

► Avec le temps, la mucoviscidose est devenue un exemple de synergie entre la recherche en biologie cellulaire et les progrès cliniques. Les thérapies protéiques ont enfin apporté l'espoir d'une vie normale aux patients, bouleversant ainsi les statistiques épidémiologiques établies. Néanmoins, les patients ne guérissent pas, et l'évolution épidémiologique de la maladie ouvre de nouveaux défis pour la prise en charge des malades. Par ailleurs, environ 10 % des patients demeurent sans solution thérapeutique. De nouvelles stratégies sont ainsi envisagées et la communauté des chercheurs, industriels, patients et autorités de santé reste mobilisée pour suivre les effets à long terme de ces nouveaux traitements et explorer de nouvelles approches pharmacologiques. ◀

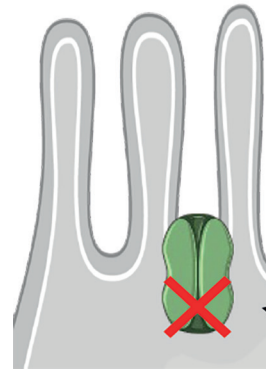
La mucoviscidose est une maladie génétique récessive induite par des mutations du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Actuellement, 2114 variants alléliques ont été recensés<sup>1</sup>, dont 804 avec des effets cliniques documentés<sup>2</sup>. Environ 2,5 millions de personnes en France sont porteuses saines de l'une de ces mutations, ce qui conduit en moyenne à un cas de mucoviscidose sur 4 500 naissances. Il s'agit de la maladie génétique létale la plus fréquente dans les populations caucasiennes, avec plus de 7 500 patients recensés en France en 2021, environ 30 000 en Europe et 90 000 dans le monde, malgré des estimations plus difficiles à réaliser en Afrique et en Asie.

Le gène *CFTR* code la protéine du même nom, qui a un rôle de canal anionique dans les cellules épithéliales. La dysfonction de cette protéine se traduit par une défaillance de multiples organes, touchant en particulier les systèmes digestif et reproducteur, ainsi que les poumons. C'est sur cette dernière atteinte que le pronostic

## Traitements de la mucoviscidose

### Révolution clinique et nouveaux défis

Emmanuelle Bardin, Iwona Pranke,  
Alexandre Hinzpeter, Isabelle Sermet-Gaudelus



Université Paris Cité, Inserm  
U1151, Institut Necker Enfants  
Malades, Paris, France.  
Isabelle.sermet@aphp.fr

de la maladie repose jusqu'à présent. En 2022, l'âge médian au décès en France dépassait pour la première fois 40 ans [1]. Cette victoire a été rendue possible grâce à l'arrivée sur le marché français, en 2020, de nouvelles thérapies protéiques aux effets spectaculaires qui bouleversent la prise en charge de la maladie et remettent en cause les statistiques établies auparavant [2].

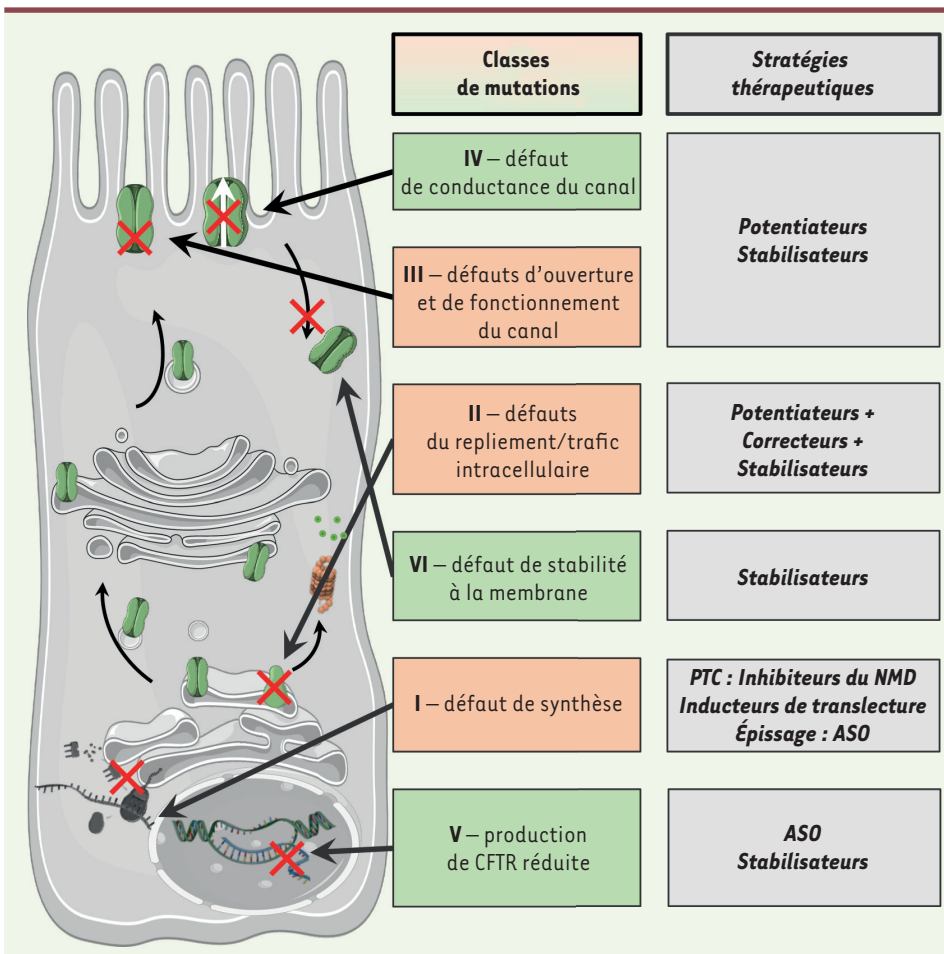
### Physiopathologie

La protéine CFTR (ou ABC7) appartient à la famille des transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*). Sa fonction principale est d'assurer le transport des ions chlorures et, dans une moindre mesure, des ions bicarbonates à travers les membranes cellulaires. Elle contribue aussi à l'absorption des ions sodium en participant à la régulation du canal ENaC (*epithelial sodium channel*). Le canal CFTR se compose de deux domaines transmembranaires (TMD) qui constituent le pore traversant la membrane, de deux unités intracellulaires (NBD pour *nucleotide-binding domain*) qui, en fixant l'ATP, entraînent l'ouverture du canal, et d'un domaine régulateur (R) qui, après sa phosphorylation par des kinases AMPc- ou calcium-dépendantes, module la fixation de l'ATP, et donc l'activité du canal. La maturation d'une protéine CFTR fonctionnelle nécessite de nombreuses étapes de repliement et de glycosylation dans le réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de Golgi. Cette multitude d'étapes conduit à un important taux d'erreur et à l'élimination naturelle de 60 à 80 % de protéines CFTR non fonctionnelles dans les cellules saines [3]. Les protéines matures positionnées à la membrane cellulaire ont une demi-vie estimée à plus de 16 heures. Elles sont recyclées par endocytose clathrine-dépendante avec un taux de renouvellement élevé de 10 % par minute [4].

