



E4 ouvre la voie vers une nouvelle ère de médicaments plus respectueux de l'environnement

- Estelle® sera le 1^{er} contraceptif oral combiné (COC) à base d'un œstrogène respectueux de l'environnement (E4)
- L'étude d'évaluation du risque environnemental démontre l'absence de risque environnemental pour Estetrol (E4)
- Les effets perturbateurs endocriniens de l'E4 sur l'environnement sont insignifiants par rapport aux œstrogènes actuellement commercialisés et couramment retrouvé dans le milieu aquatique
- E4 contribuera à garder intact les nappes phréatiques, les eaux de surface et les écosystèmes, conformément aux objectifs de développement durable 2030 de l'ONU

Liège, Belgique, 10 janvier 2020 – 7:30 CET – Mithra (Euronext Brussels : MITRA), une société dédiée à la santé féminine, annonce aujourd'hui que les résultats d'une récente étude d'évaluation environnementale montrent que l'Estetrol (E4) est significativement plus respectueux de l'environnement que les alternatives actuellement sur le marché.

Les œstrogènes stéroïdiens, qu'ils soient naturellement présents dans le corps humain ou produits synthétiquement, appartiennent à un groupe de substances consommées dans le monde entier et utilisées dans le cadre d'applications pharmaceutiques ou vétérinaires. On les retrouve couramment dans les écosystèmes aquatiques suite à l'ajout d'œstrogènes dans l'alimentation du bétail ou suite au rejet, par les stations d'épuration, des eaux usées après exposition humaine aux contraceptifs oraux combinés ou à des traitements de la ménopause.

Le profil de l'E4 est unique et plus sûr avec un profil d'activité différent de celui de l'œstrogène synthétique Ethinylestradiol (EE2) présent dans 97% des COCs. L'EE2 est un œstrogène synthétique, conçu pour résister à la dégradation et à l'inactivation. Il est destiné à avoir des activités biologiques comparables à celles de l'estradiol (E2). Plus persistant en raison de sa stabilité dans le corps humain, EE2 est présent plus longtemps dans l'environnement et s'accumule davantage que les œstrogènes naturels.

Les œstrogènes stéroïdiens présents dans les eaux peuvent interagir avec le fonctionnement du système endocrinien. Dans les situations où l'exposition est indésirable ou non intentionnelle, ils peuvent être considérés comme des perturbateurs endocriniens (PDE) qui entraînent des effets épigénétiques et transgénérationnels. EE2 est considéré comme un puissant perturbateur endocrinien environnemental qui s'accumule dans les organismes vivants et a un impact sur les écosystèmes. On le trouve dans 97 % des COCs. Plus de 700 kg¹ d'EE2 sont rejetés chaque année dans les eaux

¹ Adeel et al. Environment International Volume 99, February 2017, Pages 107-119

uniquement suite à la prise de pilules contraceptives. L'EE2 peut perturber la différenciation sexuelle et modifier les comportements des adultes de diverses espèces aquatiques.

Aujourd'hui, il y a une préoccupation croissante liée à l'impact des perturbateurs endocriniens dans l'environnement. Des politiques sont en cours d'élaboration pour restaurer et maintenir les fonctions naturelles des nappes phréatiques et des eaux de surface. Le 11 décembre 2019, la Commission européenne a lancé un "pacte vert pour l'Europe" ² pour relever les défis environnementaux, dans le cadre de la stratégie de la Commission visant à mettre en œuvre le programme des Nations unies pour 2030 et les objectifs de développement durable, qui visent notamment à créer un environnement exempt de substances toxiques.

Le produit candidat Estelle® (E4 15mg / DRSP 3 mg) devrait être le premier COC à base d'E4 à présenter un profil œstrogénique favorable pour l'environnement, alors que plus de 97% des COCs sont à base d'EE2, œstrogène synthétique puissant et perturbateur endocrinien qui s'accumule dans l'environnement.

François Fornieri, CEO de Mithra Women's Health, a commenté : " Le caractère unique de l'E4 et son profil bénéfices/risques amélioré ont déjà été prouvés. Aujourd'hui, nous sommes extrêmement heureux de découvrir que l'E4 va changer la donne, non seulement par son profil unique mais aussi par sa neutralité sur l'environnement. Le produit candidat Estelle® constituera une percée innovante en matière de contraception orale et répondra aux attentes des femmes modernes avec un meilleur profil de sécurité et plus de respect pour l'environnement".

Le Professeur Patrick Kestemont, Président de l'Institute of Life – Earth - Environment (ILEE) de l'Université de Namur, Belgique, a commenté : "Tous les biotests réalisés selon les protocoles standardisés proposés par l'OCDE et les différentes réglementations européennes (dont REACH) montrent sans ambiguïté que les effets perturbateurs endocriniens de l'Estetrol (E4) sont insignifiants par rapport à ceux observés pour les œstrogènes naturels (E2) ou synthétiques (EE2), que ce soit au niveau des organismes aquatiques ou sur les organismes vivant dans les sédiments. "

Le Dr Graham Dixon, Chief Scientific Officer de Mithra Women's Health, a commenté : " L'Estetrol (E4) représente une percée majeure dans un large éventail de domaines thérapeutiques en santé féminines, tels que la contraception, la périménopause et la ménopause. Il est prouvé qu'il peut également être considéré comme significativement plus respectueux de l'environnement que les alternatives actuellement sur le marché, puisqu'il ne s'accumule pas chez les organismes vivants et se dissipe rapidement de l'eau et des sédiments".

