

AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTION VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

BOBOLI H (1), PIRSON J (2), KEMPENERS C (1), SEGHAÏE MC (1)

RÉSUMÉ : La mucoviscidose est une maladie génétique responsable de la production d'une protéine transmembranaire défectueuse. Au cours des dernières années, se sont développés des traitements modulateurs ciblant les défauts spécifiques de la protéine causés par les mutations du gène CFTR. Les résultats sur les biomarqueurs de la fonction de la protéine CFTR et sur les paramètres cliniques sont très encourageants. Cependant, une hétérogénéité individuelle dans la réponse aux modulateurs est observée. De plus, les essais cliniques se focalisent sur les mutations les plus fréquentes du gène, en particulier DF508. Les organoïdes intestinaux, un nouveau modèle d'étude *ex vivo*, pourraient offrir une approche rapide pour majorer l'accès à un traitement efficace à tous les patients, quel que soit leur génotype CFTR. Les tests *in vitro* sur les organoïdes rendent possible l'évolution vers une médecine personnalisée pour les patients atteints de mucoviscidose.

MOTS-CLÉS : Mucoviscidose - Modulateurs - Organoïdes intestinaux

NEWS DRUGS AND EVOLUTION TOWARDS PERSONALIZED TREATMENT FOR CYSTIC FIBROSIS

SUMMARY : Cystic fibrosis is a genetic disorder responsible for the production of a defective transmembrane protein. In recent years, new protein modulators have been developed. They aim to treat the underlying cause of the disease. The results on the biomarkers of the function of the CFTR protein and on the clinical outcomes are very encouraging. However, there is an individual heterogeneity in the response to modulators within a same genotype. Furthermore, clinical trials focus on the most common mutations in the CFTR gene, in particular DF508. Intestinal organoids, a new model of *ex vivo* study, could offer a quick approach to increase access to effective treatment for all patients with cystic fibrosis regardless of their CFTR genotype. Organoids could enable personalized treatment of cystic fibrosis.

KEYWORDS : Cystic fibrosis - Modulators - Intestinal organoids

INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie génétique touchant plus de 80.000 enfants et adultes dans le monde. Son incidence est de l'ordre de 1/3.000 naissances dans la population européenne d'origine caucasienne. La pathologie est causée par une mutation sur le gène CFTR («Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator»). Ce gène code pour une protéine, à savoir un canal ionique impliqué dans la régulation du transport de chlore à travers la membrane cellulaire. Ce canal transmembranaire est principalement retrouvé à la surface des cellules épithéliales des *tractus* respiratoire et digestif, des glandes sudoripares et de l'appareil reproductif. Parmi les mutations CFTR, six classes sont distinguées en fonction de leurs répercussions sur la synthèse, le transport intracellulaire, la fonction ou la stabilité de la protéine CFTR. Actuellement, les traitements disponibles pour la majorité des patients en Belgique sont symptomatiques et basés sur le management respiratoire, digestif et nutritionnel. Les recherches récentes ont permis le développement de

nouvelles molécules, les modulateurs, ciblant les défauts spécifiques de la protéine CFTR. Cette nouvelle approche dans le traitement de la mucoviscidose implique l'amélioration de la fonction et/ou du nombre de protéine CFTR à la surface cellulaire. Les modulateurs sont répartis en deux groupes : les potentiateurs activent la fonction de la protéine CFTR déjà présente dans la membrane cellulaire et les correcteurs amènent la protéine jusqu'à la membrane.

LES MODULATEURS DE CFTR

A) POTENTIATEUR IVACAFTOR

Le premier modulateur étudié est un potentiateur, ivacaftor. Deux essais randomisés contrôlés (RCT) *versus* placebo, concernant des patients de plus de 12 ans (1) et des enfants entre 6 et 11 ans (2) présentant au moins une mutation G551D ou une autre mutation de classe III, rapportent une amélioration significative des paramètres cliniques et du taux de chlore sudoral, considéré comme l'un des marqueurs d'activité de la protéine CFTR. Dans les deux études, il a été observé, dans le groupe ivacaftor, une amélioration de 10,6 et 12,5 points de pourcentage du volume expiré maximal par seconde (VEMS), une prise de 2,7 et 2,8 kg et une chute du chlore sudoral de 48,1 et 53,5 mmol/l

(1) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Pneumologie, CHR Liège, Belgique.

