

## Miglustat : espoir, confusion et avenir

Depuis le 21 juillet dernier, des informations incomplètes, non validées et contradictoires concernant les travaux de recherche qui visent à étudier le potentiel thérapeutique du Miglustat dans le cadre de la mucoviscidose ont été relayées sur internet et au travers de plusieurs médias. Vaincre la Mucoviscidose, impliquée de longue date dans ces recherches, s'interroge sur la réalité de ces informations, sur leur contradiction et la confusion légitime qu'elles suscitent chez les patients, les familles et toutes les personnes engagées dans notre combat commun contre la mucoviscidose.

### 1. Les faits

Lors de la 28<sup>ème</sup> Conférence européenne sur la mucoviscidose qui se tenait en Crète en juin 2005, les premiers résultats scientifiques montrant l'intérêt du miglustat dans la mucoviscidose étaient présentés. Ces résultats ont été obtenus par l'unité mixte de recherche 6187 (Université de Poitiers, CNRS) dans le cadre d'un projet de recherche financé par Vaincre la Mucoviscidose. C'est en effet près de 1 000 000 € de subventions qui ont été attribués à cette équipe de recherche par Vaincre la Mucoviscidose avec la contribution de l'Association La Pierre le Bigaut au cours des 7 dernières années.

En septembre 2007, après signature d'accords entre le CNRS et la compagnie pharmaceutique Actelion, propriétaire de la molécule Miglustat, un essai clinique pilote de phase 2a est lancé en Espagne. Pour des raisons non exposées par Actelion, l'essai clinique est interrompu et une étude clinique est lancée en août 2008 en Belgique.

Depuis cette date, le silence d'Actelion pouvait être interprété comme révélateur, mais nous avons respecté la règle qui veut que seules les publications scientifiques ont valeur de preuve. Cette règle de bon sens limite à la fois le risque de fausses bonnes nouvelles et de déclarations d'échec alors qu'aucune donnée scientifique n'est réellement connue. Surtout, elle garantit le respect du patient, de sa famille, des donateurs et des milliers de personnes engagées dans le combat contre la maladie.

### 2. Confusion et contradiction

Le 21 juillet dernier, le CNRS publiait un communiqué de presse très optimiste (voir ci-joint) dont les conclusions laissaient penser que l'essai clinique en cours piloté par Actelion allait bientôt déboucher sur des résultats positifs pour le patient. On pouvait soupçonner que le rédacteur en savait plus qu'il en disait et que l'espoir mis par nous tous dans ce projet allait trouver sa prochaine confirmation. Ce communiqué a été largement diffusé, enrichissant ainsi l'espoir des patients et de leurs proches. Or, le même jour, Actelion publiait ses résultats financiers pour le premier semestre 2009

sur son site internet (<http://www.actelion.com/en/our-company/news-and-events/index.page?newsId=1329884> ). Au sein de ce rapport, on pouvait lire, décrit de manière succincte, que les résultats de l'étude clinique de phase 2a récemment terminée n'étaient pas en faveur d'un développement clinique du miglustat dans la mucoviscidose pour le moment. Cependant, au regard des résultats convaincants obtenus principalement par l'UMR 6187, et publiés dans la littérature scientifique, la compagnie indique vouloir mener des études pré-cliniques complémentaires avant de se prononcer quant au devenir du miglustat dans la mucoviscidose.

**Comment le CNRS pouvait-il ne pas être informé ? Pourquoi alors avoir publié ce communiqué de presse ? L'investissement de patients dans cet essai clinique et l'attente angoissée des résultats par des centaines de familles luttant chaque jour contre la mucoviscidose, ne justifiaient-ils pas un peu plus de considération que quelques lignes distillées au sein d'un rapport financier ?**

Et Actelion d'enfoncer le clou par la voix de son porte-parole (site internet de L'Express, 06 août 2009) en parlant d'échec, de retour à la case départ, se désolant de ne pouvoir fournir aucune explication identifiée tout en se gardant bien d'indications précises sur les résultats de l'essai ! Bravo ! Et le patient dans tout cela ?

Ce triste incident nous encourage à mettre en œuvre notre volonté d'acquérir la propriété intellectuelle des molécules intéressantes dans les projets de recherche que nous soutenons, d'imposer des modes de communications transparents et responsables.

