



Cytheris annonce la publication de données sur l'IL-7 chez des patients infectés par le VIH dans le *Journal of Clinical Investigation*

Les résultats d'un essai de Phase I/IIa chez des patients infectés par le VIH et souffrant de lymphopénie démontrent une fois de plus la capacité de l'Interleukine-7 à induire une augmentation importante et prolongée des lymphocytes T CD4 et CD8, dont les taux se maintiennent 48 semaines post-traitement

Cette cytokine ouvre donc la voie à une thérapie pratique et intermittente qui viendrait compléter le traitement anti-rétroviral (HAART)

Paris – le 17 mars 2009 – Cytheris S.A., société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation annonce aujourd'hui la publication de données issues d'un essai multicentrique de Phase I/IIa, destiné à évaluer la tolérance de l'Interleukine-7 (IL-7) chez des patients infectés chroniquement par le VIH, ayant un taux de lymphocytes T CD4 faible malgré un traitement anti-rétroviral contrôlant efficacement la charge virale (HAART). Après 48 semaines, les patients traités avec la dose maximale ont vu leurs taux de lymphocytes CD4 et CD8 se maintenir respectivement à +75% et +57% par rapport à leur niveau initial (augmentations médianes).

« Les traitements anti-rétroviraux actuels sont efficaces et permettent de contrôler la charge virale chez les patients infectés par le VIH. Cependant, l'ampleur de la restauration des lymphocytes CD4 reste variable selon les patients. Un patient qui reste longtemps avec un faible taux de lymphocytes T CD4 voit clairement augmenter son taux de morbidité, » souligne le Pr. Yves Lévy, PhD, Directeur Scientifique du service de recherche vaccinale à l'ANRS, Service d'Immunologie Clinique de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil (unité INSERM), investigateur et auteur principal de cette publication. « Cette étude montre que l'on peut dessiner une nouvelle frontière dans le traitement du VIH en rétablissant et en maintenant un taux élevé de lymphocytes T CD4. L'IL-7, qui semble avoir la capacité de faire réagir de façon significative les sous-populations de lymphocytes T naïfs et mémoires, pourrait permettre de restaurer l'équilibre homéostatique qui ne peut être atteint par le seul contrôle de la charge virale sous traitement anti-rétroviral. Cela fait longtemps que l'ANRS s'est engagée dans le développement clinique de l'IL-7 aux côtés de Cytheris. Nous avons l'intention d'entretenir cette collaboration car elle nous permet d'explorer les applications cliniques de l'IL-7 là où il existe des vides thérapeutiques. »

« De plus en plus de données s'accumulent et montrent que les patients sous traitement anti-rétroviral doivent avoir un taux de CD4 supérieur à 500 cellules/mm³. De plus, un consensus se développe au sein de la communauté médicale pour mettre sous traitement anti-rétroviral les patients dont le taux de CD4 est compris en 350 et 500 cellules/mm³, plutôt que d'attendre, » indique le Dr. Thérèse Croughs, Directeur Médical chez Cytheris. « Les résultats de cet essai, ainsi que les autres essais en cours, montrent que l'IL-7 peut permettre aux patients ayant un faible taux de CD4 d'augmenter et de maintenir ce taux au-delà de 500 cellules/mm³, avec seulement un court cycle de traitement par an. Cela permet de faire baisser le risque de contracter des infections opportunistes potentiellement mortelles, ainsi que d'autres maladies graves liées à l'infection par le VIH. »

L'article intitulé : « Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment » est publié dans le *Journal of Clinical Investigation* (Lévy, Y et al, 2009, Vol. 119, No. 4). L'article entier est accessible sur le site du *Journal of Clinical Investigation* : <http://www.jci.org/articles/view/38052>. Les résultats partiels de cet essai ont d'ores et déjà été présentés par le Pr. Levy lors des conférences CROI 2007 et 2008.

A propos de l'essai

L'infection par le VIH se caractérise par un défaut quantitatif et qualitatif des lymphocytes T CD4, favorisant le développement d'infections opportunistes et de tumeurs. Le traitement anti-rétroviral hautement actif ou HAART (Highly Active Anti Retroviral Therapies) combine en général un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur de la transcriptase inverse non nucléosidique avec deux analogues nucléotidiques. Ce traitement a fortement amélioré le pronostic vital des patients infectés par le VIH.

Le traitement « HAART » a démontré qu'il permettait à la fois de contrôler la réplication du VIH et de maintenir ou de restaurer un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 200 cellules/mm³. Quelques mois après cette restauration, il est possible d'arrêter le traitement préventif des infections opportunistes, puisque, généralement, une réponse immunitaire protégeant contre les pathogènes s'est reconstituée.

