23/10/2026

Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor et Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor : comparaison fonctionnelle sur des organoïdes intestinaux dérivés de patients atteints de mutations rares de la mucoviscidose

Titre grand public :

Trithérapie Alyftrek® : une efficacité accrue chez les patients atteints d'une mutation rare de la mucoviscidose ?

Auteurs :

Suzanne Kroes[1,*], Lara Zaidi [1,*], Heleen Sonneveld[1], Lianne Winkel[1], Kris De Boeck[2], Margarida Amaral[3], Cornelis K van der Ent[4], Jeffrey M. Beekman[1], Sacha Spelier[1,@], *the HIT-CF Organoid Study group*

Affiliations :

1 Regenerative Medicine Utrecht, University Medical Center, Utrecht University, 3584 CT, Utrecht, The Netherlands

2 Department of Development and Regeneration, Woman and Child Unit, CF Research Lab, KU Leuven, Leuven, Belgium; Department of Pediatrics, Pediatric Pulmonology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

3 BioISI-Biosystems Integrative Sciences Institute, Faculty of Sciences, University of Lisboa, Campo Grande, 1749-016 Lisboa, Portugal.

4 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center, Utrecht University, 3584 EA Utrecht, the Netherlands.

*These authors contributed equally

@ Corresponding author

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Un nouveau traitement de la mucoviscidose, en une prise quotidienne au lieu de deux, arrive sur le marché. Nous nous sommes interrogés sur l'efficacité de ce traitement par rapport au

traitement déjà disponible, particulièrement chez les patients atteints d'une mutation rare de la mucoviscidose, une population souvent exclue des essais cliniques à grande échelle.

Pourquoi est-ce important ?

La mucoviscidose résulte de mutations du gène CFTR. Cependant, toutes les mutations génétiques ne répondent pas aux traitements de la même manière. Le traitement standard actuellement disponible a grandement amélioré la qualité de vie de nombreux patients atteints de mucoviscidose. Néanmoins, la nouvelle trithérapie pourrait apporter davantage de bienfaits chez certains patients.

L'étude des effets d'un traitement chez les patients atteints de mutations rares reste difficile, en raison du nombre restreint de personnes concernées. Les modèles de laboratoires dérivés de cellules de patients pourraient permettre de désigner les traitements potentiellement plus efficaces chez une personne. Les décisions médicales pourraient alors s'appuyer sur cette information et ainsi améliorer l'accès à des thérapies efficaces.

Quels sont les travaux réalisés ?

Nous avons utilisé des modèles d'intestin miniatures, appelés organoïdes intestinaux, développés à partir de cellules collectées chez des patients atteints de mucoviscidose. Ces organoïdes portent les mêmes mutations génétiques que la personne chez qui ils ont été prélevés. Nous avons ensuite testé la trithérapie actuellement disponible et la nouvelle trithérapie sur des organoïdes provenant de patients porteurs d'un large éventail de mutations rares de la mucoviscidose. Puis nous avons évalué dans quelle mesure chaque traitement permettait de rétablir la fonction de la protéine CFTR, son efficacité sur la maturation de cette protéine et sur l'acheminement vers son emplacement correct au sein de la cellule.

Quels sont les résultats ?

Dans l'ensemble, les deux traitements ont donné des résultats très similaires. Les organoïdes dont la réponse au traitement actuel s'avère positive répondaient aussi bien au nouveau traitement. Toutefois, la nouvelle trithérapie a démontré un léger avantage sur certaines mutations. Ce nouveau traitement a en effet produit une amélioration nettement plus marquée sur quelques lignées d'organoïdes. Nous avons aussi constaté que le nouveau traitement améliorait la bonne maturation de la protéine CFTR, sans que ce soit toujours lié à une augmentation significative de la fonction globale de CFTR.

Que cela signifie-t-il et pourquoi faut-il rester prudent ?

Notre étude suggère que le nouveau traitement pourrait apporter des bienfaits supplémentaires à une petite population porteuse de mutations rares spécifiques. Pour la plupart des mutations, son efficacité reste toutefois similaire au traitement actuellement disponible. Cela souligne l'importance de tester les traitements sur des organoïdes dérivés de patients plutôt que de supposer que tout traitement nouveau s'avèrera forcément plus

efficace. Cependant, cette étude comporte une limite : les organoïdes restent des modèles de laboratoire et ne permettent pas de rendre totalement compte de la complexité du corps humain. La question de la durée pendant laquelle la trithérapie reste stable dans le corps se pose, par exemple, et pourrait jouer un rôle dans l'efficacité du traitement.

Quelles sont les perspectives ?

De futures recherches devraient comparer l'efficacité de ces traitements chez les personnes atteintes de mucoviscidose et étudier pourquoi certaines mutations répondent mieux à un traitement qu'à un autre. Les tests sur des organoïdes pourraient devenir un outil d'importance croissante dans la prise de décision médicale personnalisée, tout en facilitant l'accès à des traitements pour les personnes atteintes de mutations rares.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42303492/