



Gros plan sur ARCHI-PEX, un laboratoire commun au groupe IPSEN et au CNRS, créé en association avec l'Université de Rennes 1 et le CEA

Erratum : une erreur s'est glissée dans le texte paru en page 7 de notre édition de Mars 2015 – La rédaction s'en excuse auprès des interlocuteurs concernés et remet donc à disposition ce mois l'article consacré à ARCHI-PEX

Le 20 novembre dernier, le CNRS et le groupe pharmaceutique IPSEN, en association avec l'Université de Rennes 1 et le CEA, ont signé un protocole d'accord pour la création d'un laboratoire commun : ARCHI-PEX. Le Laboratoire, fruit d'un partenariat public/privé noué depuis 1999, est dédié à la recherche et l'innovation pour de nouvelles formulations de peptides thérapeutiques aux propriétés d'auto-assemblage. Il regroupe pour cinq ans la R&D d'IPSEN, l'Institut de Physique de Rennes (CNRS-Université de Rennes) et le laboratoire Systèmes membranaires, photobiologie, stress et détoxication (CNRS – CEA – Université Paris Sud) à Saclay.

La signature et l'inauguration officielle se sont déroulées au siège parisien du groupe IPSEN, en présence et autour des interventions de Christel BORIES et Jonathan BARNESLEY, respectivement Directeur Général délégué et vice-Président Exécutif, Opérations Techniques d'IPSEN, Fabrice VALLEE, directeur par intérim de l'Institut national de physique du CNRS, Joël RICHARD, vice-Président Senior, Développement peptides & site CMC Dreux IPSEN, Franck ARTZNER, directeur de recherche CNRS, Institut de Physique de Rennes, Michel WERNER et Maïté PATERNOSTRE, respectivement directeur de

l'Institut IBiTec-S du CEA Saclay et directrice de recherche CNRS au sein de ce même institut, Claude BERTRAND, vice-Président Exécutif R&D, Chief Officer Scientifique IPSEN, et Claude LABIT, vice-Président du conseil scientifique de l'Université de Rennes 1.

Une belle occasion d'en savoir plus sur les liens étroits tissés depuis quinze ans entre IPSEN et le CNRS, et de découvrir les objectifs du nouveau laboratoire ARCHI-PEX...

Tout a commencé en 1999...

Le laboratoire commun ARCHI-PEX trouve ses origines en 1999 au moment où IPSEN préparait la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'une formulation de lanréotide - cyclopeptide analogue de la somatostatine, inhibiteur de l'hormone de croissance - utilisé en endocrinologie pour traiter notamment l'acromégalie. Baptisée Somatuline® Autogel®, cette formulation mise au point par le Groupe et brevetée en 1995, permet la libération prolongée du principe actif sur une durée exceptionnelle de 28 jours.

« Afin de consolider son dossier d'enregistrement, IPSEN souhaitait préciser les mécanismes fondamentaux sur lesquels reposent les propriétés remarquables de ce gel de Somatuline® », explique Mme PATERNOSTRE. C'est dans ce contexte, il y a quinze ans que l'industriel a contacté Maïté PATERNOSTRE, biophysicienne, et Franck ARTZNER, physicochimiste, alors qu'ils exerçaient tous deux à la faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry.

Très vite, un contrat CIFRE a été mis en place. « Le gel de Somatuline® se compose tout simplement du principe actif – une petite molécule de huit acides aminés – et d'eau », poursuit la chercheuse. « Par nos approches complémentaires et des technologies telles que la cristallographie aux rayons X, nous avons pu observer le comportement à l'échelle quasi-atomique du lanréotide et démontrer que les molécules du principe actif s'auto-assemblent spontanément au sein du gel en tubes polydispersés et rigides de quelques nanomètres de diamètre, emboîtés les uns dans les autres pour former des filaments ».

« Ainsi protégée des agressions extérieures, le peptide reste stable dans le temps », ajoute Frank ARTZNER. « Injectée en sous-cutané chez le patient, la formulation Somatuline® Autogel® se re-dissout lentement dans l'organisme grâce à la réversibilité par dilution du processus d'auto-assemblage, libérant ainsi le peptide sur une période d'un mois ».

En 2003, Somatuline® Autogel® obtient l'AMM pour la France dans le domaine de l'endocrinologie et, quatre ans plus tard, sur le marché américain (agrément FDA). Cette nouvelle formulation permet d'améliorer significativement le quotidien des patients qui, sans la capacité de libération prolongée du gel, devraient recevoir trois piqûres par jour tout au long de leur vie, avec des effets secondaires prononcés.

Une collaboration durable et des premiers succès remarquables, tant au plan fondamental qu'en terme d'innovation thérapeutique

Forte de ces premiers succès, la collaboration entre les deux chercheurs CNRS et le groupe pharmaceutique s'est poursuivie avec l'ambition de préciser notamment les conditions physico-chimiques permettant la formation du gel, puis de généraliser cette formulation innovante à d'autres peptides. De 2005 à 2009, deux financements du Programme BiotecS

ANR (Agence Nationale de la Recherche) soutiennent ces projets et deux brevets sont déposés.

