



Le Bulletin des Centres de **Pharmaco**Surveillance de la région **Auvergne-Rhône-Alpes**

N°12 – Juillet 2025



CHU
CLERMONT-FERRAND
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE



CHU
GRENOBLE
ALPES



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON



CHU
saint
étienne

Sommaire

| | |
|--|----|
| PharmacoQuiz | 2 |
| Cas clinique | 3 |
| Effets indésirables neuropsychiatriques des caftors | |
| Dossier thématique | 4 |
| Les caftors : impact sur la prise en charge de la mucoviscidose, pharmacologie, profil de sécurité et données d'exposition | |
| Grossesse et allaitement | 10 |
| Quid de l'utilisation des caftors chez la femme enceinte ou allaitante ? Etat des connaissances | |
| Décodeur | 12 |
| Projet de thèse : Modélisation pharmacocinétique des modulateurs CFTR | |
| Alertes sanitaires | 14 |
| Réponse au PharmacoQuiz | 15 |

E ditorial

Chères lectrices, chers lecteurs,

Il y a 10 ans, était commercialisé en France l'ivacaftor, premier représentant de la classe des **modulateurs du canal CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)**, « mCFTR » ou « *caftors* », **thérapie protéique ayant révolutionné la prise en charge de la mucoviscidose** en améliorant considérablement les fonctions respiratoire et digestive des patients éligibles, et plus généralement leur qualité de vie.

L'occasion pour la Fédération de pharmaco-surveillance de la région Auvergne-Rhône-Alpes de revenir sur ce tournant thérapeutique !

Après un rappel des propriétés pharmacologiques des mCFTR, nous nous arrêterons sur le profil de sécurité de ces molécules : effets indésirables attendus et signaux potentiels, identifiés notamment dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance. Face à l'augmentation du nombre de grossesses exposées, il nous semblait également utile de faire un état des lieux des données relatives à la sécurité d'utilisation des mCFTR chez la femme enceinte et allaitante. Enfin, devant le constat d'une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle, pouvant impacter la réponse clinique et la toxicité des mCFTR, nous ouvrirons la discussion sur les perspectives d'optimisation de posologie basée sur la modélisation pharmacocinétique physiologique, en particulier chez l'enfant.

Nous souhaitons remercier Marine Auffret, Judith Cottin, Aurore Gouraud, Yvan Piroux et Clotilde Vellat, pour leur participation à la rédaction de ce numéro.

Bonne lecture !

Florelle Bellet, Blandine Bertin, Chouki Chenaf et Charles Khouri

P harmacoQuiz

La question !



Dans le cadre de ses missions de formation et d'information, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) propose tous les vendredis, via son compte **Instagram** et **LinkedIn**, un questionnaire à réponse unique, le **#PharmacoQuiz**, abordant des thématiques variées dans le domaine de la pharmacologie : des effets indésirables au bon usage des médicaments en passant par l'addictovigilance. La réponse détaillée est publiée le lundi suivant. Un outil novateur pour réviser de façon ludique la pharmacologie !

Les modulateurs du CFTR (ou -caftors) sont une nouvelle classe thérapeutique utilisée dans la mucoviscidose. Quelle est la réponse vraie ?

1. Traitement symptomatique de la mucoviscidose

2. Médicaments substrats du CYP2D6

3. Effets indésirables psychiatriques

4. Risque de diminution de la fertilité

Cas clinique

Effets indésirables neuropsychiatriques des caftors



Un garçon âgé de **5 ans** suivi pour une **mucoviscidose, sans antécédent neuropsychiatrique connu**, débute un traitement par **KAFTRIO® (ivacaftor/tezacaftor/élexacaftor) 37,5/25/50 mg**, 2 cp le matin et **KALYDECO® 75 mg (ivacaftor)**, 1 cp le soir avec écrasement des comprimés. Environ 6 mois plus tard, la décision est prise de passer sous **la forme galénique sachet** pour les deux spécialités à savoir, KAFTRIO® sachet 60/40/80, 1 sachet le matin et KALYDECO® 59,5mg, 1 sachet le soir. Deux semaines plus tard, les parents constatent chez leur fils une **hyperactivité grandissante avec agressivité, colère et difficulté à l'endormissement** (endormissement vers 1h du matin). La posologie de KAFTRIO® est diminuée à $\frac{1}{2}$ sachet le matin un mois plus tard (en raison des troubles du comportement et du sommeil, ainsi que d'une concentration plasmatique en tezacaftor trop élevée). Après cette **diminution de posologie**, les parents constatent une **amélioration du sommeil**, avec un seul réveil par nuit, malgré des difficultés à l'endormissement persistantes. **Une nette diminution de l'agressivité et de la colère** est également rapportée. Une dizaine de mois plus tard, devant une dégradation respiratoire, une tentative de retour à une pleine dose de KAFTRIO® est effectuée et se traduit par une **récidive des symptômes, conduisant à nouveau à une diminution de posologie**.

Dans le cas de cet enfant, l'**absence d'autre étiologie** et la **chronologie des évènements** (régression des troubles après diminution de la posologie de KAFTRIO®, puis réapparition de ceux-ci après ré-augmentation de la posologie) sont en faveur du rôle de la trithérapie.

Les effets **indésirables neuropsychiatriques listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)** en vigueur de KAFTRIO® se limitent à la **dépression** ; cette dernière, de fréquence indéterminée, survenant généralement dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement et pouvant, dans certains cas, s'améliorer après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Dans la littérature, une étude française basée sur une cohorte de 197 enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose s'est intéressée aux **troubles du comportement et du sommeil** rapportés après l'initiation de la trithérapie élexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI). A un mois de traitement, 93 (47%) enfants présentaient des modifications soudaines de leur comportement (hyperactivité, irritabilité, troubles de l'humeur), et parmi eux, 46 (49%) présentaient également des troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, cauchemars). Sur ces 93 enfants, 14 (15%) avaient des antécédents de troubles du comportement ou du sommeil. Une régression des troubles a été observée chez 4 enfants, soit à l'arrêt du traitement, soit après une diminution de la posologie¹.

Le mécanisme en cause n'est pas clairement élucidé. Plusieurs hypothèses sont évoquées : modulation du transport des ions chlorures au niveau cérébral avec possible rôle indirect sur la neurotransmission GABAergique ; liaison de l'ivacaftor et de ses métabolites aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} et 5-HT_{2A} ; rôle de la dysbiose intestinale. L'hypothèse d'une anxiété et de problèmes neuropsychiatriques engendrés par les perspectives d'un nouvel avenir et l'amélioration de la qualité de vie des patients traités ne peut être considérée comme la seule explication, en particulier chez l'enfant².

L'enquête nationale de pharmacovigilance portant sur le profil de sécurité des modulateurs de CFTR, dont la première présentation a eu lieu en septembre 2024, conclut que les **troubles du comportement et du sommeil constituent un signal fort**, avec une attention particulière chez les enfants et les adolescents².

Références bibliographiques :

[1] Sermet-Gaudelus I, et al. Lancet. 2024 Jul 13;404(10448):117-120. [2] ANSM. CSP Pharmaco-surveillance et bon usage - Formation restreinte expertise et bon usage. [Séance du 17/09/2024](#).

