



IBMM
Institut des
Biomolécules
Max Mousseron

Æterna Zentaris



Une avancée majeure dans le dosage de l'hormone de croissance. Une molécule issue de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron

(IBMM UMR5247 UM, CNRS, ENSCM)

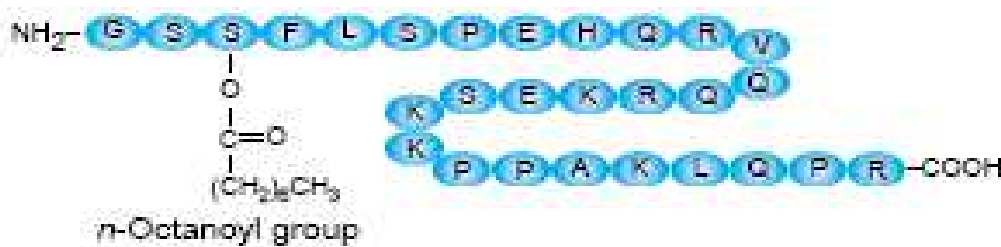
L'hormone de croissance (GH) est une hormone peptidique impliquée dans de nombreuses régulations physiologiques. La GH ne joue pas seulement un rôle dans la croissance de l'enfance jusqu'à l'âge adulte, mais elle est aussi impliquée dans l'équilibre hormonal nécessaire à une bonne santé. La GH régule le métabolisme des sucres et des protéines, la multiplication et la régénération cellulaire. Elle est essentielle et nécessaire tout au long de la vie.

La sécrétion de GH est stimulée par l'exercice, le sommeil et par une hormone peptidique dénommée « Ghréline » qui est synthétisée, stockée et secrétée par l'hypophyse (glande pituitaire) au niveau du système nerveux central et produite dans l'estomac au niveau périphérique. La Ghréline a aussi une influence sur les performances cardiaques et la résistance vasculaire, sur les activités endocrines et exocrines pancréatiques, sur la sécrétion acide de l'estomac et la motilité intestinale, sur la production de plusieurs autres hormones (prolactine, ACTH, AVP, etc.), sur la prise alimentaire et le comportement.

La déficience en l'hormone de croissance chez l'adulte résulte en général de dommages de l'hypophyse. Elle entraîne principalement une réduction de la densité minérale osseuse, de la masse musculaire, de la capacité à effectuer des exercices physiques, une augmentation des risques cardiaques, et une altération de la qualité de vie en général.

A partir de 1996, notre laboratoire (Département des Acides Aminés, Peptides et Protéines) a développé un programme de recherche concernant les sécrétagogues de l'hormone de croissance, en collaboration tout d'abord avec le laboratoire Europeptides (Professeur R. Deghinghi, projet Européen Euréka n° 1923), racheté ensuite par les laboratoires Æterna -Zentaris avec qui la collaboration s'est poursuivie.

La Ghréline découverte en 1999 est reconnue comme sécrétagogue de l'hormone de croissance. C'est une hormone peptidique de 28 résidus d'acides aminés, dont la particularité est d'être acylée par un acide octanoïque sur un résidu sérine de la partie N-terminale. Cette acylation est essentielle pour que la Ghréline exerce son activité biologique.



Structure de la Ghréline

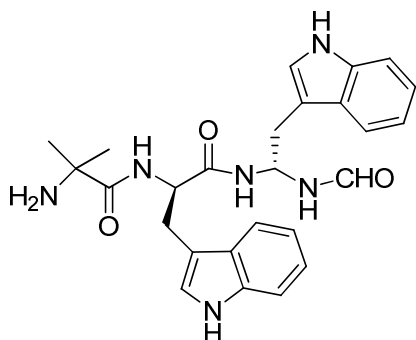
Le but initial de ce projet consistait à mettre au point et synthétiser des analogues de la Ghréline, puissants, sélectifs, actifs par voie orale, et dont la synthèse puisse être réalisée de façon « acceptable » par l'industrie pharmaceutique.

