



MUCOVISCIDOSE

UN POINT SUR LA MUCOVISCIDOSE EN 2023 : EFFICACITÉ DU KAFTRIO

Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor

Pr Virginie Pruliere escabasse

Service d'orl et de chirurgie cervico-faciale
Centre hospitalier Intercommunal de Creteil
Unité INSERM 955 groupe GEICO

Responsable du groupe orl et mucoviscidose de la société française de la mucoviscidose
Université Paris Est Créteil

Membre du CA de la société française de la mucoviscidose

Avec le soutien institutionnel de la



LIENS D'INTÉRÊT

- Aucun lien en rapport avec le sujet

1

Comprendre l'atteinte rhinosinusienne de la mucoviscidose

2

Traitement de la mucoviscidose

3

Efficacité du kaftrio sur les sinus



1

**Comprendre l'atteinte
rhinosinusienne de la
mucoviscidose**

1.1

La mucoviscidose

- 1ère description en 1938
- Maladie génétique à potentialité létale la plus fréquente dans les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord
- Au niveau planétaire :
 - Gradient Nord-Sud de la maladie (Nord>>Sud)
- Au niveau du territoire français :
 - 7280 patients recensés
 - Variabilité de la prévalence selon les régions (la plus forte = Finistère)

Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2019

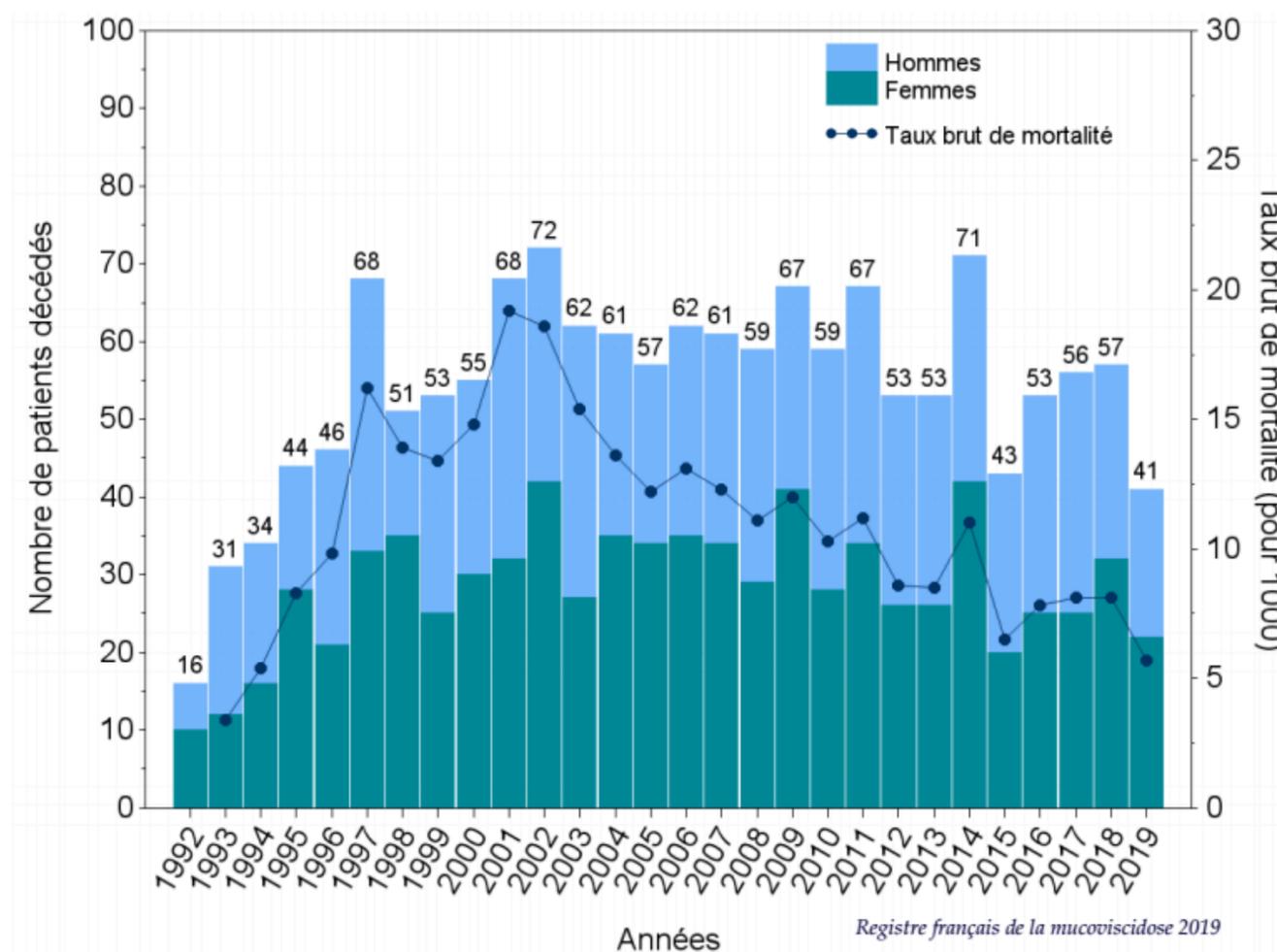
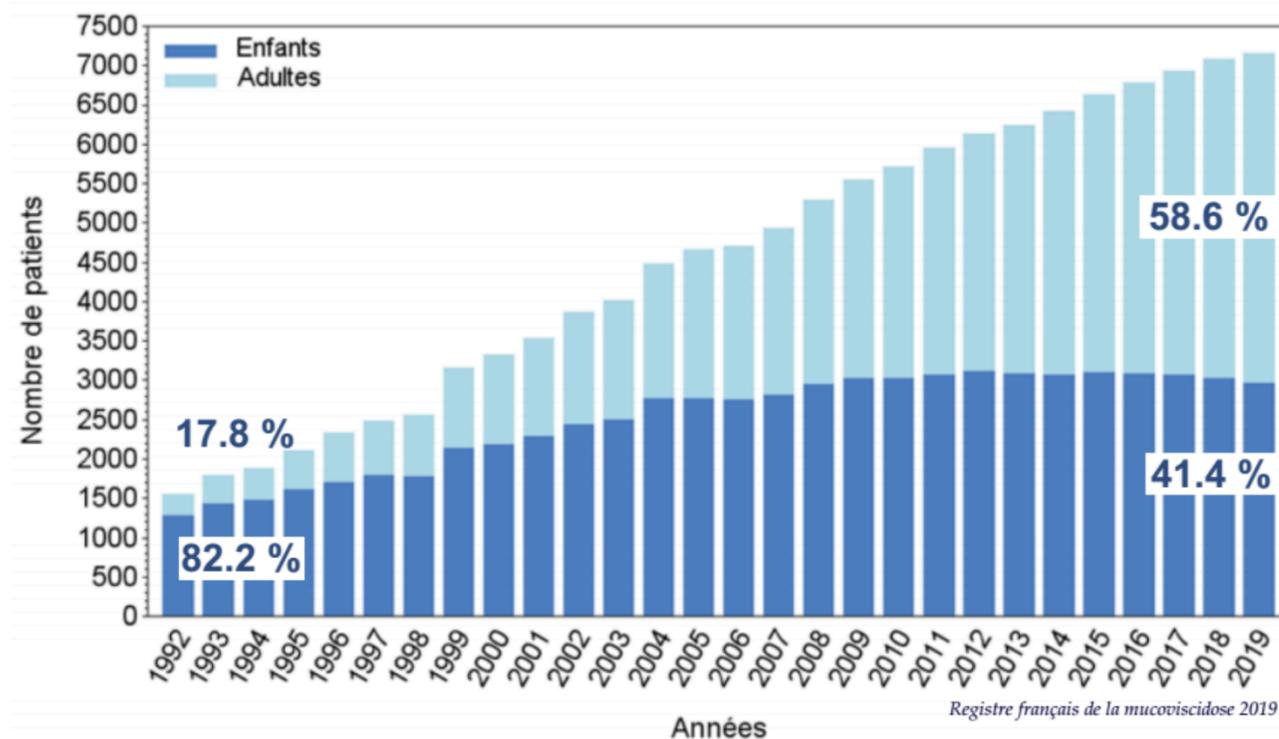
1.2