Dossier thématique

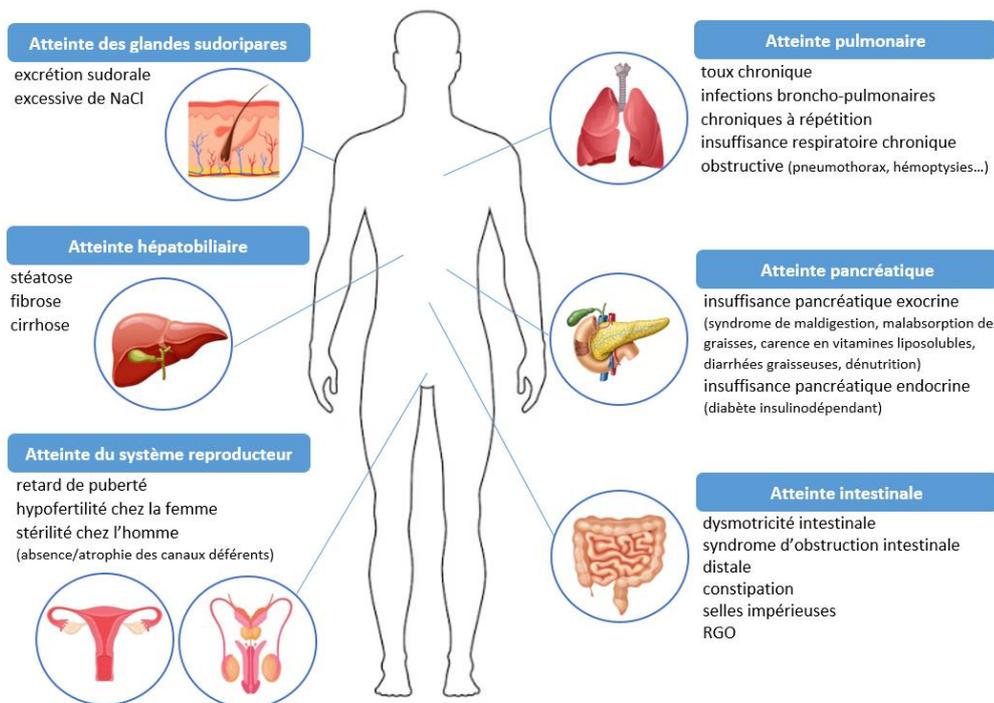


Les caftors : impact sur la prise en charge de la mucoviscidose, pharmacologie, profil de sécurité et données d'exposition

La mucoviscidose en quelques repères

La mucoviscidose est une **maladie génétique autosomique récessive** due à des **mutations du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)***, codant pour la protéine du même nom.

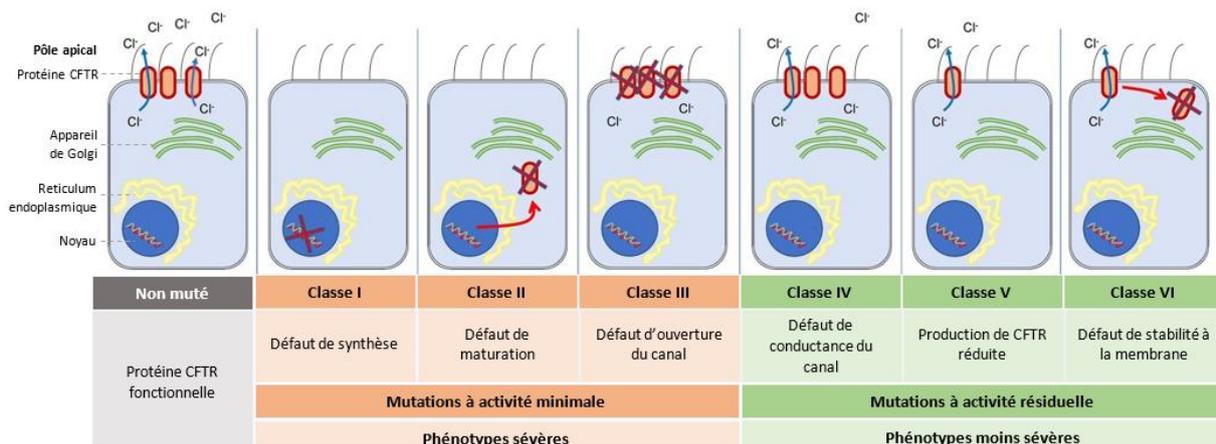
La **protéine CFTR**, exprimée au niveau de la **membrane apicale des cellules épithéliales** des organes exocrines, assure le **transport actif des ions chlorures** et des ions bicarbonates. Son dysfonctionnement entraîne une déshydratation et une acidification des surfaces épithéliales, avec **sécrétion d'un mucus déshydraté et visqueux responsable des atteintes multi-organiques de la maladie**^{1,2}.



Chiffres clés - France 2022³

- 7743 patients recensés (↗ vs. 2021)
- 2/3 adultes (↗)
- 61,7% sous mCFTR (↗)
- 50,7% sous trithérapie ETI (↗)
- 23 patients transplantés (↘)
- Age médian au décès > 40 ans (↗)

Plus de 2 000 mutations du gène CFTR ont été décrites et sont réparties en **6 classes**, selon leurs conséquences sur la production, le trafic intracellulaire, le fonctionnement ou la stabilité de CFTR. La sévérité clinique de la mucoviscidose est pour partie déterminée par la classe de ces mutations, et le pronostic essentiellement lié à l'atteinte respiratoire et à l'état nutritionnel. La mutation de classe II **F508del**, associée à la production d'une protéine CFTR instable et rapidement dégradée (phénotype sévère), est la plus fréquente en France (70 à 80% des malades)^{1,2}.



Du traitement symptomatique au traitement étiologique

La prise en charge de la mucoviscidose a longtemps reposé uniquement sur un **traitement symptomatique** :

Prise en charge nutritionnelle

- Régime diététique hypercalorique
- **Substitution en enzymes pancréatiques** (insuffisance pancréatique exocrine)
- **Vitaminothérapie**

Prise en charge respiratoire

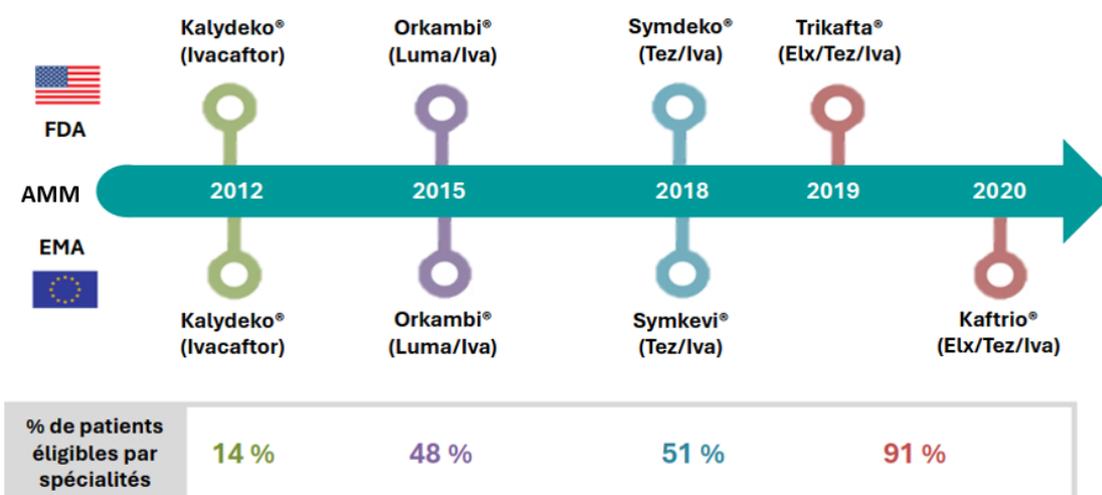
- **Kinésithérapie respiratoire**
- Bronchodilatateurs inhalés
- Mucolytiques
- Azithromycine en continu (prévention des exacerbations)
- Antibiothérapie nébulisée à long terme (tobramycine, colistiméthate ou aztréonam) en cas de colonisation bronchique chronique par *P. aeruginosa*
- **Traitement antibiotique** précoce des exacerbations bronchiques
- **Greffe pulmonaire**

Au **début des années 2000**, la mise en place du **dépistage néonatal systématique** de la maladie et la structuration parallèle de l'organisation des centres de soins, avec la labélisation des **Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)**, ont permis d'améliorer la **prise en charge précoce de la maladie** et le **suivi des enfants**.

Le véritable tournant thérapeutique a été marqué dans les **années 2010**, avec l'arrivée des **modulateurs du canal CFTR (mCFTR) ou « caftors »**, premier **traitement étiologique personnalisé de la mucoviscidose**, permettant de restaurer, au moins partiellement, l'activité fonctionnelle de la protéine CFTR⁴.

L'**efficacité remarquable et rapide** (dès les premières semaines de traitement) a été démontrée à travers plusieurs études cliniques et confirmée en vie réelle : **amélioration nette de la fonction respiratoire, de la fonction digestive**, et plus généralement de la **qualité de vie** des patients. Ces bénéfices sont en outre maintenus sur le long terme⁵⁻⁷.

L'élargissement progressif des patients éligibles aux mCFTR laisse espérer une **poursuite de l'amélioration de la survie** et une **baisse du recours à la transplantation pulmonaire**⁸. Depuis la commercialisation de la trithérapie KAFTRIO® (élexacaftor, tézacaftor, ivacaftor), on estime que 91% des patients atteints de mucoviscidose sont éligibles à un traitement par mCFTR. Environ **10% des patients ne peuvent en bénéficier**, du fait de mutations rares à l'origine d'une production insuffisante de protéine CFTR (patients homozygotes pour des mutations de classe I...).

