

Communiqué de presse
10 octobre 2025

Première démonstration de faisabilité et d'efficacité d'un pré-traitement inhibant la réponse immunitaire chez une patiente immunisée contre l'AAV utilisé dans la thérapie génique du syndrome de Crigler–Najjar

Des résultats présentés ce jour à l'ESGCT 2025

Généthon, le laboratoire français leader de la thérapie génique pour les maladies rares, et Hansa Biopharma, pionnier de la technologie enzymatique pour les maladies immunologiques rares, annoncent qu'une patiente atteinte d'une maladie rare du foie et immunisée contre le vecteur AAV a pu être traitée grâce à l'administration préalable d'Imlifidase, une enzyme capable d'inhiber temporairement la réponse immunitaire. Cette première, réalisée dans le cadre d'un essai clinique évaluant la thérapie génique GNT0003, est une avancée significative dans le traitement de malades présentant des anticorps contre les AAV, et par conséquent non éligibles aux essais cliniques et aux traitements de thérapie génique déjà disponibles.

La thérapie génique consiste à injecter un gène-médicament dans un organisme grâce un vecteur, un « moyen de transport » la plupart du temps dérivé de virus, comme les AAVs (virus adéno-associé) qui sont couramment utilisés pour la thérapie génique des maladies neuromusculaires, du foie, de la vision... Un premier contact avec le virus naturel peut amener l'organisme à développer des immunoglobulines G (IgG), c'est-à-dire des anticorps spécifiques qui neutralisent les AAVs. On estime qu'une personne sur trois serait naturellement immunisée contre les AAVs ce qui exclut, de ce fait, un grand nombre de patients de la possibilité de bénéficier d'une thérapie génique utilisant un vecteur dérivé de ce virus. Pour surmonter cet obstacle, les **chercheurs de Généthon ont testé, en pré-traitement, l'implifidase, une enzyme développée par Hansa Biopharma, capable d'inhiber les IgG, réduisant ainsi le taux d'anticorps anti-AAV et permettant l'administration d'un candidat-médicament de thérapie génique.**

Le Dr Jérémie Do Cao (Hôpital Bécclère, AP-HP, France) a présenté ce jour, lors du congrès annuel de l'*European Society of Gene & Cell Therapy* (ESGCT) 2025, **les résultats de l'utilisation de l'implifidase en pré-traitement à la thérapie génique GNT0003 chez une patiente atteinte d'une forme sévère de syndrome de Crigler–Najjar et naturellement immunisée contre le vecteur AAV8, dans le cadre de l'essai clinique (GNT-018-IDES) mené par Généthon en collaboration avec Hansa Biopharma.**

Chez cette première patiente traitée, l'étude a montré :

- **la faisabilité et la sécurité de cette approche** : l'implifidase administrée avant la thérapie génique GNT0003 a bien « coupé » les anticorps de la patiente et permis le traitement. Aucun effet secondaire sévère, lié à GNT0003 ni à l'implifidase, n'a été relevé.
- **des premières données d'efficacité** : le candidat-médicament de thérapie génique GNT0003 a permis de baisser significativement le taux de bilirubine de la patiente qui a pu stopper la photothérapie quotidienne, indispensable jusqu'alors à sa survie, seize semaines après l'injection comme prévu par le protocole. Des données complémentaires seront nécessaires pour confirmer cette efficacité à plus long terme.

C'est la première fois qu'une thérapie génique est administrée avec succès chez une patiente atteinte du syndrome de Crigler-Najjar présentant des anticorps dirigés contre l'AAV8. Si les résultats sont confirmés dans les prochaines étapes de l'essai, cette approche pourrait devenir une option prometteuse pour les patients présentant des anticorps aux AAV, à ce jour non éligibles aux essais cliniques et aux traitements de thérapie génique déjà disponibles.

