

NFL BIOSCIENCES : SUCCÈS DE L'ÉTUDE AVEC LE CEA

Mise en évidence d'un mécanisme d'action nouveau et disruptif dans le domaine du sevrage tabagique : NFL-101 démontre une restauration de l'activité normale de la zone cérébrale associée à l'envie irrésistible de fumer en situation de sevrage

NFL BIOSCIENCES (Euronext Growth Paris – FR0014003XT0 – ALNFL), société biopharmaceutique développant des médicaments botaniques pour le traitement des dépendances et addictions, annonce la mise en évidence, lors d'une étude d'imagerie moléculaire menée par le Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA), du mécanisme d'action nouveau et disruptif de son candidat médicament pour le sevrage tabagique :

- **la capacité de NFL-101 à réduire l'envie irrésistible de fumer ('*craving*') est démontrée par la restauration de l'activité cérébrale normale de la région du cerveau associée à cette envie ;**
- **les résultats suggèrent une communication entre le système immunitaire et le système nerveux central, mode d'action différent de ceux des médicaments de sevrage tabagique actuels qui ciblent directement les récepteurs nicotiniques.**

Initiée en février 2023 et conduite par l'équipe Neuroimagerie Pharmacologique du CEA, l'étude met en évidence le mécanisme d'action de NFL 101, candidat médicament dans l'indication du sevrage tabagique. Les trois étapes de l'étude avec le CEA ont été validées et démontrent les effets centraux du traitement par NFL-101. Ces observations ouvrent de nouvelles perspectives dans le sevrage tabagique, mais également pour le traitement des co-addictions liées, tabac/cannabis/alcool.

Pour Nicolas Tournier, pharmacologue, radiopharmacien et responsable de l'équipe Neuroimagerie Pharmacologique au CEA / SHFJ : « Cette collaboration a permis plusieurs avancées majeures. Dans un premier temps, ce projet a permis à notre équipe de développer et de valider un modèle robuste d'exposition au tabac chez la souris. Ensuite, nous avons démontré pour la première fois que l'imagerie moléculaire TEP au 18F-FDG, indicateur du métabolisme cérébral, constitue un biomarqueur pertinent pour le suivi des substrats neuronaux* du sevrage tabagique. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence l'action spécifique de NFL-101 sur le métabolisme cérébral dans la situation de sevrage tabagique. Ce sont là de premiers résultats originaux, prometteurs, qui ouvrent des perspectives nouvelles pour le traitement et le suivi thérapeutique du sevrage tabagique chez l'Homme. »

Bruno Lafont, directeur général délégué et co-fondateur de NFL Biosciences ajoute : « Nous sommes bien entendu extrêmement satisfaits des résultats de cette étude et remercions chaleureusement l'équipe du CEA pour son travail remarquable. Cela représente une avancée majeure pour notre projet : le NFL-101 induit une action cérébrale sur le *craving*, et celle-ci est spécifique. La mise en évidence de ce mécanisme renforce l'attractivité de notre programme de développement aux yeux de nos partenaires potentiels. Nous comptons poursuivre notre travail avec le CEA, une extension à l'étude du sevrage lors de co-addictions tabac/cannabis voire aussi en présence d'alcool est envisagée. Le potentiel du projet NFL-201, un extrait de cannabis dédié au traitement de l'addiction au cannabis, est également renforcé par cette découverte. »

NFL-101 est un extrait de tabac dépourvu de nicotine dérivant d'un traitement sous-cutané de désensibilisation qui avait été développé initialement par l'Institut Pasteur contre les allergies au tabac chez les travailleurs des manufactures de tabac. NFL-101 a déjà été testé dans deux études cliniques : une étude de phase 1, CESTO, a confirmé l'innocuité et une étude de phase 2a, PRECESTO, la capacité à réduire significativement la satisfaction procurée par les cigarettes chez des fumeurs ne souhaitant pas arrêter. Une étude clinique de phase 2b, CESTO 2, est en cours dans neuf centres cliniques en France sur 318 fumeurs souhaitant arrêter, les résultats sont attendus en juillet 2024. Le développement d'un médicament botanique commence souvent par une observation empirique des propriétés thérapeutiques d'une plante, ce qui peut contribuer à augmenter les chances de succès lors des études de démonstration d'efficacité ultérieures. Initialement, une compréhension complète du mécanisme d'action n'est pas nécessaire. Au fur et à mesure du développement, la connaissance de ce mécanisme s'approfondit. C'est cela qui a conduit à l'étude avec le CEA.