Vignette (© Isabelle Sermet).

<sup>1</sup> DB CFTR1, www.genet.sickkids.on.ca

<sup>2</sup> DB CFTR2, cfr2.org (dernière mise à jour, 7 avril 2023).



**Figure 1. Classes de mutations entraînant la mucoviscidose et stratégies thérapeutiques correspondantes.** Les classes de mutations aux conséquences cliniques les plus sévères figurent en orange. NMD : *nonsense mediated mRNA decay* ; PTC : *premature termination codon* (codon stop prématuré) ; ASO : oligonucléotides antisens.

### Les différentes classes de mutations

Les mutations du gène *CFTR* sont classées en six catégories selon leurs conséquences sur la production, le routage, le fonctionnement ou la stabilité du canal CFTR à la membrane des cellules épithéliales (Figure 1) [2, 5].

Les mutations de classe I sont des mutations affectant la production de la protéine. Elles conduisent à l'absence de canaux CFTR. La mutation la plus commune, F508del (ou p.Phe508del)<sup>3</sup>, portée par environ 80 % des patients (83,2 % en France [1]), appartient à la classe II : la protéine est synthétisée, mais elle est défectueuse, en raison d'un défaut de repliement. Elle est donc éliminée par le protéasome [6]. Les protéines issues de la traduction du gène portant des mutations de classe III, dites de portail, atteignent la membrane cellulaire, mais elles présentent une fréquence d'ouverture du canal réduite, due à un défaut d'activation. Les mutations des classes I à III conduisent à une protéine dont l'activité est minimale, voire nulle, et sont associées à des manifestations cliniques sévères. Les mutations de classe IV à VI entraînent une diminution de la conductance du canal (classe IV) ou de la synthèse de la protéine (classe V), ou encore une demi-vie

membranaire réduite (classe VI). Dans le cas de ces mutations, la protéine CFTR produite présente une fonction résiduelle, ce qui engendre des phénotypes moins graves de la maladie.

### Les manifestations cliniques

La dysfonction du canal CFTR entraîne un défaut d'excrétion des ions chlorures et des ions bicarbonates et une hyperabsorption de sodium, ce qui conduit à une déshydratation et à une acidification du liquide de surface couvrant l'épithélium. Les manifestations cliniques les plus typiques sont une insuffisance pancréatique exocrine (maldigestion des graisses et des sucres complexes) et une atteinte pulmonaire, alliant bronchopathie et infections bronchiques chroniques. C'est cette atteinte pulmonaire qui constitue la principale cause de décès des patients atteints de mucoviscidose.

Dans le système respiratoire, très exposé aux agents pathogènes, l'augmentation de la viscosité du mucus, due notamment à la déshydratation, freine la clairance mucociliaire et donc l'élimination des agents infectieux [2]. Le mucus s'accumule dans les voies respiratoires

<sup>3</sup> p. correspond à la protéine. Le numéro est celui de l'acide aminé dans la séquence peptidique. Ainsi, p.Phe508del signifie la délétion de la phénylalanine en position 508 de cette séquence.

favorise le développement d'infections chroniques, en particulier par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. L'acidification du fluide recouvrant les muqueuses, due au déficit d'ions bicarbonates, participe également au développement de ces infections, en inhibant l'activité des peptides antimicrobiens [7]. La réponse inflammatoire excessive et inadéquate qui en résulte favorise l'établissement d'infections bactériennes résistantes aux antibiotiques, et participe à la dégradation progressive des poumons [8].

En ce qui concerne le système digestif, l'atteinte pancréatique se manifeste très tôt ; la plupart des bébés présentant un défaut touchant CFTR naissent avec une insuffisance pancréatique. L'excès d'acidité du compartiment digestif fait précipiter les acides biliaires, ce qui a pour effet de diminuer la solubilisation et l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles (E, A, D, K). Cliniquement, cela se traduit par une diarrhée grasseuse, des carences, une insuffisance pondérale et des douleurs abdominales. Les îlots de Langerhans, déjà en nombre réduit, sont déstructurés par la fibrose, ce qui perturbe la sécrétion d'insuline. Chez les patients, la prévalence du diabète augmente avec l'âge, avec 15 % de patients diabétiques à 20 ans et 50 % à 30 ans. Dans le foie, la cirrhose ne concerne que 2 à 8 % des malades, mais 20 à 70 % d'entre eux présentent des anomalies histologiques et 20 à 25 % souffrent d'une atteinte hépatique modérée à l'origine de déséquilibres physiologiques, tels qu'une augmentation des gamma-glutamyl-transférases ou des transaminases. Cette atteinte chronique peut conduire à une dénutrition, à un affaiblissement général de l'organisme et à un retard de croissance. Dans le duodénum, la baisse du pH limite l'activité des enzymes pancréatiques, tandis que le mucus épais et déshydraté peut produire des obstructions intestinales [2]. Le système reproducteur est également altéré, et la fertilité des patients est impactée. L'absence de canaux déférents chez les malades masculins se traduit par une stérilité chez 98 % d'entre eux [9]. Une forte baisse de la fertilité est également observée chez les femmes, due, entre autres facteurs probables, à l'épaississement des glaires cervicales [10].

Dans les canaux sudoripares de la peau, l'absence de CFTR empêche la réabsorption des ions chlorures, avec pour conséquence un taux anormalement élevé de ces ions dans la sueur excrétée. Cette particularité a conduit au développement du test diagnostique appelé « test de la sueur », fondé sur la mesure de la concentration d'ions chlorures dans la sueur.

### **Le traitement du défaut de CFTR par thérapie protéique**

La dernière décennie a vu émerger de nouveaux traitements, nommés *caftors*, qui ciblent le défaut de production de la protéine CFTR. Cette approche thérapeutique a révolutionné la prise en charge de la maladie. Selon les différentes catégories de mutations (voir plus haut), plusieurs stratégies ont été explorées pour corriger le gène, le transcrit, la protéine, ou encore pour renforcer les voies alternatives de transport ionique.