($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons dans les deux groupes d'âge). Ces effets, notés dès les deux premières semaines de traitement, se sont maintenus durant les 48 semaines des études. Par ailleurs, par rapport au groupe placebo, les patients âgés de plus de 12 ans sous ivacaftor avaient une probabilité moindre de 55 % de présenter une exacerbation respiratoire ainsi qu'une amélioration du score de qualité de vie dans le domaine respiratoire («Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory domain», CFQ-R RD : 8,6 points, $p < 0,01$). L'analyse d'extension des études précitées a démontré que les améliorations significatives constatées persistaient après presque 3 ans de traitement par ivacaftor, avec un profil de sécurité restant rassurant (3). L'efficacité démontrée de l'ivacaftor chez des patients d'âge différents avec une sévérité variable de la maladie a suggéré de poursuivre les études chez des patients de moins de 6 ans car c'est dans cette tranche d'âge que s'offre le plus grand potentiel pour modifier la progression de la maladie. Des études menées chez des enfants entre 2 et 5 ans (4, 5) et entre 12 et 24 mois (6) ont démontré une chute significative du taux de chlore sudoral, une amélioration significative du poids, de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'élastase fécale. Cette amélioration d'un biomarqueur de la fonction pancréatique est prometteuse dans le contexte du dépistage néonatal. Cela suggère que l'ivacaftor pourrait préserver la fonction pancréatique, si débuté précocement. Dans ces différentes études, le profil de sécurité d'ivacaftor a été rassurant, avec des événements indésirables le plus souvent légers à modérés; l'élévation des transaminases était le seul considéré lié à l'ivacaftor. Des études récentes, menées sur base des données des registres nationaux, démontrent que le traitement à plus long terme par ivacaftor réduit la mortalité, le taux de transplantation pulmonaire et d'autres complications chez les patients porteurs de mutations de classe III (7, 8). Kalydeco® (ivacaftor) a été la première drogue ciblant le défaut sous-jacent responsable de la dysfonction de la protéine CFTR approuvée pour le traitement chronique des patients atteints de mucoviscidose avec au moins un allèle porteur d'une mutation de classe III. Pour les patients de 6 ans et plus, l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) et par l'European Medicines Agency (EMA) a été obtenue en 2012 et le remboursement en Belgique en 2016. Ultérieurement, le remboursement a été obtenu pour les patients à partir de 2 ans. Pour les nourrissons de moins de 24 mois, aucun remboursement n'est encore

disponible en Europe, malgré l'approbation par la FDA.