Méthode validée et résultats démontrant l'effet de NFL-101 sur l'activité cérébrale

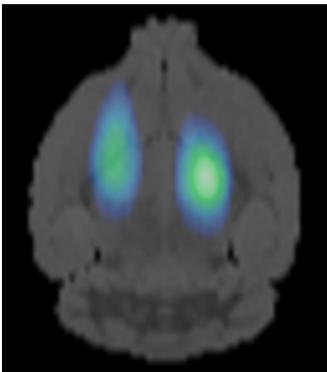
Méthode d'étude validée

L'étude du mécanisme d'action a été conduite par l'équipe Neuroimagerie Pharmacologique du CEA au Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay. Elle a consisté à suivre, par imagerie tomographique par émission de positons (TEP), les modifications de la fonction cérébrale associées au développement de la dépendance au tabac chez la souris afin de mettre en évidence les effets centraux du traitement par NFL-101 dans ce contexte. L'analyse était en trois étapes :

1. **Validation du modèle** : consiste à confirmer que le modèle permet bien d'étudier un potentiel effet sur l'activité cérébrale en condition de sevrage tabagique. Pour cela des scans cérébraux de souris exposées au tabac puis placées en condition de sevrage sont comparés à des scans cérébraux de souris non exposées au tabac. Une différence significative d'activation dans certaines zones a permis la validation du modèle.
2. **Analyse de l'efficacité** : consiste à comparer l'effet du produit, NFL-101, et celui d'un placebo sur les souris présentant la condition à traiter. Les scans cérébraux des souris exposées au tabac et placées en condition de sevrage après administration de NFL-101 sont comparés avec ceux après administration du placebo. La différence observée révèle un effet significatif.
3. **Analyse de la spécificité** : consiste à comparer l'effet obtenu entre le produit et le placebo sur les souris ne présentant pas la condition à traiter. Les scans cérébraux de souris non exposées au tabac après administration de NFL-101 sont comparés avec ceux après administration du placebo. L'absence de différence observée lors de cette étape confirme que l'effet du produit est spécifique à la condition à traiter.

Résultats démontrant l'effet de NFL-101 sur l'activité cérébrale

1. Validation du modèle (exposition au tabac puis sevrage / non exposition au tabac)



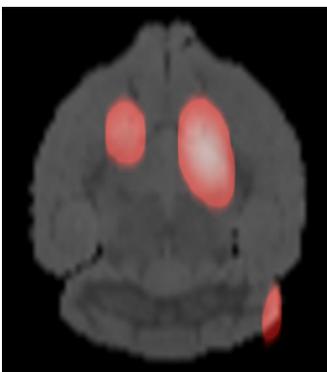
Les différences significatives ($p < 0,05$), en bleu, sont situées dans des zones qui correspondent à la région du thalamus. Cette région est sous-activée chez les souris exposées au tabac et placées en condition de sevrage.

Ces résultats permettent la validation du modèle d'étude.

La région du thalamus étant connue pour être associée au craving**, c'est-à-dire l'envie irrésistible de fumer, le modèle est donc en outre particulièrement adapté pour l'étude du craving.

Image 1 : représentation des différences significatives (zones colorées en bleu/vert) entre les scans des souris exposées au tabac puis placées en conditions de sevrage et les scans des souris non exposées au tabac.

2. Analyse de l'efficacité (lors du sevrage : NFL-101 / placebo)



Les différences significatives ($p < 0,05$), en rouge, sont situées dans des zones qui correspondent à la région du thalamus. L'activation par NFL-101 y est significativement plus forte que par le placebo.

La comparaison entre les deux images montre que les zones suractivées (en rouge) par NFL-101 correspondent aux zones sous-activées (en vert/bleu) par la mise en condition de sevrage après exposition au tabac. Les effets de sous-activation et de suractivation sont en outre de magnitudes comparables. Cela indique que NFL-101 permet une restauration durable de l'activité cérébrale après exposition au tabac et mise en condition de sevrage.

Image 2 : Pour les souris exposées au tabac puis placées en condition de sevrage, représentation des différences significatives (en rouge) entre les scans des souris ayant reçu NFL-101 et les scans des souris ayant reçu le placebo.