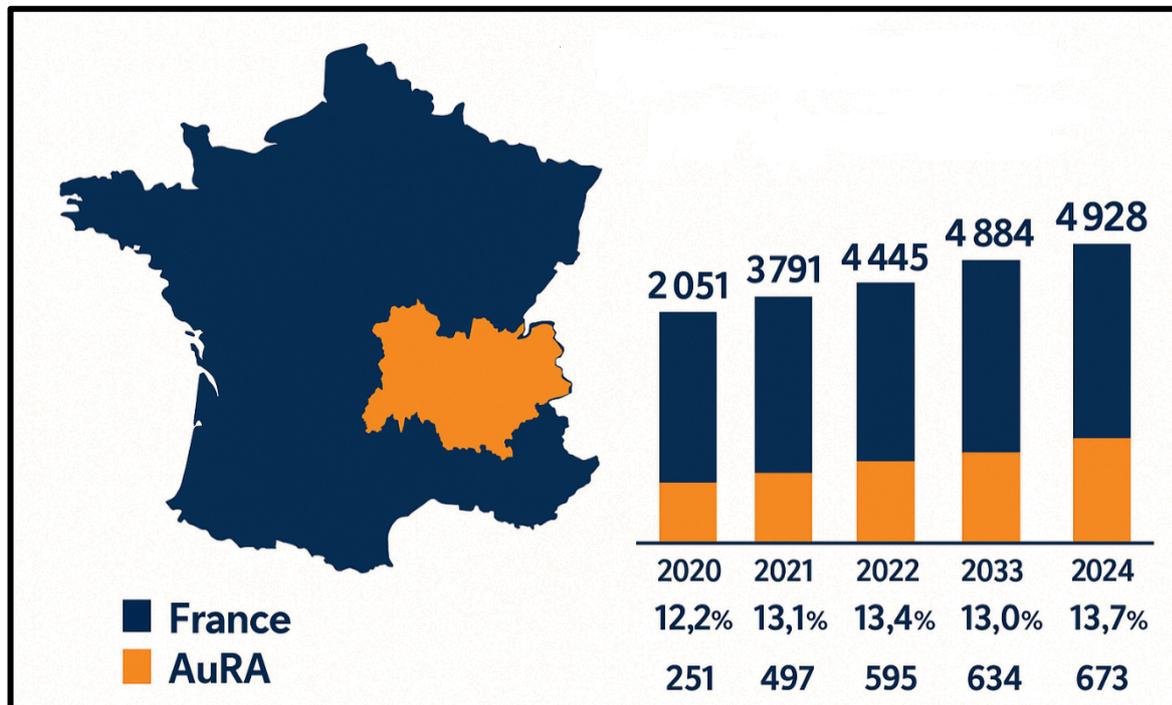


Adapté de Windrose consulting group⁹

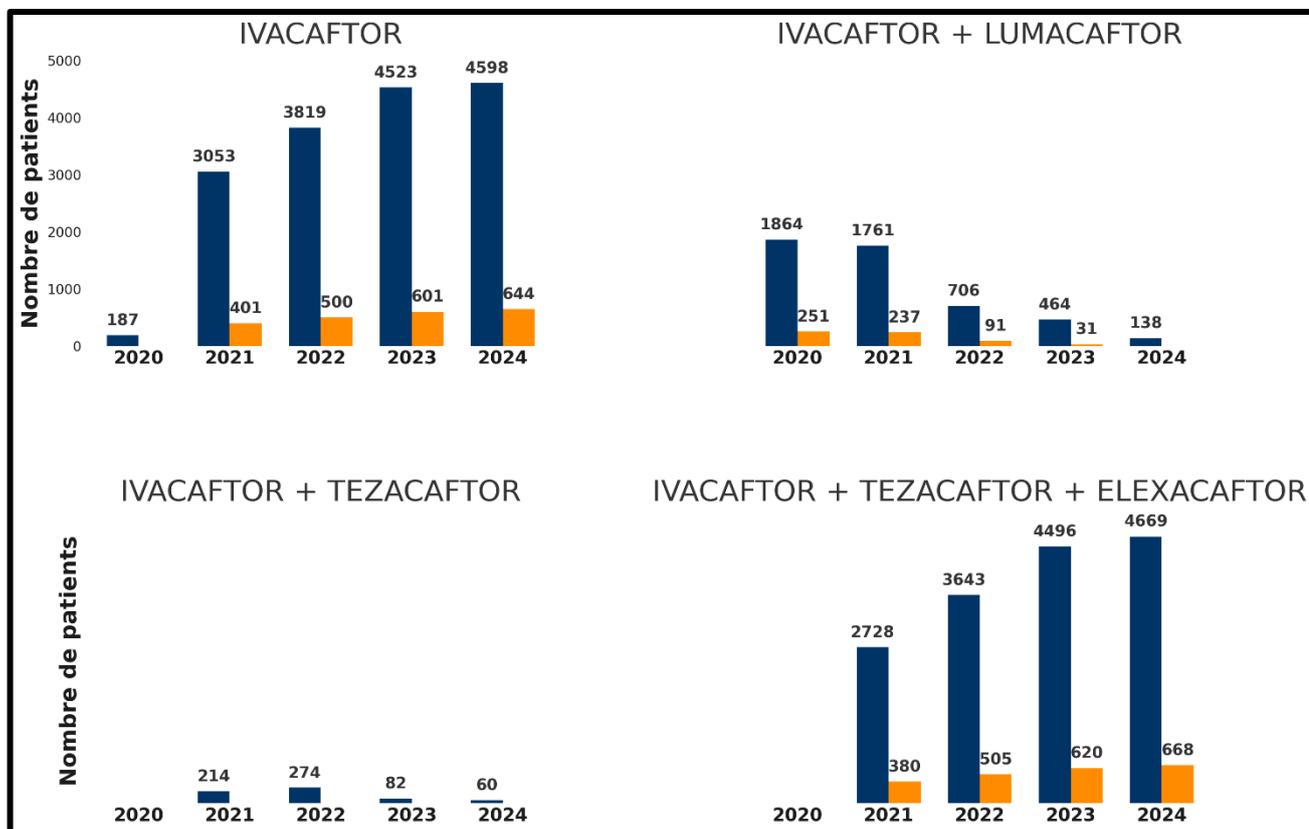
Les données d'exposition en France et en région AuRA

Evolution du nombre de patients traités avec au moins un mCFTR au cours des 5 dernières années (2020-2024)

Par exemple, en 2024, 4928 patients étaient traités en France dont 673 en région AuRA (représentant 13,7% des patients au total).



Evolution du nombre de patients traités selon le type de mCFTR au cours des 5 dernières années (2020-2024)

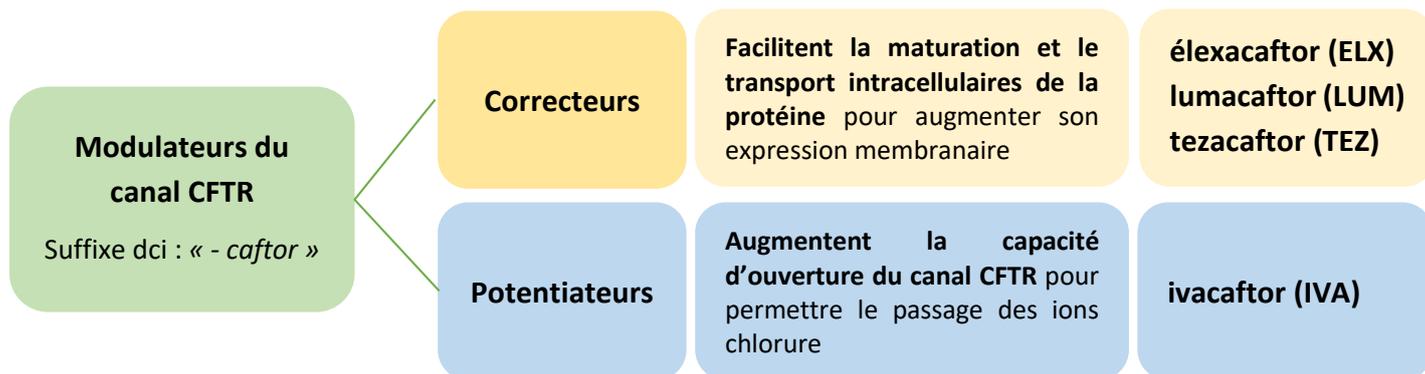


Source de données : Open Medic / bases complémentaires sur les dépenses de médicaments enrichies des dénombrements de bénéficiaires (médicaments délivrés en officine)