ÉcoToxicité et devenir environnemental des œstrogènes stéroïdiens

Des essais sur le devenir dans l'environnement et l'écotoxicité de l'E4 ont été effectués par Mithra dans le cadre de son utilisation comme agent pharmaceutique. Ces tests ont révélé un profil environnemental favorable par rapport aux autres œstrogènes (naturels ou synthétiques) actuellement sur le marché.

Toxicité environnementale des œstrogènes stéroïdiens

Des essais approfondis effectués sur diverses espèces de poissons ont révélé des effets indésirables des œstrogènes naturels (E1, E2) et synthétiques (EE2) à des concentrations aussi faibles que 1 ng/L. Ces effets comprennent une réduction de la production d'œufs, une diminution de la croissance testiculaire, un retard de la maturation, le développement de glandes génitales à la fois mâle et femelle

² https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/european-green-deal-communication_en.pdf

chez les mâles et le développement de populations présentant un rapport femelles-mâles biaisé (c. à d. une féminisation).

L'E4 n'a par contre montré aucun de ces effets indésirables dans une étude couvrant la durée de vie d'une espèce représentative à des doses allant jusqu'à 32 000 ng/L. De plus, seuls 2,5% de l'E4 ingérée est libérée dans l'urine sous forme d'E4 inchangé biologiquement active et environ 70% sous forme d'E4 métabolisé très peu active (avec une activité oestrogénique 500 à 1000 fois inférieure à celle de l'E4). La quantité d'E4 biologiquement active libérée dans les eaux usées après l'utilisation humaine devrait être minime et considérablement inférieure à celles testées dans l'étude menée par Mithra.

Devenir des œstrogènes stéroïdiens dans l'environnement

Des concentrations d'E4 dans le milieu aquatique aussi faibles que 10 ng/L sont prévues compte tenu des schémas d'utilisation proposés, ce qui renforce encore le profil écologique significatif de l'E4.

L'étude indique également que l'E4 ne s'accumule pas chez les organismes vivants et qu'il se dissipe probablement rapidement de l'eau et des sédiments, contrairement à l'EE2. Des concentrations d'EE2 de 1ng/L, dépassant celles causant des effets indésirables chez diverses espèces aquatiques, sont couramment observées dans les nappes phréatiques et les eaux de surface. Par contre, les concentrations d'E4 dans l'environnement, compte tenu de l'utilisation actuellement proposée, sont calculées comme étant bien inférieures aux concentrations qui entraînent des effets chez les poissons.

Pour plus d'information, merci de contacter :

Alexandra Deschner (IRO) : +32 490 58 35 23 - investorrelations@mithra.com

Maud Vanderthommen (Presse) : +32 473 58 61 04 – press@mithra.com

A propos de Mithra

Mithra (Euronext : MITRA) est une société biotech belge qui s'engage à transformer le secteur de la santé féminine en proposant des alternatives innovantes, en particulier dans les domaines de la contraception et de la ménopause. L'objectif de Mithra est de développer des produits qui répondent aux besoins des femmes à chaque étape de leur vie, tant en matière d'efficacité que de sécurité et de confort d'utilisation. Ses trois produits candidats phares sont basés sur l'Estetrol (E4), un œstrogène natif unique : Estelle®, une nouvelle ère en contraception orale, PeriNesta®, le premier traitement oral complet pour la périménopause, et Donesta®, un traitement hormonal de nouvelle génération. Mithra développe et produit également des solutions thérapeutiques complexes dans les domaines de la contraception, de la ménopause et des cancers hormono-dépendant. Elle offre à ses partenaires un éventail complet de services en matière de recherche, de développement et de production au sein de sa plateforme Mithra CDMO. Active dans plus de 85 pays dans le monde, Mithra compte quelque 250 collaborateurs et est basée à Liège, Belgique. www.mithra.com

Information importante

Ce communiqué contient des déclarations qui sont ou sont susceptibles d'être des « déclarations prospectives ». Ces déclarations prospectives peuvent être identifiées par le recours à une terminologie prospective, comprenant des mots tels que « croit », « estime », « prévoit », « s'attend à », « a l'intention de », « pourrait », « peut », « projette », « poursuit », « en cours », « potentiel », « vise », « cherche à » ou « devrait » et comprennent également des déclarations de la Société concernant les résultats escomptés de sa stratégie. De leur nature, les déclarations prospectives comportent des risques et des incertitudes et les lecteurs sont avertis du fait qu'elles ne constituent pas des garanties de résultats futurs. Les résultats effectifs de la Société peuvent différer sensiblement de ceux prédits par les déclarations prospectives. La Société ne s'engage pas à réviser ou mettre à jour publiquement les déclarations prospectives, sauf dans la mesure où la loi l'exige.

Vous souhaitez recevoir nos communiqués de presse par email ?

Inscrivez-vous à notre mailing list sur investors.mithra.com