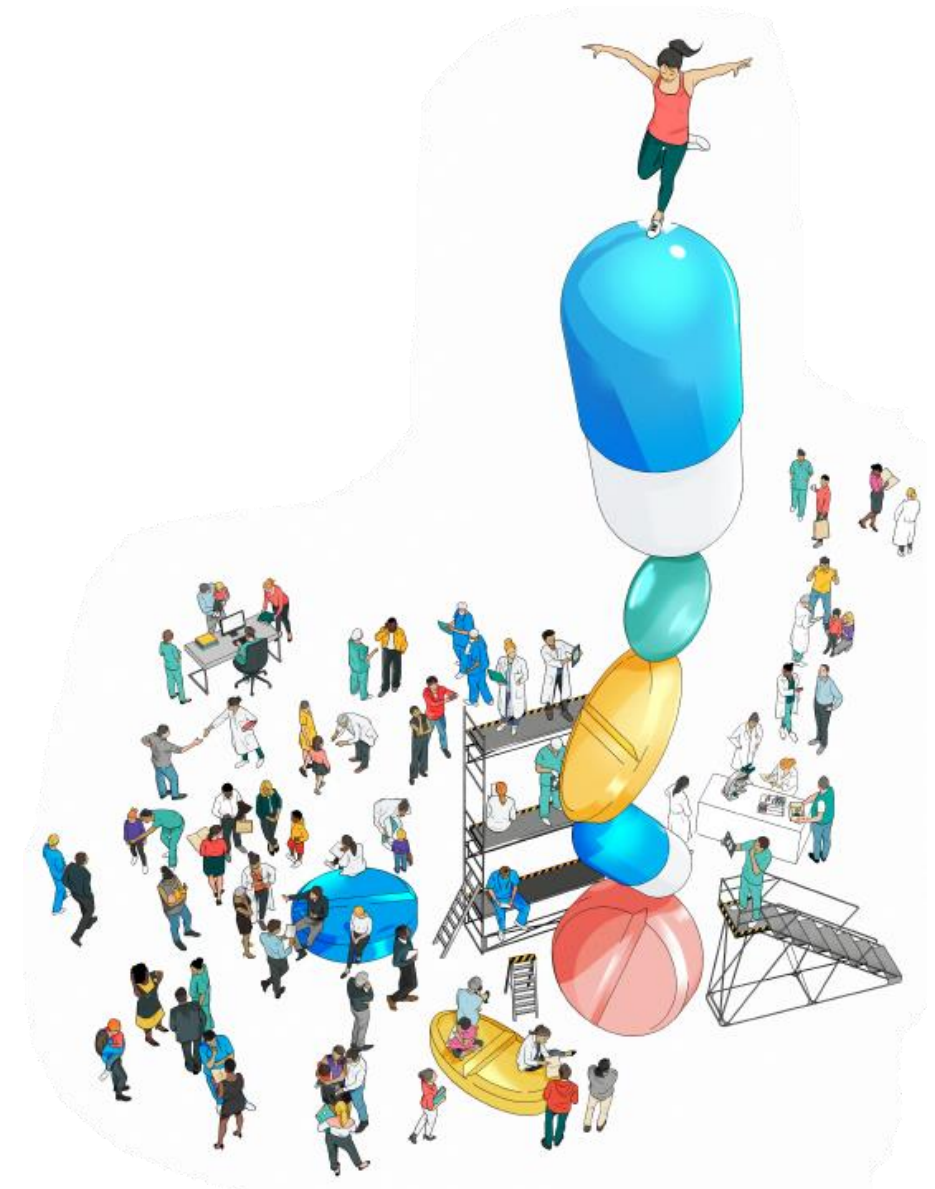
**Prudence** quant à l'évolution post natale : surveillance clinique +++ et imagerie à 2 ans et demi



