



## **Cytheris annonce les résultats à 48 semaines d'une étude de phase I/II montrant que l'interleukine-7 améliore significativement les taux de lymphocytes T CD4 chez des patients infectés par le VIH**

**Des résultats complémentaires issus de deux études chez le primate indiquent que l'IL-7 pourrait constituer une option thérapeutique pour stabiliser la maladie**

Paris, le 13 février 2008 – Cytheris S.A., société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation, annonce aujourd'hui les résultats du suivi à long terme de son essai multicentrique de phase I/II dans le VIH. L'objectif principal de l'essai consistait à évaluer la tolérance de l'interleukine-7 (IL-7) chez des patients infectés par le VIH. Ces patients avaient un taux de lymphocytes T CD4 faible malgré leur traitement antirétroviral hautement actif (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART). Après 48 semaines, les patients qui avaient reçu la plus forte dose d'IL-7 ont vu leurs taux de lymphocytes T CD4 et CD8 augmenter de +75% et +57% respectivement, par rapport aux niveaux initiaux. Lors du CROI 2008 (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) la semaine dernière à Boston, Cytheris a également présenté les résultats de deux études réalisées sur des primates, détaillant les effets d'une immunothérapie par l'IL-7 qui facilite la migration des lymphocytes T naïfs vers l'intestin.

Le Pr. Yves Lévy, de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil (unité INSERM), investigateur principal, a présenté les résultats du suivi à long terme de l'essai de phase I/II (Abstract n°708). Ils montrent la stabilité de la réponse des lymphocytes T dans le temps, réponse déjà constatée au bout de 12 semaines d'essai et qui avait fait l'objet d'une communication du Pr. Lévy au CROI 2007.

« Grâce au suivi à long terme de cette étude, on note que l'injection d'IL-7 améliore de façon significative le taux de lymphocytes T CD4 chez les patients qui avaient été enrôlés avec un taux faible, et étaient donc exposés au risque d'infections opportunistes, » souligne le Dr. Michel Morre, président fondateur de Cytheris. « Si nous pouvions ramener le taux de CD4 à la normale chez ces patients qui suivent leur traitement antirétroviral, l'IL-7 pourrait alors constituer une importante option thérapeutique dans le traitement de l'infection chronique au VIH et autoriser une espérance de vie normale. Ces résultats renforcent donc notre volonté de conduire des recherches cliniques sur l'IL-7 dans le traitement de l'infection par le VIH. »

## **Résultats de l'essai de phase I/II sur 48 semaines**

L'infection par le VIH se caractérise par un défaut dans le fonctionnement et l'homéostasie des lymphocytes T CD4, favorisant le développement d'infections opportunistes et de tumeurs. L'IL-7 joue de multiples rôles dans la différenciation, l'expansion et la survie des lymphocytes T. Des études sur modèles animaux ont montré que l'IL-7 pouvait améliorer la prolifération et l'expansion des lymphocytes T. Par son action, l'IL-7 peut ouvrir une nouvelle approche de la restauration et/ou l'amélioration de la population des lymphocytes T CD4 et des fonctions immunitaires associées chez les patients infectés par le VIH.

L'essai de phase I/II était destiné à évaluer la tolérance de l'IL-7 chez des patients infectés par le VIH, ayant un taux de lymphocytes T CD4 entre 101 et 400 cellules/mm<sup>3</sup> et une concentration d'ARN du VIH dans le plasma <50 copies/ml après au moins 6 mois de traitement antirétroviral (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART). Six patients ont reçu des doses de 3 microgrammes/kg et 7 patients des doses de 10 microgrammes/kg. Les patients ont reçu 8 injections sous-cutanées de r-hIL-7 (3 fois par semaine, jours 1 à 16). Les paramètres de tolérance clinique, biologique et virologique ont été mesurés jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine. Les réponses T spécifiques anti-VIH ont été détectées par coloration des cytokines intracellulaires 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 CD4 et CD8 se maintenir respectivement à +75% et +57% de leur niveau initial (augmentations médianes)

## **Résultats des études sur les primates**

Le suivi à long terme de l'étude de phase I/II présenté ci-dessus montre que l'IL-7 induit une prolifération des lymphocytes T. Cet effet est désormais largement confirmé par de nombreuses études réalisées chez des primates. Les deux études présentées au CROI 2008 ont été réalisées en collaboration avec le Seattle Biomedical Research Institute (SBRI), le Vaccine and Gene Therapy Institute (VGTI) et l'Oregon National Primate Research Center (ONPRC) à l'Oregon Health and Science University, Emory University (Abstract n°707) ainsi qu'au sein de l'Institut Pasteur, à Paris (Abstract n°709).

