

Effets indésirables palpébraux au cours du traitement par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor

Résultats d'une enquête nationale cas-témoins réalisée auprès d'enfants et d'adultes atteints de mucoviscidose

Etude PALPEYE

Philippe Reix

Service de pneumologie-allergologie pédiatrique

Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose

Centre de référence pour les maladies respiratoires rares de l'enfant



Justification de l'enquête

- **CFTR exprimé dans l'œil** (rétine, cornée, épithélium palpébral, glande lacrymal) et impliqué dans la **sécrétion du film lacrymal** (Turner et al. 2009; Schneider-Fulchik et al. 2024)
- **Sécheresse oculaire** manifestation fréquente (Gutierrez P et al. JCF. 2025)
- **Cataracte phases précliniques** du développement de l'ivacaftor (Yimin Zhu et al, 2023) et chez des nourrissons exposés **in utero ou via allaitement maternel** à l'elexa-teza-ivacaftor (ETI) (Jain et al, 2022)
- **Augmentation du nombre de chalazions/orgelets** rapportés par les CRCMs pédiatriques et adultes sous ETI chez les pMV.
- Publication de **11 cas d'enfants** ayant présenté des formes sévères/récurrentes d'orgelets/chalazions (Kates M et al, 2025; Lieu N et al; 2026)
- Pourtant seulement « **62 cas** » rapportés aux centres de pharmacovigilance en France

Schéma et Objectifs de d'étude

- **Etude cas/témoins**
- **Objectif principal**
 - Décrire la prévalence et l'incidence des complications palpébrales* chez les enfants et les adultes exposés ou non à l'ETI
- **Objectifs secondaires**
 - Décrire la nature des complications palpébrales, leur retentissement, leur prise en charge
 - Décrire la temporalité entre l'initiation du traitement par ETI et l'apparition de la première complication palpébrale
 - Évaluer l'importance du syndrome sec oculaire par le score OSDI**
 - Identifier des facteurs de risque de survenue de ces complications