Fonction et dysfonction de CFTR

- Gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) :
 - identifié en 1989
 - situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31)
- Plus de 2 000 variants ont été identifiés à ce jour, parmi lesquelles la plus fréquente (rencontrée chez environ 80 % des malades en France) est la mutation **F508del**

1.3

Plus d'adultes que d'enfants



Registre français de la Mucoviscidose
2019



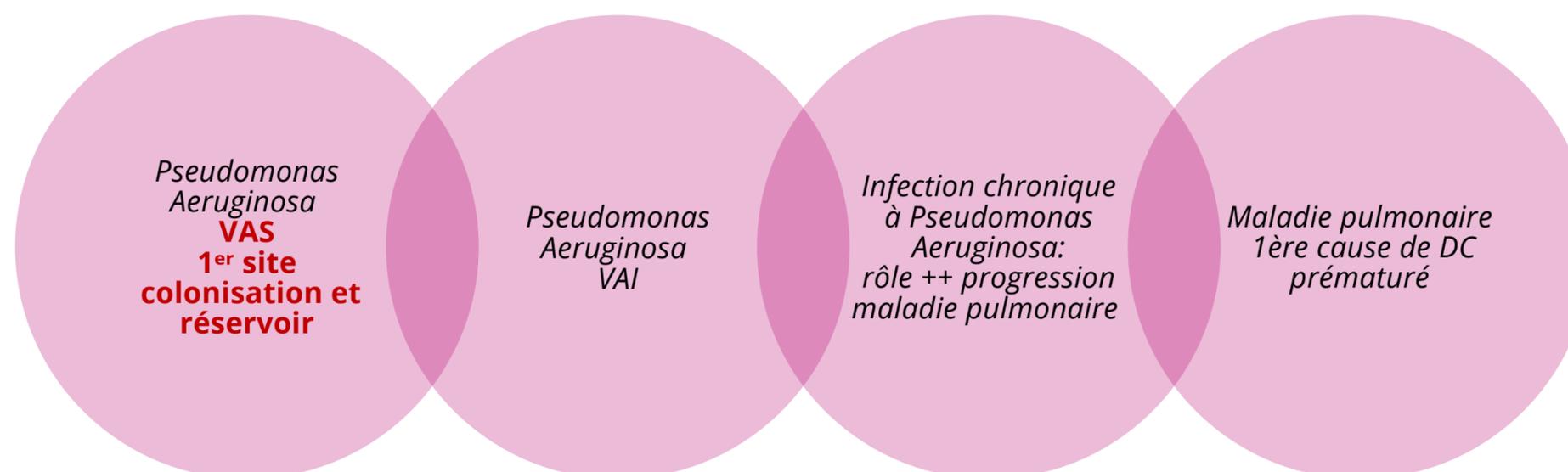
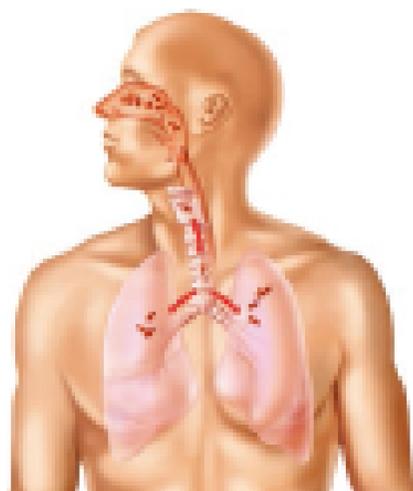


2

Traitement de la mucoviscidose

2.1

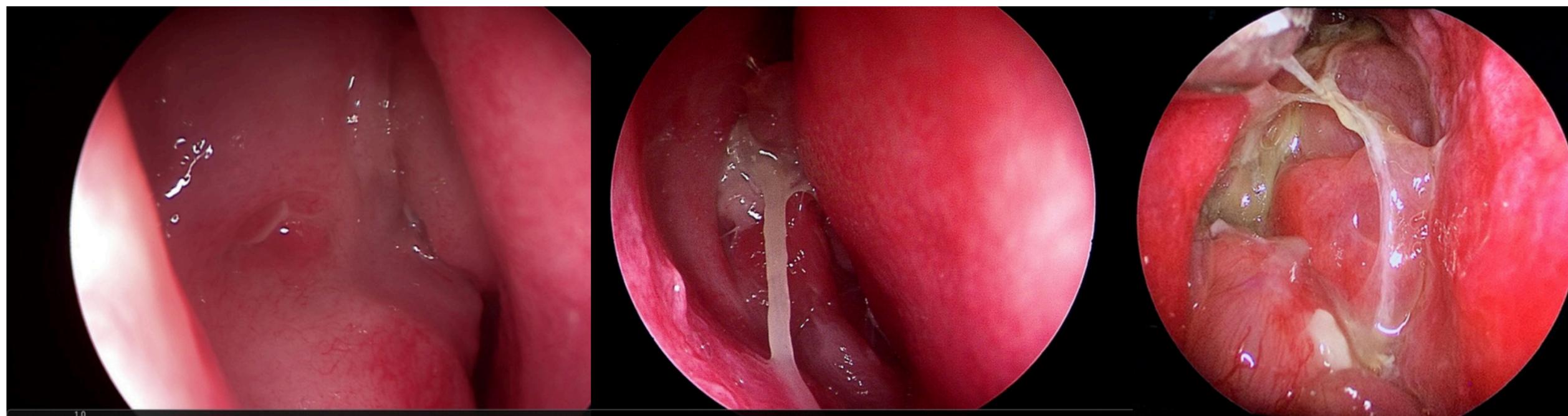
Intérêt de la prise en charge sinusienne de la mucoviscidose



Sinus bacteria in patients with cystic fibrosis or primary dyskinesia
Am J Rhinol Allergy Moller et al.; 2017

2.2

Endoscopie nasale de patients atteints de mucoviscidose



Aspect rétentionnel

Aspect du mucus

Aspect de polypose

D

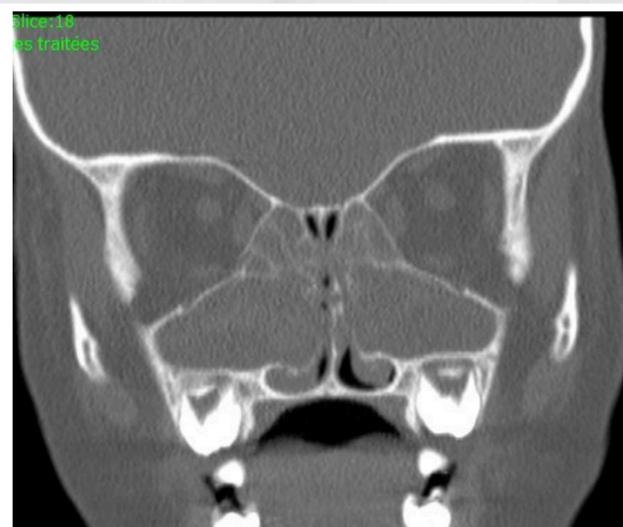
Méat moyen droit de patients atteints de mucoviscidose

