



## ESSAIS CLINIQUES THÉRAPEUTIQUES DANS LES MALADIES LYSOSOMALES OÙ EN EST RÉELLEMENT LA RECHERCHE AUJOURD'HUI ?

ClinicalTrials.gov est une base de données publique internationale qui recense les études cliniques menées dans le monde, qu'elles soient en préparation, en cours ou terminées. Elle est gérée par les Instituts Nationaux de Santé (NIH) aux États-Unis et permet d'accéder à des informations sur les objectifs des essais, les traitements étudiés, leur statut et les centres participants.

Lorsqu'une recherche est lancée sur ClinicalTrials.gov avec des mots-clés comme « lysosome », « maladies lysosomales », « MPS » et encore « MPSI », « MPS II » et toutes les maladies citées individuellement, on obtient au final une addition de plusieurs centaines de résultats. Ce chiffre donne l'impression d'une activité de recherche thérapeutique foisonnante. Pourtant, lorsqu'on analyse ces études finement, la réalité apparaît plus nuancée. Les objectifs des essais cliniques sont en effet très divers : études d'histoire naturelle, recherche de biomarqueurs spécifiques, évaluations diagnostiques, optimisation de techniques médicales ou chirurgicales, etc... Beaucoup donc ne relèvent pas du développement de nouveaux traitements.



Dans le cadre du travail de veille de l'association, nous avons analysé les essais cliniques récents concernant les maladies lysosomales en appliquant des critères stricts et homogènes. L'objectif était d'identifier les essais relevant réellement du développement de thérapies, qu'ils soient en cours, en recrutement ou sur le point de débuter. Ont ainsi été retenus uniquement les essais interventionnels thérapeutiques portant sur une maladie lysosomale clairement identifiée (par exemple MPS, CLN2,

Cystinose...), avec un statut en recrutement de patients (« Recruiting »), en cours mais recrutement terminé (« Active, not recruiting ») ou recrutement à venir (« Not yet recruiting »). Ont été exclus les études observationnelles, de diagnostic ou de dépistage, les registres de patients, ainsi que les essais terminés ou interrompus.

À terme de ce tri, sur plusieurs centaines d'études initialement identifiées, un peu moins d'une soixantaine d'essais cliniques ont pu être identifiée comme correspondant à des essais cliniques thérapeutiques actifs ou à venir dans les maladies lysosomales (voir tableau pages suivantes). Ce chiffre reste toutefois non totalement exhaustif. L'indexation des maladies dans ClinicalTrials.gov est hétérogène, ce qui peut conduire à l'absence de certains essais lors des extractions, rendant fastidieuse une recherche globale. À noter également que le statut des essais n'est pas toujours mis à jour en temps réel : certains sont indiqués comme « en recrutement » alors que celui-ci s'est récemment clôturé, ou comme « recrutement à venir » alors que les inclusions ont déjà débuté.

### Une dynamique d'essais cliniques hétérogène selon les pathologies

L'analyse du tableau global rassemblant les différents essais met en évidence des situations contrastées dans la dynamique de ces essais cliniques selon les maladies lysosomales. Certaines pathologies concentrent aujourd'hui plusieurs programmes de recherche clinique, tandis que d'autres ne disposent que d'un nombre limité, voire aucun, essai thérapeutique identifié à ce stade. Cette situation reflète à la fois la complexité biologique des maladies, la compréhension des mécanismes pathologiques pour ces maladies, l'histoire des traitements disponibles, les organes impliqués, la rareté et les choix stratégiques des acteurs de la recherche.

Les mucopolysaccharidoses (MPS) constituent un groupe de maladies pour lesquelles l'activité de recherche clinique thérapeutique demeure relativement importante, mais inégalement répartie selon les sous-types. Plusieurs essais sont actuellement en cours ou à venir, notamment dans les MPS I, II et III, avec une prédominance des approches de thérapie génique et des stratégies visant à améliorer la prise en charge des atteintes neurologiques.