Une centaine de composés ont été conçus et synthétisés par les chimistes du Département des Acides Aminés Peptides et Protéines (Pr Jean Martinez, Dr Jean-Alain Fehrentz, Dr Vincent Guerlavais) et directement testés *in vitro* par les équipes de biologistes de l'IBMM. A la lueur des résultats obtenus, un certain nombre d'entre eux ont été sélectionnés et évalués *in vivo* chez le rat nouveau-né pour leur capacité à stimuler la sécrétion de l'hormone de croissance (collaboration avec les professeurs V. Locatelli et A. Torsello de l'Université de Milan). Le composé JMV1843 a été choisi pour un développement clinique (collaboration avec le professeur E. Ghigo, Turin). Les premiers résultats sur le volontaire sain s'étant avérés concluants, les laboratoires Æterna-Zentaris ont poursuivi les études cliniques. Au fil des différentes phases d'expérimentation clinique, JMV1843 s'est appelé EP1572, AEZS-130, Macimorelin, Solorel).

Le composé JMV1843, est un pseudopeptide qui comporte un résidu α -aminoisobutyrique, un tryptophane de configuration D, un résidu gem-diamino formylé lui conférant son originalité chimique. Il est soluble dans l'eau et présente une grande spécificité d'action. Il n'agit pas sur la sécrétion ou la modulation des niveaux d'ACTH, de cortisol, de prolactine, d'insuline ou de glucose. En outre, il est actif par voie orale. Chez l'homme, une dose de 0,5 mg/kg provoque la sécrétion « massive » de l'hormone de croissance qui peut être aisément dosée par une prise de sang. MacrilenTM rend ainsi le diagnostic de déficience en hormone de croissance chez l'adulte (Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD) beaucoup plus simple et efficace pour les patients par rapport aux tests antérieurs [ITT « Insulin Tolerance Test » en particulier qui est le test standard utilisé et requiert une injection intra-veineuse d'insuline pour

provoquer une hyperglycémie, suivie de plusieurs prises de sang et d'une surveillance médicale de plusieurs heures en milieu hospitalier; d'autre part ce test est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque et de crises d'épilepsie, ainsi que chez les personnes âgées].

Une simple ingestion par voie orale d'un comprimé de MacrilenTM dilué dans de l'eau (0.5mg/kg) provoque la sécrétion de GH qui peut alors être dosée par simple prise de sang, le patient pouvant alors regagner son domicile sans surveillance particulière.



JMV 1843: Aib-(D)Trp-g-(D)Trp-CHO

En décembre 2017 et après plusieurs années d'études cliniques, les laboratoires Æterna-Zentaris ont obtenu l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) de mise sur le marché du composé JMV1843, sous le nom de MacrilenTM, pour le diagnostic de la déficience en hormone de croissance chez l'adulte. Il devrait très rapidement trouver d'autres applications comme par exemple dans le traitement des retards de croissance et de la cachexie (le composé est en phase 2) en particulier. Parallèlement, les laboratoires Æterna-Zentaris ont déposé un dossier auprès des instances Européennes et obtenu l'autorisation de tester le MacrilenTM en pédiatrie.

Ce projet, démarré en 1996 avec la société Europeptides a enfin trouvé un aboutissement en santé humaine !

Une commercialisation aux Etats-Unis dès 2018

Les laboratoires Æterna-Zentaris prévoient la commercialisation du MacrilenTM en Amérique du Nord (USA, Canada) dans le courant du premier trimestre 2018. Environ 60 000 patients souffrent potentiellement d'AGDH. Les laboratoires Æterna-Zentaris envisagent de couvrir rapidement la moitié de ce marché. Ils en ont confié le développement, la production, l'enregistrement et la commercialisation à la société de biotechnologie Strongbridge Biopharma plc.

Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) UMR 5247, UM, CNRS, ENSCM
Faculté de Pharmacie, 15 avenue Charles Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier Cedex 5
ibmm-direction@univ-montp1.fr • <https://ibmm.umontpellier.fr/>

L'IBMM est une Unité Mixte de recherche :