2.3

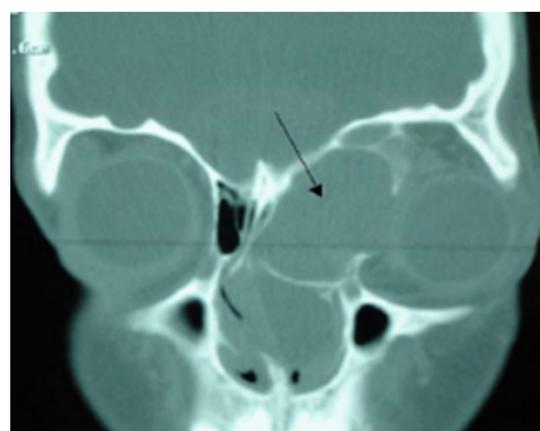
Scanner du massif facial et mucoviscidose



Coupe axiale



Coupe coronale



Coupe coronale



Coupe axiale

Computed Tomography Description of the Uncinate Process Angulation in Patients With Cystic Fibrosis and Comparison With Primary Ciliary Dyskinesia, Nasal Polyposis, and Controls. Hervochoon R, Teissier N, Blondeau JR, Remus N, Bassinet L
Canoui-Poitrine F, Van Den Abbeele T, **Prulière-Escabasse V.**
Ear Nose Throat J. 2019 Feb;98(2):89

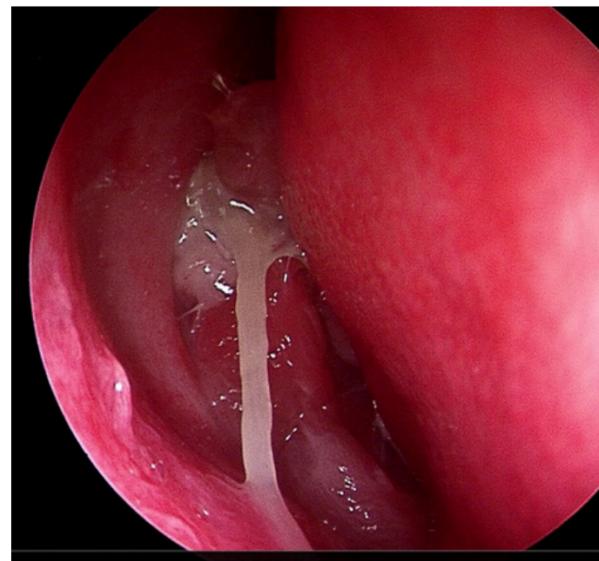
3



**Efficacité du kaftrio sur
les sinus**

3.1

Prise en charge de la mucoviscidose Intérêt des prélèvements bactériologiques



Présence de pus ± polypes
aux méats moyens



PRELEVEMENT BILATERAL AUX MEATS MOYENS Guider l'antibiothérapie



***P. aeruginosa* et *S. aureus* retrouvés d'un
seul côté dans 7% des cas**

*Correlation between respiratory and sinus cultures in children
with CF. Int J Pediatr Otorhinolaryngol; Lavin J et al, 2013*



Endoscope rigide



nasofibroscopie

3.2

Prise en charge de la mucoviscidose avant l'arrivée du kaftrio



- Aspiration bronchique après la mise en place de l'intubation
- Chirurgie sinusienne avec prélèvements bactériologiques Sinusiens

Après la chirurgie mise en place d'aérosol de colimycine



Dans le but de diminuer le portage bactérien

3.3

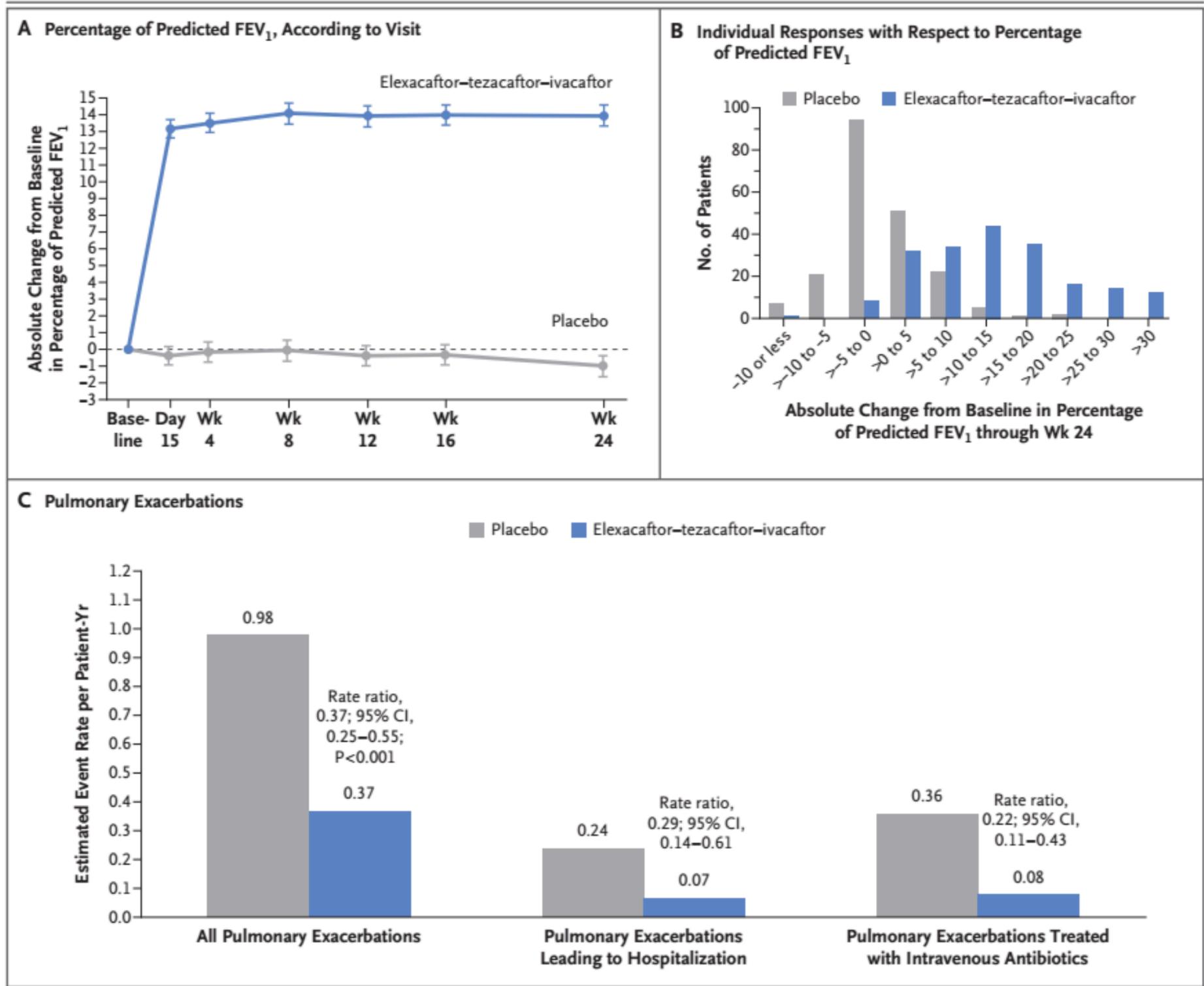
Prise en charge de la mucoviscidose avant l'arrivée du kaftrio