Pour la maladie de Fabry plusieurs essais thérapeutiques sont identifiés, en particulier autour de la thérapie génique, avec des stratégies ciblant différents organes (foie, cœur) et des populations variées. Cette dynamique s'explique en partie par une meilleure compréhension physiopathologique de la maladie et par l'existence d'un écosystème industriel historiquement investi dans cette maladie.

Pour la maladie de Pompe les programmes identifiés portent principalement sur des optimisations de traitements existants ou sur des approches de thérapie génique encore précoces, avec un nombre limité d'essais réellement actifs. Cette évolution reflète la difficulté à franchir de nouveaux paliers thérapeutiques, en particulier pour répondre aux limites persistantes des traitements actuels.

La maladie de Gaucher bénéficie de traitements efficaces pour le type 1 depuis de nombreuses années. Les essais cliniques actuellement identifiés concernent principalement des programmes de thérapie génique, et des approches diverses pour les formes neuropathiques pour lesquelles les options thérapeutiques demeurent limitées (type 3) ou inexistantes (type 2).

La maladie de Niemann-Pick de type C (NPC) se distingue par une activité de recherche clinique thérapeutique portant sur des approches complémentaires telles que la thérapie de réduction de substrat, des molécules visant à moduler le métabolisme lipidique intracellulaire, ou des stratégies à visée neuroprotectrice. Si la coexistence de plusieurs essais de phase avancée constitue un signal encourageant, elle ne doit pas masquer l'absence actuelle de traitement curatif et la persistance de besoins médicaux majeurs, notamment sur les atteintes neurologiques.

*Suite page suivante >*

## Suite de la page 1

Pour d'autres maladies, comme les gangliosidoses, les lipofuscinoses neuro-natales (CLN), ou la maladie de Danon, le nombre d'essais reste limité et de nombreuses maladies lysosomales ne disposent toujours d'aucun essai thérapeutique actif ou identifié. Cela ne traduit pas forcément un manque d'intérêt, mais les difficultés à développer des traitements pour les maladies plus rares, et souvent complexes sur le plan biologique.

Une tendance transversale se dégage néanmoins : la thérapie génique constitue aujourd'hui l'axe central de la recherche thérapeutique dans les maladies lysosomales. Les enzymothérapies restent présentes, mais surtout dans une logique d'optimisation ou de nouvelles voies d'administration. Les traitements de réduction de substrat contin-



nuent également à être investigués parfois en complément d'autres approches. Une part importante des essais actuels tente par ailleurs d'apporter une réponse thérapeutique aux atteintes neurologiques.

La recherche clinique est majoritairement internationale, avec une forte implication des États-Unis et de l'Europe. La France est présente dans plusieurs essais, mais rarement en position de leadership, ce qui peut s'expliquer en partie par des procédures réglementaires parfois plus longues ou plus con-

traignantes que dans d'autres pays.

Le nombre limité d'essais thérapeutiques actifs ne doit pas être interprété comme un échec. Chaque essai représente des années de recherche préclinique, des investissements humains et financiers considérables et un espoir considérable pour les patients et leurs familles.

Cette photographie de la recherche clinique, nécessairement évolutive et non exhaustive, rappelle que si la recherche avance, elle a besoin de temps, de moyens et d'un soutien constant pour permettre à des approches précliniques prometteuses d'aboutir à des essais cliniques, avec l'objectif ultime de proposer des traitements efficaces aux personnes concernées par les maladies lysosomales.

