



NFL Biosciences relève significativement ses objectifs d'efficacité dans le sevrage tabagique

- Compréhension approfondie du mécanisme d'action de ses candidats-médicaments à partir de nouvelles données
- Stratégie de développement clinique renforcée fondée sur ces avancées, visant des efficacités cliniques supérieures à celles des traitements actuels
- Mise en évidence d'un mécanisme d'action inédit dans le sevrage tabagique, ouvrant la voie à la poursuite d'un développement clinique ciblé de NFL-101 sur une sous-population de fumeurs présentant un potentiel de réponse accru
- Introduction de NFL-102, candidat-médicament au mécanisme d'action étendu, destiné à la population générale de fumeurs afin d'obtenir une efficacité supérieure à celle des traitements de référence à l'échelle de l'ensemble de la population
- NFL-101 agit principalement sur la neuro-inflammation, tandis que NFL-102 cible les mécanismes centraux du sevrage tabagique en modulant des voies de signalisation clés, en particulier CREB, reconnu comme un régulateur majeur de l'addiction tabagique
- Echéances prévisionnelles de développement clinique inchangées et coûts des études confirmatoires réduits
- Recherche de partenaires stratégiques active pour le financement en phase 3
- Extension de la propriété intellectuelle avec une nouvelle demande de brevet prolongeant la protection jusqu'en 2047 et en élargissant à d'autres addictions au-delà du tabac et de la nicotine

Montpellier, France, le 26 janvier 2026 à 17h45 CET – NFL BIOSCIENCES (Euronext Growth Paris – FR0014003XT0 – ALNFL), société biopharmaceutique développant des médicaments botaniques innovants pour le traitement des addictions, annonce aujourd'hui relever significativement les objectifs d'efficacité de ses candidats-médicaments dans le sevrage tabagique.

Bruno Lafont, Directeur Général et Co-fondateur de NFL Biosciences : « Cette compréhension approfondie du mécanisme d'action des extraits de tabac comme traitements du sevrage tabagique permet désormais à la société de déployer une stratégie à la fois plus ambitieuse, visant des niveaux d'efficacité supérieurs, et sécurisée par NFL-101, qui n'a plus qu'à confirmer son efficacité dans une sous-population spécifiquement sélectionnée pour sa meilleure réponse, tandis que NFL-102 repose sur une composition à mécanisme d'action étendu destinée à renforcer l'efficacité dans l'ensemble de la population de fumeurs. »

1) Mise en évidence d'un mécanisme d'action inédit dans le sevrage tabagique

Le tabagisme induit des modifications immunitaires durables. L'administration sous-cutanée d'extraits de tabac réactive cette mémoire immunitaire préexistante chez les fumeurs et induit un signal immuno-inné transitoire associé à la normalisation de biomarqueurs cérébraux affectés par le sevrage tabagique.

Des études précliniques et cliniques antérieures, menées en collaboration avec l'Hôpital Européen Georges-Pompidou (HEGP), avaient mis en évidence que l'injection d'extraits de tabac réactivait une mémoire immunitaire associée au tabagisme, induisant une réponse immunitaire innée, et que cette activation était corrélée à une abstinence tabagique prolongée (voir communiqué du 24 mars 2025).

Par ailleurs, des travaux précliniques conduits par le Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA) avaient montré une normalisation de l'activité de certaines régions cérébrales après administration d'extraits de tabac chez des souris préalablement exposées au tabac puis placées en situation de sevrage (voir communiqués du 30 janvier 2024 et du 5 mai 2025).

L'objectif était désormais de mettre en évidence les mécanismes moléculaires à l'origine de la modulation de l'activité cérébrale, biomarqueurs connus du tabagisme, afin d'élucider un mécanisme d'action complet, conforme aux attentes des agences réglementaires et attendu par des laboratoires pharmaceutiques potentiels partenaires.