ORIGINAL ARTICLE

Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

P.G. Middleton, M.A. Mall, P. Dřevínek, L.C. Lands, E.F. McKone, D. Polineni, B.W. Ramsey, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, F. Vermeulen, G. Marigowda, C.M. McKee, S.M. Moskowitz, N. Nair, J. Savage, C. Simard, S. Tian, D. Waltz, F. Xuan, S.M. Rowe, and R. Jain, for the VX17-445-102 Study Group*

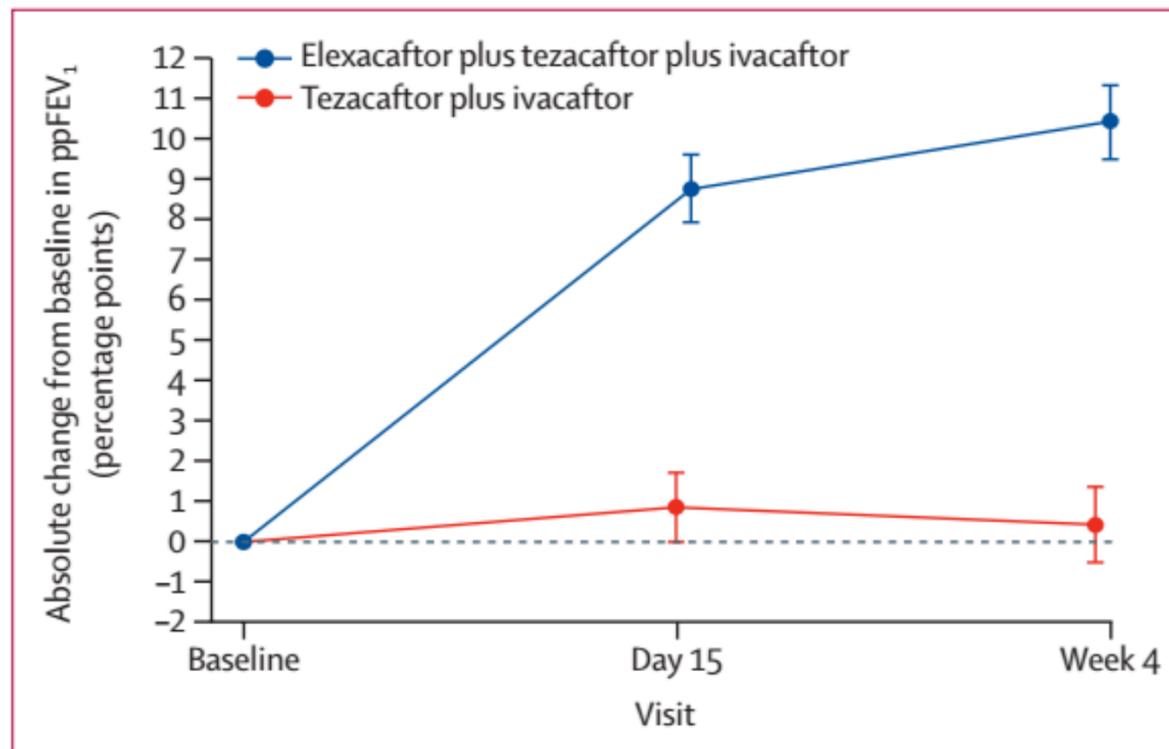
N Engl J Med. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.



Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial



Harry G M Heijerman*, Edward F McKone*, Damian G Downey, Eva Van Braeckel, Steven M Rowe, Elizabeth Tullis, Marcus A Mall, John J Welter, Bonnie W Ramsey, Charlotte M McKee, Gautham Marigowda, Samuel M Moskowitz, David Waltz, Patrick R Sosnay, Christopher Simard, Neil Ahluwalia, Fengjuan Xuan, Yaohua Zhang, Jennifer L Taylor-Cousar*, Karen S McCoy*, on behalf of the VX17-445-103 Trial Group†



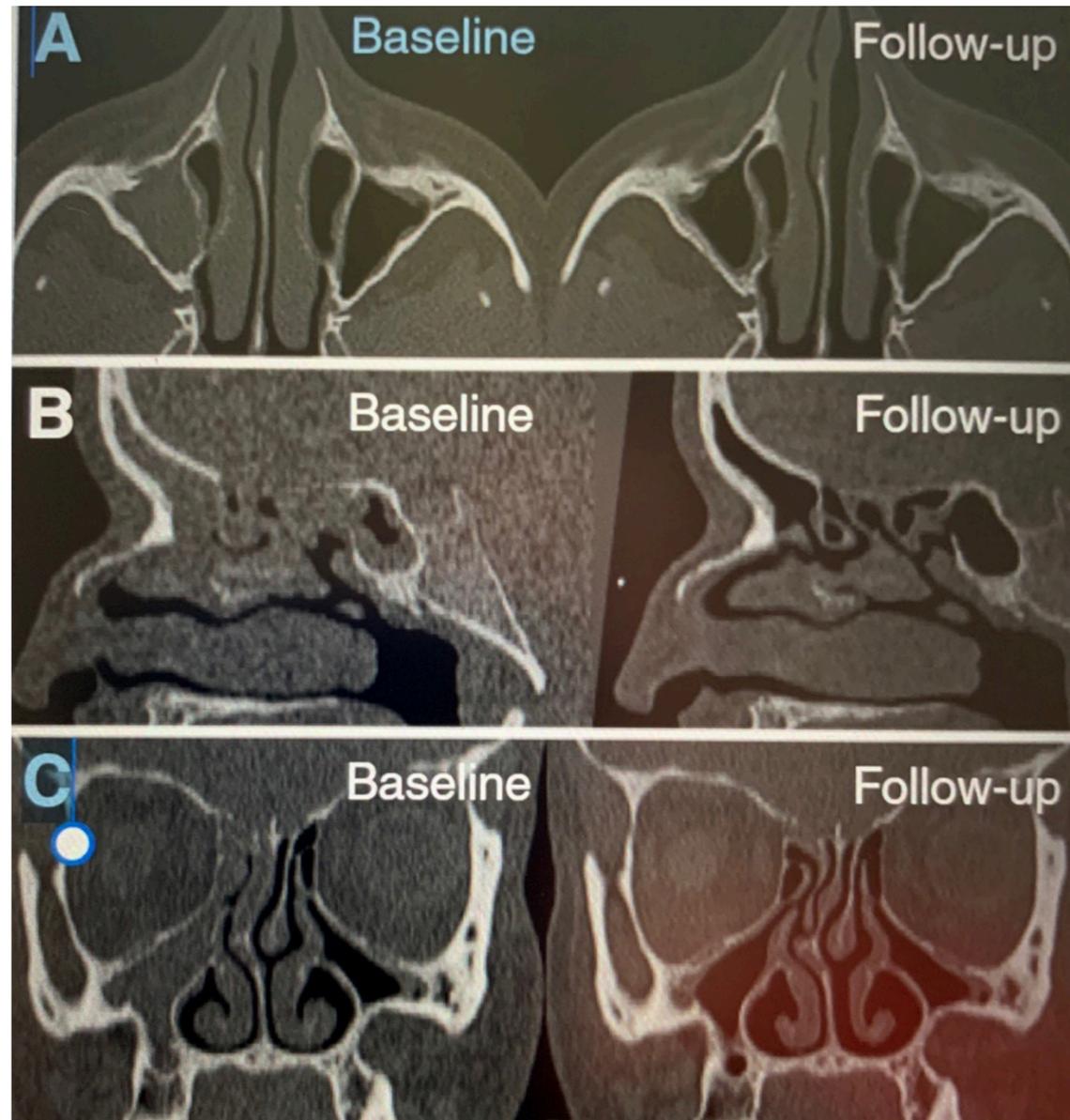
	Tezacaftor plus ivacaftor group (n=52)	Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor group (n=55)
Any adverse event	33 (63%)	32 (58%)
Adverse event related to trial drug*	9 (17%)	12 (22%)
Adverse event, according to maximum severity		
Mild	21 (40%)	23 (42%)
Moderate	11 (21%)	9 (16%)
Severe	1 (2%)	0
Life threatening	0	0
Grade 3 or 4 adverse event	1 (2%)	0
Serious adverse event	1 (2%)	2 (4%)
Serious adverse event related to trial drug*	0	1 (2%)
Adverse event leading to discontinuation of trial drug	0	0
Adverse event leading to death	0	0
Most common adverse events†		
Cough	4 (8%)	8 (15%)
Nasopharyngitis	2 (4%)	4 (7%)
Oropharyngeal pain	0	4 (7%)
Upper respiratory tract infection	2 (4%)	4 (7%)
Headache	4 (8%)	3 (5%)
Haemoptysis	5 (10%)	2 (4%)
Pulmonary exacerbation‡	6 (12%)	1 (2%)