Le partenariat, riche de la complémentarité des savoir-faire des équipes IPSEN et CNRS, offre des résultats remarquables :

→ au plan fondamental : un accroissement des connaissances scientifiques au travers d'une meilleure compréhension moléculaire et physico-chimique des auto-assemblages de peptides, un travail sur les analogues de la somatostatine et de la gonadoreline, la synthèse de 40 peptides dérivés de lanréotide et la publication de 14 articles scientifiques ;

→ en matière d'innovation thérapeutique dans le domaine de la formulation de peptides : la démonstration de l'activité biologique des 40 dérivés du lanréotide sur les récepteurs de la somatostatine et la mise en évidence de la libération prolongée du principe actif *in vitro* et *in vivo*, mais aussi le développement de nouvelles formulations de triptoréline et le dépôt de trois brevets (IPSEN – CNRS – CEA) pour la protection de ces formulations.

« Dès 2010, nous avons réfléchi à la façon de prolonger et d'optimiser cette collaboration », indique Mme PATERNOSTRE. « L'idée de créer un laboratoire commun public/privé entre IPSEN, le CNRS, l'Université de Rennes 1 et le CEA, est née en 2012... »

La volonté d'IPSEN : rester pionnier dans la formulation de peptides hormonaux

Précurseur dans la mise au point et la commercialisation de formulations basées sur l'auto-assemblage de peptides, le groupe IPSEN s'est distingué dès les années 90 avec le développement des premières microsphères, puis dans les années 2000, avec les formulations base aqueuse en seringue pré-remplie. « La volonté d'IPSEN de rester pionnier sur le marché des peptides est à la base de la création d'ARCHI-PEX », explique Joël RICHARD. La compréhension des déterminants moléculaires

READY...

SET...

PIPETTE !



VIAFLO ASSIST

Transformez votre pipette multicanaux en un système automatisé pour de meilleurs résultats et une ergonomie inégalée.

INTEGRA

www.integra-biosciences.com



Au 1^{er} plan : Claude LABIT (Université Rennes), Christel BORIES (IPSEN), Joël RICHARD (IPSEN), Marie-Thérèse PATERNOSTRE (CEA-CNRS), Franck ARTZNER (Université Rennes)
Au 2nd plan : Jonathan BARNESLEY (IPSEN), Claude BERTRAND (IPSEN), Giancarlo FAINI (CNRS), Clarisse DAVID (CNRS DR17), Fabrice VALLÉE (CNRS), Michel WERNER (CNRS) - © DR

et physico-chimiques guidant ces assemblages, la stimulation de l'innovation dans le domaine de la formulation de peptides hormonaux et la réduction du temps de développement constituent de fait des priorités stratégiques pour le Groupe et des objectifs clés du laboratoire commun.

Au cœur des missions d'ARCHI-PEX, s'imposent :

→ la poursuite de l'exploration des étonnantes propriétés d'auto-organisation des peptides et autres molécules biologiques ;

→ la mise au point de nouvelles solutions pharmaceutiques visant à améliorer la qualité de vie des patients.

« La création d'ARCHI-PEX vient couronner la réussite d'un partenariat de recherche public - privé exemplaire noué depuis quinze ans entre IPSEN et le CNRS dans la formulation de nouveaux peptides. Preuve en est : les premières innovations thérapeutiques nées de cette collaboration constituent aujourd'hui deux des trois produits majeurs dans le portefeuille d'IPSEN », souligne Jonathan BARNESLEY. « Le partenariat ainsi conforté entre IPSEN et le CNRS a vocation à soutenir l'effort d'innovation au bénéfice des patients souffrant de pathologies invalidantes. »

La force d'ARCHI-PEX : un continuum de recherche dans le cadre d'une approche interdisciplinaire

La compréhension de l'efficacité pharmaceutique établie à partir de connaissances fondamentales est la clé du projet ARCHI-PEX. « La création d'un laboratoire commun avec un groupe industriel tel qu'IPSEN concrétise une volonté commune d'associer les connaissances de haut niveau de la recherche fondamentale au développement de nouvelles applications, jusqu'à aboutir à la création de nouveaux produits commercialisables », déclare Fabrice VALLEE. « Cette synergie, entre fondamental et appliqué, se fait sans réelle frontière, dans le cadre d'un véritable continuum de recherche. » Soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche, le laboratoire ARCHI-PEX puise également sa force dans son modèle interdisciplinaire associant physiciens, chimistes, biologistes, pharmaciens et pharmacologues. « L'interaction forte entre recherche fondamentale et appliquée, et l'excellence scientifique née de cette approche conjuguant un large panel de compétences et de technologies, sont le fruit des 15 années de collaboration et constituent une base solide pour poursuivre avec succès ce partenariat dans le cadre du nouveau laboratoire commun », ajoute Michel WERNER, directeur Institut iBiTec-S CEA.