3. Analyse de la spécificité (sans exposition au tabac : NFL-101 / placebo)

Pour des souris non exposées au tabac, l'administration de NFL-101 n'a pas induit de modification de l'activation cérébrale. L'effet, qui n'existe donc que lorsqu'il y a une exposition préalable au tabac, vient corriger une modification d'activité cérébrale induite lors de la mise en situation de sevrage tabagique.

Ces observations indiquent que NFL-101 agit de façon ciblée et spécifique.

Conclusion : NFL-101 démontre une restauration de l'activité normale de la zone cérébrale associée à l'envie irrésistible de fumer en situation de sevrage

Les résultats obtenus soutiennent l'existence d'un mécanisme d'action nouveau et disruptif pour NFL-101.

En effet, après les études pré-cliniques et CESTO qui avaient démontré que NFL-101 induisait une réponse immunitaire spécifique, cette nouvelle avancée met en évidence la restauration durable de l'activité du thalamus en situation de sevrage tabagique. Ceci suggère une communication entre le système immunitaire et le système nerveux central, mode d'action différent de ceux des médicaments de sevrage tabagique actuels qui ciblent directement les récepteurs nicotiques.

La réduction durable du *craving* est reconnue comme constituant l'enjeu majeur de la lutte médicamenteuse contre le tabagisme. Le *craving* limite le succès des tentatives d'arrêt et favorise ensuite les rechutes. Cela ouvre le champ des possibles dans la lutte contre le tabagisme en particulier mais aussi contre d'autres addictions. Les co-addictions tabac/cannabis/alcool avec des renforcements liés sont en effet fréquentes, et réduire durablement le *craving* permettrait d'aborder leur prise en charge sous un angle nouveau.

Les résultats qui pourront faire l'objet d'une publication scientifique commune dans un journal scientifique international de premier ordre, complète les études cliniques CESTO et PRECESTO en vue d'augmenter l'attractivité de NFL-101 auprès de laboratoires pharmaceutiques qui pourraient être intéressés par des prises de licence.

* Les substrats neuronaux englobent l'ensemble des composants biologiques qui participent aux processus complexes du système nerveux, y compris la transmission d'informations, la régulation de l'activité neuronale, et les bases biologiques des comportements et des fonctions cognitives. L'étude des substrats neuronaux et du métabolisme cérébral est étroitement liée à celle de l'activité cérébrale.

** Exemples de publications associant le *craving* à la région du thalamus :

Lor CS, Haugg A, Zhang M, Schneider L, Herdener M, Quednow BB, Golestani N, Scharnowski F. Thalamic volume and functional connectivity are associated with nicotine dependence severity and craving. *Addict Biol.* 2023 Jan;28(1):e13261. doi: 10.1111/adb.13261. PMID: 36577730; PMCID: PMC10078543.

Wang C, Zhang Y, Yan C, Sun M, Cheng J. The thalamo-cortical resting state functional connectivity and abstinence-induced craving in young smokers. *Brain Imaging Behav.* 2018 Oct;12(5):1450-1456. doi: 10.1007/s11682-017-9809-5. PMID: 29297152.

Hommer DW. Functional imaging of craving. *Alcohol Res Health.* 1999;23(3):187-96. PMID: 10890814; PMCID: PMC6760372.

À propos de NFL Biosciences

NFL Biosciences est une société biopharmaceutique basée dans la région de Montpellier dont le candidat médicament botanique le plus avancé est une aide au sevrage tabagique. Baptisé NFL-101, ce produit naturel, extrait de feuilles de tabac standardisé et dépourvu de nicotine, est protégé par trois familles de brevets. NFL Biosciences entend proposer aux fumeurs qui souhaitent arrêter une alternative naturelle, sûre, efficace à long terme, d'administration courte et personnalisée. Au-delà de NFL-101, NFL Biosciences a des projets de développement de médicaments botaniques pour le traitement des troubles de l'usage du cannabis et de l'alcoolisme. Les actions NFL Biosciences sont cotées sur Euronext Growth Paris (FR0014003XT0 – ALNFL). Plus d'information sur www.nflbiosciences.com

Contacts

Bruno Lafont – info@nflbiosciences.com - 04 11 93 76 67

Agence Calyptus – nflbio@calyptus.net - 01 53 65 68 68