Les thérapies protéiques ciblent les mutations de classe II à VI à l'origine de la synthèse de protéines CFTR défectueuses ou instables. Ces molécules, identifiées par criblage pharmacologique à haut débit,

sont appelées modulateurs de CFTR. Ce sont des potentiateurs, des correcteurs, des amplificateurs ou encore des stabilisateurs, qui visent à rétablir un minimum de 10 % d'activité de la protéine CFTR, censé apporter un bénéfice médical visible [11].

#### **Le potentiateur ivacaftor**

Le premier modulateur de CFTR disponible a été le potentiateur ivacaftor (IVA), destiné principalement aux porteurs de mutations de classe III, parmi lesquelles la mutation G551D (p.Gly551Asp) est la plus commune. IVA augmente, même en l'absence d'ATP, la durée d'ouverture des canaux CFTR mutés, mais également des canaux CFTR sains [12] ou d'autres protéines ABC [13]. Ce traitement apporte un gain de fonction respiratoire allant jusqu'à 10 % chez les adultes atteints de mucoviscidose (mesurée par le volume expiratoire maximum en une seconde ou VEMS) et une baisse de la concentration sudorale en ions chlorures d'environ 50 mmol/L [14]. Il est aujourd'hui accessible en France aux enfants à partir de 4 mois.

#### **Les bi-combinaisons potentiateur/correcteur**

Des molécules, appelées correcteurs, ciblant les protéines mal repliées, telles que la protéine mutée CFTR-F508del, ont par la suite été développées. Lumacaftor (LUM) et tezacaftor (TEZ) agissent comme des molécules chaperonnes pharmacologiques. Elles permettent de stabiliser le repliement des protéines, qui sont alors moins dégradées par le protéasome [15]. Néanmoins, le canal, bien que corrigé, reste instable à la membrane cellulaire et présente un défaut d'ouverture. Ces correcteurs nécessitent donc d'être associés à un potentiateur afin de stimuler l'ouverture du canal et conduire à un effet médical significatif. L'association de lumacaftor et ivacaftor (LUM/IVA) est autorisée en France pour les patients homozygotes pour la mutation F508del, à partir de l'âge de 1 an. Les gains cliniques restent cependant modérés : gain de 2 à 3 % de VEMS et diminution de 10 mmol/L de la concentration de chlorure sudorale [16]. La combinaison de tezacaftor avec ivacaftor (TEZ/IVA) présente des propriétés pharmacocinétiques améliorées, avec en particulier une diminution de l'induction du cytochrome p450. Son indication concerne les sujets homozygotes F508del à partir de 6 ans, mais elle a été étendue aux hétérozygotes pour la mutation F508del, lorsque celle-ci est associée à certaines mutations qui permettent la synthèse d'une protéine ayant conservé une fonction résiduelle [17].

#### **Les triples combinaisons**

Les essais pharmacologiques ayant montré l'importance de cibler plusieurs sites de la protéine CFTR afin

de maximiser l'effet correcteur [18], les recherches se sont orientées vers des thérapies combinatoires, et différentes molécules candidates ont été testées en complément de la combinaison TEZ/IVA. L'association d'un deuxième correcteur, elxacaftor (ELX), a ainsi permis une restauration fonctionnelle accrue de la protéine. En effet, la triple combinaison ELX/TEZ/IVA (aussi appelée Kaftrio) permet des améliorations spectaculaires allant jusqu'à un gain de 14 % de VEMS et une diminution de 45 mmol/L de la concentration de chlorure sudorale, dès le premier mois de traitement chez des patients âgés de plus de 12 ans. Très tôt, il est apparu que cette combinaison pouvait transformer la qualité de vie des patients, que ce soit chez les patients homozygotes pour F508del déjà traités par TEZ/IVA [19], mais également chez les patients hétérozygotes pour une mutation entraînant une fonction minimale de CFTR (mutations de classes I à III) pour lesquels aucune option thérapeutique n'était alors disponible [20].

Les bénéfices cliniques observés chez les adultes ont rapidement été confirmés chez les enfants plus jeunes, âgés de 6 à 11 ans [21], puis chez ceux âgés de 2 à 5 ans [22]. Malgré une dégradation pulmonaire moins avancée que chez les adultes, et une fonction basale relativement élevée, l'amélioration reste significative, avec un gain de 11 % de VEMS chez les adolescents. Compte tenu des potentiels bénéfiques à long terme et de la large indication du médicament, la triple association ELX/TEZ/IVA a rapidement été autorisée chez les enfants hétérozygotes pour F508del âgés de plus de 2 ans, qui peuvent bénéficier du traitement en France depuis novembre 2023.

Des effets indésirables de la triple association ELX/TEZ/IVA ont cependant été observés, et une version améliorée de cette trithérapie est en cours de développement. Des perturbations du bilan hépatique, et surtout des effets neuropsychiatriques rares mais préoccupants, posent question. Les recherches visent donc à remplacer ELX par un autre correcteur, vanzacaftor (VAN), qui aurait moins d'effets indésirables, et IVA, par sa version deutérée deutivacaftor (D-IVA) qui, avec une demi-vie plus longue, permettrait une seule prise journalière, au lieu des deux nécessaires pour la version originale de la molécule. Les derniers essais de phase II ont montré que cette nouvelle formulation est bien tolérée, et qu'elle permet une amélioration de la fonction respiratoire et du test de la sueur possiblement encore plus importante que la version initiale ELX/TEZ/IVA [23].

### Les stabilisateurs

Certaines thérapies protéiques visent à stabiliser la protéine à la surface de la cellule, ciblant notamment les mutations de classe VI et les protéines corrigées par d'autres modulateurs. L'objectif, pour ces molécules, est de réduire l'endocytose de CFTR et ainsi d'augmenter la quantité de canaux disponibles à la membrane plasmique. Certains stabilisateurs ancrent la protéine CFTR en établissant des interactions avec les constituants de la membrane cellulaire ; d'autres visent à inhiber la protéine CAL (*CFTR-associated ligand*), une protéine qui régule l'endocytose de CFTR. Des essais *in vitro* réalisés sur des lignées cellulaires et sur des cellules primaires exprimant la protéine mutée F508del ont montré l'amélioration de la fonction de CFTR-F508del corrigée par des bloqueurs de CAL, tels que

le peptide PGD97, en augmentant son expression à la surface membranaire [24].

### Les traitements en développement

Malgré les avancées médicales extraordinaires permises par ces traitements, les malades ne sont pas guéris, et environ 10 % d'entre eux (pourcentage variable selon la géographie) demeurent sans solution thérapeutique. D'autres stratégies ont donc été envisagées, en particulier pour les patients porteurs homozygotes de mutations de classe I conduisant à une absence de synthèse de la protéine CFTR, comme les mutations non-sens avec codon stop prématuré, et les mutations d'épissage, sur lesquelles les thérapies protéiques n'agissent pas.