Les besoins du patient, l'excellence médicale et scientifique, et le développement de molécules compétitives : au cœur des objectifs d'ARCHI-PEX !

Préserver la qualité de vie du patient tout en veillant à une bonne observance de son traitement, conserver une position forte sur le marché pharmaceutique avec le lancement régulier de solutions thérapeutiques innovantes,

répondre aux demandes émergentes impliquant le développement de nouvelles technologies, l'optimisation de la pharmacocinétique, de la biodisponibilité et de la pharmacodynamique des principes actifs... sont autant d'objectifs que le laboratoire ARCHI-PEX entend soutenir.

« Ce partenariat s'inscrit parfaitement dans la stratégie de focalisation sur les peptides et d'open innovation qu'IPSEN, précurseur dans le domaine, met en œuvre en R&D depuis de nombreuses années », souligne Christel BORIES. Les grands axes de recherche sur lesquels l'industriel intensifie aujourd'hui ses efforts portent en particulier sur la mise au point de nouvelles formulations permettant d'augmenter encore davantage la période de libération du principe actif (de un à trois mois) tout en facilitant son administration par des systèmes prêts à l'emploi sans reconstitution préalable, un volume d'injection moindre ou une diffusion du produit toujours moins douloureuse.

« Il s'agit également d'imaginer des voies d'administration alternatives, non invasives, telles qu'orales, buccales ou transdermiques », complète Joël RICHARD. « Le challenge technique pour la mise au point de ces solutions tient notamment à l'optimisation du passage des barrières cellulaires (épithélium, épiderme...), à une meilleure biodisponibilité par voie orale et au contrôle de la stabilité des peptides dans la formulation, puis lors de leur délivrance. Les travaux menés dans le cadre du laboratoire commun vont apporter un soutien majeur dans la compréhension et la maîtrise de ces phénomènes... »

Deux nouveaux contrats CIFRE viennent d'être créés au sein d'ARCHI-PEX qui a par ailleurs reçu il y a quelques mois le soutien de l'ANR via l'appel d'offres ANR LabCom. Somatuline® Autogel® est quant à elle aujourd'hui en phase finale d'enregistrement pour son indication antitumorale, notamment aux Etats-Unis. « Somatuline® Autogel® représente l'un des relais de croissance les plus importants pour IPSEN dans les années à venir », assure M. Claude BERTRAND. « Notre objectif au travers d'ARCHI-PEX est d'aboutir au lancement d'au moins un, voire deux nouveaux produits complétant notre offre thérapeutique au bénéfice des patients ».

Dans la continuité de ce partenariat, bel exemple d'open innovation, IPSEN amorce aujourd'hui une grande mutation de sa R&D. Plusieurs événements majeurs tels que le lancement d'un campus en France aux Ulis (91) et le déménagement de ses équipes R&D aux Etats-Unis vers Cambridge (Massachusetts), au plus près de plusieurs partenaires clés installés dans la région, sont annoncés dans les semaines et mois à venir, confortant plus que jamais la stratégie de croissance du Groupe dans un modèle d'innovation ouvert et collaboratif...

S. DENIS

Pour en savoir plus :

Joël Richard, Vice-Président Senior, Développement Peptides et Site CMC Dreux
 Tel. : +33 (0) 2 37 65 46 39
 Fax : +33 (0) 2 37 65 46 35
 joel.richard@ipsen.com

La phase stationnaire minimale. La vie maximale. Des résultats optimaux.

Colonnes Chromolith® et ZIC®-HILIC pour le couplage avec la spectrométrie de masse

Que ce soit pour un rapide screening à haut débit pharmaceutiques ou pour le développement d'une méthode sensible en bioanalyse, les colonnes d'HPLC de Merck Millipore offrent la qualité élevée dont vous avez besoin pour réussir en spectrométrie de masse.

À découvrir sur :

www.merckmillipore.com/mass-spectrometry

Colonnes d'HPLC monolithiques Chromolith® pour une analyse à haut rendement

- Des colonnes exceptionnelles, résistantes avec une longue durée de vie.
- Une matrice haute tolérance qui minimise la préparation d'échantillon
- Des séparations simples et rapides sur des systèmes d'HPLC standards

Colonnes d'HPLC packées avec des particules ZIC®-HILIC pour une bioanalyse sensible

- Une perte de phase stationnaire extrêmement faible et des formes de pics excellentes
- Un développement de méthodes robuste
- Des signaux de bruit de fond faibles lors des analyses en LC-MS



Merck Millipore est une division de MERCK

Merck Millipore et le logo M sont des marques de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne. Chromolith et ZIC-HILIC sont des marques déposées de Merck KGaA, Darmstadt, Germany. © 2014 Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne. Tous droits réservés.