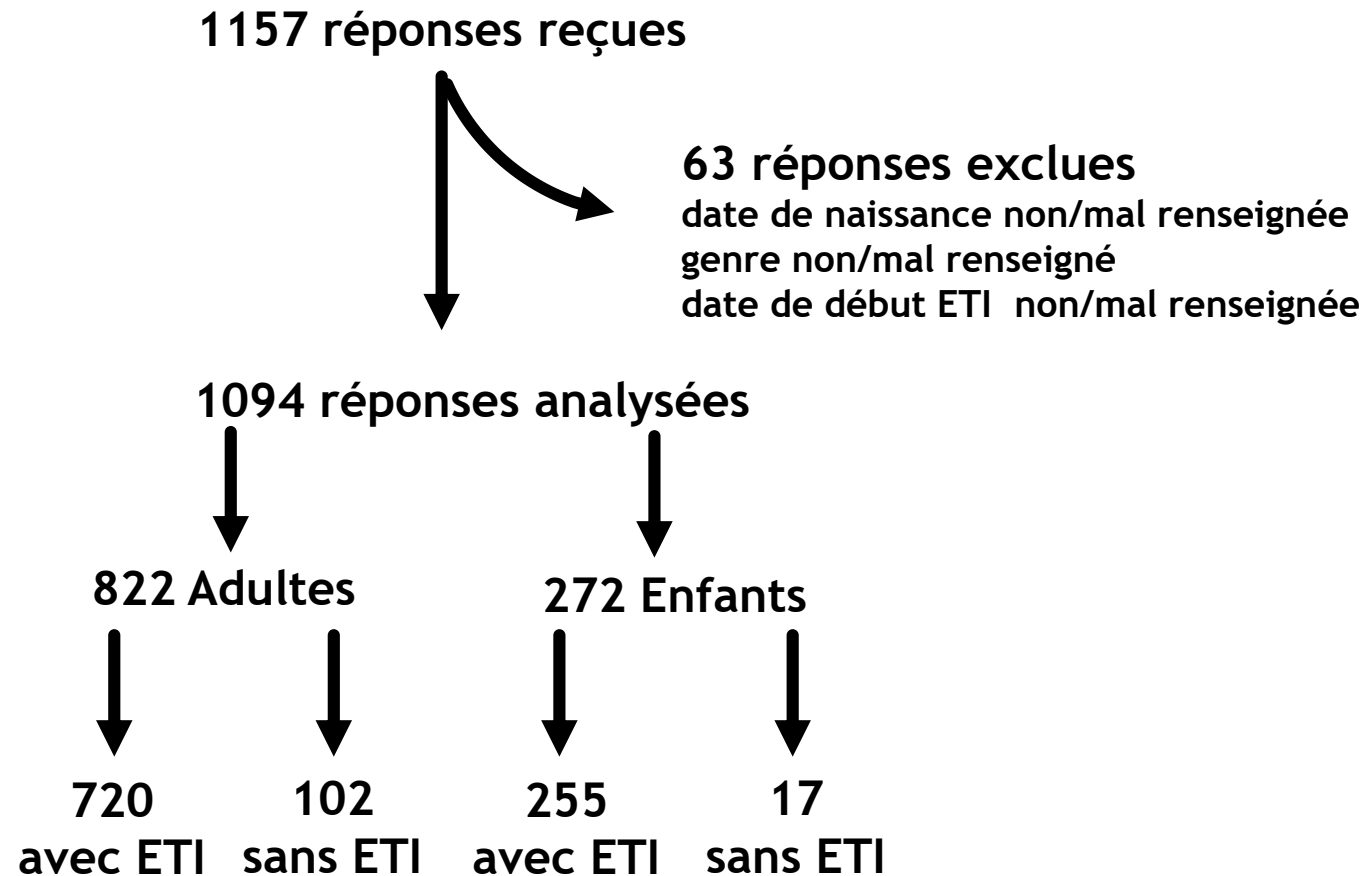
*orgelet ou chalazion

** *OSDI: ocular surface disease index*. Évalué par les patients et les parents des enfants (0 à 100)

Matériel et méthodes

- Questionnaires élaborés par médecins CRCMs et ophtalmologues
 - Questionnaire pédiatrique / adulte
 - Trente questions réparties dans 7 groupes + photographie des lésions
 - Relecture par un groupe de patients + familles + non médecin
 - Distribution aux patients en ligne via SurveyMonkey® via réseau des CRCMs et réseaux sociaux de VLM
 - Enquête menée entre mars et avril 2025
- Exclusion des réponses aux questionnaires si
 - Doublons, temps de réponse < 1 min; date de naissance genre et/ou date début traitement par ETI non ou mal renseigné; taux de réponses aux questions < 30%
- Calcul du taux d'incidence
- Modèle de survie (modèle de Cox) pour calcul des Hazard-Ratio et l'évaluation des facteurs de risque

Flowchart des réponses



Taux de réponse global \approx 14 %

Caractéristiques des patients interrogés

	Total (n = 1094)	Avec ETI (n = 975)	Sans ETI (n = 119)
Age moy (SD) Min-Max	30 (15.5) 1-86	29.1 (15.2) 1-85.5	37.7 (16.1) 1,5-83.6
H/F (% F)	607 (55.48%)	542 (55.59%)	65 (54.62%)
Adulte/Enfants (% enfants)	272 (24.86%)	255 (26.15%)	17 (14.29%)
Transplantation d'organe (oui)	71 (6.49%)	0 (0%)	71 (60%)
Antécédents de diabète traité*	223 (20.42%)	170 (17.47%)	53 (44.54%)
Antécédents ophtalmologiques			
• aucun	361 (37%)	336 (38.36%)	25 (25%)
• myopie	354 (36.27%)	311 (35.5%)	43 (43%)
• hypermétropie	131 (13.42%)	124 (14.16%)	7 (7%)
• astigmatisme	218 (22.34%)	209 (23.86%)	9 (9%)
• presbytie	105 (10.76%)	96 (10.96%)	9 (9%)
• Autres*	43 (4.41%)	33 (3.77%)	10 (10%)
Antécédents orgelets/chalazions sous autre CFTRm			
• Iva seul	100 (11,27%)	100 (11,27%)	- -
• Luma-Iva	18 (2.03%)	18 (2.03%)	- -
• Teza-Iva	4 (0.45%)	4 (0.45%)	- -
Antécédents acné sous ETI	193 (21,4%)	193 (21,4%)	- -
Aérosolthérapie			
• SSH/Dnase	202 (18.46%)	182 (18.67%)	20 (16.81%)
• Antibiotiques inhalés**	164 (15%)	155 (15.9%)	22 (18.5%)
Traitements oraux			
• Azithromycine orale	253 (23.13%)	169 (17.33%)	84 (70.59%)
• Immunosuppresseurs	84 (7.68%)	14 (1.44%)	71 (60%)
• Corticoïdes oraux long cours	108 (9.87%)	37 (3.79%)	71 (60%)