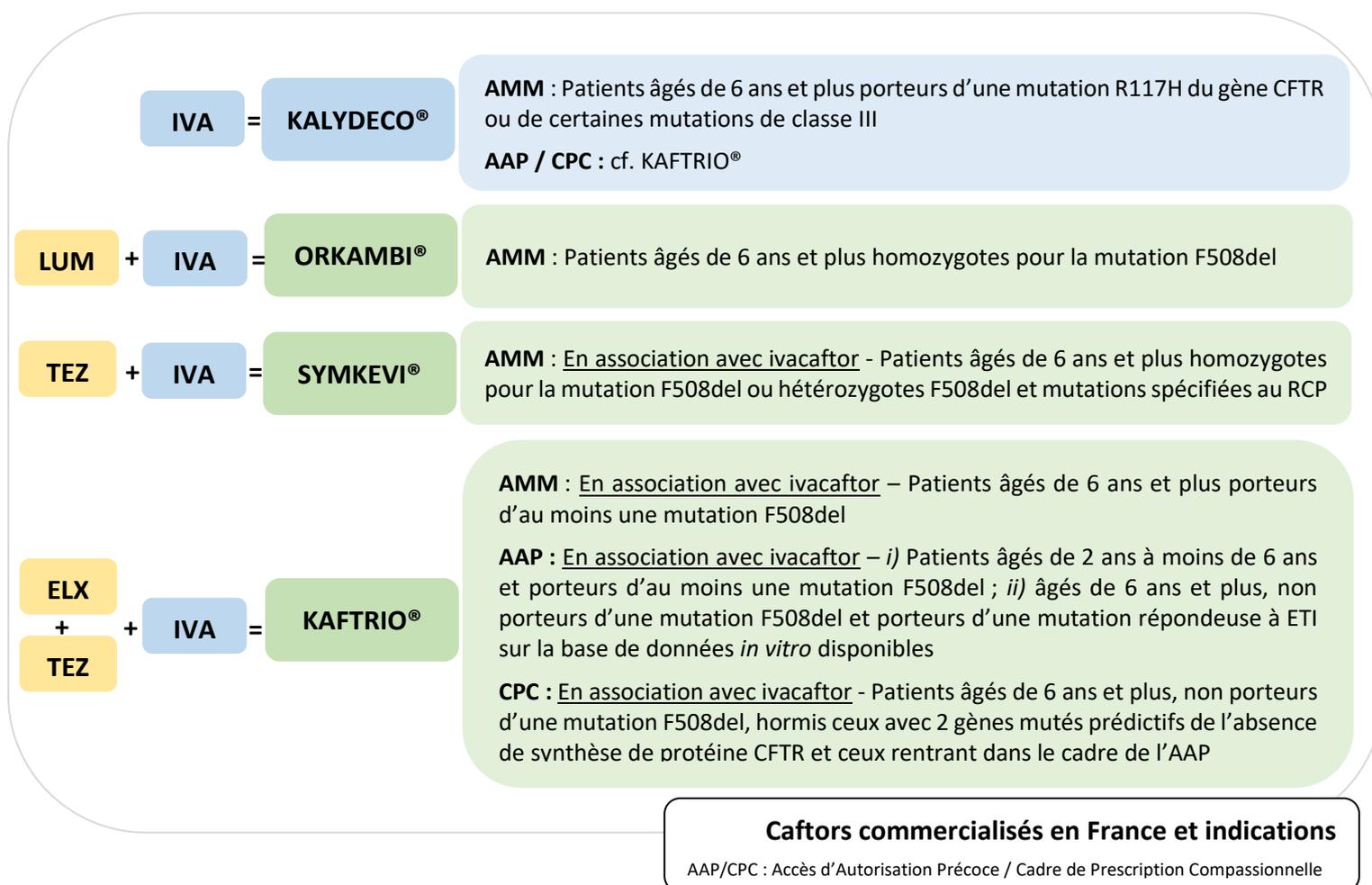
Pharmacologie des modulateurs du canal CFTR

Les différents types de modulateurs de CFTR et leurs indications

Les mCFTR actuellement disponibles comprennent des **correcteurs** et des **potentiateurs** :



Associés à un potentiateur, les correcteurs permettent d'augmenter la quantité et l'activité des protéines CFTR à la surface membranaire¹. Il existe des bi-combinaisons potentiateur/correcteur et une triple combinaison.



Caractéristiques pharmacocinétiques à retenir

Les mCFTR sont commercialisés sous forme de comprimés et granulés en sachet pour voie orale.

- ❖ **Absorption** : leur **biodisponibilité** est **augmentée** après un **repas riche en graisses** (exception : tezacaftor)



Les comprimés/ granulés en sachets doivent être pris au cours d'un repas riche en graisses

- ❖ **Métabolisme** : les mCFTR, à l'exception du lumacaftor, sont **fortement métabolisés au niveau hépatique**, principalement par le **CYP3A4/3A5**, avec formation de métabolites actifs.

! L'association des mCFTR avec des **inhibiteurs puissants du CYP3A4/5** nécessite des **adaptations posologiques**
L'association des mCFTR avec des **inducteurs puissants du CYP 3A4/5** est **déconseillée**

- ❖ **Élimination** : les mCFTR sont majoritairement éliminés dans les fèces ; leur demi-vie d'élimination est variable

| caftor | IVA | ELX | LUM | TEZ |
|-----------|-----------------|----------------|--------|------------------------|
| $t_{1/2}$ | 13,1 h (± 2,98) | 24,7 h (±4,87) | ~ 26 h | 60,3 h (± 15,7) |

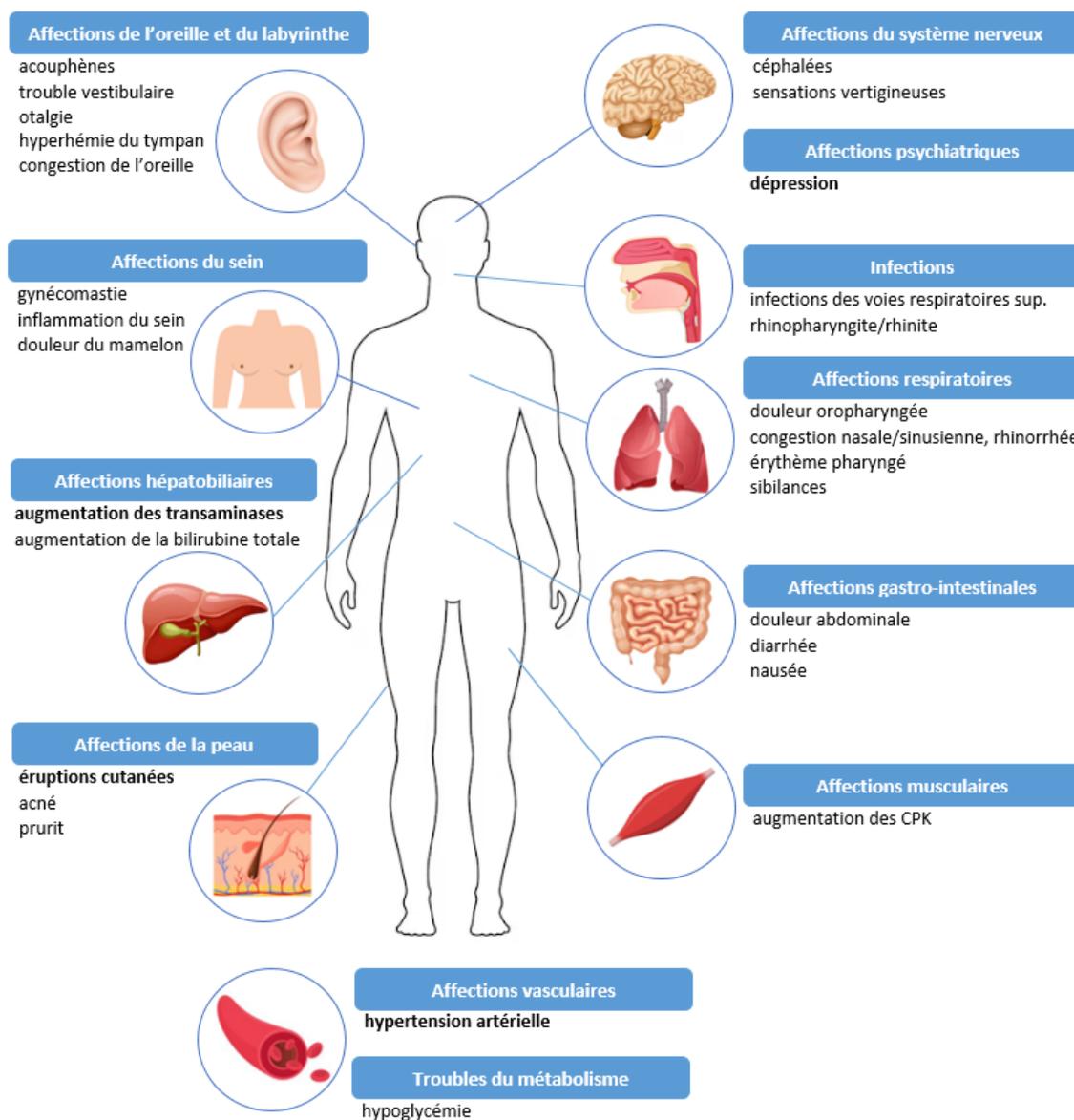
- ❖ **Autres caractéristiques d'intérêt** : les mCFTR sont des substrats de la PgP et le **lumacaftor** est un **inducteur puissant du CYP3A4**

