

29/05/2026



S'interroger sur la réponse de mutations de *CFTR* aux modulateurs : différences entre Vanzacaftor et Elexacaftor

Titre grand public :

Différents modulateurs, différentes réponses de mutations de *CFTR* : que peuvent offrir les nouveaux traitements ?

Auteurs :

Noelia Rodriguez Mier^{1,2}, Isabelle Callebaut³, Marijke Proesmans^{1,2}, Eva Van Braeckel^{4,5},
Stephanie Van Biervliet^{5,6}, Mieke Boon^{1,2}, Anabela Santo Ramalho¹, François Vermeulen^{1,2}

Affiliations :

1. Department of Development and Regeneration, Woman and Child Unit, CF research lab, KU Leuven, Leuven, Belgium.
2. Department of Paediatrics, Paediatric Pulmonology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium
3. Sorbonne Université, Muséum National d'Histoire Naturelle, UMR CNRS 7590, Institut de Minéralogie, de Physique des Matériaux et de Cosmochimie, IMPMC, F-75005 Paris, France
4. Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium
5. Department of Internal Medicine and Paediatrics, Ghent University, Ghent, Belgium
6. Department of Paediatrics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Certaines mutations du gène responsable de la mucoviscidose, y compris celles étiquetées comme ne répondant pas aux modulateurs de *CFTR*, peuvent-elles mieux répondre à une nouvelle association thérapeutique, basée sur le Vanzacaftor (vanzacaftor/tezacaftor/deucator, Alyftrek ou VTD), qu'au traitement standard actuellement approuvé (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, Kaftrio ou ETI) ?

Pourquoi est-ce important ?

Plusieurs mutations du gène *CFTR* sont classées comme mutations ne répondant pas aux traitements actuels. Des personnes atteintes de mucoviscidose et porteuses de ces mutations

n'ont ainsi pas accès à telles thérapies. Un nouveau composé modulateur de CFTR (le Vanzacaftor, inclus dans l'association VTD) s'est révélé prometteur. Cependant, les données quant aux personnes qui pourraient bénéficier de ce traitement sont encore partielles. Afin d'améliorer l'accès à des options thérapeutiques efficaces et personnalisées à plus de personnes atteintes de mucoviscidose, nous devons mieux comprendre si certaines mutations ont pu être classées erronément comme non-répondeuse et vérifier si de nouveaux médicaments pourraient mieux fonctionner pour celles-ci.

Quels sont les travaux réalisés ?

Nous avons examiné les données cliniques et de laboratoire existantes concernant les mutations du gène *CFTR* qui, selon les résultats disponibles, ne répondraient qu'au nouveau traitement. Nous avons ensuite étudié des organoïdes intestinaux cultivés à partir de tissus prélevés sur deux personnes atteintes de mucoviscidose porteuses de mutations considérées comme non-répondeuse à ETI. À l'aide d'un test fonctionnel de gonflement, nous avons comparé la réponse de leurs cellules au traitement actuel, puis à la nouvelle association VTD.

Quels sont les résultats ?

Certaines mutations du gène *CFTR* considérées comme ne répondant pas aux traitements actuels présentent des signes de fonctionnalité ou de réactivité partielle. Dans nos modèles cellulaires dérivés de patients, ETI n'a entraîné qu'une amélioration minimale. En revanche, VTD a permis d'obtenir une fonction de CFTR plus importante, se rapprochant des niveaux observés chez les personnes porteuses de la mutation la plus courante dans la mucoviscidose (F508del) traitées par ETI. Ces observations suggèrent que certaines mutations de *CFTR* pourraient mieux répondre à la nouvelle association thérapeutique VTD.

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

Nos résultats suggèrent que la classification des mutations du gène *CFTR* pourrait sous-estimer la manière dont les patients pourraient réagir au traitement. Des nouveaux médicaments pourraient s'avérer plus efficaces pour certaines mutations spécifiques, en raison de différences subtiles dans leur interaction avec la protéine CFTR. Cependant, nos conclusions s'appuient sur des modèles de laboratoire portant uniquement sur deux individus. Les résultats de laboratoire ne permettent pas toujours de prédire un bénéfice clinique. La réponse du patient doit donc encore être confirmée par une évaluation clinique minutieuse.

Quelles sont les perspectives ?

Afin de déterminer quelles mutations pourraient bénéficier des nouveaux modulateurs de la protéine CFTR, des études à plus grande échelle s'avèrent nécessaires. Celles-ci devront s'appuyer sur des modèles dérivés de patients et des données cliniques issues de la pratique réelle. La mise à disposition publique de données de laboratoire détaillées pourrait favoriser des décisions thérapeutiques plus personnalisées et contribuer à garantir qu'aucune personne atteinte de mucoviscidose ne se retrouve sans option de traitement.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41478784/>