# QUESTIONS REponses



# MERCI !



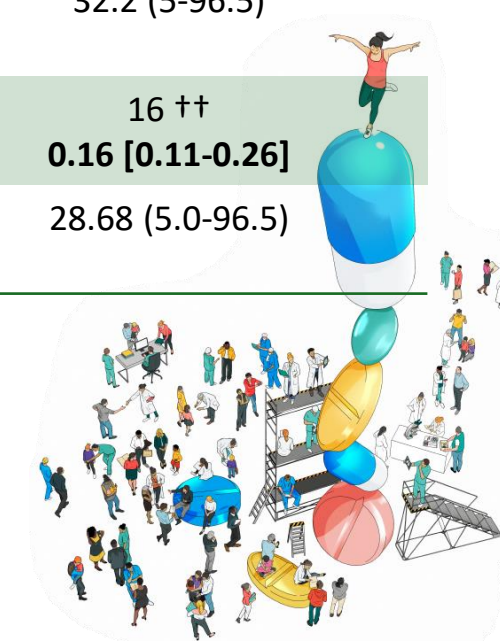
# PHARMACOLOGIE

		Mother at delivery	Cord blood	Neonate
Elexacaftor	Nb sample concentration, mg/L *	13 <b>3.41 [3.32-4.45]</b>	13 <b>1.26 [0.9-1.77]</b>	15 †† <b>1.3 [0.47-1.9]</b>
	Time since last maternal administration, hours **	16.3 (2.9-34.1)	16.2 (1.85-33.75)	32.2 (5-96.5)
Tezacaftor	Nb sample concentration, mg/L *	13 <b>0.72 [0.54-1.09]</b>	13 <b>1.26 [0.98-1.44]</b>	15 <b>1.14 [0.71-1.39]</b>
	Time since last maternal administration, hours **	16.3 (2.9-34.1)	16.2 (1.85-33.75)	32.2 (5-96.5)
Ivacaftor	Nb sample concentration, mg/L *	14 <b>0.4 [0.29-0.55]</b>	14 † <b>0.19 [0.12-0.24]</b>	16 †† <b>0.16 [0.11-0.26]</b>
	Time since last maternal administration, hours **	9.5 (2.5-34.1)	10.0 (1.85-33.75)	28.68 (5.0-96.5)

Data are presented as median [IQR], \*\* Data are presented as median (range)

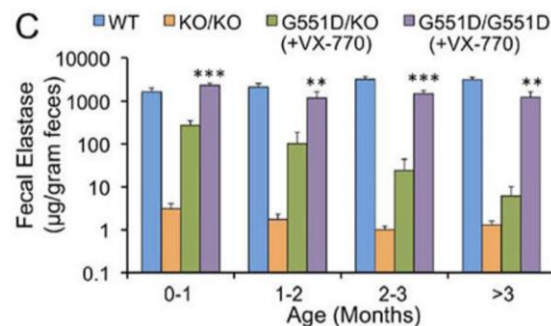
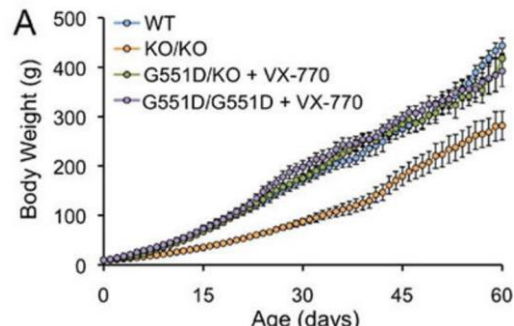
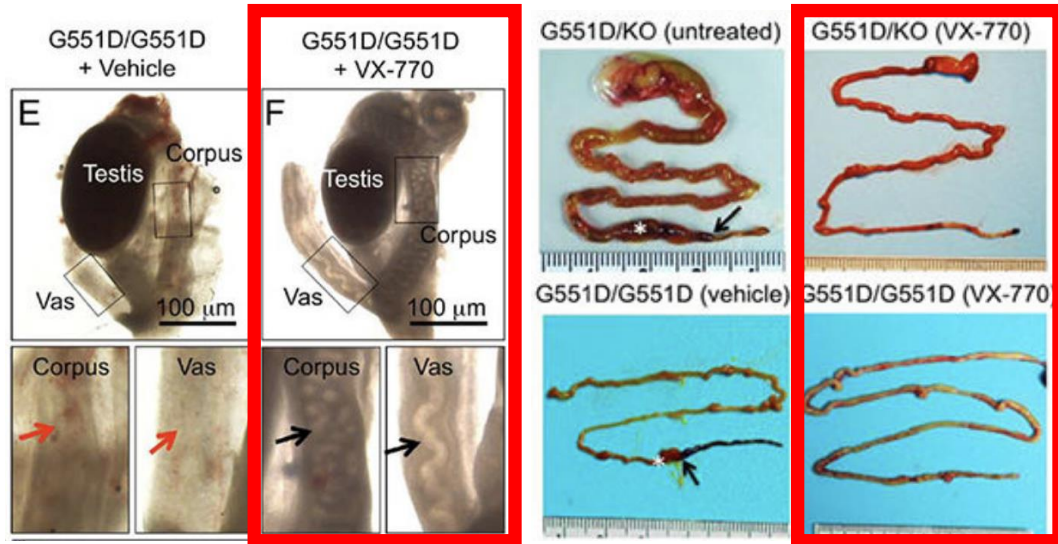
† : 1 dose undetectable

††: 2 dose undetectable



# MODELE DU FURET

## Animal traité vs non traité par CFTRm :



## Atteinte pulmonaire - chez les furets traités :

- Réduction de l'accumulation de mucus
- Moins d'infections pulmonaires
- Réduction de la pathologie muco-inflammatoire

## Et si on arrête le traitement ?