! L'association du lumacaftor avec les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite et les contraceptifs oestroprogestatifs est **déconseillée**

Profil de sécurité des modulateurs de CFTR

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables **les plus fréquents** des mCFTR incluent : des **éruptions cutanées, céphalées, troubles digestifs** (diarrhées, douleur abdominale...), **infections des voies respiratoires supérieures** et atteintes hépatiques.

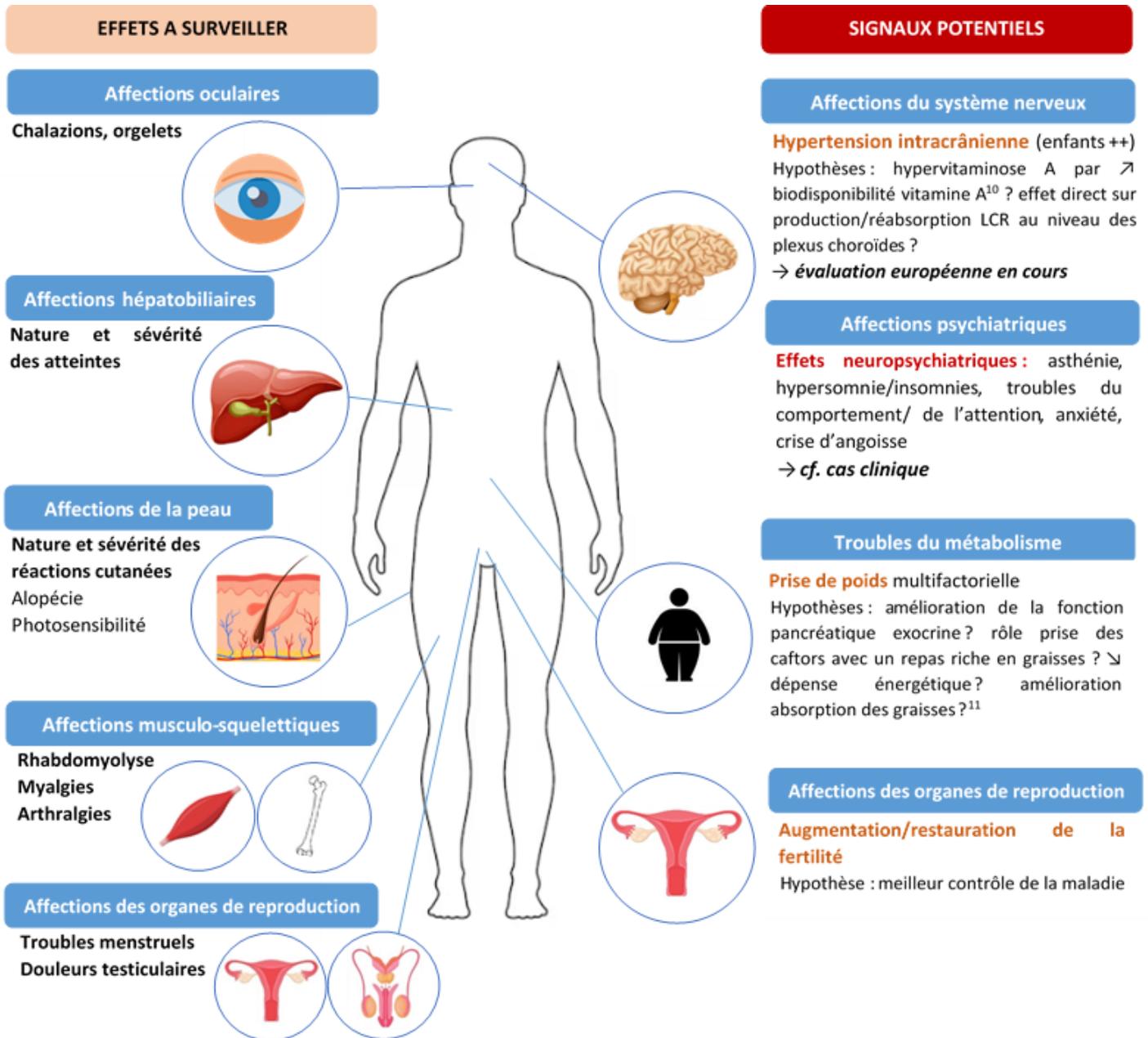




Une surveillance des transaminases et de la bilirubine totale est recommandée chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement, puis une fois par an
La bithérapie IVA/LUM est associée à un risque d'hépatite cholestatique et d'encéphalopathie hépatique

Signaux suivis dans le cadre de la surveillance nationale et européenne

L'enquête nationale de pharmacovigilance portant sur le profil de sécurité mCFTR (données cumulées depuis le 24/05/2015) et la surveillance européenne ont permis d'identifier plusieurs signaux potentiels et effets à surveiller :



La sécurité d'utilisation au long cours de la trithérapie protéique fait également l'objet d'un suivi dans le cadre du **Plan de Gestion des Risques (PGR) européen de KAFTRIO®** (29/01/2025)¹².

Références bibliographiques :

- [1] Pharmacomedicale. Modulateurs de CFTR. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-de-cftr>. [2] Bardin E, et al. Med Sci (Paris) 2024 ; 40 : 258–67. [3] Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2022. [4] Foucaud P, Mercier JC. Arch Pediatr. 2023 Jan;30(1):1-9. [5] Burgel PR, Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jul 1;204(1):64-73. [6] Wainwright C, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jul 1;208(1):68-78. [7] Kos R, et al. Pharmacol Res Perspect. 2022 Dec;10(6):e01015. [8] Thouvenin G, et al. Perfect Ped. 2021;4(1):5-9. [9] Windrose consulting group. <https://windrosecg.com/posts/cystic-fibrosis-awareness-month-may-2021>. [10] Vidaurreta S, et al. Pediatr Pulmonol. 2024 Nov;59(11):3009-3011. [11] Gramegna A, et al. Respir Res. 2023 Jun 17;24(1):164. [12] EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/kaftrio-epar-risk-management-plan_en.pdf



Quid de l'utilisation des caftors chez la femme enceinte ou allaitante ?

Etat des connaissances

L'amélioration globale de l'état de santé des patientes atteintes de mucoviscidose traitées par mCFTR a eu pour effet l'augmentation du nombre de grossesses sous traitement¹⁻². Dès lors, la question de la sécurité de leur utilisation durant la grossesse et l'allaitement se pose.

Grossesse

Passage placentaire chez l'animal et chez l'Homme

Le passage placentaire des mCFTR a été observé au cours des essais précliniques et démontré chez la femme³⁻⁴.

Données précliniques et cliniques

Les études menées chez le rat et le lapin n'ont pas démontré de potentiel tératogène. Une toxicité fœtale a été identifiée uniquement pour des doses maternotoxiques. Une accumulation des mCFTR au niveau de différents tissus chez les fœtus de rat et des modifications de l'expression de certains gènes des lignées myéloïdes du thymus et des cellules du cortex cérébral ont été observées⁵.