Data are n (%). Adverse events were coded with the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 21.1. When summarising number and proportion of participants, a participant with multiple events within a category was counted only once in that category. *Relatedness to trial drug was determined by the investigators. When summarising the number of participants with adverse events or serious adverse events related to the trial drug, adverse events with relationship of related, possibly related, and missing were counted. †The most common adverse events were those that occurred in at least four participants in either trial group. ‡Per MedDRA 21.1, this adverse event is coded as infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis.

Table 3: Adverse events

Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes

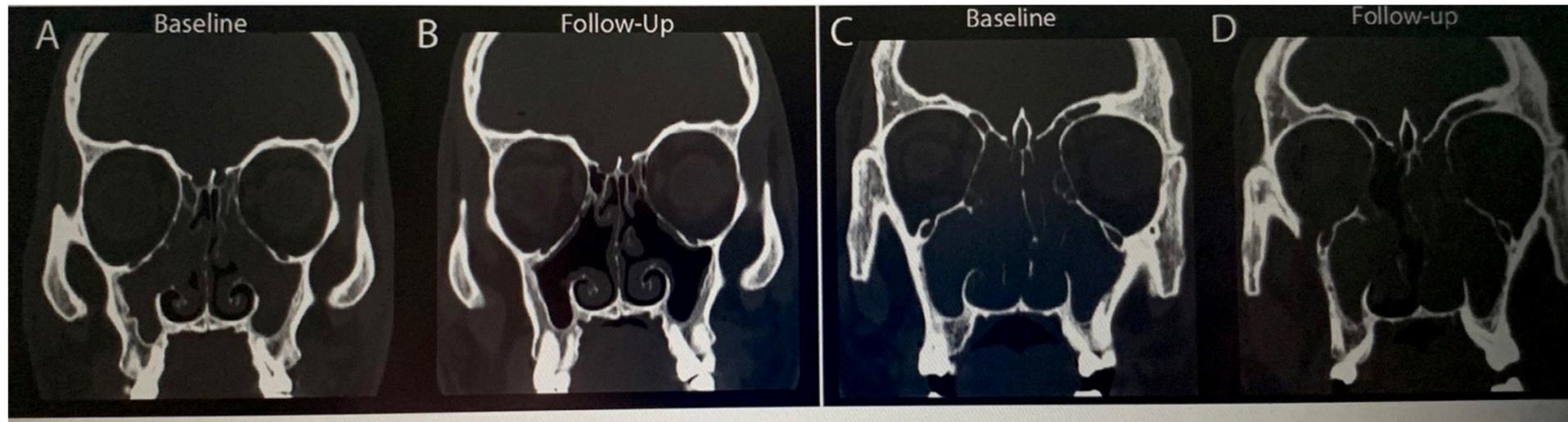
Daniel M. Beswick et al . Ann Ac thorac soc 2022



Disparition des opacités sinusiennes

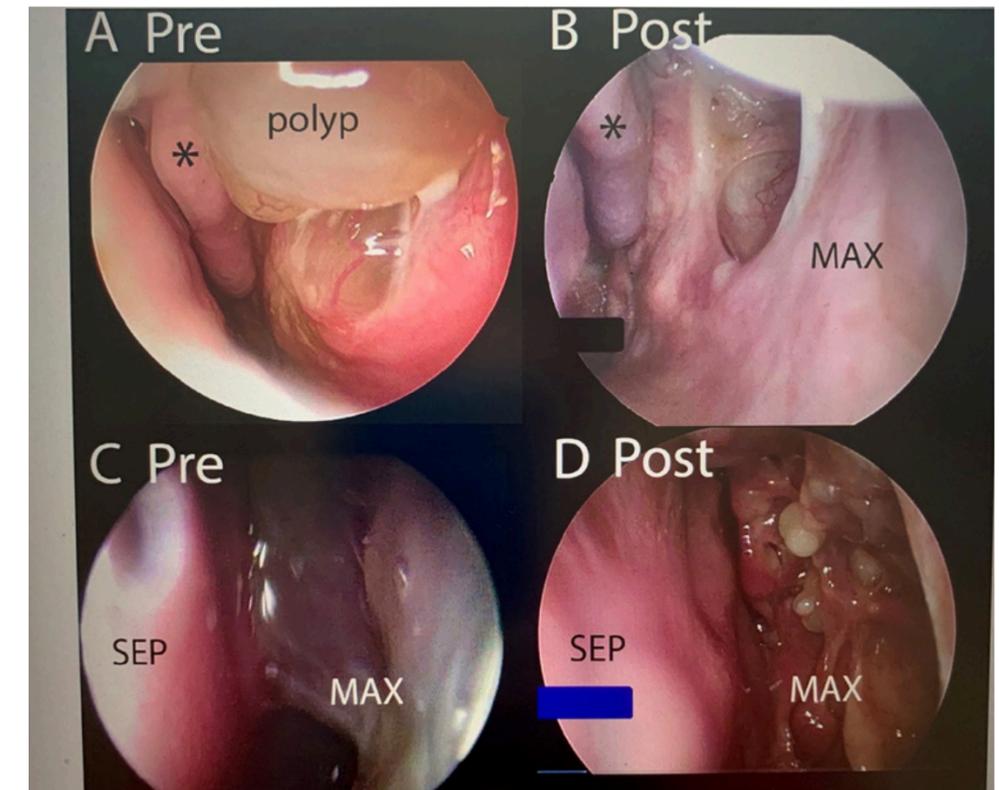
Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis

Amanda L. Stapleton et al. J Cystic fibrosis 2022



Disparition des opacités sinusiennes

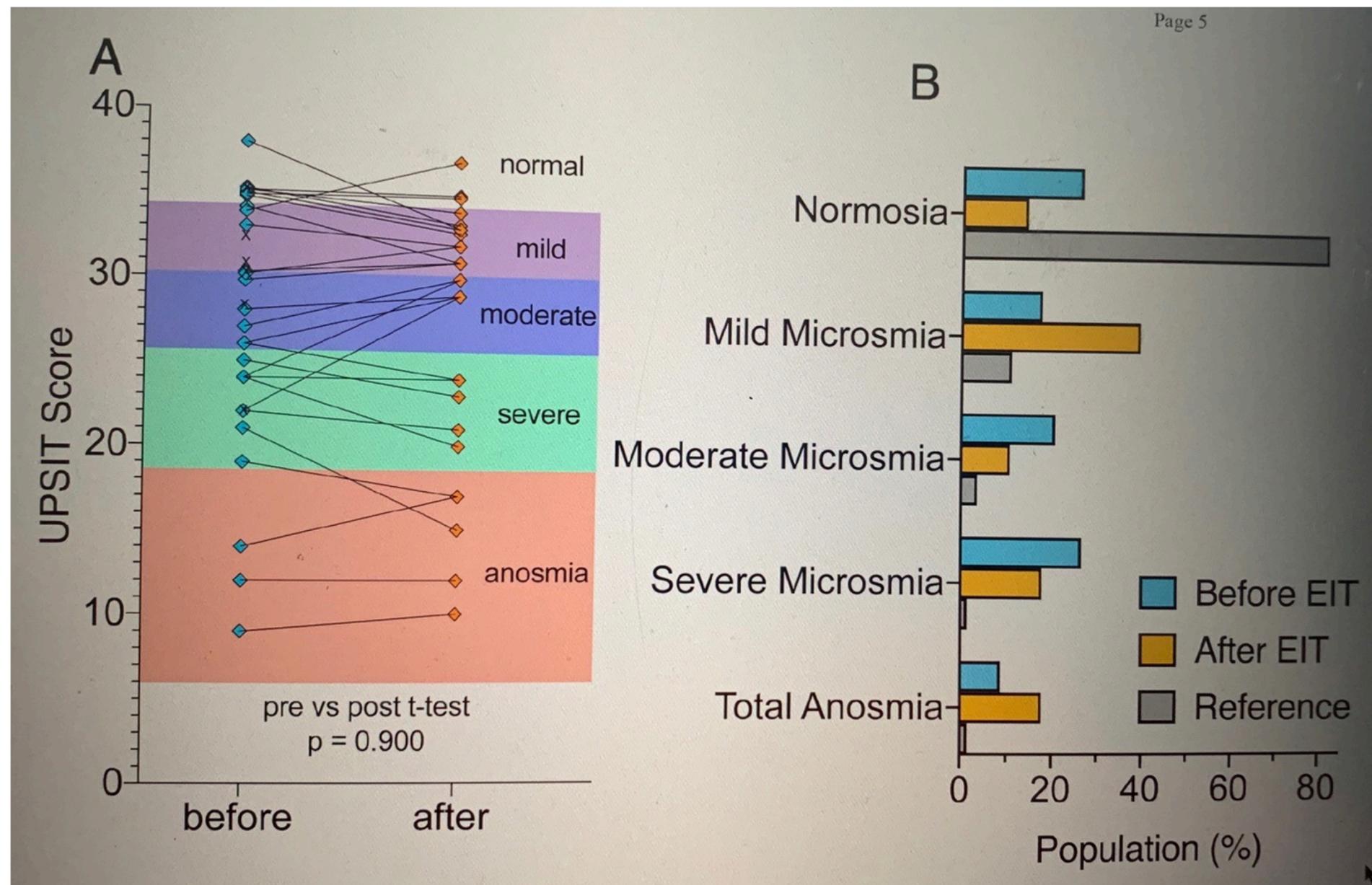
Endoscopie nasale
Disparition des polypes



Olfaction Before and After Initiation of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in a Cystic Fibrosis Cohort

Daniel R. Bacon et al Int Forum Allergy Rhinol. 2022

Etude sur 34 patients de plus de 12 ans avec score upsit



Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis

Emily DiMango et al. J Cystic fibrosis 2021

Baseline AND 3-month scores of SNOT-22 AND CFQR-Respiratory questionnaires.

Domain	Baseline Mean (95% CI)	3-month Mean (95% CI)	delta	P value
SNOT 22 total*	34.8 (29.4-40.0)	24.4 (19.9-29.0)	-10.5	0.000003
Rhinologic	9.7	6.4 (5.0-7.8)	-3.2	0.000007
Extra nasal*	6.4 (5.6-7.2)	3.8 (3.06-4.5)	-2.6	0.0000002
Ear/facial	7.7 (6.2-9.2)	5.3 (4.1-6.4)	-2.5	0.0001
Psychologic	11.8 (9.6-14.1)	9.3 (7.0-11.6)	-2.5	0.004
Sleep	6.8 (5.4-8.2)	5.1 (3.7-6.5)	-1.7	0.002
CFQR Respiratory Domain*	60.6 (57.1-64.1)	83.3 (79.4-87.2)	+22.7	0.0000002

* Exceeds MCID, CI: confidence interval

**Efficacité sur le
snot 22**

Ma cohorte de patients traités par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor

Enfants : 50 enfants

Adultes : 300 adultes

Mutations :

150 F508del homozygotes

200 F508del et W1282X, deletion 2-3, R1158X, 1491-1500 del, Y1092X, 405+1G>A, 2183 AA-G, I507del, R 1066C (exon 17c)/ S492F, G1244E, R553X, 3271+1G/A (exon 17A).....

Inclusion de 4 greffés bipulmonaires suivis à Foch après **RCP nationale**

Etude du portage bactérien et de la polypose naso sinusienne

Prix du kaftrio: 10158,27 euros pour 56 cps



3.4

Résultats bactériologiques

Avant kaftrio :