B) CORRECTEUR LUMACAFTOR - POTENTIATEUR IVACAFTOR

La mutation DF508 est une mutation de classe II. Environ 85 % des patients atteints de mucoviscidose sont hétérozygotes composite et entre 40 et 50 % homozygotes pour cette mutation. La dysfonction de la protéine CFTR, causée par la mutation DF508, est multifactorielle. D'une part, une anomalie du transport intracellulaire empêche l'insertion transmembranaire de la protéine au pôle apical de la cellule épithéliale. D'autre part, la mutation entrave l'ouverture du canal ionique et diminue sa stabilité, causant un turn-over plus élevé de la protéine à la surface cellulaire. Ces effets conduisent à une activité minimale du canal chlore transmembranaire (9). Restaurer l'activité de la protéine CFTR implique de corriger, par au moins un correcteur, le défaut de transport intracellulaire pour majorer la quantité de protéine CFTR présente à la surface cellulaire et, ensuite, de potentialiser l'ouverture du canal chlore par un potentiateur. Deux RCT ont évalué l'efficacité et le profil de sécurité de lumacaftor, un correcteur en combinaison avec ivacaftor chez des patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes DF508 (10). Dans les groupes traités par modulateurs, des améliorations significatives du VEMS, notées dès les deux premières semaines de traitement, se sont maintenues toute la durée de l'étude. La différence entre le traitement actif et le placebo, en ce qui concerne l'amélioration moyenne du VEMS, varie entre 2,6 et 4 points de pourcentage ($p < 0,001$). Ce résultat significatif était moins favorable que ceux obtenus sous ivacaftor pour les mutations de classe III. Le taux d'exacerbation pulmonaire était 30 à 39 % plus bas dans les groupes sous traitement actif par rapport au placebo ($p = 0,001$ et $p < 0,001$ respectivement). La différence entre le traitement actif et le placebo, en ce qui concerne l'amélioration de l'IMC, était de 0,24 à 0,28 kg/m² ($p < 0,001$). Une étude d'extension de presque 2 ans et demi a confirmé un profil de sécurité rassurant, avec maintien des bénéfices sur la fonction pulmonaire et le statut nutritionnel (11). La comparaison du taux de déclin annuel du VEMS entre les patients de l'étude sous lumacaftor-ivacaftor et des patients contrôles appariés à partir des données du registre américain a révélé que le traitement par modulateurs était associé à une diminution de 42 % du taux de déclin annuel de la fonction respiratoire, suggérant que ce traitement pourrait modifier la progression naturelle de la maladie.

Deux études de phase 3 ont évalué le traitement par lumacaftor-ivacaftor chez des patients plus jeunes, entre 6 et 11 ans, homozygotes DF508 (12, 13). Le profil de sécurité était bon et similaire à celui observé chez des patients plus âgés. Après le début du traitement, une chute rapide de la concentration en chlore sudoral (- 24,8 et - 20,8 mmol/l respectivement, $p < 0,0001$) a été notée. Une amélioration significative du VEMS n'a été observée que dans une de ces deux études (+ 2,4 % *versus* le groupe placebo, $p = 0,0182$), mais aucune amélioration du VEMS n'a été retrouvée dans le groupe actif par rapport au début de l'étude (+ 1,1 %, $p = 0,1483$). Cela suggère ainsi que, dans cette population pédiatrique ayant des mesures spirométriques de fonction pulmonaire généralement préservées, on assiste plus à un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire qu'à une amélioration de celle-ci. L'inhomogénéité ventilatoire mesurée par le $LCI_{2,5}$ (Lung Clearance Index), mesure plus sensible de la fonction pulmonaire chez les jeunes patients, diminue dans les deux études (- 0,88, $p = 0,0018$ et - 1,09, $p < 0,0001$, respectivement). Bien que les RCT décrivent un profil de sécurité rassurant, les études observationnelles ultérieures rapportent des effets indésirables respiratoires plus fréquents et une possible chute aiguë du VEMS après la première administration du traitement modulateur (14, 15). Une étude a évalué la combinaison lumacaftor-ivacaftor dans une population entre 2 et 5 ans (16). La concentration en chlore sudoral a diminué en moyenne de 31,7 mmol/l ($p < 0,0001$). Les biomarqueurs de la fonction pancréatique et les paramètres de croissance se sont améliorés de façon significative, ce qui suggère que les modulateurs initiés à un âge précoce pourraient protéger ou améliorer la fonction pancréatique. Orkambi® (lumacaftor-ivacaftor) a reçu l'approbation par la FDA et l'EMA pour le traitement chronique des patients atteints de mucoviscidose homozygote pour la mutation DF508 à partir de 2 ans. L'accord de remboursement de Orkambi® a été refusé à plusieurs reprises en Belgique pour des raisons de coût, le cabinet du Ministre estimant le rapport coût/efficacité insuffisant. Actuellement, une demande de remboursement a été réintroduite pour les enfants de moins de 12 ans.