Ces deux études étaient destinées à analyser la capacité de l'IL-7 à reconstituer le système immunitaire des tissus lymphoïdes profonds comme les ganglions lymphatiques et l'appareil digestif. Dans l'infection par le VIH (humains) et par le VIS (singes), la diminution du taux de lymphocytes T CD4 post-infection est très rapide et démarre dans l'intestin. Les singes dits « elites controllers » ou ECs sont des individus qui contrôlent spontanément leur charge virale sous le seuil de détection. Ces ECs montrent tous de bons taux de repopulation des lymphocytes T dans l'intestin. Dans ces deux études, l'IL-7 a non seulement confirmé qu'elle pouvait augmenter les taux de lymphocytes T périphériques, mais elle a aussi montré sa capacité à adresser les lymphocytes T vers la muqueuse intestinale où elle déclenche leur expansion locale. De nombreuses expérimentations et études cliniques ont montré que la reconstitution des lymphocytes T dans les intestins était vitale pour garder le VIH sous contrôle.

### **Résumé des résultats présentés**

Ces résultats basés sur des modèles animaux et des essais humains indiquent que l'effet de l'IL-7 sur la production de lymphocytes T est potentiellement stable dans la durée. De plus, ils montrent un impact possible sur la stimulation de la prolifération des lymphocytes T dans la couche lymphoïde de la muqueuse digestive.

Globalement, ces différentes études suggèrent qu'un court cycle de traitement par l'IL-7 peut avoir un effet majeur sur le système immunitaire des patients infectés par le VIH dont le traitement anti-rétroviral n'a pas permis de restaurer un taux stable de lymphocytes T CD4. Ces patients « non répondeurs immunologiques » présentent une maladie progressive ou non-stabilisée, au contraire des « elite controllers » dont la maladie ne progresse pas. Ces derniers, à l'instar des primates décrits plus haut, ne montrent pas de progression de la charge VIH et ont un taux de lymphocytes T CD4 stable même après des années d'infection. L'efficacité immunologique soutenue démontrée dans le suivi à long terme de l'étude de phase I/II suggère qu'un court traitement d'IL-7 peut renforcer le système immunitaire et induire une activité proliférative de large spectre des lymphocytes T CD4 et CD8 dans le sang, les ganglions lymphatiques et l'intestin grêle. Il s'agit là d'un effet thérapeutique crucial pour stabiliser la maladie à long terme chez les patients infectés par le VIH.

## **A propos de Cytheris**

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.)

La molécule phare de la société est l'Interleukine-7 recombinante (IL-7), un facteur de croissance vital pour la récupération et l'amélioration des taux de lymphocytes T. Des essais cliniques sur plus de 60 patients en France et aux Etats-Unis ont permis de démontrer le fort potentiel de l'IL-7, pour augmenter et protéger les lymphocytes T CD4 et CD8. La société mène actuellement plusieurs essais cliniques de l'IL-7 dans le VIH, le VHC et le cancer.

Cytheris développe également une seconde famille de produits, activateurs puissants des cellules NKT et dendritiques, dont la licence a été accordée par plusieurs universités de New York. Les cellules NKT sont impliquées dans plusieurs aspects de l'immunité, y compris la régulation des désordres auto-immunitaires, le contrôle de la croissance et de l'extension des tumeurs, et la défense de l'organisme contre une série de substances pathogènes. Cette famille de produits renforce les connexions entre l'immunité innée et l'immunité adaptative et peut fournir de nouveaux adjuvants immuno-thérapeutiques contre le cancer et les maladies infectieuses chroniques.

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 : [www.cytheris.com](http://www.cytheris.com)

---

### **Contact presse et analystes : Andrew Lloyd & Associates**

Gilles Petitot - Juliette dos Santos

[gilles@ala.com](mailto:gilles@ala.com) - [juliette@ala.com](mailto:juliette@ala.com)

Tel: 33 1 56 54 07 00

---

# # #