*cataracte, glaucome, hypertension IO, DMLA etc...

Caractéristiques des orgelets/chalazions

	Avec ETI n=255	Sans ETI n=19
Localisation des lésions	n = 248	n = 11
• Unilatérales	132 (53.2%)	5 (46%)
• Uni puis bilatérales	74 (30%)	5 (46%)
• Bilatérales d'emblée	42 (17%)	1 (9%)
Consultation ophtalmologue	n = 257	n = 18
• Oui	134 (52%)	4 (22%)
• Kératite	6 (2.4%)	0 (0%)

Prise en charge des orgelets/chalazions

	Avec ETI n=255	Sans ETI n=19
Prise en charge	n = 255	n = 14
• Médicale (collyres/larmes)	192 (75.3%)	10 (71.4%)
• Chirurgicale	22 (8.7%)	1 (7.14%)
Modification traitement ETI	n = 254	
• Arrêt	2	- -
• Suspension	1	- -
• Réduction dosage	2	- -
• Réduction prise	1	- -

Evolution et impact

	Avec ETI n=255	Sans ETI n=19
Evolution des lésions	n = 246	n = 12
• Disparition sans récurrence	116 (47.5%)	7 (58%)
• Récurrence précoce (< 2 semaines)	18 (7.3%)	0 (0%)
• Récurrence tardive (≥ 2 semaines)	76 (31%)	4 (33%)
• Persistance malgré traitement	52 (21%)	2 (17%)
Impact		
• Qualité de vie (0-10)	4.24 (2.72)	3.23 (2.17)
• Sommeil (0-10)	2.2 (2.5)	2.0 (2.3)

Sécheresse oculaire (score OSDI)

	Avec ETI n=974	Sans ETI n=118	P value
Score OSDI	16.5 (18.9)	17.7 (19.4)	0.57
Catégorie			
• 0-12	521 (53.5%)	62 (52.5%)	0.29
• 13-22	181 (18.6%)	18 (15.2%)	
• 23-32	102 (10.5%)	19 (16%)	
• ≥ 33	170 (17.5%)	19 (16%)	

33 à 100
Sécheresse
sévère

23 à 32
Sécheresse
modérée

13 à 22
Sécheresse
légère

0 à 12
Normal

Sécheresse oculaire (score OSDI) Sous groupes

	n =	Score OSDI	0-12	13-22	23-32	33-100	P value
Avec ETI	974	16.5 (18.9)	521 (53%)	181 (18.6%)	102 (10.5%)	170 (17.5%)	0.57
Sans ETI	118	17.7 (19.4)	62 (52%)	18 (15.3%)	19 (16%)	19 (16%)	
Femme	605	19.6 (20.3)	282 (46.7)	115 (19%)	71 (12%)	137 (22.6%)	< 0.001
Homme	487	13 (16.3)	301 (62%)	84 (17.2%)	50 (10.3%)	52 (10.7%)	
Adulte	822	20 (6.5)	365 (44.5%)	167 (20.3%)	108 (13.1%)	181 (22%)	< 0.001
Enfant	272	6.5 (11)	218 (80%)	32 (11.8%)	13 (4.8%)	8 (3%)	
O/C non	621	13 (16.3)	377 (60.7%)	113 (18.2%)	58 (9.3%)	73 (11.8%)	< 0.001
O/C oui	527	22.3 (21.8)	111 (43.2%)	45 (17.5%)	35 (13.6%)	66 (25.7%)	
B/R non	812	14.3 (17.3)	473 (58.2%)	153 (18.8%)	69 (8.5%)	117 (14.4%)	< 0.001
B/R oui	160	27.7 (22.3)	47 (29.4%)	28 (17.5%)	33 (20.6%)	52 (32.5%)	