Étude de l'effet sur les biomarqueurs cérébraux du sevrage tabagique :

Le CEA a mené une analyse protéomique à partir de cerveaux de souris préalablement exposées ou non au tabac pendant 4 semaines puis placées en condition de sevrage pendant 16 jours après avoir reçu un placebo, ou des extraits de tabac. Les prélèvements ont été réalisés dans le cortex préfrontal et le thalamus en fin d'étude, au jour 16.

Le thalamus est riche en récepteurs nicotiniques, tandis que le cortex préfrontal joue un rôle clé dans le contrôle des comportements en exerçant une régulation inhibitrice « top-down » sur les circuits de récompense ; son altération par le tabagisme chronique compromet ce contrôle, réduisant la capacité à résister au craving et favorisant la rechute.

Deux extraits ont été étudiés : NFL-101 et NFL-102. **NFL-102, contient les mêmes composants que NFL-101 mais aussi d'autres composants provenant des feuilles de tabac et a validé avec succès les mêmes études précliniques de toxicité que NFL-101.**

NFL-101 diminue l'expression de plusieurs marqueurs de la neuroinflammation et notamment de cytokines et facteurs de croissance impliqués dans l'inflammation liée au tabagisme ($p < 0,001$ à $p < 0,0001$).

NFL-102 normalise des voies de signalisations suractivées lors du sevrage tabagique, en abaissant significativement **CREB** ($p < 0,001$), **NF- κ B** ($p < 0,05$) et **JNK** ($p < 0,001$), **ainsi que l'astroglie** associée au tabagisme, avec une baisse significative de la **GFAP** ($p < 0,01$) et diminue l'expression de **cytokines pro-inflammatoires** ($p < 0,01$ à $p < 0,0001$).

Nicolas Tournier, Pharmacologue, Radiopharmacien et Directeur de l'équipe Neuroimagerie Pharmacologique au CEA, déclare : « *Le sevrage tabagique échoue souvent parce que le cerveau reste durablement marqué par le tabac. Nos résultats suggèrent qu'il existe un contexte neuro-immunitaire persistant et des modifications durables de la signalisation neuronale, en particulier dans le cortex préfrontal, qui pourraient contribuer à la fragilisation du contrôle des impulsions et accroître le risque de*

rechute. Lors du sevrage, plusieurs voies de signalisation restent anormalement actives : CREB, connu pour son rôle central dans le développement de l'addiction tabagique par la réorganisation des circuits neuronaux ; JNK, impliquée dans la réponse au stress cellulaire et comportemental ; et NF-κB, un acteur majeur de la neuroinflammation. À cela s'ajoute une astrogliose, c'est-à-dire l'activation chronique des astrocytes, les cellules majoritaires du cerveau, ce qui contribue aux désordres cérébraux associés au craving. NFL-101 réduit la neuroinflammation et NFL-102 module ces marqueurs et atténue l'empreinte neuro-immunitaire et neuronale du tabagisme, ce qui va au-delà du simple contrôle des effets du manque.»

Retrouvez les différences mécanistiques entre NFL-102 et les traitements actuels de sevrage tabagique en annexe du communiqué de presse

2) Caractéristiques différenciantes associées à la réponse au traitement NFL-101

Des analyses exploratoires complémentaires, menées sur un échantillon de participants de CESTO2, indiquent que les participants avec certaines caractéristiques ont une abstinence continue significativement plus élevée que celle observée dans l'ensemble de la population étudiée.

Ces résultats préliminaires, issus d'analyses réalisées sur un échantillon d'une soixantaine de participants, devront être affinés par l'analyse des caractéristiques de l'ensemble des participants à l'étude CESTO2. Les données actuellement disponibles laissent entrevoir l'atteinte d'une **efficacité comprise entre 35% et 60% sur une sous-population représentant environ un tiers de la population générale.**

Pour rappel l'efficacité concernant l'abstinence continue pendant 4 semaines et confirmée par le dosage de la cotinine urinaire était de 24,1% sur la population générale, significativement plus élevée que celle d'un placebo et se comparant favorablement aux traitements actuels.

