



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 15 DECEMBRE 2015

Traitement du lupus : le Lupuzor™ entre en phase III

Le Lupuzor™ pourrait devenir le premier traitement spécifique non immunosuppresseur contre le lupus, une maladie auto-immune handicapante et à ce jour incurable. Découvert par l'équipe de Sylviane Muller au laboratoire d'Immunopathologie et chimie thérapeutique du CNRS à Strasbourg, ce peptide a fait l'objet d'un brevet du CNRS (délivré en 2009) et a déjà passé avec succès les phases I et II des essais cliniques réglementaires gérés par ImmuPharma-France. Une étude pivot¹ internationale de phase III, toujours menée par cette dernière, débutera dans quelques jours aux Etats-Unis, avec le traitement du premier patient, avant d'être étendue à l'Europe. La phase III est la toute dernière phase de tests d'un candidat-médicament, avant son éventuelle autorisation de mise sur le marché. Le lancement de cette phase III a fait l'objet de la réunion d'une centaine de médecins ces 11 et 12 décembre, à Paris.

Le lupus² est une maladie auto-immune chronique qui touche plus de 5 millions de patients dans le monde (une trentaine de milliers en France), dont 90 % sont des femmes. Elle se caractérise par la production d'auto-anticorps qui s'attaquent à divers organes (peau, articulation, système vasculaire, cerveau, reins) et y provoquent une inflammation, d'où un large éventail de symptômes possibles : lésions cutanées, douleurs articulaires, thromboses, poussées psychotiques... Contre cette maladie aux causes multiples, on ne dispose aujourd'hui que de traitements palliatifs, la plupart non spécifiques : des corticoïdes et des immunosuppresseurs, qui affaiblissent le système immunitaire dans son ensemble. S'ils font cesser l'agression auto-immune, ils rendent aussi les patients très sensibles aux multi-infections. Il était donc urgent de développer une thérapie plus ciblée.

L'équipe de Sylviane Muller, lauréate 2015 de la médaille de l'innovation du CNRS³, a développé une famille de peptides (des fragments de protéines) qui corrigent spécifiquement les dysfonctionnements du système immunitaire⁴. L'un d'eux, appelé P140⁵, s'est révélé capable de retarder le développement de la maladie chez des souris atteintes du lupus, tout en épargnant la capacité de leur système immunitaire à lutter contre les agents infectieux. Depuis, des études cliniques de phase I et II ont été réalisées⁶ par la société ImmuPharma-France, qui a une licence exclusive sur les brevets protégeant cette famille de

¹ Si elle est couronnée de succès, une étude pivot de phase III débouche directement sur une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit d'une procédure spéciale, accordée pour les maladies qui ne disposent pas de traitement spécifique.

² Il s'agit ici du lupus érythémateux disséminé, aussi appelé lupus systémique. C'est de loin la forme la plus courante de lupus.

³ [En savoir plus](#). Sylviane Muller est aussi co-fondatrice de la société ImmuPharma.

⁴ Plus précisément, le Lupuzor™ empêche les lymphocytes T autoréactifs de reconnaître les éléments du soi. Comme ils ne sont plus stimulés, ils ne peuvent plus eux-mêmes activer des lymphocytes B sécréteurs d'auto-anticorps dirigés contre les organes du patient.

⁵ Le peptide P140 correspond à la séquence 131-151 de la ribonucléoprotéine nucléaire U1-70K dont le résidu 140 est une phosphosérine.

⁶ Lire nos précédents communiqués : [Un espoir pour traiter le lupus érythémateux](#) (26 novembre 2008) et [Lupus : des essais cliniques confirment l'efficacité du peptide P140 / Lupuzor™](#) (21 janvier 2013).



www.cnrs.fr



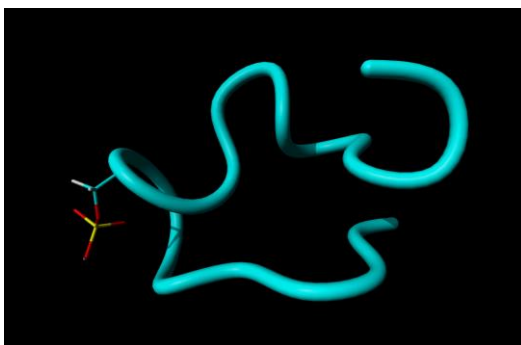
peptides, tous propres au CNRS ou déposés en copropriété. Dans les essais de phase II, la maladie a régressé chez 62 % des patients après 3 mois de traitement : il s'agit du meilleur résultat obtenu jusqu'ici pour cette pathologie.

Suite à ces succès, ImmuPharma-France a lancé son étude pivot de phase III. Comme dans les essais de phase IIb, le candidat-médicament sera administré en double aveugle une fois par mois par voie sous-cutanée, à raison de 200 µg par injection, mais la durée du traitement sera étendue à un an, contre 3 mois auparavant. 200 patients seront inclus dans cette étude, répartis dans 45 centres (10 aux États-Unis et 35 en Europe⁷). Il est prévu que les premiers recrutements de patients soient effectués d'ici la fin de l'année 2015 aux États-Unis. En Europe, l'essai devrait commencer mi-janvier dans les premiers centres, dont les centres français. Le recrutement devrait se terminer mi-2016 et les résultats finaux sont prévus pour fin 2017.