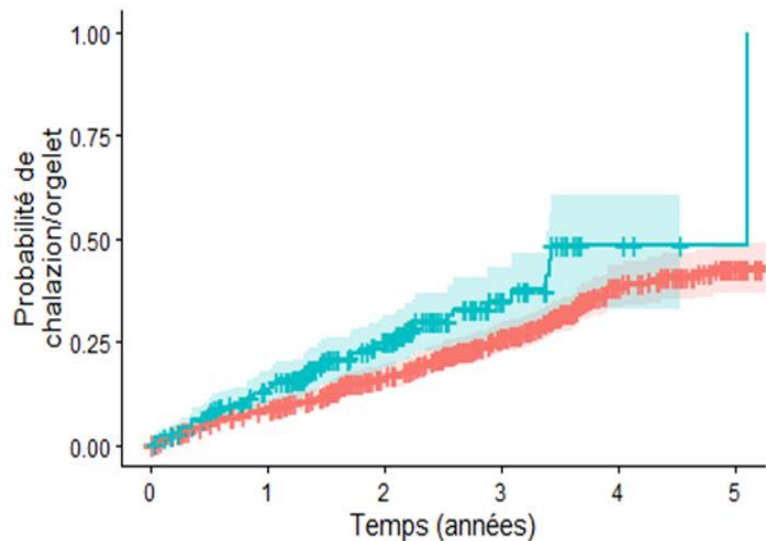
Mean (SD). Wilcoxon test. O/C: orgelet ou chalazion; B/R: blépharite ou rosacée

Facteurs de risque de survenue d'orgelets-chalazions

variable	value	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		estimate	p.value	estimate	p.value
Homme vs. femme	homme	0.79 (0.62 - 1.02)	0.074		
Adulte vs. enfant	<i>enfant</i>	1.58 (1.18 - 2.13)	0.002	1.71 (1.17 - 2.50)	0.006
Acné (O/N)	<i>oui</i>	1.81 (1.37 - 2.39)	<0.001	1.53 (1.07 - 2.19)	0.021
Myopie (O/N)	oui	0.95 (0.73 - 1.25)	0.730		
Hypermétropie (O/N)	oui	1.35 (0.94 - 1.94)	0.101		
Blépharite-Rosacée (O/N)	<i>oui</i>	4.44 (3.42 - 5.76)	<0.001	2.57 (1.73 - 3.83)	<0.001
Antécédents orgelet/chalazion (O/N)*	<i>oui</i>	6.93 (5.22 - 9.18)	<0.001	4.92 (3.34 - 7.24)	<0.001
Diabète (O/N)	oui	0.87 (0.62 - 1.20)	0.385		
Azithromycine (O/N)	<i>oui</i>	0.52 (0.35 - 0.75)	<0.001		
Score OSDI	13-22	1.10 (0.78 - 1.56)	0.594		
	23-32	1.91 (1.30 - 2.79)	<0.001		
	33-100	2.06 (1.51 - 2.80)	<0.001		