3) Positionnements respectifs de NFL-101 et NFL-102

Le développement de **NFL-101 et NFL-102 permet de couvrir deux dimensions complémentaires du sevrage tabagique** : le contrôle de l'inflammation active du sevrage chez des fumeurs ciblés, et la normalisation de voies de signalisation suractivées lors du sevrage tabagique ainsi que la réduction de l'astrogliose sur la population générale des fumeurs.

Les deux candidats sont conçus comme potentiellement séquentiels en cas d'échec du premier traitement. L'ordre de prescription pourrait dépendre de la validation du biomarqueur prédictif associé à NFL-101 et du niveau d'efficacité clinique démontré par NFL-102 en population générale.

4) Une stratégie de développement clinique renforcée, fondée sur les résultats récents

Pour mémoire, dans son plan initial, la société avait prévu de poursuivre le développement clinique de NFL-101 à travers une étude de phase 3 en deux parties : une première partie visant à confirmer les efficacités observées dans l'étude de phase 2 CESTO2, suivie d'une seconde partie destinée à valider l'efficacité dans la population générale, avec environ 900 participants et une durée de suivi de 12 mois.

À la lumière des résultats récemment obtenus, la société met désormais en œuvre une **stratégie de développement clinique renforcée et plus efficiente**, reposant sur **deux candidats médicaments complémentaires, NFL-101 et NFL-102**, sans impact sur le calendrier global de développement.

NFL-101 : un développement ciblé sur une sous-population à forte réponse

NFL-101 vise à réduire l'inflammation fonctionnelle induite par le tabagisme et a déjà démontré son efficacité clinique dans l'étude de phase 2 CESTO2.

L'analyse complète des caractéristiques discriminantes de l'ensemble des participants de cette étude, attendue dans les prochains mois, permettra de confirmer à la fois le niveau d'efficacité supérieur observé et la taille de la sous-population ciblée.

Le biomarqueur prédictif identifié sera ensuite validé afin de permettre son utilisation en phase 3 pour la sélection des participants.

Compte tenu de l'efficacité attendue plus élevée dans cette population ciblée, le schéma initial d'une phase 3 en deux parties n'est plus nécessaire. **Le développement de NFL-101 se poursuivrait directement par une étude pivotale de phase 3, avec un nombre de participants significativement réduit** par rapport au plan initial dans la population générale, entraînant mécaniquement une **réduction substantielle des coûts de développement**.

NFL-102 : un développement dans la population générale avec un mécanisme d'action élargi

NFL-102 est destiné à la population générale de fumeurs. Sa composition enrichie et son mécanisme d'action plus complet visent à normaliser les voies de signalisation suractivées lors du sevrage tabagique et à réduire l'astrogliose, avec une **efficacité attendue supérieure à celle de NFL-101 dans la population générale**.

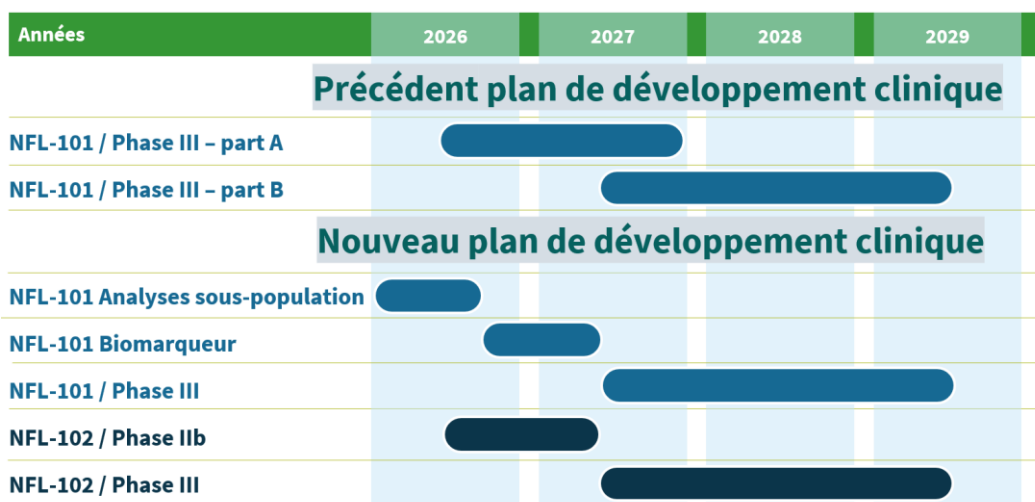
NFL-102 a été évalué avec succès dans les mêmes études précliniques que NFL-101, jusqu'à des doses supérieures à 600 fois la dose clinique, avec des données de génotoxicité et de mutagénicité concluantes.