## TABLEAU RECENTS LES ESSAIS CLINIQUES EN COURS OU À VENIR DANS LES MALADIES LYSOSOMALES

Titre de l'essai en français	Titre de l'essai en anglais	Maladie(s) concernée(s)	Statut	Phase	Type d'intervention	Traitement / approche	Promoteur	Pays / sites
Thérapie génique RGX-111 chez les patients atteints de MPS I	RGX-111 Gene Therapy in Patients With MPS I	MPS I Hurler	En cours, recrutement terminé	Phase 1/2	Thérapie génique	RGX-111	REGENXBIO	Etats-Unis, Brésil, Israël
Étude visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'OTL-203 chez des sujets atteints de MPS-IH par rapport au traitement standard par greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (HURCULES)	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of OTL-203 in Subjects With MPS-IH Compared With Standard of Care With Allogeneic HSCT (HURCULES)	MPS I Hurler	En cours, recrutement terminé	Phase 3	Thérapie génique	OTL-203 (LV-IDUA)	Orchard Therapeutics	Europe, Etats-Unis
Thérapie génique à l'aide de cellules souches hématopoïétiques autologues modifiées pour le traitement des patients atteints de mucopolysaccharidose de type I, variante de Hurler (Tiget110_MPSIH)	Gene Therapy With Modified Autologous Hematopoietic Stem Cells for the Treatment of Patients With Mucopolysaccharidosis Type I, Hurler Variant (Tiget110_MPSIH)	MPS I Hurler	En cours, recrutement terminé	Phase 1/2	Thérapie génique	LV-IDUA	Orchard Therapeutics	Italie
Étude clinique évaluant la sécurité, la tolérance et l'efficacité initiale du JWK008 chez des patients atteints de mucopolysaccharidose de type I	A Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Initial Efficacy of JWK008 in Patients With Mucopolysaccharidosis Type I	MPS I adulte	En recrutement	Phase 1	Thérapie génique	JWK008	West China Hospital	Chine
ISP-001 : Cellules B modifiées par transposon Sleeping Beauty pour le traitement de la MPS I	ISP-001: Sleeping Beauty Transposon-Engineered B Cells for MPS I	MPS I (Hurler, Hurler/Scheie, Scheie)	En recrutement	Phase 1	Thérapie génique	ISP-001	ImmuSoft of CA	Etats-Unis
RGX-121-3102 Thérapie génique chez les participants atteints de MPS II	RGX-121-3102 Gene Therapy in Participants With MPS II	MPS II (Hunter) neuropathique	En recrutement	Phase 3	Thérapie génique	RGX-121 (AAV9-IDS)	REGENXBIO	Etats-Unis
CAMPSSIITE - RGX-121 thérapie génique chez des sujets ayant une MPS II	CAMPSSIITE - RGX-121 Gene therapy in subjects with MPS II	MPS II (Hunter)	En cours, recrutement terminé	Phase 2/3	Thérapie génique	RGX-121	REGENXBIO	Multicentrique
Étude de phase III sur le JR-141 chez des patients atteints de mucopolysaccharidose de type II (STARLIGHT)	A Phase III Study of JR-141 in Patients With Mucopolysaccharidosis II (STARLIGHT)	MPS II (Hunter)	En cours, recrutement terminé	Phase 3	Enzymothérapie chimérique	JR-141	JCR Pharmaceuticals	Etats-Unis, Europe, Argentine, Brésil, Colombie, Israël, Turquie
Étude visant à déterminer l'efficacité et l'innocuité du tividenofusp alfa (DNL310) par rapport à l'idursulfase chez des participants pédiatriques et jeunes adultes atteints de mucopolysaccharidose de type II neuropathique (nMPS II) ou non neuropathique (nnMPS II) (COMPASS)	A Study to Determine the Efficacy and Safety of Tividenofusp Alfa (DNL310) vs Idursulfase in Pediatric and Young Adult Participants With Neuropathic (nMPS II) or Non-Neuropathic Mucopolysaccharidosis Type II (nnMPS II) (COMPASS)	MPS II (Hunter)	En cours, recrutement terminé	Phase 2/3	Enzymothérapie chimérique	tividenofusp alfa	Denali Therapeutics	Etats-Unis, Argentine, Europe, Brésil, Canada, Turquie
Étude de phase 1 sur le GC1130A chez des patients atteints du syndrome de Sanfilippo de type A (MPS IIIA)	Phase 1 Study of GC1130A in Patients With Sanfilippo Syndrome Type A (MPS IIIA)	MPS III A	En cours, recrutement terminé	Phase 1	Enzymothérapie intracérébroventriculaire	GC1130A (rhHNS)	GC Biopharma Corp	Etats-Unis, Japon, Corée du Sud
