

## Thérapie génique

# Résultats préliminaires d'un essai clinique pour le syndrome de Crigler-Najjar, une maladie rare du foie, présentés au congrès de l'EASL

**Des résultats préliminaires de l'essai de thérapie génique européen mené par Généthon, en collaboration avec le réseau européen CureCN, dans le syndrome de Crigler-Najjar ont été présentés lors de l'*International Liver Congress*, congrès annuel de l'EASL (European Association for the Study of the Liver), le 26 juin. Selon les premières observations, le candidat-médicament est bien toléré et montre des premiers effets thérapeutiques qui restent à confirmer lors de la poursuite de l'essai.**

*Le syndrome de Crigler-Najjar est une maladie génétique rare du foie qui se caractérise par une hyperbilirubinémie. Si elle n'est pas traitée rapidement, l'accumulation de bilirubine, due à la déficience de l'enzyme UGT1A1 chargée de transformer la bilirubine en substance éliminable par l'organisme, peut générer d'importants dommages neurologiques et devenir mortelle. A l'heure actuelle, pour maintenir des taux de bilirubine inférieurs au seuil de toxicité, les patients sont contraints à une photothérapie jusqu'à 12h par jour.*

Le Dr Lorenzo D'Antiga (Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergame, Italie), l'un des investigateurs de l'essai de thérapie génique mené par Généthon dans le syndrome de Crigler-Najjar, a présenté lors du congrès 2021 de l'EASL (European Association for the Study of the Liver), les résultats chez les premiers patients traités. **Selon les premières observations, le traitement, qui consiste à apporter aux cellules hépatiques une copie du gène UGT1A1 codant une enzyme qui permet l'élimination de la bilirubine, donne des résultats encourageants.**

En effet, les deux premières cohortes, démontrent :

- **la sécurité et la bonne tolérance du produit chez les 4 patients traités**
- **un effet-dose à confirmer :**
  - o Dans la cohorte 1, traitée à la plus faible dose, les cliniciens ont observé un effet thérapeutique transitoire mais ne permettant pas l'arrêt prolongé de la photothérapie à la 16<sup>ème</sup> semaine post-injection (critère d'efficacité du produit)
  - o Dans la cohorte 2, traitée à une dose supérieure : **la première patiente montre une diminution forte du taux de bilirubine qui lui a permis de d'arrêter la photothérapie depuis plusieurs semaines.** La deuxième patiente a vu également son taux de bilirubine décroître fortement. Son traitement est trop récent pour démontrer une baisse stable de ce taux, mais si cette baisse se confirmait cette patiente pourra à son tour interrompre la photothérapie d'ici quelques semaines.



*« Nous sommes très heureux des résultats obtenus jusqu'à présent dans cet essai de thérapie génique par AAV pour le syndrome de Crigler-Najjar. Le traitement, à des doses appropriées, s'est révélé sûr et capable de corriger la maladie à un niveau permettant à la première patiente d'arrêter la photothérapie quotidienne, éliminant ainsi le risque de lésion neurologique. Le degré d'amélioration de la deuxième patiente laisse penser qu'elle pourrait bientôt arrêter elle aussi la photothérapie. Notre travail sur l'immunomodulation est maintenant axé sur le maintien d'un effet durable à long terme. Cette stratégie innovante pourrait remplacer*

*la transplantation hépatique chez les patients atteints d'une maladie génétique du foie »* souligne Dr Lorenzo D'Antiga qui a traité les deux derniers patients et présenté ces résultats à l'EASL

**Cet essai, utilise une technologie développée à Généthon** par l'équipe « Immunologie et Thérapie Génique des Maladies du Foie », dirigée par le Dr Giuseppe



Ronzitti : *« L'équipe a beaucoup travaillé sur ce projet de la conception et développement de l'approche jusqu'à l'essai. Nous avons, en effet, conçu le candidat-médicament, fait les preuves d'efficacité pré-cliniques puis désigné le produit pour l'essai clinique. Nous poursuivons nos travaux pour développer de nouvelles approches pour d'autres maladies du foie. ».*

*« Ces premières observations présentées lors du dernier congrès de l'EASL montrent que la thérapie génique pourrait devenir une alternative thérapeutique pour cette maladie du foie sévère. Nous devons rester prudents car l'essai se poursuit et nous permettra d'évaluer sur la durée et chez d'autres patients ces premiers résultats encourageants. »* Frédéric Revah, directeur général de Généthon.



### **A propos de l'essai**

Cet essai européen, a pour objectifs d'évaluer la tolérance du produit, de définir la dose optimale et d'évaluer l'efficacité thérapeutique du candidat-médicament. L'essai clinique se déroule dans 4 centres investigateurs en Europe, en France (Pr Labrune - Hôpital Bécclère à Clamart) en Italie (Pr Brunetti-Pierrri - Hôpital Federico II, Pr d'Antiga - Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII à Bergame) et aux Pays-Bas (Pr Beuers - Academic Medical Center à Amsterdam). Le projet s'appuie sur un consortium européen- CureCN – qui réunit 11 partenaires européens, et a reçu un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne.

### **A propos de Crigler-Najjar**

Le syndrome de Crigler-Najjar est une maladie génétique rare du foie (1 cas sur 1 000 000 de naissances) caractérisée par l'accumulation anormale de bilirubine, une substance pigmentée jaune fabriquée par le foie, dans tous les tissus de l'organisme. Cette hyperbilirubinémie est le résultat d'une déficience de l'enzyme (UGT1A1) chargée de transformer la bilirubine en substance éliminable par l'organisme. Lorsque cette enzyme ne fonctionne pas, la bilirubine s'accumule, provoque un ictère intense et chronique (une jaunisse) et devient toxique pour le cerveau. Si elle n'est pas traitée rapidement, cette accumulation peut générer d'importants dommages neurologiques et devenir mortelle. A l'heure actuelle, pour maintenir des taux de bilirubine inférieurs au seuil de toxicité, les patients concernés sont contraints à une photothérapie jusqu'à 12h par jour. Le seul traitement est la transplantation hépatique, compliquée et lourde.

Contact presse :

Stéphanie Bardou – 06.45.15.95.87 – [communication@genethon.fr](mailto:communication@genethon.fr)