Deux types de thérapies ont été développées : les thérapies géniques qui ont pour ambition de corriger *in situ* le gène *CFTR* défectueux, et les thérapies de transcrit qui ciblent l'ARN messager (ARNm) [25, 26].

### Les thérapies géniques

En 1989, la découverte par le généticien canadien Lap Chee Tsui, en association avec le Consortium *Cystic Fibrosis Gene Mutation Analysis*, d'un gène unique, *CFTR*, dont les mutations étaient à l'origine de la mucoviscidose a suscité de grands espoirs. Les recherches d'une thérapie génique qui permettrait de corriger le défaut génétique et de guérir la maladie ont d'abord porté sur l'ajout d'un gène sain au génome des patients. Cependant, il est apparu rapidement qu'un tel traitement s'accompagnait de nombreuses difficultés qui restent encore aujourd'hui à surmonter [27, 28]. En effet, après le franchissement de la barrière du mucus, le gène doit être introduit dans le noyau cellulaire à l'aide de vecteurs viraux ou synthétiques (de type lipidique cationique, polypeptidique soluble ou polymère cationique). Malheureusement, les niveaux d'expression du gène *CFTR* thérapeutique dans les cellules sont restés faibles. Cette approche ciblait les cellules épithéliales respiratoires qui, déjà différenciées, étaient très difficiles à transfecter ou à transduire. De plus, étant donné la grande taille du gène *CFTR* (plus de 250 kb), il était difficile de le transporter dans son intégralité, et seul son ADN complémentaire (ADNc), dépourvu de nombreux éléments régulateurs d'expression, a été utilisé. De nouveaux vecteurs plus performants sont actuellement en cours de développement [29], et un essai clinique devrait débuter prochainement en utilisant un vecteur dérivé du virus de Sendaï permettant de

transférer une séquence d'ADN plus longue que les adénovirus, de transduire de façon efficace les cellules épithéliales, et de conduire à une expression prolongée du gène thérapeutique [30]. Actuellement, certaines stratégies visent à corriger spécifiquement la portion de l'ADN qui est mutée, en utilisant la technique CRISPR/Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein9*) [31]. D'autres approches tentent de modifier l'ADN sans le couper, en modifiant directement les nucléotides mutés à l'aide de déaminases<sup>4</sup> [32].

L'objectif de ces dernières stratégies est de corriger la mutation non pas *in vivo*, mais *ex vivo*, dans des cellules souches qui, une fois reprogrammées en cellules basales respiratoires, seraient administrées *in vivo* pour ensemercer les voies respiratoires, où elles se différencieraient pour reformer l'épithélium. De nombreux obstacles restent à surmonter, notamment pour réunir les conditions nécessaires à la greffe de telles cellules basales dans leur niche sous-muqueuse, ou pour éviter l'induction de mutations indésirables lorsque les cellules sont modifiées [33, 34].

### Les thérapies de transcrit

Les recherches sur les thérapies de transcrit se focalisent sur l'ARNm, s'affranchissant ainsi de l'étape délicate de la translocation nucléaire de l'ADN transfecté. *In vitro*, la délivrance d'un ARNm non muté dans une cellule mutée permet effectivement la synthèse d'une protéine CFTR normale, indépendamment de la mutation initiale portée (mutation agnostique, le traitement étant prédictif d'une bonne réponse quelle que soit la mutation) [35]. Ces recherches sont très dynamiques [36], notamment en ce qui concerne les vecteurs de délivrance, et le succès des vaccins à ARNm lors de la pandémie de Covid19 (*coronavirus disease 2019*) a marqué un tournant dans ce domaine.

Les stratégies actuelles reposent sur des ARNm chimiquement modifiés (ARNmc) afin de les rendre plus stables et de limiter les réactions immunitaires dues à la détection de matériel génétique exogène par la cellule. Dans la mucoviscidose, les premiers essais cliniques de phase II ont montré l'absence de toxicité et la bonne tolérance de ces thérapies, mais sans efficacité clinique ; la fréquence d'administration pour optimiser la quantité de protéines CFTR à la membrane reste encore à déterminer [35]. D'autres approches, utilisant la technologie CRISPR associée à la nucléase Cas13, sont envisageables afin de corriger les bases d'ARN mutées [37], mais les recherches sont encore au stade préclinique [38, 39].

### Les thérapies de translecture

Les mutations de classe I, qui entraînent une absence totale de protéine ou une séquence protéique partielle, notamment les mutations non sens caractérisées par la présence d'un codon stop prématuré (PTC) [40], sont associées à des phénotypes plus sévères de la maladie [41], qui se manifestent dès l'enfance. Ces PTC conduisent soit à la dégradation des transcrits mutés par le système de contrôle qualité

de la cellule NMD (*nonsense mediated decay*)<sup>5</sup>, soit à l'élimination de la protéine tronquée<sup>6</sup>.

La première étape de ces thérapies de translecture consiste à restreindre le système de contrôle NMD pour permettre à une petite quantité de transcrits d'échapper à la dégradation et donc d'atteindre le cytoplasme pour y être traduits. Mais les inhibiteurs de ce système NMD sont en général très toxiques, et leur utilisation clinique est délicate. Des inducteurs de translecture, permettant des infidélités de lecture du code génétique, sont ensuite nécessaires pour éluder le PTC et permettre la synthèse complète de la protéine. Les antibiotiques de la famille des aminoglycosides, tels que la gentamicine, ont été parmi les premières molécules identifiées pour leur action modificatrice du PTC [42]. Leur mécanisme d'action supposé repose sur une modification de la conformation du ribosome qui permettrait la fixation d'ARN de transfert (ARNt) facilitant les erreurs de lecture [43]. Toutefois, ces molécules sont oto- et néphrotoxiques et ne peuvent être administrées sur de longues durées.

D'autres molécules « anti-non sens » ont été évaluées, mais leur intérêt clinique est resté limité. L'ataluren (PTC-124)<sup>7</sup> permettrait l'incorporation d'acides aminés en détrompant les codons stop<sup>8</sup> (Gln, Lys et Tyr aux codons UAA et UAG ; Trp, Arg et Cys aux codons UGA), en raison d'un mésappariement des bases [44]. De même, ELX-02, une molécule dérivée des aminoglycosides, a présenté une action intéressante *in vitro* sur des mutations de type codon stop [45], mais son bénéfice clinique n'a pas été confirmé [46].

Une approche prometteuse fait actuellement l'objet de recherches importantes. Elle repose sur la conception d'ARNt synthétiques capables de décoder les codons stop [47]. Ces ARNt artificiels entrent en compétition avec les facteurs de terminaison durant la traduction. Ils permettent l'introduction d'un acide aminé dans la chaîne peptidique en cours de traduction qui, alors, se poursuit malgré la présence du codon stop. Synthétisées en quantité suffisante, ces protéines peuvent permettre la restauration de la fonction du canal CFTR, à l'échelle du tissu ou de l'organisme.