Étude de phase I/II sur le JR-441 chez des patients atteints de mucopolysaccharidose de type IIIA	Phase I/II Study of JR-441 in Patients With Mucopolysaccharidosis Type IIIA	MPS III A	En cours, recrutement terminé	Phase 1/2	Enzymothérapie chimérique	JR-441	JCR Pharmaceuticals	Allemagne
Essai clinique de phase I/II/III sur le transfert de gènes scAAV9.U1a.hSGSH	Phase I/II/III Gene Transfer Clinical Trial of scAAV9.U1a.hSGSH	MPS III A	En recrutement	Phase 2/3	Thérapie génique	UX-111	Ultragenyx Pharmaceutical	Etats-Unis, Australie, Espagne
Étude ouverte à doses croissantes visant à évaluer la sécurité, la tolérance et les propriétés pharmacologiques de l'ambroxol chlorhydrate à forte dose chez des sujets adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints de MPS III.	An Open Label Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacological Properties of High Dose Ambroxol Hydrochloride in Adult (≥ 18 Years of Age) Subjects With MPS III	MPS III A adulte	En recrutement	Phase 2/3	Médicament oral	Ambroxol	Ozlem Goker-Alpan	Etats-Unis
Etude ouverte de phase I/II sur le JR-446 dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IIIB	An Open-label Phase I/II Study of JR-446 in Mucopolysaccharidosis Type IIIB	MPS IIIB	En recrutement	Phase 1/2	Enzymothérapie chimérique	JR-446	JCR Pharmaceuticals	Japon
PEARL - Thérapie enzymatique substitutive prénatale pour les maladies lysosomales	PEARL – Prenatal Enzyme Replacement Therapy for LSD	MPS I, II, IV A, VI, VII ; Gaucher 2-3 ; Pompe IO ; Wolman	En recrutement	Phase 1	Enzymothérapie pré-natale	Aldurazyme, Elaprase, Vimizim, etc.	UCSF	Etats-Unis
OTL-200 chez les patients atteints de leucodystrophie métachromatique juvénile tardive	OTL-200 in patients with Late Juvenile Metachromatic LeGrande-Bretagnedystrophy	Leucodystrophie métachromatique	En cours, recrutement terminé	Phase 3	Thérapie génique	OTL-200 (ARSA)	Orchard Therapeutics	Italie
Étude sur la sécurité et l'efficacité du produit cryoconservé OTL-200 dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique	A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic LeGrande-Bretagnedystrophy (MLD)	Leucodystrophie métachromatique	En cours, recrutement terminé	Phase 2	Thérapie génique	OTL-200	Orchard Therapeutics	Italie
Etude du S-606001 en tant que complément au traitement enzymatique substitutif (TES) chez des participants atteints de la maladie de Pompe à apparition tardive (LOPD)	Study of S-606001 as an Add-on to Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Participants With Late-onset Pompe Disease (LOPD)	Pompe à début tardif (LOPD)	En recrutement	Phase 2	Médicament (utilisation avec enzymothérapie)	S-606001 + Enzymothérapie	Shionogi	Etats-Unis, Europe (dont France)
AAV2/8-LSPhGAA (ACTUS-101) dans la maladie de Pompe à apparition tardive	AAV2/8-LSPhGAA (ACTUS-101) in Late-Onset Pompe Disease	Pompe à début tardif	En cours, recrutement terminé	Phase 1/2	Thérapie génique	ACTUS-101 (AAV8-GAA)	AskBio	Etats-Unis
Évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament de thérapie génique pour le traitement de la maladie de Pompe à apparition tardive	Evaluation of the Safety and Efficacy of Late-onset Pompe Disease Gene Therapy Drug	Pompe à début tardif	En recrutement	Phase 1/2	Thérapie génique	GC301 (AAV-GAA)	GeneCradle	Chine
Venglustat en association avec Cerezyme chez les patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 3 avec prolongation du traitement par venglustat en monothérapie (LEAP)	Venglustat in Combination With Cerezyme in Adult Patients With Gaucher Disease Type 3 With Venglustat Monotherapy Extension (LEAP)	Gaucher type 3 (= type 1)	En cours, recrutement terminé	Phase 2	Inhibiteur + enzymothérapie	Venglustat + imiglucerase (Cerezyme®)	Sanofi	Etats-Unis, Europe, Japon

