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 . S
i elle n
'
est pas traitée rapidement,
l
'
accumulation
de bilirubine
,
due à la
déficience de l
'
enzyme UGT1A1
chargée de transformer la bilirubine en subst
ance 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 photo
thérapie 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, l
e traitement,
qui
consiste à
apporter aux
cellules hépatiques
une
co
pie 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

ÂÂ

- un effet-dose à confirmer :

- 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 16ème semaine post-injection (critère d'efficacité du produit)

- 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 décroitre fortement. Son traitement est trop récent pour démontrer une baisse stable de ce taux, mais si cette baisse
se
confirm
ait
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
Gi
u
seppe 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 p
ourrait 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 Béclère à Clamart) en Italie (Pr Brunetti-Pierri
-
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 européen
s
,
et
a reçu un financement du programm
e de recherche et d
'
innovation
Horizon 2020 de l
?
Union europ
é
enne.

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.