<sup>5</sup> Le NMD est un mécanisme qui reconnaît et dégrade les ARNm portant un codon stop prématuré.

<sup>6</sup> La lecture d'un PTC au cours de traduction induit la fixation de facteurs de terminaison (*release factor*) qui catalysent l'hydrolyse de la liaison ester entre le peptide néosynthétisé et l'ARN de transfert (ARNt), ce qui interrompt la synthèse peptidique.

<sup>7</sup> Ou acide 3-[5-(2-fluorophényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl] benzoïque.

<sup>8</sup> Les trois codons stop, UAA, UAG, et UGA, ne sont pas traduits car il n'existe pas d'ARNt correspondant.

<sup>4</sup> Par exemple, l'adénine peut être convertie en inosine, elle-même convertie en guanine (A→G), et la cytosine peut être convertie en uracile, lui-même converti en thymine (C→T).



## Les oligonucléotides antisens

Les oligonucléotides antisens (ASO) synthétiques sont des ARN chimiquement modifiés, pour ne pas être dégradés par les RNAses, qui se lient au pré-ARNm cible [48]. Leur petite taille (moins de 30 nucléotides) favorise leur passage à travers le mucus, ce qui évite l'utilisation d'un vecteur d'administration. Les mutations d'épissage perturbent les motifs d'épissage canoniques des jonctions entre introns et exons, et conduisent le plus souvent à des décalages du cadre de lecture et à des codons stop prématurés. Certaines mutations peuvent modifier des séquences régulatrices, activatrices ou inhibitrices, localisées dans les exons (ESE pour *exonic splicing enhancer* et ESS pour *exonic splicing silencer*) ou dans les introns (ISE pour *intronic splicing enhancer* et ISS pour *intronic splicing silencer*), conduisant à la production de transcrits aberrants. Par exemple, la mutation 3849+10kb C>T<sup>9</sup> est associée à une quantité réduite de protéine CFTR normale, corrélée à une dysfonction pulmonaire. Les ASO permettent de bloquer la reconnaissance des éléments d'épissage, empêchant ainsi le recrutement des protéines du spliceosome [49]. Cette stratégie s'est déjà avérée efficace dans l'amyotrophie musculaire spinale et la dystrophie musculaire de Duchenne [50]. Dans la mucoviscidose, des résultats encourageants ont été obtenus *in vitro*, notamment avec des cellules respiratoires primaires portant le variant 3849+10kb C>T [51, 52], ou avec des lignées cellulaires portant la mutation 2657+5kb G>A [53]. Un essai clinique intégrant des patients porteurs de la mutation 3849+10kb C>T devrait bientôt débuter.

## Les nouveaux défis

L'avènement de la trithérapie protéique, avec ses effets bénéfiques cliniques majeurs, est en passe de transformer la mucoviscidose, une maladie historiquement pédiatrique, en une maladie d'adulte, et ainsi, de bouleverser la prise en charge des patients. De nouveaux symptômes et maladies, masqués jusqu'alors par l'urgence de l'atteinte pulmonaire, vont sans doute apparaître, comme l'obésité ou certains cancers. On peut aujourd'hui espérer voir les patients vivre (quasi) normalement, fonder une famille et vieillir. La modélisation de la survie des patients traités par des modulateurs de CFTR, administrés dès l'adolescence, permet d'envisager une espérance de vie de 83 ans [54]. Cependant, ces progrès décisifs révèlent les inégalités d'accès au soin dans le monde, et l'écart se creuse avec les pays défavorisés, qui ne peuvent bénéficier de ces thérapies qui restent très coûteuses [55]. De plus, il reste une proportion significative de patients, entre 10 et 15 % selon les pays, pour lesquels il n'existe pas de possibilité de traitement.

## Des modèles d'études *ex vivo* / *in vitro*

Afin d'identifier davantage de génotypes répondeurs à ces thérapies, de nouveaux modèles d'étude reproduisant les propriétés des cellules épithéliales respiratoires et la fonction de la protéine CFTR sont explorés. Dès 2020, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine

a étendu l'indication de la trithérapie à 177 mutations rares qui n'avaient pas pu être testées en essai clinique. Sa décision reposait sur une amélioration de la fonction de la protéine corrigée, représentant 10 % de celle de la protéine non mutée, telle qu'évaluée dans des lignées de cellules de thyroïde de rat Fischer (FRT) [56]. La FDA a ainsi ouvert la voie à des approches *in vitro* alternatives permettant de mesurer l'impact des traitements sur des mutations rares. Parmi les différents modèles cellulaires testés en laboratoire, les organoïdes intestinaux n'ont pas montré de caractère véritablement prédictif du bénéfice d'un traitement au niveau pulmonaire *in vivo* [57]. Les cellules épithéliales respiratoires collectées par un frottis nasal, peu invasif, constituent un autre modèle personnalisé, prenant en compte le génotype du donneur, incluant les allèles complexes, les gènes modificateurs et d'autres variations génomiques non caractérisées. Cultivées sur une membrane poreuse, ces cellules forment un tapis dense et imperméable, et se différencient en de multiples types cellulaires lorsqu'elles sont placées à l'interface air-liquide, reproduisant ainsi un tissu épithélial respiratoire. La mesure du courant de court-circuit, grâce aux chambres de Ussing, permet d'évaluer le courant ionique à travers ce tapis cellulaire, représentatif de la fonction du canal CFTR, et de son éventuelle amélioration après traitement. Récemment, notre laboratoire a montré la corrélation entre ces mesures réalisées *in vitro* et l'amélioration de la fonction respiratoire des patients après traitement. Ces tests *ex vivo* ont permis de révéler une réponse au traitement par l'association ELX/TEZ/IVA dans des cellules primaires portant des mutations qui n'étaient pas incluses dans l'indication, comme la mutation de classe II N1303K, non testée en essai clinique bien que relativement fréquente (plus de 1 % des patients) [58]. Les résultats de ces travaux ont permis d'engager, en France, un vaste programme d'accès compassionnel laissant envisager une extension de l'indication à d'autres mutations. Ils ouvrent la voie à une évaluation reposant sur des essais *ex vivo* personnalisés, dans le cadre d'une médecine de précision, et non plus uniquement sur des résultats d'essais cliniques.