### 3. Et maintenant : lucides et responsables

Aujourd'hui qu'en est-il exactement ? Pour le savoir vraiment, nous allons interpeller Actelion.

**Tous les paramètres mesurés vont-ils dans le même sens ? Quels sont-ils ? Est-ce un échec total ? Y-a-t-il des résultats positifs dans cet essai ? Si tel est le cas, pourquoi ne sont-ils pas convaincants ? Des effets secondaires majeurs ont-ils été enregistrés ? L'analyse de ces résultats est-elle partagée par les experts scientifiques européens ? ... Beaucoup de questions restent en suspens et doivent être éclairées. En résumé, quels sont ces résultats ?**

L'argent investi par l'association dès le début de ce projet de recherche, le soutien actif au laboratoire de l'Université de Poitiers / CNRS, non seulement financièrement (près de 1 000 000 € au cours des 7 dernières années), mais aussi moral, le conseil et l'investissement des experts de notre conseil scientifique et de notre département scientifique, l'engagement de nos donateurs, de nos bénévoles et de nos partenaires, nous donnent le droit, et donnent le droit à tous les patients de connaître les résultats complets et précis de l'essai.

Dans l'attente de la publication de ces résultats, nous affirmons avec force que les résultats des recherches fondamentales que nous avons financés dans leur quasi-totalité restent valables. Il est vrai qu'un essai clinique reste un essai, et que des

résultats positifs en pré-clinique ne peuvent prédire l'efficacité d'une molécule chez l'homme. Mais tout essai clinique apporte son lot de nouvelles connaissances qu'il faut savoir comprendre et partager afin de faire progresser les recherches en cours et à venir. Il faudra donc analyser les résultats de l'essai cliniques de phase 2a aujourd'hui terminé et inciter le laboratoire Actelion, s'il en est d'accord, et si les résultats le justifient, à développer des études pré-clinique dans la clarté et la vivacité.

Fort heureusement l'Association n'avait pas attendu ces résultats pour faire progresser sa stratégie en matière de recherche. La conférence européenne de Brest en juin dernier, d'où Actelion était absent, a distingué et souligné l'investissement de « Vaincre la Mucoviscidose » en recherche.

Après la mise en place d'un réseau national de recherche clinique en mucoviscidose, en collaboration avec la Société française de mucoviscidose et en cohérence avec le réseau mis en place récemment au niveau européen, Vaincre la Mucoviscidose a déjà initié une démarche particulièrement innovante : « le circuit molécules ». Ce programme a pour objectif d'identifier de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique pour la mucoviscidose, de les valoriser et faciliter leur transfert vers les études cliniques. Plusieurs molécules ont d'ores et déjà pu être identifiées au travers de projets de recherche financés par l'association. La mise en place de moyens et leur coordination avec nos partenaires sont en cours afin d'accélérer la mise en place d'essais cliniques notamment pour des molécules pour lesquelles un intérêt dans le cadre de la thérapie de la protéine CFTR aura été démontré.

La politique de recherche de l'association s'inscrit en harmonie avec les programmes de recherche développés dans le monde. Plusieurs essais cliniques en cours en Europe, en Amérique du Nord, en Australie, et en Israël visent à apporter de nouveaux médicaments aux patients pour le traitement des symptômes de la maladie. D'autres essais cliniques s'intéressent au traitement de l'origine de la maladie : thérapie génique, Vx809, Vx770, PTC124... Quelques soient les résultats de l'essai clinique qui seront présentés par Actelion, pour nous, pas question d'annonce tonitruante dans un sens ou dans l'autre. Nous allons continuer à inciter et soutenir grâce à nos experts, une recherche dynamique, rigoureuse, et dirigée vers l'intérêt du patient. Et surtout, nous allons continuer à avancer, avancer toujours malgré les parcours cahoteux avec une seule détermination : vaincre la mucoviscidose le plus vite possible.