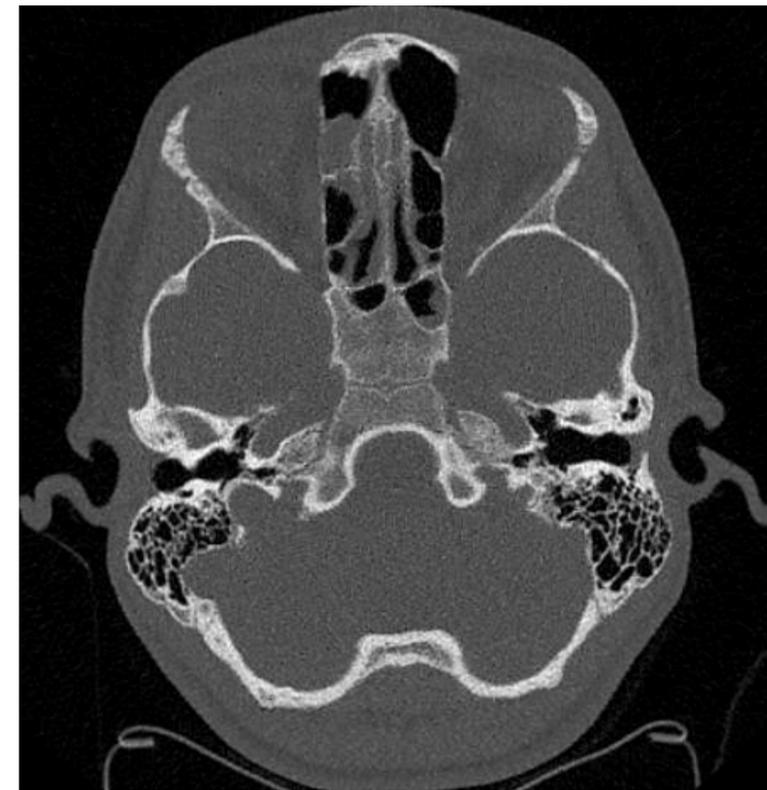
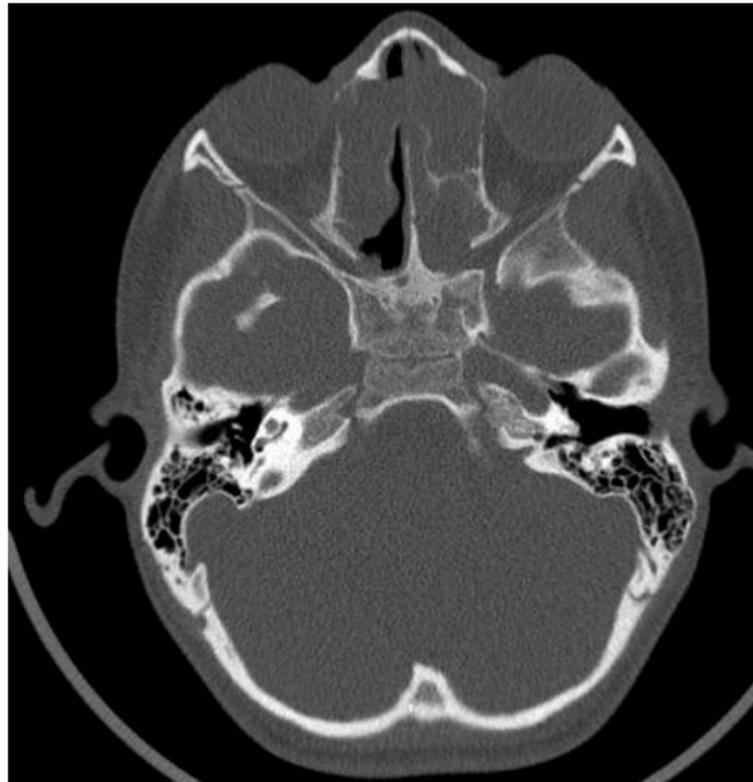
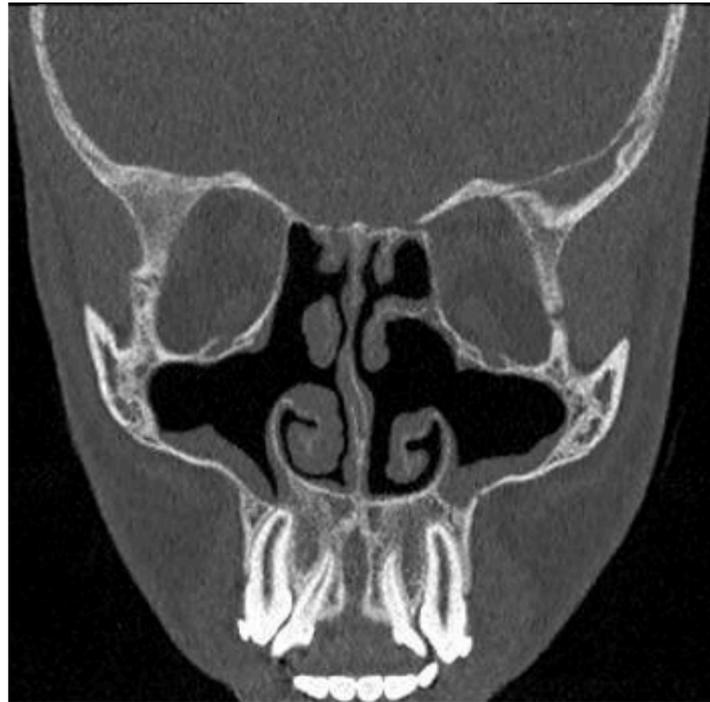
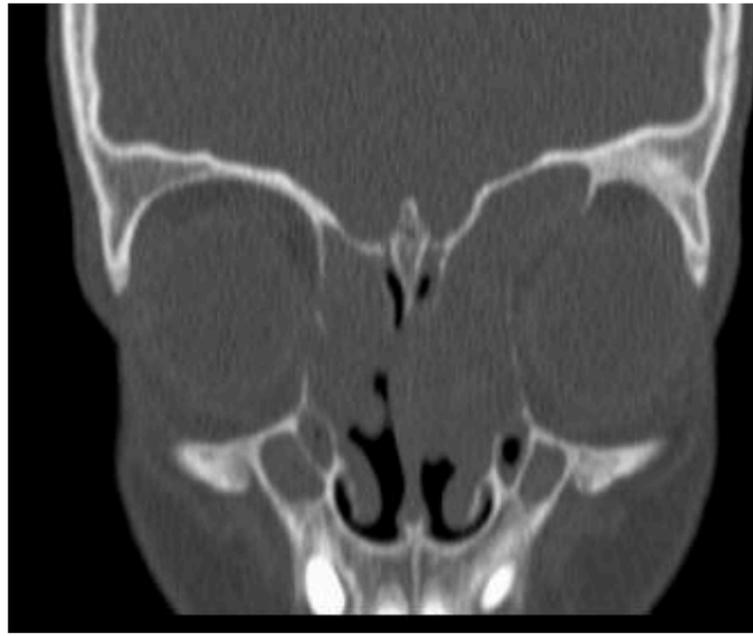
pseudomonas aeruginosa de souche muqueuse ou non muqueuse, achromobacter, serratia marcescens, stenophomonas maltophilia, Streptococcus pyogenes (groupe A), Morganella morganii, Proteus mirabilis.....

6 à 8 mois après la prise Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor

Normalisation du test de la sueur

Disparition du portage bactérien sinusien de façon bilatérale

Disparition de la polypose nasosinusienne et des opacités sinusiennes pour les patients sans polypes