c) CORRECTEUR TEZACAFTOR - POTENTIEUR IVACAFTOR

D'autres modulateurs du CFTR ont été développés. Un RCT de phase 3, chez des patients DF508 homozygotes de 12 ans et plus, a montré une amélioration moyenne du VEMS de 4 points de pourcentage ($p < 0,001$) et un taux d'exacer-

bation pulmonaire 35 % plus bas dans le groupe sous traitement par tezacaftor, correcteur, et ivacaftor, potentiateur ($p = 0,005$) (17). Un RCT de phase 3 a évalué l'efficacité et le profil de sécurité de l'ivacaftor seul ou en combinaison avec tezacaftor chez des patients d'au moins 12 ans, hétérozygotes pour la mutation DF508 et une mutation CFTR associée à une fonction résiduelle (18). Comparée au placebo, l'amélioration moyenne du VEMS était de 6,8 points de pourcentage pour le groupe sous tezacaftor-ivacaftor et de 4,7 points de pourcentage pour l'ivacaftor seul ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Les événements indésirables étaient, pour la plupart, légers à modérés et similaires dans les deux groupes. La combinaison tezacaftor-ivacaftor n'était pas associée avec une augmentation des événements respiratoires ni à un déclin post-dose aigu du VEMS. Symkevi® (tezacaftor-ivacaftor) a été approuvé par la FDA et l'EMA en 2018 pour le traitement chronique des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, soit homozygotes DF508, soit hétérozygotes DF508/mutation à fonction résiduelle. Ce médicament n'est pas encore disponible en Belgique, mais le dossier a été soumis aux autorités.

D) CORRECTEURS ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR - POTENTIEUR IVACAFTOR

Afin d'améliorer la modulation de la protéine DF508 CFTR et d'obtenir une meilleure réponse clinique, on a émis l'hypothèse qu'ajouter un second correcteur à une combinaison correcteur-potentiateur améliorerait, de façon plus complète, le transport intracellulaire de la protéine. Elexacaftor est un correcteur de nouvelle génération qui, lorsqu'ajouté à la combinaison tezacaftor-ivacaftor, accroît, de façon substantielle, la quantité et l'activité de la protéine CFTR *in vitro*, avec des résultats cliniques encourageants, notamment en termes de fonction respiratoire (19). Un RCT de phase 3 a été mené chez des patients âgés de 12 ans et plus, atteints de mucoviscidose DF508 homozygote (20). Les participants ont été randomisés en deux groupes, l'un recevant tezacaftor-ivacaftor et l'autre bénéficiant en plus de l'elexacaftor. Le groupe bénéficiant de la triple combinaison a montré des améliorations importantes du VEMS (10 points de pourcentage, $p < 0,0001$), de CFQ-R RD (+ 17,4 points, $p < 0,0001$), et du chlore sudoral (- 45,1 mmol/l, $p < 0,0001$), avec un bon profil de sécurité. Un RCT de phase 3 a été mené chez des patients de 12 ans et plus atteints d'une mucoviscidose hétérozygote pour la mutation DF508 et d'une mutation associée à une fonction minimale, c'est-à-dire associée à

une absence de production de protéine ou à un manque de réponse aux modulateurs existants (21). La triple combinaison elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor permet une amélioration importante du VEMS de 14,3 points de pourcentage ($p < 0,001$), une diminution du taux d'exacerbation pulmonaire de 63 % ($p < 0,001$), une amélioration de CFQ-R RD (+ 20,2 points, $p < 0,001$) et de l'IMC (+ 1,04 kg/m², $p < 0,001$) ainsi qu'une chute du chlore sudoral (- 41,8 mmol/l, $p < 0,001$). L'analyse des réponses individuelles dans le groupe traité objectivait une grande variabilité tant au niveau de l'amélioration du VEMS (de 0 à 5 jusqu'à plus de 30 points de pourcentage) qu'au niveau de la chute du chlore sudoral (de 0 à 10 jusqu'à plus de 60 mmol/l). La fréquence des événements indésirables, pour la plupart légers à modérés, était similaire dans les deux groupes. Les résultats de cette étude confirment que cette triple combinaison module, de façon efficace et importante, la fonction de la protéine CFTR chez les patients où la mutation DF508 est présente sur un seul allèle. Ces données supportent l'hypothèse que la présence d'un seul allèle DF508 est suffisante pour obtenir les bénéfices de la triple combinaison. La combinaison elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, commercialisée sous le nom de Trikafta®, a été approuvée par la FDA en octobre 2019 pour le traitement chronique des patients, âgés de 12 ans et plus, atteints de mucoviscidose, porteurs d'au moins une mutation DF508.