Titre de l'essai en français	Titre de l'essai en anglais	Maladie(s) concernée(s)	Statut	Phase	Type d'intervention	Traitement / approche	Promoteur	Pays / sites
Étude de suivi à long terme chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 après administration de FLT201 (GALILEO-2)	Long Term Follow-up Study of Type-1 Gaucher Subjects Post FLT201 Dose (GALILEO-2)	Gaucher type 1 (Adulte)	En cours, recrutement terminée	Phase 1/2	Thérapie génique	FLT201	Spur Therapeutics	Etats-Unis, Brésil, Espagne, Grande-Bretagne
Essai clinique de thérapie génique contre la maladie de Gaucher avec FLT201 (GALILEO-3)	A Gaucher Disease Gene Therapy Trial With FLT201 (GALILEO-3)	Gaucher type 1 (Adulte)	Recrutement à venir	Phase 3	Thérapie génique	FLT201	Spur Therapeutics	Non défini encore
Étude sur l'innocuité et l'efficacité préliminaire de l'injection de LY-M001 dans le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type I (LY-M001)	A Study of the Safety and Preliminary Efficacy of LY-M001 Injection in the Treatment of Adult Patients with Gaucher Disease Type I (LY-M001)	Gaucher type 1	En recrutement	Phase 1	Thérapie génique	LY-M001 (AAV-GBA1)	Zhejiang University / Lingyi Biotech	Chine
Étude clinique sur l'injection de LY-M001 dans le traitement des adolescents atteints de la maladie de Gaucher de type I	Clinical Study of LY-M001 Injection in the Treatment of Adolescents With Type I Gaucher Disease	Gaucher type 1	En recrutement	Phase 1	Thérapie génique	LY-M001 (AAV-GBA1)	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine	Chine
Essai clinique sur le PR001 (LY3884961) chez des patients présentant des manifestations périphériques de la maladie de Gaucher (PROCEED)	A Clinical Trial of PR001 (LY3884961) in Patients With Peripheral Manifestations of Gaucher Disease (PROCEED)	Gaucher type 1	En recrutement	Phase 1/2	Thérapie génique	LY3884961 (AAV9-GBA1)	Prevail Therapeutics / Lilly	Etats-Unis, Europe, Australie
Étude clinique évaluant l'injection de LY-M001 dans le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type I (GD)	A Clinical Study Evaluating LY-M001 Injection in the Treatment of Adult Patients With Type I Gaucher Disease (GD)	Gaucher type 1	En recrutement	Phase 1/2	Thérapie génique	LY-M001 (AAV-GBA1)	Lingyi Biotech	Chine
Essai clinique de phase 1/2 sur le PR001 chez les nourrissons atteints de la maladie de Gaucher de type 2 (PROVIDE)	Phase 1/2 Clinical Trial of PR001 in Infants With Type 2 Gaucher Disease (PROVIDE)	Gaucher type 2 (neuronopathique)	En cours, recrutement terminée	Phase 1/2	Thérapie génique	LY3884961 (intracisternal)	Prevail Therapeutics / Lilly	Etats-Unis, Royaume-Uni
Étude visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du venglustat chez les patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Gaucher de type 3 (LEAP2MONO)	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Venglustat in Adult and Pediatric Patients With Gaucher Disease Type 3 (LEAP2MONO)	Gaucher type 3	En cours, recrutement terminée	Phase 3	inhibiteur	Venglustat	Sanofi	Etats-Unis, Argentine, Canada, Chine, Europe, Japon, Turquie
Évaluation de la sécurité et de l'efficacité de Fabagal® (agalsidase bêta)	Evaluate the Safety and Efficacy of Fabagal® (Agalsidase beta)	Fabry classique	En recrutement	Phase 3	Enzymothérapie (biosimilaire)	Fabagal® (agalsidase beta)	ISU Abaxis	Asie, multicentrique