La société prévoit de déposer une demande d'étude clinique de phase 2b mi-2026, visant à démontrer l'efficacité, à sélectionner la dose et à confirmer l'innocuité.

Cette étude de sélection de doses serait réalisée en France dans une dizaine de centres cliniques et inclurait 450 participants randomisés en double aveugle contre placebo. Quatre doses seraient évaluées, avec 100 participants pour trois d'entre elles et pour le placebo, et 50 participants pour une dose minimale attendue sans effet. Deux administrations de traitement sont prévues, aux jours 1 et 8. Le critère de jugement principal sera l'abstinence continue pendant 4 semaines, mesurée entre le jour 15 et le jour 43 et confirmée par le dosage de la cotinine urinaire. La visite au jour 43 constituera la dernière visite de l'étude. Un Comité indépendant de surveillance et de sécurité (CSS) analysera les données de sécurité après l'inclusion des 30 premiers participants afin d'autoriser la poursuite des inclusions.

La durée de suivi limitée à 43 jours permettra de réduire les coûts par participant et de faciliter le recrutement, pour un **budget global estimé légèrement inférieur à celui de la première partie de la phase 3 initialement prévue avec NFL-101**.

À l'issue de cette phase 2b, la société pourrait lancer une **étude pivotale de phase 3**, dont le nombre de participants dépendra des résultats obtenus mais devrait être **significativement inférieur à 900**, ce qui permettrait également une **réduction substantielle des coûts** de développement clinique.



L'adossement à un partenaire stratégique sera privilégié pour le financement des phases 3.

5) Extension de la propriété intellectuelle jusqu'en 2047

La composition de NFL-102 a fait l'objet du dépôt d'une nouvelle demande de brevet en janvier 2026, **prolongeant la protection de la propriété intellectuelle jusqu'en 2047** et élargissant son champ d'application à d'autres addictions au-delà du tabac et de la nicotine, notamment l'alcool, les psychostimulants, les opioïdes et les cannabinoïdes. Cette extension repose sur le rôle central de la voie de signalisation CREB dans les mécanismes neurobiologiques communs à ces addictions, en particulier les processus de neuroadaptation, de tolérance, de dépendance et de maintien du craving.

La société est **prête à déposer une demande de brevet supplémentaire** concernant la sous-population et le biomarqueur prédictif de l'efficacité de NFL-101 après confirmation par l'analyse complète des caractéristiques des participants à l'étude CESTO2.

À propos de NFL Biosciences :

NFL Biosciences est une société biopharmaceutique basée dans la région de Montpellier (France) qui développe des candidats médicaments à base de plantes pour le traitement des addictions. L'ambition de NFL Biosciences est d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques naturelles, plus sûres et plus efficaces à l'ensemble de la population mondiale, y compris aux pays à faibles et moyens revenus. Son produit le plus avancé, appelé NFL-101, est un extrait de feuille de tabac standardisé, protégé par trois familles de brevets. NFL Biosciences entend offrir aux fumeurs qui souhaitent arrêter une alternative naturelle, sûre, facile à administrer et personnalisée. NFL Biosciences développe également NFL-301, un candidat-médicament naturel pour la réduction de la consommation d'alcool et dispose d'un projet de développement de médicament pour le traitement des troubles liés à la consommation de cannabis.