## La nécessité de nouveaux biomarqueurs pédiatriques

La disponibilité des modulateurs de CFTR est relativement récente. Il n'existe donc que peu d'études sur leurs effets à long terme, que ce soit en termes de bénéfice clinique, de toxicité chronique ou de résistance au traitement. En France, tous les patients ayant commencé un traitement par des modulateurs de CFTR sont inclus dans une étude de cohorte suivie en « vraie vie ». L'objectif de cette étude est d'évaluer et de consigner

<sup>9</sup> Remplacement d'une cytosine par une thymine au niveau de 10 kb dans l'intron suivant le nucléotide 3849 codant.

tous les effets, positifs ou indésirables, de ces traitements, et d'en surveiller la tolérance. Malgré les bénéfices cliniques et les espoirs sans précédent suscités par ces thérapies, elles ne permettent pas de guérir la maladie ; nous n'avons que peu de recul sur ces traitements à vie,<sup>10</sup> et leurs mécanismes d'action ne sont pas encore tous élucidés. Des effets secondaires ont été observés. Les plus préoccupants concernent la fonction hépatique et la santé mentale des patients, mais ils restent très peu documentés [59]. Le traitement par modulateurs semble corrélé à une augmentation, généralement faible mais persistante, des taux sanguins de transaminases pouvant mener dans de rares cas à une hépatotoxicité, mais dont les conséquences à long terme ne sont pas connues [60]. Des témoignages sur les répercussions psychologiques (anxiété, insomnie), chez les adultes, mais aussi chez les enfants, abondent sur les réseaux sociaux, suggérant des effets de ces molécules sur le psychisme. Même si la qualité de vie des patients traités s'est considérablement améliorée, le traitement de l'insuffisance pancréatique, des infections pulmonaires, et parfois la kinésithérapie respiratoire restent nécessaires [61]. Un suivi clinique rapproché, multidisciplinaire et personnalisé est donc essentiel, dès le plus jeune âge. Cependant, les critères de suivi clinique traditionnels, reposant sur l'évaluation de la fonction respiratoire et l'analyse des sécrétions bronchiques, sont peu fiables chez les enfants, qui peuvent avoir des difficultés à réaliser les tests fonctionnels et à cracher le mucus. Des alternatives, parfois contraignantes, adaptées aux enfants ont néanmoins été mises en place. L'imagerie par tomodensitométrie à très faible dose ou l'imagerie par résonance magnétique sont des techniques prometteuses pour l'évaluation des voies respiratoires profondes et de la structure pulmonaire, notamment chez les très jeunes enfants. La tomodensitométrie, désormais quantitative grâce à l'intelligence artificielle, peut être corrélée à l'efficacité d'un traitement par modulateurs de CFTR [62], et pourrait servir de critère d'efficacité clinique, en particulier chez les patients asymptomatiques.

De nouvelles approches globales se sont également développées. Les analyses cartographiques, rassemblées sous le terme de méthodes omiques, visent à fournir une description exhaustive et individualisée d'un système biologique. La volatolomique s'intéresse aux métabolites volatils, ou composés organiques volatils (COV), éliminés dans l'air exhalé. Ils sont intimement liés au fonctionnement des poumons, mais peuvent également être produits par d'autres organes et diffuser à travers la membrane alvéolo-capillaire. Il peut s'agir de métabolites terminaux, résultant de processus inflammatoires, oxydants, ou de la dégradation d'autres métabolites [63]. La composition de l'air expiré est ainsi modifiée par les altérations moléculaires ou cellulaires associées au vieillissement, aux maladies, aux interventions pharmacologiques ou environnementales, et constitue une signature biologique unique de chaque individu. Le grand avantage de l'air exhalé est d'être aisément accessible et simple à collecter de façon non invasive, même chez les sujets très jeunes ou sédentaires. La spectrométrie de masse, associée aux nouveaux outils d'intelligence artificielle, accélère l'identification de biomarqueurs et la mise au point de méthodes

de diagnostic précoce non invasives. De tels biomarqueurs, corrélés aux critères cliniques ou à la réponse thérapeutique, pourraient contribuer à une meilleure compréhension des processus métaboliques induits par des agents comme les modulateurs de CFTR. La maîtrise de ces mécanismes est un enjeu essentiel pour optimiser, personnaliser et étendre la prescription de ces traitements, gérer les éventuels effets indésirables et poursuivre le développement de nouvelles molécules.

### Parentalité, grossesse, éthique

Depuis l'introduction de ELX/TEZ/IVA, le nombre de grossesses – planifiées ou non – a plus que doublé chez les femmes atteintes de mucoviscidose, que ce soit en France, au Royaume Uni ou aux États-Unis, des chiffres qui s'expliquent par la meilleure santé des patientes. L'incidence du traitement sur le fœtus durant la grossesse s'est donc posée. Si le principe de précaution s'appliquait jusqu'à présent, les premières données collectées en « vraie vie » semblent indiquer que la poursuite du traitement est bénéfique pour la mère [64]. La possibilité de traiter un fœtus atteint de mucoviscidose *in utero* pourrait transformer son pronostic à la naissance [65]. Dans le modèle du furet, le traitement par IVA *in utero* et sa poursuite postnatale améliore la croissance et la survie, conserve les fonctions exocrines et endocrines du pancréas, préserve les canaux déférents, et surtout, prévient l'accumulation de mucus et l'infection des poumons. Son interruption en cours de croissance déclenche en revanche l'apparition des symptômes de la mucoviscidose dans de multiples organes [66].

Une alternative à l'interruption volontaire de grossesse à l'occasion d'un diagnostic anténatal de mucoviscidose serait donc envisageable. Néanmoins, les conséquences chroniques de ces traitements posent question [67], et la prudence s'impose. Des anomalies de développement pulmonaire ont été observées chez l'animal [68], et des effets indésirables de type hémorragie pulmonaire et hypertension intracrânienne ont été signalés chez des nouveau-nés [69]. Des cas de cataracte précoce ont également été rapportés chez les enfants exposés très jeunes aux modulateurs de CFTR [70, 71], et les risques psychiatriques, bien que rares, sont encore trop peu documentés [72].

### Conclusion

La récente classe thérapeutique des *caftors*<sup>11</sup> marque une révolution dans le traitement des patients souff-

<sup>10</sup> Mise sur le marché américain en 2012 pour IVA, et en 2019 pour l'association ELX/TEZ/IVA.