Chez l'Homme, les données sont encore limitées, basées sur **1 seule étude de cohorte rétrospective comparative** totalisant 148 exposées et 5 principales **séries de cas** (2 questionnaire-based studies, 1 série de cas prospective, 1 rétrospective et les données de pharmacovigilance françaises) totalisant 219 grossesses exposées (**Annexe 1**). Quelques petites séries de cas (<10 cas) ou cas cliniques isolés sont également disponibles mais non décrits ici, n'apportant pas d'élément supplémentaire.

L'étude comparative a été menée⁶ à partir du Système national de données de l'Assurance maladie (SNDS) sur **148 grossesses exposées aux mCFTR** (dont 136 au moins à T1) en comparaison à 451 grossesses de patientes malades non exposées. Elle ne retrouve **pas de surrisque de malformations majeures (OR calculé = 0,7, IC 95% [0,3 ; 1,9]) ou d'issues défavorables** (fausse couche, prématurité, petit poids de naissance entre autres). A noter, une augmentation statistiquement significative du risque de diabète gestationnel a été observée dans le groupe exposé (OR calculé = 2,8, IC 95% [1,9 ; 4,3]).

Par ailleurs, sur les **219 expositions** rapportées dans les séries de cas, on retrouve comme issues **189 naissances vivantes, 11 malformations majeures, 18 fausses couches, 3 IVG, 1 décès** de complications de la prématurité et 7 grossesses en cours lors de la publication⁷⁻¹¹. Deux cas d'acranie exposés à T1 ont été rapportés en France à ce jour (dont un prospectif). Les données animales et l'absence de cas similaires publiés,

ne permettent pas d'établir un lien entre l'exposition in utero à un mCFTR et la survenue d'anomalies du tube neural^{9,11}. A noter toutefois que l'expression de CFTR a été démontrée dans le système nerveux central pendant le développement embryonnaire. Il s'agit d'une anomalie rare (4/10000) qui doit faire l'objet d'une attention particulière. Quant au diabète gestationnel, les séries de cas retrouvent une fréquence ne semblant pas différer de celle de la population générale.

Autres risques spécifiques

- **Cataracte néonatale** : ce risque avait été évoqué dès les **essais précliniques**, devant l'observation de cataractes chez de jeunes rats directement exposés après la naissance. Par la suite, la littérature a fait état de 3 cas de cataractes sans répercussion sur la vision, respectivement détectées à 8 jours, 9 semaines et 6 mois, chez des enfants exposés *in utero* pendant toute la grossesse et allaités¹².
- **Perturbation du bilan hépatique** : des anomalies du bilan hépatique variées chez les enfants exposés *in utero* ont été rapportés^{3,4,8}. Il s'agissait d'atteintes modérées, spontanément régressives et le lien avec les mCFTR n'a pas été clairement établi compte tenu de la fréquence des anomalies hépatiques transitoires chez les nouveau-nés.
- **Troubles du neuro-développement** : la diffusion cérébrale des mCFTR et les effets neuropsychiatriques observés chez les patients traités soulèvent la question d'un potentiel impact sur le neuro-développement des enfants exposés *in utero*, mais aucune donnée ne confirme cette hypothèse à ce jour.

 Les données disponibles à ce jour restent limitées. Elles sont insuffisantes pour confirmer un surrisque d'acranie en lien avec l'utilisation des mCFTR durant la grossesse. Elles ne mettent pas en évidence d'autre risque spécifique important. Chez les femmes atteintes de mucoviscidose ayant un de désir de grossesse, la poursuite du traitement doit être discutée au cas par cas en fonction du bénéfice de celui-ci. En cas de découverte d'une grossesse sous mCFTR, il convient de rassurer la patiente et de réévaluer la poursuite du traitement. Selon les recommandations du groupe de travail "Grossesse et modulateurs de CFTR" de la Société française de la mucoviscidose, des bilans hépatique et ophtalmologique peuvent être recommandés en cas d'exposition pendant la grossesse².

Allaitement

Passage dans le lait

Le passage des mCFTR dans le lait a été mesuré chez 8 mères et des dosages plasmatiques ont été réalisés chez 7 enfants allaités pendant des durées variables. Il s'agit majoritairement d'enfants exposés à la **trithérapie ETI** (élexacaftor, tezacaftor, ivacaftor).

Dans 7 observations, les **concentrations lactés** des 3 mCFTR sont **très faibles**, compris entre quelques dizaines et quelques centaines de µg/L. Les concentrations les plus élevées sont retrouvées par Ripani *et al*¹³ permettant aux auteurs d'estimer **une exposition des enfants via le lait, comprise entre 1/50 et 1/100 de la dose thérapeutique proposée en pédiatrie** (enfants à partir de 2 ans) et, concernant l'ivacaftor près de 15 fois plus faible que la plus petite dose testée chez les enfants à partir de 1 mois¹⁴.

Les dosages plasmatiques réalisés chez les enfants allaités retrouvent des **taux inférieurs aux seuils de détection ou faibles** (<30 fois les taux thérapeutiques), avec néanmoins une **variation importante**, probablement en lien avec la part d'allaitement maternel et le délai entre le contrôle biologique et la naissance. Les concentrations les plus élevées retrouvées chez 2 enfants à J8 et J15 de vie, sont à la limite inférieure des taux thérapeutiques pour une seule des 3 molécules (indosables pour les 2 autres)¹⁵⁻¹⁶. L'exposition *in utero*, associée dans 1 cas à la prématurité peut expliquer pour partie ces résultats.

Effets chez l'enfant allaité

On dispose désormais de 72 suivis d'enfants allaités, sans évènement de sécurité rapporté dans 62 cas (86%)¹⁷.

Les 10 cas pour lesquels des événements ont été rapportés sont :

- 3 cas de **cataractes** cités précédemment, pour lesquels il est difficile de déterminer le lien entre la survenue de ces effets et l'exposition *in utero* ou *via* l'allaitement¹² ;
- 7 cas de **perturbation du bilan hépatique** sans symptomatologie associée (à l'exception d'un ictère néonatal à J4 chez un enfant), survenant avec des délais de quelques jours à plusieurs mois après l'accouchement. Pour 2 d'entre eux, d'autres causes pouvaient être évoquées (cause infectieuse ou exposition à des antibiotiques). Dans tous les cas, une amélioration rapide était observée sans modification de l'allaitement pour 3 enfants, après diminution de l'allaitement pour 3 autres et arrêt définitif pour le dernier¹⁴.



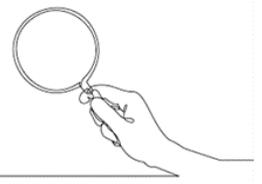
Le passage dans le lait des mCFTR semble limité et l'exposition des enfants via le lait faible au regard des doses utilisées en pédiatrie. Les données relatives au profil de sécurité des mCFTR chez les enfants allaités reposent sur 72 suivis avec une absence d'effet indésirable dans 86% des cas. Le lien entre l'exposition via le lait et les effets hépatiques ou ophtalmologiques décrits chez certains enfants reste difficile à établir. Il n'y a ce jour pas d'argument fort qui conduirait à contre-indiquer l'allaitement chez des mères traitées par mCFTR. Les expositions via le lait ne suffisent pas à traiter un enfant porteur de mucoviscidose. Compte tenu de ces concentrations plasmatiques faibles chez l'enfant, il n'y a pas lieu de proposer une surveillance clinique ou biologique systématique chez un enfant allaité autre que celle déjà proposée en raison de l'exposition *in utero*.

RAPPEL

Dans l'objectif d'améliorer la connaissance sur l'utilisation de ces nouveaux médicaments durant la grossesse et l'allaitement et, à l'avenir et de répondre de façon plus documentée aux médecins prescripteurs ou cliniciens, nous vous invitons à notifier ces cas à votre CRPV correspondant.