LES ORGANOÏDES INTESTINAUX

Les études menées sur les modulateurs constituent une avancée thérapeutique majeure pour les patients atteints de mucoviscidose. Cependant, les sujets de même génotype CFTR peuvent présenter des réponses cliniques variables aux modulateurs, avec des patients identifiés bons, moins bons, voire non-répondeurs aux modulateurs testés (21). Par ailleurs, les essais cliniques se focalisent sur les mutations les plus fréquentes du gène CFTR, en particulier DF508. Or, plus de 2.000 mutations sont actuellement décrites sur le gène CFTR, dont la plupart sont rares. En Europe, seulement 5 % des mutations du gène CFTR ont une fréquence supérieure à 1 %. La sélection basée sur le génotype CFTR pour la prescription de médicaments risque d'entraîner une discrimination envers les patients à mutation rare qui ne sont pas inclus dans les essais cliniques en raison de la faible prévalence de leur mutation. Les organoïdes représentent un nouveau modèle d'étude *ex vivo* pour les chercheurs travaillant

dans le domaine de la mucoviscidose. Les organoïdes intestinaux sont cultivés au laboratoire à partir de cellules souches isolées des cryptes de l'épithélium intestinal issu d'une biopsie rectale. Cultivées *in vitro* dans des conditions optimales, ces cellules souches évoluent, se regroupent et s'organisent en 3D pour recréer une architecture et une fonctionnalité proches de l'organe duquel elles ont été prélevées. Ces organoïdes peuvent être conservés dans une bio-banque durant de longues années. Ces bio-banques constituent des ressources importantes pour la recherche et le développement de nouveaux médicaments. Les organoïdes forment des structures arrondies sur lesquelles la fonction du CFTR peut être étudiée par stimulation par de la forskolin. Si le canal CFTR a une fonction normale, sa stimulation par la forskolin induit un passage d'eau et d'ions entraînant une dilatation de l'organoïde mesurable au microscope (FIS, «Forskolin-Induced Swelling»). Ce n'est pas ou peu le cas des organoïdes de patients atteints de mucoviscidose.

Des études récentes ont évalué la possibilité d'utiliser le FIS des organoïdes comme biomarqueur de la fonction de la protéine CFTR permettant de stratifier les patients selon la sévérité de la maladie. La corrélation entre le FIS, les autres biomarqueurs de CFTR et certains paramètres cliniques a été étudiée chez des nourrissons atteints de mucoviscidose (22). Il apparaît que les enfants avec un FIS bas avaient des taux plus élevés de trypsine immunoréactive à la naissance ($p = 0,03$), présentaient plus souvent une insuffisance pancréatique ($p < 0,001$), avaient plus d'anomalies au scanner thoracique à 1 an ($p = 0,049$) et avaient une fonction respiratoire moins bonne ($p = 0,033$) que les nourrissons avec un FIS haut. De même, le FIS était corrélé, de façon significative, au taux de chlore sudoral ($p < 0,001$) (23). Une autre étude chez l'adulte démontre également une corrélation positive entre le FIS et le VEMS ($p = 0,04$), l'IMC ($p = 0,015$) et négative avec le score du scanner pulmonaire ($p = 0,049$) (23).