Les actions de NFL Biosciences sont cotées sur Euronext Paris (FR0014003XT0 - ALNFL).

Contacts :

NewCap

Relations Investisseurs / Relations Médias
Mathilde Bohin / Arthur Rouillé
Tel. : 01 44 71 94 94
E-mail : nfl@newcap.eu

NFL Biosciences

Bruno Lafont
Tél. : 04 11 93 76 67
E-mail : info@nflbiosciences.com

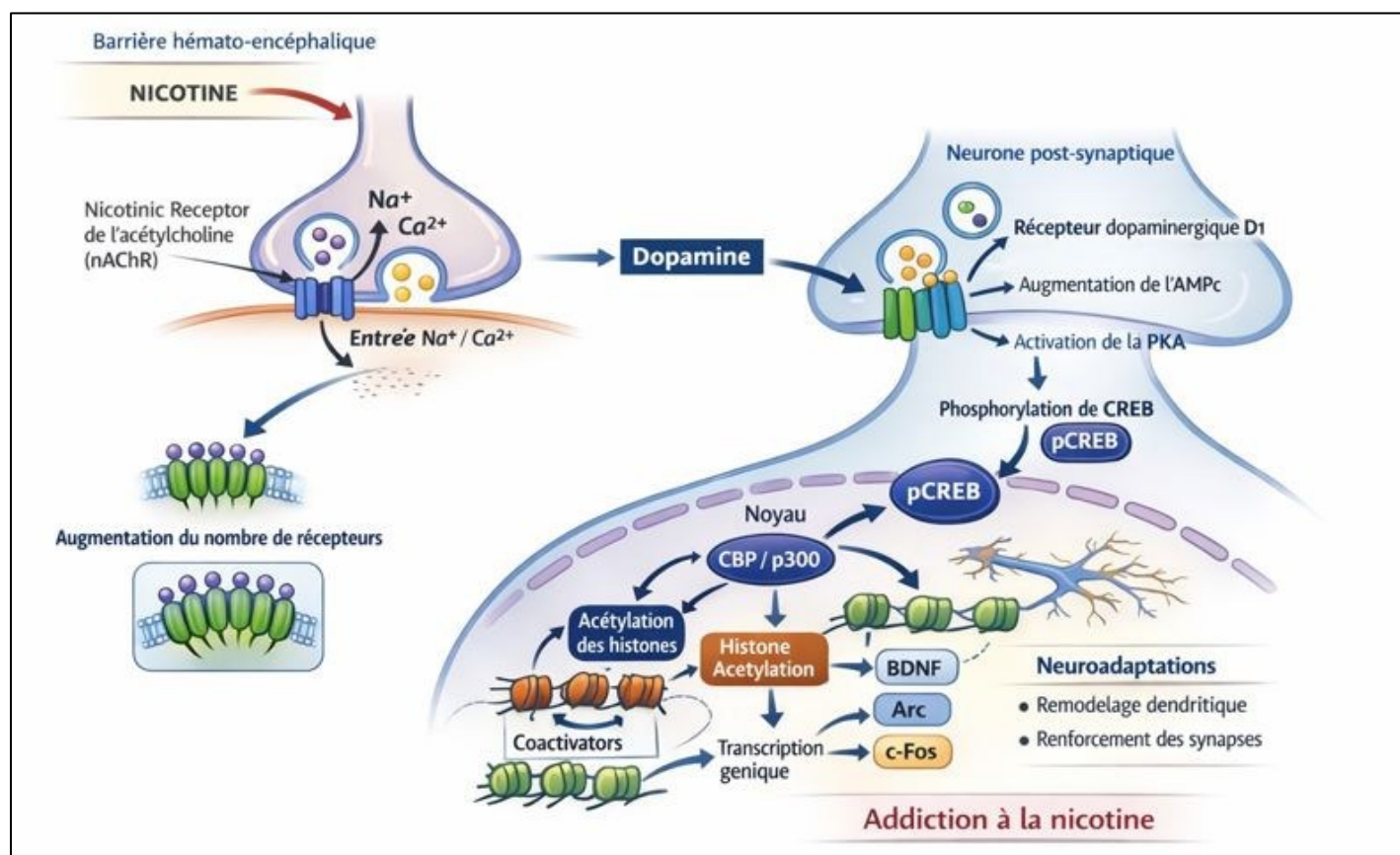
ANNEXE

Différences mécanistiques entre NFL-102 et les traitements actuels de sevrage tabagique :

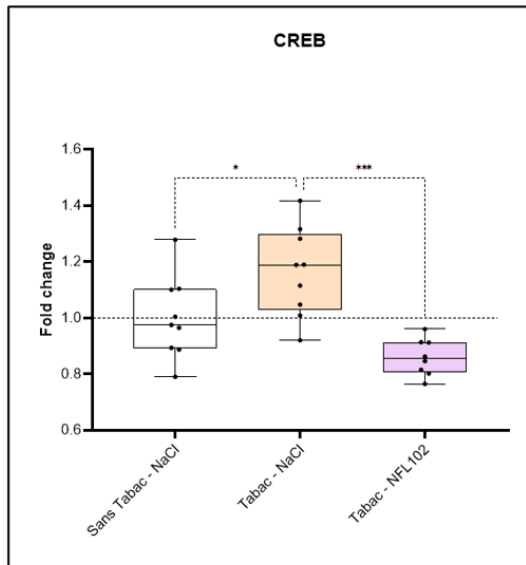
Les traitements actuels du sevrage tabagique (substituts nicotiniques, varénicline, cytisine) agissent principalement au niveau des **récepteurs nicotiniques** afin d'atténuer les symptômes de manque liés à l'arrêt de la nicotine. S'ils permettent un soulagement transitoire du sevrage, **ils n'agissent pas directement sur les modifications durables de la signalisation neuronale et de la neuroplasticité induites par l'addiction tabagique**, lesquelles persistent après l'arrêt et contribuent fortement au risque de rechute.

À l'inverse, NFL-102 agit en aval des récepteurs nicotiniques, en modulant des voies de signalisation durablement altérées par le tabagisme. En particulier, NFL-102 réduit significativement l'activité de **CREB**, que les recherches scientifiques actuelles désignent comme un **régulateur majeur de l'addiction au tabac, impliqué dans la neuroplasticité maladaptative et la réorganisation des circuits neuronaux sous-tendant les comportements addictifs**.