La première « réunion des investigateurs » de l'étude de phase III a réuni les 11 et 12 décembre, à Paris, une centaine de médecins américains et européens.

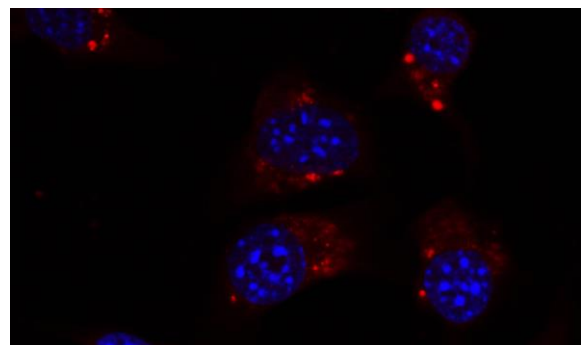
Au terme de cette dernière phase des études cliniques, si les résultats confirment ceux de la phase IIb, le Lupuzor™ pourra être commercialisé et occupera alors une position centrale dans le traitement des patients atteints de lupus.

D'après des résultats précliniques, le Lupuzor™ pourrait également être efficace dans d'autres pathologies auto-immunes chroniques comme le syndrome de Sjögren (maladie des yeux secs) ou la maladie de Crohn (une maladie auto-immune à l'origine d'une inflammation chronique de l'intestin). Les études fondamentales sur ces pistes prometteuses se poursuivent dans le laboratoire de Sylviane Muller.



Modélisation de la structure 3D du peptide P140. Le peptide P140 correspond à la séquence 131-151 de la ribonucléoprotéine nucléaire U1-70K dont le résidu 140 est une phosphosérine (visible sur la gauche).

© Fanny Bonachera / IBMC / ICT / PDB.



Le peptide P140 agit en régulant l'excès d'autophagie des cellules immunitaires dans le lupus. Il corrige ainsi la production d'auto-antigènes, et par conséquent, en aval de la cascade d'évènements, la production d'auto-anticorps.

© IBMC/ICT

⁷ Les centres européens sont répartis dans six pays : l'Allemagne, la France, la Hongrie, l'Italie, la Pologne et la République tchèque. Les centres français sont situés à Bordeaux, Marseille, Paris et Strasbourg.



www.cnrs.fr



ImmuPharma

Pour en savoir plus :

- Article de *CNRS le Journal* : [Un nouvel espoir contre le lupus](#)
- Article de la lettre CNRS Innovation du [16 avril 2015](#)
- Précédents communiqués de presse :
 - o [Traitement du lupus, maladie auto-immune : l'entrée en bourse d'ImmuPharma finance les essais cliniques](#) (17 février 2006)
 - o [Premiers essais cliniques prometteurs sur le lupus](#) (10 novembre 2006)
 - o [Un espoir pour traiter le lupus érythémateux](#) (26 novembre 2008)
 - o [Lupus : des essais cliniques confirment l'efficacité du peptide P140 / Lupuzor™](#) (21 janvier 2013)

Les études cliniques se structurent en plusieurs phases :

La phase I constitue un essai clinique de toxicité sur des volontaires sains.

La phase IIa constitue un essai clinique sur des patients qui ont connaissance qu'ils reçoivent la molécule active (cohorte d'environ 20 personnes).

La phase suivante (phase IIb) constitue un même essai comparatif mais avec davantage de patients et avec introduction d'un groupe placebo. Elle est **multicentrique** (les patients sont recrutés dans plusieurs centres hospitaliers afin d'éviter d'éventuels biais dans l'essai clinique), **randomisée** (le choix des patients qui recevront le principe actif ou le placebo s'opère de manière aléatoire et anonyme) et en « **double aveugle** » (le patient ne sait pas s'il reçoit le principe actif ou le placebo, et la personne qui lui injecte le produit ne sait pas non plus ce qu'elle lui injecte, afin de ne pas l'influencer).

La phase III constitue la phase finale, décisive et décisionnelle. L'essai multicentrique est pratiqué sur encore davantage de patients en « double aveugle ». C'est à son issue, si les résultats positifs sont confirmés et en accord avec les autorités compétentes de chaque pays, qu'un médicament peut être mis sur le marché.

Contacts

Chercheur CNRS | Sylviane Muller | T 03 88 41 70 22 / 06 40 40 87 25 | S.Muller@ibmc-cnrs.unistra.fr

ImmuPharma | Robert Zimmer | T 03 89 66 13 22 | robert.zimmer@immupharma.com

Presse CNRS | Véronique Etienne | T 01 44 96 51 37 | veronique.etienne@cnrs-dir.fr