<sup>11</sup> Nom donné aux modulateurs du canal CFTR.

frant de mucoviscidose. Ces agents, considérés comme de véritables « *game-changers* », transforment la manière dont les soins sont prodigués, révélant les synergies entre les laboratoires académiques, l'industrie pharmaceutique, les associations de patients et les autorités sanitaires. Au fil du temps, la mucoviscidose est devenue un modèle d'harmonisation entre recherche et avancées cliniques. Les progrès en physiopathologie et biologie cellulaire ont contribué aux améliorations significatives du soin et de la survie des patients. L'évolution de l'épidémiologie de la mucoviscidose engendre de nouveaux défis, susceptibles d'exiger des approches différentes en matière de prestation de soins de santé. ♦

## SUMMARY

### Therapeutics in cystic fibrosis : Clinical revolution and new challenges

Over time, cystic fibrosis has become a model of synergy between research in pathophysiology and cell biology, and clinical advances. Therapies targeting the CFTR protein, in particular CFTR modulators, have transformed the prognosis of patients, bringing the hope of a normal life with the possibility of starting a family and growing old, challenging established statistics. However, patients are not yet cured, and side effects remain insufficiently documented. Epidemiological changes create new challenges for the management of cystic fibrosis. Approximately 10 % of patients still lack a therapeutic option. The community of researchers, pharmaceutical industries, patient associations, and health authorities remains committed to monitor the long-term effects of these still poorly characterised treatments, and to explore new pharmacological approaches, such as gene therapies. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Isabelle Sermet-Gaudelus a reçu des financements institutionnels de Vertex Pharmaceuticals pour des projets de recherche académique et est investigatrice dans des essais de Vertex Pharmaceuticals. Emmanuelle Bardin, Iwona Pranke, Alexandre Hinzpeter déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2022. 2023.
- Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2023 ; 389 : 1693–707.
- Varga K, Jurkuvenaite A, Wakefield J, et al. Efficient Intracellular Processing of the Endogenous Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator in Epithelial Cell Lines. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 22578–84.
- Pranke IM, Sermet-Gaudelus I. Biosynthesis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Int J Biochem Cell Biol* 2014 ; 52 : 26–38.
- De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016 ; 4 : 662–74.
- Billet A, Mornon J-P, Jollivet M, et al. CFTR : Effect of ICL2 and ICL4 amino acids in close spatial proximity on the current properties of the channel. *J Cyst Fibros* 2013 ; 12 : 737–45.
- Simonin J, Bille E, Crambert G, et al. Author Correction : Airway surface liquid acidification initiates host defense abnormalities in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 17535.
- Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, et al. Inflammation in cystic fibrosis lung disease : Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros* 2015 ; 14 : 419–30.
- Lemke A. Reproductive issues in adults with cystic fibrosis : Implications for genetic counseling. *J Genet Couns* 1992 ; 1 : 211–8.
- Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in Females with Cystic Fibrosis Is Multifactorial : Evidence from Mouse Models. *Endocrinology* 2008 ; 149 : 2790–7.
- Soya N, Xu H, Roldan A, et al. Folding correctors can restore CFTR posttranslational folding landscape by allosteric domain-domain coupling. *bioRxiv* 2023 ; 2023.10.19.563107.
- Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PDJ, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 18825–30.
- Eckford PDW, Li C, Ramjeeasingh M, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Potentiator VX-770 (Ivacaftor) Opens the Defective Channel Gate of Mutant CFTR in a Phosphorylation-dependent but ATP-independent Manner. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 36639–49.
- Ramsey BW, Bell SC, Wainwright CE, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med* 2011 ; 10.
- Laselva O, Molinski S, Casavola V, et al. Correctors of the Major Cystic Fibrosis Mutant Interact through Membrane-Spanning Domains. *Mol Pharmacol* 2018 ; 93 : 612–8.
- Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation : a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014 ; 2 : 527–38.
- Walker S, Flume P, McNamara J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019 ; 18 : 708–13.
- Veit G, Xu H, Dreano E, et al. Structure-guided combination therapy to potentially improve the function of mutant CFTRs. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1732–42.
- Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. 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* 2019 ; 394 : 1940–8.
- Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1809–19.
- Mall MA, Brugha R, Gartner S, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation : A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 ; 206 : 1361–9.
- Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2 Through 5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2023 ; 208 : 59–67.
- Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis : randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. *Lancet Respir Med* 2023 ; 11 : 550–62.
- Dougherty PG, Wellmerling JH, Koley A, et al. Cyclic Peptidyl Inhibitors against CAL/CFTR Interaction for Treatment of Cystic Fibrosis. *J Med Chem* 2020 ; 63 : 15773–84.
- Fajac I, Sermet I. Therapeutic Approaches for Patients with Cystic Fibrosis Not Eligible for Current CFTR Modulators. *Cells* 2021 ; 10 : 2793.
- Fajac I, Sermet-Gaudelus I. Emerging medicines to improve the basic defect in cystic fibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2022 ; 27 : 229–39.
- Allan KM, Farrow N, Donnelley M, et al. Treatment of Cystic Fibrosis : From Gene- to Cell-Based Therapies. *Front Pharmacol* 2021 ; 12 : 639475.
- Cooney AL, McCray PB, Sinn PL. Cystic Fibrosis Gene Therapy : Looking Back, Looking Forward. *Genes (Basel)* 2018 ; 9 : 538.
- Taylor-Cousar JL, Boyd AC, Alton EFWF, et al. Genetic therapies in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2023 ; 29 : 615–20.
- Griesenbach U, McLachlan G, Owaki T, et al. Validation of recombinant Sendai virus in a non-natural host model. *Gene Ther* 2011 ; 18 : 182–8.
- Hodges CA, Conlon RA. Delivering on the promise of gene editing for cystic fibrosis. *Genes Dis* 2019 ; 6 : 97–108.
- Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA, et al. Programmable base editing of A·T to G·C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature* 2017 ; 551 : 464–71.
- Berical A, Lee RE, Randell SH, et al. Challenges Facing Airway Epithelial Cell-Based Therapy for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol* 2019 ; 10 : 74.
- Hayes D, Kopp BT, Hill CL, et al. Cell Therapy for Cystic Fibrosis Lung Disease : Regenerative Basal Cell Amplification. *Stem Cells Transl Med* 2019 ; 8 : 225–35.
- Robinson E, MacDonald KD, Slaughter K, et al. Lipid Nanoparticle-Delivered Chemically Modified mRNA Restores Chloride Secretion in Cystic Fibrosis. *Mol Ther* 2018 ; 26 : 2034–46.
- Haque AKMA, Dwerth A, Antony JS, et al. Chemically modified hCFTR mRNAs recuperate lung function in a mouse model of cystic fibrosis. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 16776.
- Cox DBT, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, et al. RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science* 2017 ; 358 : 1019–27.
- Rowe SM, Zuckerman JB, Dorgan D, et al. Inhaled mRNA therapy for treatment of cystic fibrosis : Interim results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical study. *J Cyst Fibros* 2023 ; 22 : 656–64.