**Merci à tous ceux qui nous aident et qui nous aideront à y parvenir.**

Jean Lafond,  
Président de Vaincre la Mucoviscidose.



www.cnrs.fr



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 23 JUILLET 2009

## Traitement de la mucoviscidose : nouveaux résultats encourageants pour le miglustat

Le miglustat est une molécule actuellement en cours d'essai clinique de phase 2 par des patients atteints de mucoviscidose<sup>1</sup>. Son potentiel pour traiter cette maladie a été découvert en 2006 grâce aux travaux de l'équipe de Frédéric Becq de l'Institut de physiologie et biologie cellulaires (CNRS/Université de Poitiers), financés par les associations Vaincre la Mucoviscidose, MucoVie66, La Pierre Le Bigaut et ABCF2. Dans de nouveaux travaux, publiés le 1<sup>er</sup> août 2009 dans *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, les chercheurs montrent que le traitement quotidien et à long terme de cellules humaines mucoviscidosiques par de faibles doses de miglustat corrige les principales anomalies pathologiques. Ils ont ainsi de grands espoirs que le miglustat se révèle efficace chez les patients et devienne la première molécule pouvant traiter la maladie et non ses symptômes.

La mucoviscidose est une maladie génétique, transmise conjointement par les parents, qui touche environ 6000 personnes en France. Elle est due au dysfonctionnement d'une protéine membranaire (CFTR), présente notamment dans les cellules épithéliales des poumons, qui contrôle les échanges d'eau et de sels minéraux entre la cellule et l'extérieur. Au niveau cellulaire, la maladie se traduit par l'absence de sécrétion chlorure, une hyper absorption sodique, une dérégulation de l'homéostasie calcique et une réponse inflammatoire exacerbée. Il en résulte un épaissement du mucus qui tapisse les bronches et les canaux du pancréas, favorisant infections pulmonaires et troubles digestifs. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pour guérir de la mucoviscidose. Pour corriger les symptômes, des soins quotidiens très contraignants sont nécessaires.

L'équipe de Frédéric Becq de l'Institut de physiologie et biologie cellulaires (CNRS/Université de Poitiers) a démontré en 2006 qu'une molécule appelée miglustat permettait de restaurer l'activité de la protéine CFTR et de corriger ainsi ponctuellement le phénotype particulier caractérisant la mucoviscidose. Utilisée pour traiter deux maladies rares (les maladies de Gaucher et de Niemann Pick type C), sa sécurité et sa tolérance avaient déjà été évaluées et les essais cliniques ont pu rapidement être lancés en septembre 2007.

Dans la nouvelle étude publiée dans *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, les chercheurs montrent que le traitement quotidien de cellules pulmonaires humaines homozygotes pour la mutation F508del par une faible concentration de miglustat permet une correction progressive, maintenue

<sup>1</sup> L'étude clinique est menée par le laboratoire pharmaceutique Actelion sur 15 patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation delta F508 (F508del), la plus courante et la plus grave des mutations affectant les enfants atteints de mucoviscidose. Les résultats seront connus dans les semaines qui viennent.



www.cnrs.fr



et réversible du phénotype malade. Les chercheurs ont en effet cultivé des cellules pulmonaires humaines malades en présence de miglustat pendant 2 mois. La correction observée sur les cellules se met en place au bout de 3-4 jours, puis se stabilise. Si le traitement est arrêté, les cellules présentent à nouveau le phénotype malade. Les faibles doses utilisées (3 micromolaires) sont celles que l'on peut administrer à des patients et qui peuvent se retrouver sans problème dans la circulation sanguine.

Cette étude est la première qui démontre qu'une cellule mucoviscidose peut acquérir un phénotype maintenu non malade lorsque qu'elle est traitée quotidiennement par une substance pharmacologique. Les chercheurs sont donc très optimistes sur les résultats de l'essai clinique en cours.

### Bibliographie

---

**A CF respiratory epithelial cell chronically treated by miglustat acquires a non-CF like phenotype.**  
C. Norez, F. Antigny, S. Noel, C. Vandebrouck, F. Becq. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, Août 2009.

### Contact

---

Chercheur | Frédéric Becq | T 05 49 45 37 29 | [frederic.becq@univ-poitiers.fr](mailto:frederic.becq@univ-poitiers.fr)

Presse CNRS | T 01 44 96 51 51 | [presse@cnrs-dir.fr](mailto:presse@cnrs-dir.fr)

Université de Poitiers | T 05 49 45 30 31 | [communication@univ-poitiers.fr](mailto:communication@univ-poitiers.fr)