Cependant, plusieurs problèmes majeurs ne sont pas résolus par ces traitements :

- Environ 5 à 15% de la population traitée est définie comme « non répondeur immunologique », avec un taux de lymphocytes T CD4 qui reste inférieur à 200 cellules/mm³, malgré un contrôle efficace de la réplication du VIH, plusieurs mois après le début du traitement antirétroviral ;
- Environ 5 à 10% de la population traitée ne répond pas au traitement « HAART », que ce soit au niveau viral ou immunologique, avec une charge virale circulante qui reste élevée et un taux de lymphocytes T CD4 qui continue en conséquence à décliner ;
- La co-infection chronique par d'autres virus, comme celui de l'hépatite C (VHC) est une source de complications supplémentaires ;

- La grande majorité des patients sous « HAART » ne développe jamais de réelles réponses T CD4 et CD8 spécifiques au VIH, malgré un contrôle optimal de la réplication du virus et la restauration d'un taux de lymphocytes T CD4 presque normal.

Afin de résoudre ces problèmes liés au traitement du VIH, l'essai de phase I/IIa était destiné à évaluer la tolérance de l'IL-7 ainsi que son activité biologique chez des patients infectés par le VIH, ayant un taux de lymphocytes T CD4 entre 100 et 400 cellules/mm³ et une concentration d'ARN du VIH dans le plasma inférieure à 50 copies/ml après au moins 6 mois de traitement anti-rétroviral (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART). Six patients ont reçu des doses de 3 microgrammes/kg et 8 patients des doses de 10 microgrammes/kg. Les patients ont reçu 8 injections sous-cutanées de rhIL-7 (3 fois par semaine, jours 1 à 16). Les paramètres de tolérance clinique, biologique et virologique ont été mesurés jusqu'à la 48^e semaine. Les réponses T spécifiques anti-VIH ont été mesurées par la détection de certaines cytokines intracellulaires (Interferon-gamma et IL-2) dans le groupe de 10 microgrammes/kg.

Les résultats à long terme pour ce groupe de patients, définis comme « non répondeurs immunologiques », montrent que l'IL-7 engendre une augmentation rapide des taux de lymphocytes T CD4 et CD8 mais aussi que, 48 semaines après le début de ce court cycle de traitement par l'IL-7, les patients ayant reçu la dose de 10 microgrammes/kg ont vu leurs taux de lymphocytes T CD4 et CD8 se maintenir respectivement à +75% et +57% de leur niveau initial (augmentations médianes).

Les conclusions générales de l'essai sont les suivantes :

- L'IL-7 administrée à des doses de 3 microgrammes/kg (cohorte 1) et de 10 microgrammes/kg (cohorte 2) par injections sous-cutanées sur une période de 16 jours a été bien tolérée cliniquement et biologiquement. La toxicité limitant le dosage n'a été observée que sur un patient (cohorte 2) et la dose maximale tolérée n'a pas été calculée.
- Aucun signe n'a suggéré l'activation du système immunitaire. Il n'y a pas eu non plus d'alerte sur les signes vitaux ou sur les paramètres de laboratoire.
- L'IL-7 n'a pas eu d'impact direct sur l'ADN des cellules réservoirs du VIH. Cependant, chez les patients traités avec la plus forte dose, on a noté un possible effet transitoire sur la réplication du VIH.
- Les deux doses étudiées étaient biologiquement actives et ont engendré une augmentation du taux de lymphocytes CD4 d'au moins 50% entre le niveau initial et les valeurs atteintes au 21^e et au 28^e jour. L'augmentation médiane de cette valeur était de 68% pour la cohorte 1 et de 212% pour la cohorte 2.

- L'IL-7 a été constamment active et a permis d'augmenter les taux de lymphocytes T CD4 et CD8 à partir du 7^e jour. Non contente de faire effet rapidement, l'IL-7 a permis de maintenir l'augmentation des lymphocytes T. Tous les patients ont montré une amélioration de leur taux de lymphocytes T CD4 et CD8 à la 48^e semaine, par rapport au niveau initial. Le bénéfice du traitement était visible pour les deux doses étudiées, mais l'effet varie fortement selon la dose.
- L'IL-7 a fait principalement remonter les populations de lymphocytes T CD4 et CD8 naïfs et mémoires centraux.
- Avec la plus forte dose, l'IL-7 a engendré chez certains patients une augmentation importante de la fréquence médiane des lymphocytes T CD4 produisant de l'interféron gamma et de l'IL-2, ce qui montre que la capacité fonctionnelle des lymphocytes T peut être restaurée ou améliorée.

Les résultats de cet essai encouragent à approfondir l'étude du rôle de l'IL-7 en tant que restaurateur physiologique de l'immunité, car cette cytokine favorise la restauration des lymphocytes T chez les patients lymphopéniques et améliore la réponse spécifique des lymphocytes T contre les antigènes exprimés de façon chronique.