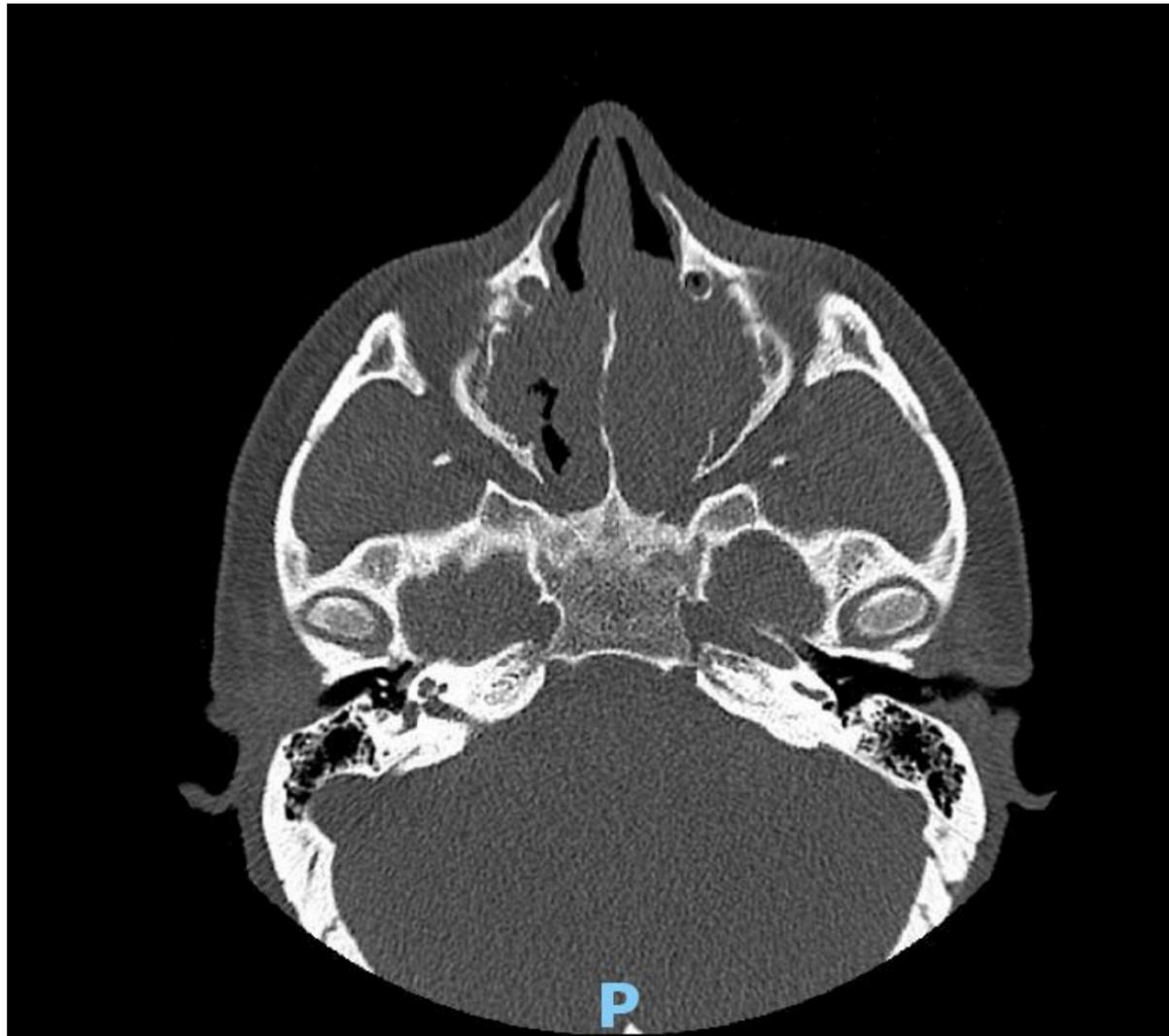
Madame P greffée bipulmonaire en 2010 PNS

PNS avec infiltration à éosinophiles des polypes

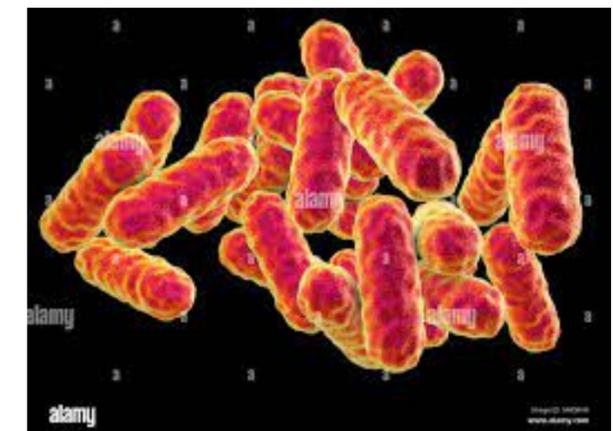
Avant transplantation 7 ethmoïdectomies pour récidence de PNS

5 Reprises d'ethmoïdectomies depuis la greffe dont 2 au chic

Test de la sueur : 108mmol/L



Bactériologie per opératoire : *serratia marcescens*



Madame P greffée bipulmonaire en 2010 PNS

A 3 mois de kaftrio

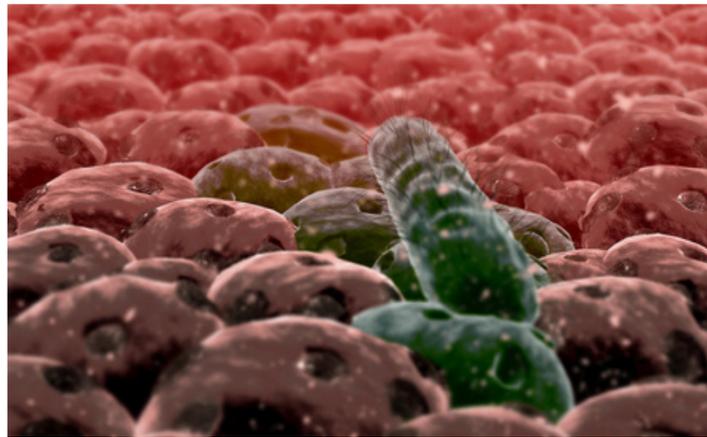
Test de la sueur à 30
mmol/L

Bactériologie à M3 :
Staphylocoque doré sensible



elexafactor-tezacaftor-ivacaftor et atteinte sinusienne
pour les patients CF porteur d'une mutation F508 del

Disparition du portage bactérien de bacilles gram négatifs



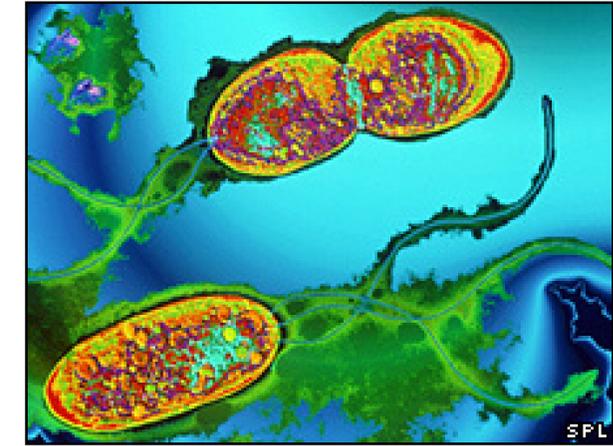
*Burkholderia
Multivorans*



*Achromobacter
Xylooxidans*

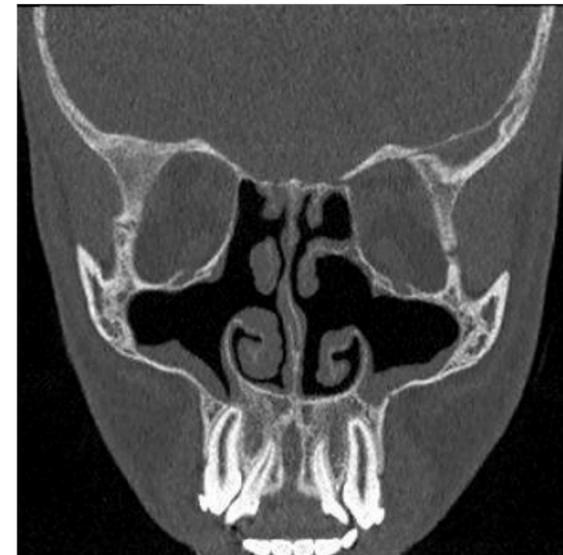


*Pseudomonas
Aeruginosa*



*Stenotrophomonas
Maltophilia*

Disparition de la polypose nasosinusienne





Il reste à trouver de nouveaux
traitements
pour les patients non porteurs
de la mutation F508 del !