Références bibliographiques :

- [1] Taylor-Cousar JL, et al. Clin Ther. 2023 ;45(3): 278-289. [2] Reix P, et al. Sages-Femmes. 2025; 24: 15-20. [3] Collins B, et al. J Cystic Fibrosis. 2022; 21: 725-727. [4] Trimble A, et al. J Cyst Fibros. 2018; 17(6): 779-782. [5] Li D, Donnelley M, et al. Br J Pharmacol. 2024;181(15):2413-2428. [6] Chouchana L, et al. J Cyst Fibros. 2025; 24(3):469-475. [7] Taylor-Cousar JL, et al. J Cyst Fibros. 2021; 20(3):402-406. [8] Nash EF, et al. J Cyst Fibros. 2020; 19(4):521-526. [9] ANSM. Compte rendu CSP. Séance du 09/10/2023. [10] Valcheva I, et al. Obstet Med. 2025. [11] Gautier S, et al. J Cyst Fibros. 2025:S1569-1993(25)01515-2 [12] Jain R, et al. J Cyst Fibros. 2022;21(6):1074-1076. [13] Ripani P, et al. 2023;10:1274303. [14] McNally P, et al. J Cyst Fibros. 2024 May;23(3):429-435. [15] Bergeron S, et al. Therapie. 2025; 80(3):341-343. [16] Bonnel AS, et al. J Cyst Fibros. 2025;24(3):457-465. [17] Lactmed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556372/>



Projet de thèse : Modélisation pharmacocinétique des modulateurs CFTR

Projet de thèse de **Clotilde Vellat**, au sein du Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, équipe EMET (Evaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques). Ce projet, co-dirigé par le **Pr. Philippe Reix** et le **Dr. Romain Garreau**, est financé par l'association **Vaincre La Mucoviscidose** ainsi que les **Hospices Civils de Lyon**.



Les facteurs contributifs des phénomènes toxiques associés aux mCFTR sont actuellement mal connus. Si certains effets indésirables ont une origine idiosyncratique (toxicité hôte-dépendante et dose-indépendante), la majorité résulteraient de l'action pharmacologique du médicament¹. Une fraction des effets indésirables observés chez les enfants traités par ETI (élexacaftor, tezacaftor, ivacaftor) pourrait ainsi être expliquée par une exposition inappropriée. En effet, les schémas posologiques actuellement proposés aux enfants âgés de 6 à 12 ans sont peu progressifs : ils ne comportent que deux posologies, avec un doublement de la dose à partir d'un poids supérieur à 30 kg.

L'ETI est associée à un haut potentiel d'interactions médicamenteuses nécessitant des adaptations posologiques^{3,4}. En effet, certaines associations avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp peuvent conduire à une augmentation massive de l'exposition en médicament, allant jusqu'à une augmentation d'un facteur 15 de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps d'ivacaftor⁴. En outre, il existe une forte variabilité inter-individuelle pharmacocinétique (PK) décrite chez les patients pour les mCFTR et l'association ETI.

Toutefois, il n'existe pas de cibles thérapeutiques précises pour la trithérapie par ETI, et en particulier de zones d'exposition sanguine pour lesquelles le bénéfice clinique est maximal, et les risques toxiques limités. En pratique, ces traitements sont actuellement proposés avec des schémas standardisés, exclusivement basés sur le poids et l'âge des enfants, ne prenant pas en compte la variabilité PK interindividuelle au sein de ces groupes, ni les autres sources de variabilité de l'exposition⁵⁻⁷.

Nous émettons l'hypothèse que cette variabilité PK de l'ETI induit une fluctuation des concentrations sanguines et tissulaires, expliquant en partie les différences de réponse clinique, tant thérapeutique que toxique. Ainsi la détermination de zones d'exposition optimales (cibles thérapeutiques) permettrait l'ajustement de la posologie de l'ETI à l'échelle de l'individu. L'utilisation de modèles mathématiques, tels que les modèles PK de population (PKpop) et les modèles PK basés sur la physiologie (PBPK), pourrait permettre de répondre à ces questions et de vérifier nos hypothèses.

En se basant sur l'hypothèse que les effets indésirables sont concentration-dépendants, nous souhaitons déterminer la diffusion tissulaire de l'ETI. Les modèles PBPK sont des modèles mécanistiques dont les équations sont fondées sur une réalité physiologique. L'utilisation de ce type de modèle permettrait de mieux comprendre la diffusion du médicament dans l'organisme. Avec l'idée que le site d'action des mCFTR n'est pas nécessairement sanguin, il semble pertinent d'imaginer corrélérer le niveau d'imprégnation d'un tissu avec des effets thérapeutiques au niveau pulmonaire ou toxiques au niveau cérébral ou hépatique. Ce modèle sera d'abord développé chez l'adulte, puis extrapolé aux populations pédiatriques et enfin validé à partir des données cliniques de routine du Centre de Ressource et Compétences de la Mucoviscidose pédiatrique de Lyon.

De plus, une étude clinique, nommée IMPROVED, a été mise en place au sein des Hospices Civils de Lyon. Il s'agit d'une étude observationnelle, prévoyant l'inclusion de 150 enfants traités par ETI entre septembre 2025 et septembre 2026 avec des prélèvements sanguins permettant des dosages à différents temps pour chacune des trois molécules de l'ETI. L'étude inclura également des variables liées aux effets thérapeutiques et/ou toxiques (fonction respiratoire, état nutritionnel, bilan hépatique etc.). Sur la base de ces dosages, un modèle PKpop pédiatrique sera construit, permettant de relier la dose administrée à un effet thérapeutique ou toxique. Grâce au modèle et aux mesures des effets recueillis, nous souhaitons définir des seuils d'efficacité et de toxicité à l'échelle de la population.

Néanmoins, au vu de la forte variabilité inter-individuelle PK décrite pour les mCFTR, ces seuils pourraient être affinés en tenant compte de certains facteurs de variabilité PK. Afin d'explorer ces facteurs, le modèle PBPK développé sera affiné avec les données d'IMPROVED puis utilisé pour réaliser des explorations *in silico*. Nous prévoyons d'explorer l'influence de la pharmacogénétique et de l'âge sur les variations d'exposition de l'ETI chez l'enfant, en présence d'inhibiteurs enzymatiques.



In fine, ce projet vise à mieux comprendre la diffusion des trois molécules de l'ETI dans les différents tissus et de déterminer une zone thérapeutique en vue d'optimiser les posologies chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Par la suite, on pourrait imaginer étendre nos résultats et nos modèles à la population adulte. En fonction des résultats de l'exploration *in silico*, on pourrait également imaginer un futur protocole pour une étude de génotypage des polymorphismes du CYP3A4. En effet, les personnes atteintes de mucoviscidose sont génotypées pour leur statut mutationnel CFTR. On pourrait imaginer génotyper dans le même temps leurs CYPs afin de mieux prendre en compte certains polymorphismes qui pourraient modifier la PK des mCFTR (ex : CYP 3A4*22/CYP3A5*1*1).

Références :

- [1] Egan LJ. Dig Dis Basel Switz. 2011;29(2):172–6. [2] Chin S. NDA 210491 SYMDEKO (tezacaftor/ivacaftor). 2015 [3] Choong E, Set al. Pharmaceutics. 2022;14(8):1674. [4] Garg V, et al. Clin Transl Sci. 2019;12(3):267–75. [5] Bouazza N, et al. Clin Pharmacokinet. 2024;63(3):333–42. [6] Nahata MC. J Clin Pharm Ther. 1992;17(6):365–8. [7] Yanni SB, et al. Drug Metab Dispos. 2010;38(1):25–31.