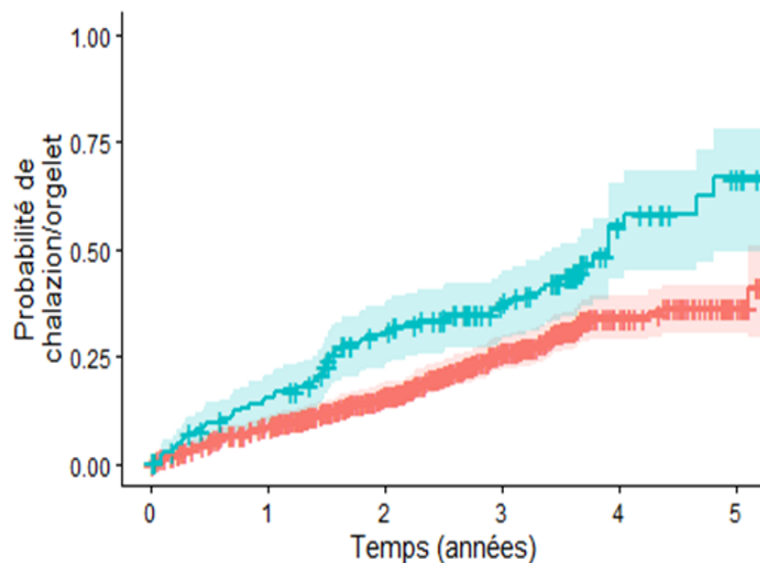
* Sous autre CFTRm Modèle de cox

adultenfant adulte enfant



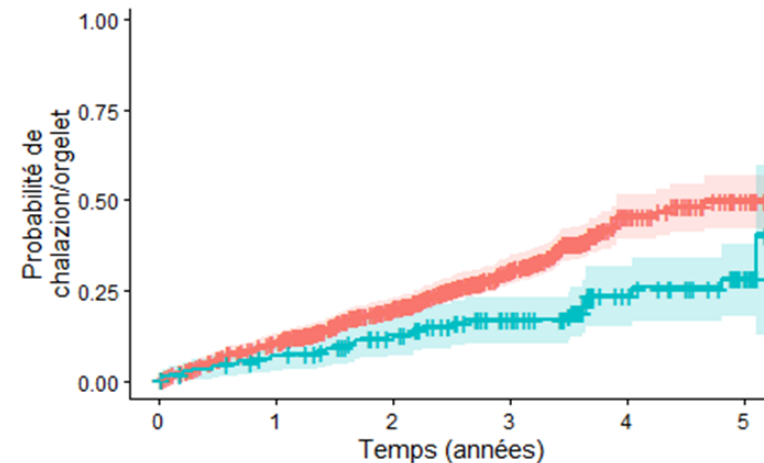
HR: 1.58 (1.18 - 2.13) $p = 0.002$

acne_kafrio2 non oui



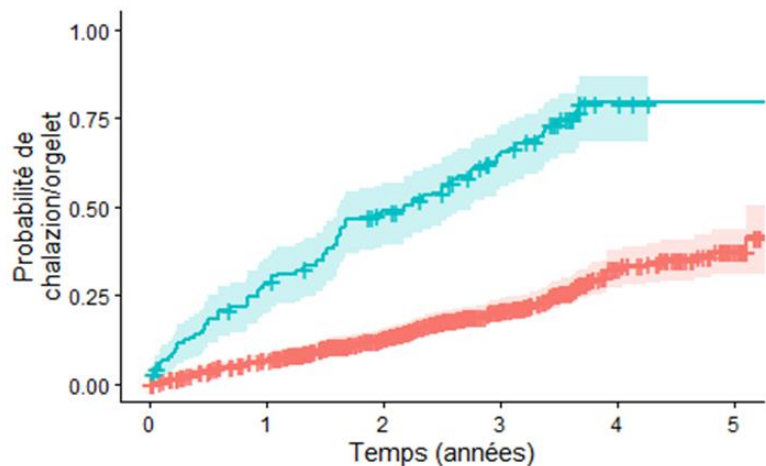
HR: 1.81 (1.37 - 2.39) $p < 0.001$

trmnts_zithromax non oui



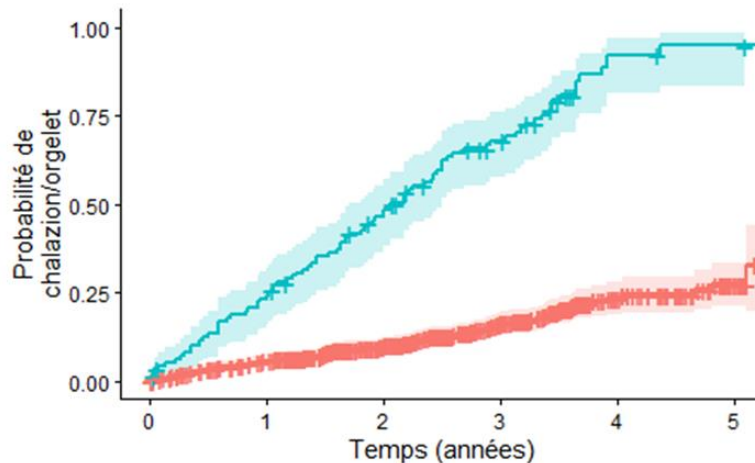
HR: 0.52 (0.35 - 0.75) $p < 0.001$

blephrosac2 non oui



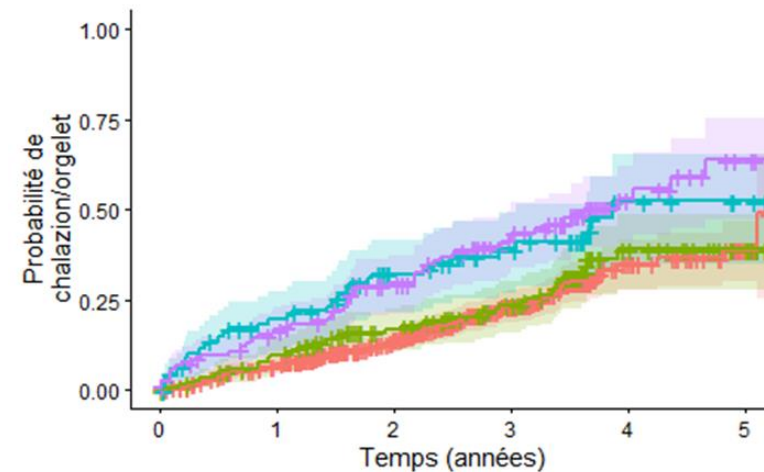
HR: 4.44 (3.42 - 5.76) $p < 0.001$

antecedents_orgchal2 non oui



HR: 6.93 (5.22 - 9.18) $p < 0.001$

osdi_cat 0-12 13-22 23-32 33-100



HR₂₂₋₃₂: 1.91 (1.30 - 2.79) $p < 0.001$
HR₃₃₋₁₀₀: 2.06 (1.51 - 2.80) $p < 0.001$

Discussion et Conclusion

- Prévalence des O/C plus élevée sous ETI, mais incidence proche des patients sans ETI
- Délai d'apparition variable, plus de forme persistante ou récidivante précoce
- EI peu sévère : arrêt du traitement ETI exceptionnel
- Dysfonction glande meibomius (DGM) sous ETI (sécheresse oculaire, obstruction ductale)
- Sur-risque si acné sous ETI (lien acné-chalazions connu-chalazions sous certains traitements anti-acnéïque (isorétinoïdes) qui aggrave la DGM