A propos de l'Interleukine-7 (CYT107)

L'interleukine-7 (IL-7) joue un rôle crucial dans la différenciation et la maturation des lymphocytes T ainsi que dans leur survie. Plusieurs études sur des modèles animaux ont montré que l'IL-7 peut induire la prolifération cellulaire ce qui participe à l'augmentation des lymphocytes T circulants. Par son action, l'IL-7 peut fournir une nouvelle approche pour la restauration et/ou l'amélioration tant quantitative que qualitative des populations lymphocytaires T et, par conséquent, des fonctions immunitaires des patients infectés par le VIH.

Chez l'homme, l'interleukine-7 recombinante humaine (rhIL-7) est une cytokine non redondante cruciale pour le maintien de l'homéostasie lymphocytaire T. Cette cytokine est notamment sécrétée par diverses cellules épithéliales comme les cellules épithéliales de la moelle osseuse et du thymus. L'IL-7 contrôle le développement des lymphocytes T lors de la thymopoïèse et, en aval du thymus, sur l'homéostasie des cellules T périphériques.

La première génération de rhIL-7 (CYT 99 007), utilisée dans cet essai HIV a montré lors d'essais pré-cliniques et de phases I en oncologie, qu'elle était bien tolérée à doses répétées, et qu'elle engendrait une augmentation durable du nombre de lymphocytes T CD4 et CD8. Le CYT107, une rhIL-7 glycosylée de seconde génération, est produite par Cytheris via un système de culture de cellules animales recombinantes et est actuellement utilisée pour tous les essais cliniques en cours.

A propos du développement clinique de l'Interleukine-7

Le développement clinique actuellement en cours inclut six essais inter-patient en escalade de doses, avec des doses variant de 3 microgrammes/kg/semaine à 60 microgrammes/kg/semaine, pour évaluer la tolérance et l'activité biologique de CYT107 dans diverses indications. Ces études incluent :

- **CLI-107-04:** un essai monocentrique interpatient non contrôlé de Phase I en escalade de doses qui porte sur des patients atteints de mélanome métastatique ou de carcinome rénal avancé. Elle est conduite au National Cancer Institute à Bethesda, Maryland (Etats-Unis).
- **CLI-107-06 (l'étude INSPIRE):** un essai interpatient randomisé multicentrique de Phase I/IIa en simple aveugle en escalade de doses, avec contrôle placebo qui porte sur des patients souffrant d'infection chronique par le VIH. Elle est conduite aux Etats-Unis, au Canada, en Italie et en France.
- **CLI-107-05 (ECLIPSE-1):** un essai interpatient multicentrique de Phase I non contrôlé en escalade de doses dans le traitement de patients infectés par l'hépatite C qui ne répondent pas au traitement de référence (pas d'EVR à la semaine 12). Cette étude est conduite en France, en Italie et en Suisse et évalue l'utilisation du CYT107 associé à une thérapie PEG-Interferon et Ribavirine.
- **CLI-107-07 (ECLIPSE-2):** un essai non contrôlé de Phase I/IIa en escalade de doses portant sur les patients infectés par l'hépatite C. L'étude conduite en France et en Italie évalue le CYT107 administré en combinaison avec le PEG-Interferon et la Ribavirine chez des patients portant le génotype 1 et 4 et ne répondant pas au traitement de référence.
- **CLI-107-09 (ECLIPSE 3):** un essai non contrôlé de Phase I/IIa en escalade de doses chez des patients infectés par le VHC est mené dans plusieurs centres à Taiwan pour évaluer l'utilisation du CYT107 en combinaison avec le PEG-Interferon et la Ribavirine chez des patients portant le génotype 1 et ne répondant pas au traitement de référence.
- **CLI-107-08:** un essai monocentrique interpatient non contrôlé de Phase I en escalade de doses chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines périphériques déplétées en lymphocytes T compatibles HLA, afin de faire remonter les stocks de lymphocytes T CD4 et CD8. L'essai est mené au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York City (Etats-Unis).

A propos de Cytheris – www.cytheris.com

Cytheris est une société biopharmaceutique française centrée sur la recherche et le développement de molécules innovantes, pivots de l'immuno-modulation. Ces médicaments visent à reconstituer et renforcer l'activité du système immunitaire de patients atteints de cancer, d'infections virales ou bactériennes chroniques (comme le VIH ou l'hépatite C) ou ayant subi des traitements lymphopéniants (ex. greffe de moelle ou de cellules hématopoïétiques, ou après une chimiothérapie.)

Fondée en 1999, la société est basée à Issy-les-Moulineaux (Paris, France) et possède une filiale à Rockville (MD, Etats-Unis).

Pour plus d'information, contactez:

Relations media et analystes -- Andrew Lloyd & Associates:

Andrew Lloyd (allo@ala.com), Juliette dos Santos (juliette@ala.com)

Tel: +33 1 5654 0700