A



Alertes et informations des Autorités de Santé

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site de l'ANSM

Informations de sécurité

28/05/25

[Ixchig](#), poudre et solvant pour solution injectable Vaccin contre le chikungunya (vivant) : nouvelle contre-indication chez les patients âgés de 65 ans et plus, mise en place pendant la réévaluation européenne du vaccin

06/05/25

[Rispéridone 1 mg/mL en solution buvable \(Risperdal et génériques\)](#) : attention aux erreurs médicamenteuses pouvant entraîner un surdosage grave chez les enfants et les adolescents

05/05/25

[Veoza \(fézolinétant\)](#) : risque de lésion hépatique et nouvelles recommandations concernant la surveillance de la fonction hépatique avant et pendant le traitement

28/04/25

[Opzelura 15 mg/g crème \(phosphate de ruxolitinib\)](#) : information importante concernant la présence de particules

10/04/25

[Kisqali \(ribociclib\)](#) : changement des conditions de conservation et de la durée de conservation

18/03/25

[Entonox 170 bar, gaz pour inhalation, en bouteille](#) – Risque de défaut d'administration lié au blocage du robinet par le froid lors d'une administration avec un débit continu supérieur à 8 L/min

05/02/25

[Spécialités contenant du thiocolchicoside](#) : rappels et nouvelles recommandations concernant le risque potentiel de génotoxicité

30/01/25

[Celocurine 50 mg/ml, solution injectable](#) : risques d'erreurs médicamenteuses graves, clarification sur le volume des ampoules

Autres actualités en pharmacovigilance et addictovigilance

13/06/25

Migration de l'implant contraceptif [Nexplanon](#) dans l'artère pulmonaire : bilan et nouvelles recommandations

16/04/25

Le « proto », des cas d'intoxication toujours en augmentation

10/04/25

[Contraception](#) et risque de méningiome : nouvelles recommandations

28/03/25

[Clozapine](#) : une prescription initiale désormais possible en ville

20/03/25

De nouvelles données sur le risque de méningiome associé à la prise de [progestatifs en contraception orale](#)

11/03/25

Mélanger [CBD et médicaments](#), ce n'est jamais anodin

27/02/25

Des pratiques illégales d'injection de [toxine botulinique](#) mettent en danger les utilisateurs

26/02/25

[Tramadol et codéine](#) : les nouvelles règles de prescription et délivrance entrent en vigueur le 1er mars 2025

25/02/25

[Campagne vaccinale contre les infections à papillomavirus humains \(HPV\)](#) : l'ensemble des données disponibles à ce jour confirment que le vaccin Gardasil 9 est sûr et efficace

20/02/25

[Fluoroquinolones](#) : nous rappelons l'importance du bon usage de ces antibiotiques

19/02/25

[Paracétamol](#) : attention aux intoxications volontaires par des enfants et des adolescents

04/02/25

[Vaccins contre le Covid-19](#) : les rapports d'enquête confirment de nouveau leur profil de sécurité

Tensions et ruptures d'approvisionnement

13/05/25

Tensions en [sertraline \(Zoloft et génériques\)](#) : l'ANSM accompagne la mise à disposition de préparations magistrales

10/03/25

Fortes tensions d'approvisionnement en [quétiapine \(Xeroquel LP et génériques\)](#) : nouvelles conduites à tenir



La réponse !

La bonne réponse :

3. Effets indésirables psychiatriques

1. Les caftors constituent le 1^{er} traitement **étiologique** de la mucoviscidose.
2. Il s'agit de substrats du **CYP3A4/3A5** et de la **PgP**.
4. Les caftors sont associés à une **amélioration de la fertilité**.

Pour plus de détails, consultez les rubriques *Cas clinique* et *Dossier thématique*.

Pour une information éclairée sur le médicament, pensez à nous déclarer vos effets indésirables !!

Pour contacter votre CRPV

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr

Saint-Etienne :

Tél. : 04.77.12.77.37

Fax : 04.77.12.77.74

Mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr

Pour contacter votre CEIP

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : addictovigilance@chu-clermontferrand.fr

Site Internet : www.addictauvergne.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.46

Fax : 04.76.76.56.55

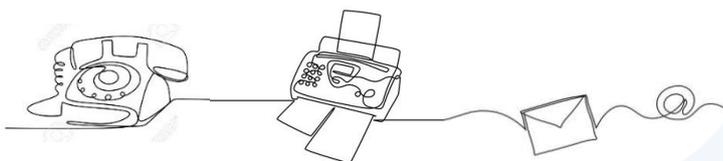
Mail : addictovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et à l'Association des CEIP-Addictovigilance

Suivez-nous sur [Instagram](#) et [LinkedIn](#)

<https://www.rfcrpv.fr>

<http://www.addictovigilance.fr/>



Récapitulatif des principales publications sur l'utilisation des mCFTR durant la grossesse

| Etude | Type d'étude | N grossesses | Résultats |
|--|---------------------------|--------------------------------------|---|
| Chouchana L, et al. 2025 [1] | Cohorte rétrospective | Exposées : 148 Non exposées : 451 | <ul style="list-style-type: none"> • Malformation majeure : OR = 0,7 [0,3 ; 1,9] Exposées 5 (3,4 %) / non exposées 21 (4,7 %) <ul style="list-style-type: none"> - malformations cardiaques (n=4), principalement des CIA, - anomalie génétique (n=1) ; - syndrome polymalformatif, (n=1) associant anomalies cardiaques, gastro-intestinales et des kystes cérébraux • Grande prématurité (28–31 SA) : OR = 2,3 [0,5 ; 10,5] Exposées 28 (19,1 %) / non exposées 73 (16,6 %) • Prématurité (<37SA) : OR = 1,2 [0,8 ; 1,9] Exposées 31 (21,1 %) / non exposées 81 (18,4 %) • Petit pour l'âge gestationnel (< 10e percentile) : OR = 0,4 [0,2 ; 0,8] Exposées 10 (6,8 %) / non exposées 71 (16,1 %) • Diabète gestationnel : OR = 2,8 [1,9 ; 4,3] Exposées 53 (35,8 %) / non exposées 74 (16,4 %) • Prééclampsie : OR = 1,2 [0,5 ; 2,9] Exposées 7 (4,7 %) / non exposées 18 (3,99 %) |
| Nash EF, et al. 2020 [2] | Questionnaire based study | Exposées : 64 | <ul style="list-style-type: none"> • Malformation majeure (n=2 ; 3%) : <ul style="list-style-type: none"> - CIV (n=1), - hypospadias • Fausses couches (n=3 ; 5%) • Prématurité (<37SA) (n=5 ; 8%) • Diabète gestationnel (n=9 ; 14%) |
| Taylor-Cousar J, et al. 2021 [3] | Questionnaire based study | Exposées : 45 | <ul style="list-style-type: none"> • Malformations majeures (n=3 ; 7%) : <ul style="list-style-type: none"> - kyste du plexus choroïde et urétocèle (n=1) ; - coarctation aortique (n=1) ; • Malformations mineures (n=1 ; 2%) : <ul style="list-style-type: none"> - oreilles basses implantées (n=1) • Fausses couches (n=6 ; 13%) • Prématurité (<37SA) (n=5 ; 11%) • Retard de croissance intra-utérin (n=1 ; 2%) • Grand pour l'âge gestationnel (n=2 ; 4%) • Diabète gestationnel (n=2 ; 4%) • Prééclampsie (n=2 ; 4%) |
| Rapport national pharmacovigilance (PV) 2023 [4] | Rapport PV | Exposées : 39 | <ul style="list-style-type: none"> • Malformations majeures (n=4 ; 10%) <ul style="list-style-type: none"> - acranie/exencéphalie (n=1), - urétérocele (n=1), - omphalocèle résolutif (n=1), - surdité (malformation de Mondini familiale) (n=1) • Malformations mineures (n=1 ; 3%) <ul style="list-style-type: none"> - kyste de fente branchiale (n=1) • Fausses couches (n=3 ; 8%) • Prématurité (<37SA) (n=5 ; 13%) • Petit poids de naissance (n=3 ; 8% - dont 2 jumeaux) • Autre évènement néonatal : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie pulmonaire néonatale (n=1) |
| Gautier S, et al. 2025 [5] | Cohorte prospective | Exposées : 58 | <ul style="list-style-type: none"> • Malformations majeures (n=2 ; 3%) <ul style="list-style-type: none"> - acranie/anencéphalie (n=1), - CIA (n=1), • Malformations mineures (n=3 ; 5%) <ul style="list-style-type: none"> - Dacryocystocèle (n=1), - Dysplasie congénitale de la hanche (n=2) • Fausses couches (n=4 ; 7%) • Prématurité (<37SA) (n=3 ; 6%) • Petit poids de naissance (n=3 ; 6%) • Petit pour l'âge gestationnel (n= 4 ; 8%) • Diabète gestationnel (n=3 ; 5%) |
| Valcheva I, et al. 2025 [6] | Cohorte rétrospective | Exposées : 13 | <ul style="list-style-type: none"> • Fausses couches (n=2 ; 15%) • Diabète gestationnel (n=3 ; 23%) • Prématurité (<37SA) (n=5 ; 38% - aucune très prématurée) |

Légende : CIA : communication intraauriculaire ; CIV : communication intraventriculaire ; PV : pharmacovigilance

Références : [1] Chouchana L, et al. 2025. [2] Nash EF, et al. 2020 [3] Taylor-Cousar JL, et al. 2021 [4] ANSM. Compte rendu CSP. 09/10/2023. [5] Gautier S, et al. 2025. [6] Valcheva I, et al. 2025