- Aggravation de la DGM sous modulateur de CFTR ? Mécanismes ?
- Sous-déclaration en pharmacovigilance (62 cas vs 775 cas)
- Limites et biais: biais de classement (diagnostic non confirmé médicalement); biais de rappel (mémoire); biais de sélection (des répondeurs); biais d'indication (patients traités vs non traités); durée de rappel exposé/non-exposé différente

Remerciements

- Patients et familles de patients répondeurs
- CRCMs participants
- Groupe de relecteurs « patients » des questionnaires
- Filière Muco CFTR (Stéphane Mazur, Cécile Morel)
- Mahamadi Savadogo (ARC-PNRC du CRCM Lyon)
- Association Vaincre la mucoviscidose
 - Pôle Santé et qualité des soins (Nathalie Sénécal, Anne Sophie Duflos)
 - Plateforme nationale de Recherche Clinique (Lucine Sonnet, Anna Ronayette, Paola de Carli)
- Service biostatistique PAM de pédiatrie des Hospices civils de Lyon (Thomas Loppinet; Camille Amaz)
- Responsable scientifique des cohortes nationales
 - Pr Pierre Régis Burgel
 - Pr Isabelle Sermet-Gaudelus
- Experts ophtalmologues et pharmacovigilance
 - Pr Laurent Kodjikian; Dr Étienne Weinzaepfel (DJ)
 - Dr Blandine Bertin, service de pharmaco-toxicologie des Hospices civils de Lyon