

LETTRE AUX FAMILLES XTRAORDINAIRE

**Dr Aloise Mabondzo,
HDR CEA Saclay, Direction de la Recherche Fondamentale,
Institut des Sciences du Vivant Frédéric Joliot,
Département Médicament et Technologie pour la Santé,
Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse**



Mesdames, Messieurs,
Chers parents, chers soutiens,

Le développement d'un nouveau médicament est un long processus. Avec mon équipe de recherche du département Médicament et Technologie pour la Santé de l'Institut Frédéric Joliot du CEA de Saclay, nous nous intéressons depuis plusieurs années au développement d'un médicament pour le traitement du déficit en transporteur de la créatine* (DTC). Grâce à vous, des avancées importantes ont été réalisées.

L'approche thérapeutique que nous développons au laboratoire consiste à délivrer directement un dérivé de créatine dans le cerveau en contournant le dysfonctionnement du transporteur cérébral de la créatine. Une des difficultés majeures de cette stratégie est de contourner la barrière naturelle et très efficace qui a pour mission de protéger le cerveau - la barrière hématoencéphalique (BHE) en utilisant la voie nasale comme modalité d'administration.

Chez les « souris DTC » (souris génétiquement modifiées pour mimer la maladie), l'administration du candidat médicament par voie nasale a permis d'obtenir une amélioration significative des fonctions cognitives. Cette première preuve de concept thérapeutique a fait l'objet d'une publication scientifique et de trois brevets européens.

NOS DERNIÈRES RÉALISATIONS

Nous avons poursuivi les explorations en utilisant un second modèle de souris génétiquement modifiées pour mimer le DTC.

Et nous avons pu confirmer les premières observations : à savoir une amélioration des symptômes cognitifs après administration nasale du candidat médicament pendant 1 mois. Ces travaux seront prochainement présentés à la conférence virtuelle organisée par l'association américaine pour le déficit en transporteur de la créatine.

Forts de ces résultats, nous avons parallèlement démarré les travaux nécessaires pour concevoir une formulation galénique adaptée à une administration chez l'Homme en tant que médicament. Cette étape dite de formulation est cruciale et indispensable si l'on veut développer un nouveau traitement destiné à l'Homme. Le processus de formulation prévoit de déterminer la forme, la composition du candidat-médicament et son procédé de fabrication. De nombreux paramètres physico-chimiques doivent aussi être mesurés et fixés (stabilité, pH, aspect...). Il s'agit de s'assurer que le candidat-médicament répond aux exigences de qualité pharmaceutique (définies par un référentiel).

Cette année, grâce au financement de l'association Xtraordinaire, nous avons réalisé ce travail et franchit une nouvelle étape. Nous avons désormais à disposition au laboratoire une formulation galénique biocompatible qui reste à industrialiser, à tester sur des tailles de lots plus importantes et à vérifier sa stabilité et son innocuité.

PROCHAINES ÉTAPES ET PERSPECTIVES

Notre objectif est de mobiliser toutes les énergies pour monter un essai thérapeutique s'adressant aux enfants dans les meilleurs délais.

En ce sens, nous lançons actuellement même une étude chez des primates (non humains) – un modèle d'étude plus proche de l'Homme (en comparaison avec la souris). L'objectif principal de l'étude est de s'assurer que l'administration par voie nasale de la formulation du candidat médicament provoque bien une augmentation de la quantité de créatine dans le cerveau.

J'aurai le plaisir de vous présenter l'ensemble de ces travaux lors de la prochaine réunion des familles de l'association.

Normalement, viendront ensuite les études précliniques réglementaires obligatoires. Elles visent à garantir au maximum la sécurité d'utilisation du candidat médicament en vue d'une utilisation chez l'Homme. Elles consistent notamment en une analyse approfondie des interactions entre le candidat-médicament et l'organisme : activité pharmacologique, devenir du produit après introduction dans l'organisme, toxicité... Le candidat-médicament que nous proposons présente deux atouts majeurs : il

est biocompatible et il est à base de molécules endogènes et naturelles. Nous espérons donc réussir l'ensemble des tests en vue d'être autorisés à utiliser le candidat médicament dans le cadre d'un essai thérapeutique pédiatrique. Les échanges et les réflexions avec les médecins cliniciens experts du DTC ont déjà débutées.

Par leur soutien financier, plusieurs associations de patients et fondations ont permis de porter jusqu'ici ce projet d'innovation thérapeutique pour le DTC. L'association Xtraordinaire tout particulièrement et depuis plusieurs années. Votre engagement et votre soutien au long court est un atout majeur pour le projet. Avec mon équipe, nous vous en remercions.

Pour poursuivre et accélérer le développement du candidat-médicament avec plus de flexibilité, la société Ceres Brain Therapeutics** a été créée. Elle travaillera en étroite collaboration avec mon équipe au CEA - soyez assurés de la poursuite de mon plein engagement pour la réussite du projet.

Dr Aloïse Mabondzo, HDR

*A PROPOS DU DÉFICIT EN TRANSPORTEUR EN CRÉATINE :

Le déficit en transporteur de la créatine est une maladie métabolique et génétique rare qui conduit à des troubles de la sphère autistique, des déficits intellectuels moyens à profonds, des troubles majeurs de la communication et du développement, notamment psychomoteurs. Certains enfants sont également affectés par des crises d'épilepsie. Cette maladie rare, certainement très largement sous-diagnostiquée affecte majoritairement les garçons et ne bénéficie à ce jour d'aucune solution thérapeutique. Elle est due à une altération génique dont la transmission est majoritairement héréditaire et entraîne une absence de fonctionnalité du transporteur de la créatine (gène SLC6A8). La résultante est l'absence de créatine cérébrale qui conduit à un dysfonctionnement des boucles de régulation de l'énergie cellulaire.

**A PROPOS DE CERES BRAIN THERAPEUTICS :



CERES BRAIN Therapeutics a été créée en octobre 2019 avec pour objectif de développer des traitements dédiés aux maladies cérébrales rares.

www.Xtraordinaire.org

Handicaps mentaux
liés au chromosome X

*Dis, Maman...
Je suis Xtraordinaire, c'est ça ?*

Association de familles



Partageons
nos expériences
pour mieux les aider