« C'est incroyable d'avoir eu la chance d'assister à la mise en application clinique de ce projet né dans notre laboratoire. Les données préliminaires obtenues nous indiquent que nous avons encore beaucoup à apprendre sur la réponse immunitaire aux vecteurs AAV mais la solution est potentiellement là » Giuseppe Ronzitti, Directeur de la prospective scientifique de Généthon et Responsable du laboratoire « Immunologie et maladie du foie ».

À propos de l'implifidase

L'implifidase est une enzyme unique de clivage des anticorps, originaire de *Streptococcus pyogenes*, qui cible spécifiquement les IgG et inhibe la réponse immunitaire médiée par les IgG. ⁶ Elle agit rapidement, en clivant les anticorps IgG et en inhibant leur activité dans les heures qui suivent l'administration. L'implifidase a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe et est commercialisée sous le nom IDEFIRIX® pour le traitement de désensibilisation des patients adultes hautement sensibilisés ayant subi une transplantation rénale et dont le test de compatibilité croisée avec un donneur décédé est positif. ⁶

A propos de GNT003

Le candidat-médicament GNT-0003, développé par Généthon pour traiter le syndrome de Crigler-Najjar, est actuellement évalué dans le cadre d'un essai (GNT-012-CRIG) mené en France, aux Pays-Bas et en Italie chez des patients ne présentant pas une immunité préexistante contre les AAV avec [des résultats encourageants](#).⁵

À propos du syndrome de Crigler-Najjar

Le syndrome de Crigler-Najjar est une maladie génétique ultra-rare du foie caractérisé par un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang (hyperbilirubinémie). Cette accumulation de bilirubine est due à un déficit de l'enzyme UGT1A1, responsable de la transformation de la bilirubine en une substance pouvant être éliminée par l'organisme. Si elle n'est pas traitée rapidement et tout au long de la vie, elle peut entraîner des lésions neurologiques importantes et la mort. Actuellement, les patients doivent subir une photothérapie jusqu'à 12 heures par jour pour maintenir leur taux de bilirubine en dessous du seuil de toxicité. La transplantation hépatique constitue la seule thérapeutique curative, bien qu'elle soit associée à des complications et à une pénurie de greffons. Le syndrome de Crigler-Najjar est une maladie extrêmement rare qui touche moins d'un cas pour un million de personnes par an.⁷

A propos de Hansa Biopharma

Hansa Biopharma est une société biopharmaceutique pionnière au stade commercial, dont la mission est de développer et de commercialiser des traitements innovants, susceptibles de sauver et de changer la vie des patients atteints de maladies immunologiques rares. Hansa Biopharma a mis au point une thérapie enzymatique de clivage d'anticorps d'immunoglobuline G (IgG), la première de ce type, dont il a été démontré qu'elle permettait une transplantation rénale chez des patients hautement sensibilisés. Hansa Biopharma dispose d'un programme de recherche et de développement riche et en pleine expansion, basé sur la plate-forme technologique propriétaire de la société, qui vise à répondre à de graves besoins médicaux non satisfaits dans les domaines de la transplantation, des maladies auto-immunes, de la thérapie génique et du cancer. Hansa Biopharma est basée à Lund, en Suède, et a des activités en Europe et aux États-Unis. La société est cotée au Nasdaq Stockholm sous le symbole HNSA. Pour en savoir plus, consultez le site <https://www.hansabiopharma.com/> et suivez-nous sur LinkedIn

A propos de Généthon

Pionnier dans la découverte et le développement de thérapies géniques pour les maladies rares, Généthon est un laboratoire à but non lucratif, créé par l'AFM-Téléthon. Un premier médicament de thérapie génique, auquel Généthon a contribué, a obtenu sa mise sur le marché pour l'amyotrophie spinale. Avec plus de 240 scientifiques et professionnels, Généthon a pour objectif de mettre au point des thérapies innovantes qui changent la vie des patients souffrant de maladies génétiques rares. Treize produits de thérapie génique issus de la recherche de Généthon, ou auxquels Généthon a contribué, sont en cours d'essais cliniques pour des maladies du foie, du sang, du système immunitaire, des muscles et des yeux. Sept autres produits sont en phase de préparation pour des essais cliniques au cours des cinq prochaines années. Pour en savoir plus, www.genethon.fr