Étude visant à évaluer le migalastat chez des patients atteints de la maladie de Fabry présentant un variant sensible du gène GLA et une maladie rénale avancée	A Study to Evaluate Migalastat in Fabry Subjects With Amenable GLA Variant and Renal Disease	Fabry, variants aménageables	En recrutement	Phase 3	Chaperon pharmacologique	Migalastat (GalaFold®)	Amicus Therapeutics	Etats-Unis, Europe
Essai ouvert de phase 1/2 sur la thérapie génique 4D-310 chez des adultes atteints de la maladie de Fabry	An Open-label, Phase 1/2 Trial of Gene Therapy 4D-310 in Adults With Fabry Disease	Fabry classique (adultes)	En cours, recrutement terminée	Phase 1/2	Thérapie génique	4D-310	4D Molecular Therapeutics	Etats-Unis
4D-310 chez les adultes atteints de la maladie de Fabry avec atteinte cardiaque	4D-310 in Adults With Fabry Disease and Cardiac Involvement	Fabry avec atteinte cardiaque	En recrutement	Phase 1/2	Thérapie génique	4D-310 (AAV-GLA ciblant le cœur)	4D Molecular Therapeutics	Etats-Unis, Australie, Taiwan
Étude sur la sécurité, la pharmacocinétique/pharmacodynamique et l'efficacité exploratoire de l'AMT-191 dans la maladie de Fabry classique	Safety, PK/PD, and Exploratory Efficacy Study of AMT-191 in Classic Fabry Disease	Fabry classique (adultes)	En recrutement	Phase 1/2	Thérapie génique	AMT-191 (AAV5-GLA, hépatique)	uniQure	Europe, Etats-Unis
Évaluation de la sécurité, de la tolérance et de l'efficacité d'un médicament de thérapie génique pour le traitement de la maladie de Fabry chez l'enfant	Evaluation of the Safety, Tolerability and Efficacy of a Gene Therapy Drug for the Treatment of Pediatric Fabry Disease	Fabry pédiatrique	En recrutement	Phase 1	Thérapie génique	BBM-F101 (AAV-GLA)	Fudan Univ. / Chine	Chine
Sécurité et efficacité de l'EXG110 administré par voie intraveineuse chez les patients atteints de la maladie de Fabry	The Safety and Efficacy of Intravenous EXG110 in Patients With Fabry Disease	Fabry (adulte)	Recrutement à venir	Phase 1/2	Thérapie génique	EXG110	Hangzhou JiaJin Biotech Ltd	Chine
Prolongation en ouvert du traitement par 2 mg/kg de pegunigalsidase alfa (PRX-102) toutes les 4 semaines chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry	Open Label Extension of 2 mg/kg Pegunigalsidase Alfa (PRX-102) Every 4 Weeks in Adult Fabry Disease Patients	Fabry (adulte)	En cours, recrutement terminée	Phase 3	Enzymothérapie	Pegunigalsidase alfa	Chiesi Farmaceutici	Etats-Unis, Europe
Étude de la sécurité et de l'activité biologique de l'AL01211 chez des hommes n'ayant jamais reçu de traitement et atteints de la maladie de Fabry classique	Study of the Safety and Biologic Activity of AL01211 in Treatment Naïve Males With Classic Fabry Disease	Fabry classique, naïfs de traitement	En recrutement	Phase 1/2	Inhibiteur	AL01211	AceLink Therapeutics	Asie
Essai clinique de transfert génique pour la maladie de Krabbe infantile et infantile tardive traitée précédemment par HSCT (REKLAIM)	Gene transfert Clinical Trial for infantile and late Infantile Krabbe Disease treated previously with HSCT (REKLAIM)	Krabbe Disease	En cours, recrutement terminée	Phase 1/2	Thérapie génique	FBX-101-REKLAIM (AAVrh10)	Forge Biologics	Etats-Unis
Étude visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du nizubaglustat oral (AZ-3102) dans les formes infantiles tardives et juvéniles de la gangliosidose à GM1 ou de la gangliosidose à GM2	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Nizubaglustat (AZ-3102) in Late-infantile and Juvenile Forms of GM1 Gangliosidosis or GM2 Gangliosidosis	GM1 & GM2 (formes tardives)	En recrutement	Phase 3	Inhibiteur	Nizubaglustat (AZ-3102)	Azafaros A.G.	Etats-Unis, France, Espagne, Italie...