## RÉFÉRENCES

39. Wei T, Sun Y, Cheng Q, *et al.* Lung SORT LNPs enable precise homology-directed repair mediated CRISPR/Cas genome correction in cystic fibrosis models. *Nat Commun* 2023 ; 14 : 7322.
40. Mort M, Ivanov D, Cooper DN, *et al.* A meta-analysis of nonsense mutations causing human genetic disease. *Hum Mutat* 2008 ; 29 : 1037-47.
41. Orenti A, Pranke I, Faucon C, *et al.* Nonsense mutations accelerate lung disease and decrease survival of cystic fibrosis children. *J Cyst Fibros* 2023 ; S1569-1993 (23) 00819-6.
42. Sermet-Gaudelus I, Renouil M, Fajac A, *et al.* In vitro prediction of stop-codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis : a pilot study. *BMC Med* 2007 ; 5 : 5.
43. Djumagulov M, Demeshkina N, Jenner L, *et al.* Accuracy mechanism of eukaryotic ribosome translocation. *Nature* 2021 ; 600 : 543-6.
44. Roy B, Leszyk JD, Mangus DA, *et al.* Nonsense suppression by near-cognate tRNAs employs alternative base pairing at codon positions 1 and 3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : 3 038-43.
45. Pranke IM, Varilij J, Hatton A, *et al.* The U GUA C sequence provides a favorable context to ELX-02 induced CFTR readthrough. *J Cyst Fibros* 2023 ; 22 : 560-3.
46. Konstan MW, VanDevanter DR, Rowe SM, *et al.* Efficacy and safety of ataluren in patients with nonsense-mutation cystic fibrosis not receiving chronic inhaled aminoglycosides : The international, randomized, double-blind, placebo-controlled Ataluren Confirmatory Trial in Cystic Fibrosis (ACT CF). *J Cyst Fibros* 2020 ; 19 : 595-601.
47. Albers S, Allen EC, Bharti N, *et al.* Engineered tRNAs suppress nonsense mutations in cells and in vivo. *Nature* 2023 ; 618 : 842-8.
48. Levin AA. Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 57-70.
49. Nissim-Rafinia M, Aviram M, Randell SH, *et al.* Restoration of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function by splicing modulation. *EMBO Rep* 2004 ; 5 : 1 071-7.
50. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1 723-32.
51. Michaels WE, Bridges RJ, Hastings ML. Antisense oligonucleotide-mediated correction of CFTR splicing improves chloride secretion in cystic fibrosis patient-derived bronchial epithelial cells. *Nucleic Acids Res* 2020 ; 48 : 7 454-67.
52. Oren YS, Irony-Tur Sinai M, Golec A, *et al.* Antisense oligonucleotide-based drug development for Cystic Fibrosis patients carrying the 3 849 + 10 kb C-to-T splicing mutation. *J Cyst Fibros* 2021 ; 20 : 865-75.
53. Igraja S, Clarke LA, Botelho HM, *et al.* Correction of a Cystic Fibrosis Splicing Mutation by Antisense Oligonucleotides. *Hum Mutat* 2016 ; 37 : 209-15.
54. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, *et al.* Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros* 2023 ; 22 : 607-14.
55. Zampoli M, Morrow BM, Paul G. Real-world disparities and ethical considerations with access to CFTR modulator drugs : Mind the gap ! *Front Pharmacol* 2023 ; 14 : 1 163 391.
56. Costa E, Girotti S, Pauro F, *et al.* The impact of FDA and EMA regulatory decision-making process on the access to CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2022 ; 17 : 188.
57. Kerem E, Cohen-Cymbarkoh M, Tsabari R, *et al.* Ivacaftor in People With Cystic Fibrosis and a 3 849+10kb C →T or D1152H Residual Function Mutation. *Ann Am Thorac Soc* 2021 ; 18 : 433-41.
58. Dreano E, Burgel PR, Hatton A, *et al.* Therotyping Cystic Fibrosis patients to guide Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor out of label prescription. *Eur Respir J* 2023 ; 62 : 2 300 110.
59. Dagenais R, Su V, Quon B. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis : A Systematic Review. *JCM* 2020 ; 10 : 23.
60. Tewkesbury DH, Athwal V, Bright-Thomas RJ, *et al.* Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros* 2023 ; 22 : 256-62.
61. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020 : A disease with a new face. *Acta Paediatrica* 2020 ; 109 : 893-9.
62. Mok LC, Garcia-Uceda A, Cooper MN, *et al.* The effect of CFTR modulators on structural lung disease in cystic fibrosis. *Front Pharmacol* 2023 ; 14 : 1 147 348.
63. Drabińska N, Flynn C, Ratcliffe N, *et al.* A literature survey of all volatiles from healthy human breath and bodily fluids : the human volatilome. *J Breath Res* 2021 ; 15 : 034 001.
64. Taylor-Cousar JL, Jain R. Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation. *J Cyst Fibros* 2021 ; 20 : 402-6.
65. Padmakumar N, Khan HS. A foetus with cystic fibrosis - To treat or not to treat ? *Respir Med Res* 2023 ; 83 : 101 006.
66. Sun X, Yi Y, Yan Z, *et al.* In utero and postnatal VX-770 administration rescues multiorgan disease in a ferret model of cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2019 ; 11 : eaau7531.
67. Qiu F, Habgood MD, Huang Y, *et al.* Entry of cystic fibrosis transmembrane conductance potentiator ivacaftor into the developing brain and lung. *J Cyst Fibros* 2021 ; 20 : 857-64.
68. Lhuillier M, Aoust L, Dreano E, *et al.* Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Disrupts Respiratory Tract Development in a Murine Fetal Lung Explant Model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022 ; 67 : 723-6.
69. Olivier M, Kavvalou A, Welsner M, *et al.* Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis. *Front Pharmacol* 2023 ; 14 : 1 176 815.
70. Jain R, Kazmerski TM, Zuckerwise LC, *et al.* Pregnancy in cystic fibrosis : Review of the literature and expert recommendations. *J Cyst Fibros* 2022 ; 21 : 387-95.
71. Zhu Y, Li D, Reyes-Ortega F, *et al.* Ocular development after highly effective modulator treatment early in life. *Front Pharmacol* 2023 ; 14 : 1 265 138.
72. Gómez-Montes E, Salcedo Lobato E, Galindo Izquierdo A, *et al.* Prenatal Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy : A Promising Way to Change the Impact of Cystic Fibrosis. *Fetal Diagn Ther* 2023 ; 50 : 136-42.

### TIRÉS À PART

I. Sermet-Gaudelus



**Avec m/s, vivez en direct  
 les progrès et débats  
 de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S  
 CHAQUE JOUR / SUR [WWW.MEDECINESCIENCES.ORG](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)

Abonnez-vous sur  
**[www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)**