Les organoïdes intestinaux peuvent être utilisés comme outil d'évaluation de nouveaux traitements et, en l'occurrence, permettre d'évaluer la capacité des modulateurs à restaurer la fonction de la protéine CFTR défectueuse (24). Il est possible de stimuler les organoïdes en présence de modulateurs de CFTR et de déterminer la réponse de ceux-ci aux molécules testées. Pour évaluer la relation entre la réponse thérapeutique sur des organoïdes *in vitro* et les effets *in vivo*, une étude a analysé 37 paires de réponse *in vitro-in vivo* à trois traitements modulateurs du CFTR (25). Une corrélation significative entre la

réponse individuelle des organoïdes d'un patient *in vitro* et l'amélioration du VEMS ($p = 0,003$) et du chlore sudoral ($p < 0,001$) a été démontrée. Ainsi, les mesures d'efficacité de médicaments *in vitro* sur les organoïdes intestinaux de patients atteints de mucoviscidose ont une bonne corrélation avec deux des plus importants indicateurs de réponse thérapeutique *in vivo*. Ces tests sur les organoïdes pourraient ainsi offrir une approche facile, rapide pour le patient et intéressante du point de vue économique pour faciliter l'accès au traitement à tous les patients, quel que soit leur génotype CFTR. Les tests *in vitro* sur les organoïdes rendent possible l'évolution vers une médecine personnalisée pour les patients atteints de mucoviscidose.

CONCLUSION

La recherche évolue à grands pas dans le domaine de la mucoviscidose avec, notamment, le développement de traitements modulateurs de la protéine CFTR et de nouveaux modèles d'étude *ex vivo* sur les organoïdes intestinaux. Ces avancées permettent d'évoluer vers un concept de médecine personnalisée pour les patients avec un espoir concret et bien réel d'améliorer de façon significative tant la quantité que la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose.

BIBLIOGRAPHIE

- Ramsey BW, Davies J, McElvaney GG. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;**365**:1663-72.
- Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:1219-25.
- McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have G551D-CFTR mutation : a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014;**2**:902-10.
- Davies JC, Cunningham S, Harris WT. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI) : an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;**4**:107-15.
- Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5 years (KLIMB). *J Cyst Fibros* 2019;**18**:838-43.
- Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to 24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL) : a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med* 2018;**6**:545-53.
- Bessonova L, Volkova N, Higgins M. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with Ivacaftor. *Thorax* 2018;**73**:731-40.
- Volkova N, Moy K, Evans J. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor : data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros* 2020;**19**:68-79.
- Dalemans W, Barbry P, Champigny G. Altered chloride ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. *Nature* 1991;**354**:526-8.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey G. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;**373**:220-31.
- Konstan MW, McKone EF, Moss RB. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS) : a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 2017;**5**:107-18.
- Milla CE, Ratjen F, Marigowda G. Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;**195**:912-20.
- Ratjen F, Hug C, Marigowda G. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;**5**:557-67.
- Hubert D, Chiron R, Camara B. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros* 2017;**16**:388-91.
- Labaste A, Ohlmann C, Mainguy C. Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;**16**:709-12.
- McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019;**7**:325-35.
- Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF. Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017;**377**:2013-23.
- Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC. Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017;**377**:2024-35.
- Keating D, Marigowda G, Burr L. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018;**379**:1612-20.
- Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG. 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. *Lancet Respir Med* 2019;**25**:1940-8.
- Middleton PG, Mall MA, Drevinek P. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019;**381**:1809-19.
- de Winter-de Groot KM, Janssens HM, van Uum RT. Stratifying infants with cystic fibrosis for disease severity using intestinal organoid swelling as a biomarker of CFTR function. *Eur Respir J* 2018;**17**:52.
- de Winter-de Groot KM, Berkers G, Marck RE. Forskolin-induced swelling of intestinal organoids correlates with disease severity in adults with cystic fibrosis and homozygous F508del mutations. *J Cyst Fibros* 2020;<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.10.022>
- Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nature* 2013;**19**:939-45.
- Berkers G, van Mourik P, Vonk AM. Rectal organoids enable personalized treatment of cystic fibrosis. *Cell reports* 2019;**26**:1701-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr H. Boboli, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : hedwige.boboli@chrcitadelle.be