La nicotine active les récepteurs nicotiniques (nAChR), induisant une libération de dopamine et l'activation de la voie AMPc/PKA/CREB dans les neurones post-synaptiques. La phosphorylation de CREB entraîne des modifications épigénétiques et transcriptionnelles responsables de neuroadaptations durables, contribuant au développement et au maintien de l'addiction à la nicotine.



Résultats de l'étude protéomique sur CREB :



CREB au niveau du cortex préfrontal

Conséquence de l'exposition au tabac :

Le groupe souris exposées au tabac et ayant reçu un placebo exprime significativement plus CREB que le groupe n'ayant pas été exposé au tabac et ayant reçu un placebo ($p < 0,05$).

Correction par NFL-102 :

Le groupe souris exposé au tabac et ayant reçu NFL-102 exprime significativement moins CREB que le groupe exposé au tabac et ayant reçu un placebo ($p < 0,001$).

Normalisation contrôlée :

Il n'y a pas de différence significative concernant l'expression de CREB entre le groupe n'ayant pas été exposé au tabac et ayant reçu un placebo et le groupe exposé au tabac et ayant reçu NFL-102.

En ciblant CREB comme nœud mécanistique clé, NFL-102 se distingue des traitements actuels par une approche visant la correction des circuits neuronaux impliqués dans la rechute, au-delà du simple contrôle des symptômes de manque.