Contact Presse :

Stéphanie Bardon – communication@genethon.fr / 06.45.15.95.87

References

1. [Boutin S, et al. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus \(AAV\) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors. Hum Gene Ther. 2010 Jun;21\(6\):704-12. doi: 10.1089/hum.2009.182. PMID: 20095819.](#)
2. [Calcedo R, Wilson JM. Humoral Immune Response to AAV. Front Immunol. 2013 Oct 18;4:341. doi: 10.3389/fimmu.2013.00341. PMID: 24151496; PMCID: PMC3799231.](#)
3. [Veron P, Leborgne C, Monteilhet V, Boutin S, Martin S, Moullier P, Masurier C. Humoral and cellular capsid-specific immune responses to adeno-associated virus type 1 in randomized healthy donors. J Immunol. 2012 Jun 15;188\(12\):6418-24. doi: 10.4049/jimmunol.1200620. Epub 2012 May 16. PMID: 22593612.](#)
4. [Kruzik A, et al. Prevalence of Anti-Adeno-Associated Virus Immune Responses in International Cohorts of Healthy Donors. Mol Ther Methods Clin Dev. 2019 Jun 7;14:126-133. doi: 10.1016/j.omtm.2019.05.014. PMID: 31338384; PMCID: PMC6629972.](#)
5. [ClinicalTrial.gov ID: NCT03466463](#)
6. European Medicines Agency. Idefirix® summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_en.pdf.
7. <https://www.genethon.com/our-pipeline/crigler-najjar-syndrome/>
8. [Lundstrom K. Viral Vectors in Gene Therapy: Where Do We Stand in 2023? Viruses. 2023 Mar 7;15\(3\):698. doi: 10.3390/v15030698. PMID: 36992407; PMCID: PMC10059137.](#)
9. [Boutin S, et al. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus \(AAV\) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors. Hum Gene Ther. 2010 Jun;21\(6\):704-12. doi: 10.1089/hum.2009.182. PMID: 20095819.](#)
10. [Calcedo R, Wilson JM. Humoral Immune Response to AAV. Front Immunol. 2013 Oct 18;4:341. doi: 10.3389/fimmu.2013.00341. PMID: 24151496; PMCID: PMC3799231.](#)
11. [Veron P, Leborgne C, Monteilhet V, Boutin S, Martin S, Moullier P, Masurier C. Humoral and cellular capsid-specific immune responses to adeno-associated virus type 1 in randomized healthy donors. J Immunol. 2012 Jun 15;188\(12\):6418-24. doi: 10.4049/jimmunol.1200620. Epub 2012 May 16. PMID: 22593612.](#)

12. Kruzik A, et al. Prevalence of Anti-Adeno-Associated Virus Immune Responses in International Cohorts of Healthy Donors. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019 Jun 7;14:126-133. doi: 10.1016/j.omtm.2019.05.014. PMID: 31338384; PMCID: PMC6629972.
13. Falese L, et al. Strategy to detect pre-existing immunity to AAV gene therapy. *Gene Ther.* 2017 Dec;24(12):768-778. doi: 10.1038/gt.2017.95. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29106404; PMCID: PMC5746592.
14. Leborgne C, et al. IgG-cleaving endopeptidase enables in vivo gene therapy in the presence of anti-AAV neutralizing antibodies. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1096-1101. doi: 10.1038/s41591-020-0911-7. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32483358.
15. Au H.K, et al. (2022) Gene Therapy Advances: A Meta-Analysis of AAV Usage in Clinical Settings. *Front. Med.* 8:809118. doi: 10.3389/fmed.2021.809118