Étude sur la sécurité, la tolérance et l'efficacité du PBGM01 chez des participants pédiatriques atteints de gangliosidose à GM1 (Imagine-1)	Study of Safety, Tolerability and Efficacy of PBGM01 in Pediatric Participants With GM1 Gangliosidosis (Imagine-1)	GM1 infantile et tardive	En cours, recrutement terminée	Phase 1/2	Thérapie génique	PBGM01 (AAV-GLB1, intracisterinal)	Gemma Biotherapeutics	Etats-Unis, Europe
Étude de phase 1/2 sur le transfert génétique intraveineux à l'aide d'un vecteur AAV9 exprimant la bêta-galactosidase humaine dans la gangliosidose à GM1 de type I et de type II	A Phase 1/2 Study of Intravenous Gene Transfer With an AAV9 Vector Expressing Human Beta-galactosidase in Type I and Type II GM1 Gangliosidosis	GM1 types I et II	En recrutement	Phase 1/2	Thérapie génique	AAV9-GLB1 (intraveineux)	NIH / NHGRI	États-Unis
Une étude pivot sur la N-acétyl-L-leucine dans le traitement de la maladie de Niemann-Pick de type C	A Pivotal Study of N-Acetyl-L-Leucine on Niemann-Pick Disease Type C	NPC	En recrutement	Phase 3	Médicament	N-Acetyl-L-Leucine (IB1001)	IntraBio	Europe, Etats-Unis, Australie
Étude de phase III visant à évaluer Trappsol(R) Cyclo(TM) administré par voie intraveineuse chez des patients pédiatriques et adultes atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C1	Phase 3 Study to Evaluate Intravenous Trappsol(R) Cyclo(TM) in Pediatric and Adult Patients With Niemann-Pick Disease Type C1	NPC1	En cours, recrutement terminée	Phase 3	Médicament	HPβCD (Trappsol® Cyclo™)	Cyclo Therapeutics	Multinational
Étude de phase 2 évaluant la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'AZ-3102 oral chez des patients atteints de gangliosidose à GM2 ou de la maladie de Niemann-Pick de type C.	Phase 2 Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral AZ-3102 oral in Patients with GM2 Gangliosidosis or Niemann-Pick Disease Type C	NPC (± GM2)	En cours, recrutement terminée	Phase 2	Inhibiteur	Nizubaglustat (AZ-3102)	Azafaros	Europe, Amérique Latine
Étude visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du nizubaglustat oral (AZ-3102) dans les formes infantiles tardives et juvéniles de la maladie de Niemann-Pick de type C (NPC)	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Nizubaglustat (AZ-3102) in Late-infantile and Juvenile Forms of Niemann-Pick Type C Disease (NPC)	NPC	En recrutement	Phase 3	Inhibiteur	Nizubaglustat (AZ-3102)	Azafaros	Europe, Etats-Unis
Étude visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du nizubaglustat oral (AZ-3102) dans les formes infantiles tardives et juvéniles de la maladie de Niemann-Pick de type C, la gangliosidose à GM1 ou la gangliosidose à GM2.	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Nizubaglustat (AZ-3102) in Late-infantile and Juvenile Forms of Niemann-Pick Type C Disease, GM1 Gangliosidosis or GM2 Gangliosidosis	NPC (inclus)	Recrutement à venir	Phase 2/3	Inhibiteur	Nizubaglustat (AZ-3102)	Azafaros	Etats-Unis, Argentine, Brésil, Europe, Canada, Australie, Inde, Turquie
Thérapie génique pour les enfants atteints de la maladie de Batten CLN3	Gene Therapy for Children With CLN3 Batten Disease	CLN3	En cours, recrutement terminée	Phase 1/2	Thérapie génique	CLN-301 (AAV9-CLN3, intrathécal)	Alcyone Therapeutics	Etats-Unis
Innocuité, tolérance et efficacité du PLX-200 chez les patients atteints de CLN3	Safety, Tolerability, and Efficacy of PLX-200 in Patients With CLN3	CLN3	Recrutement à venir	Phase 3	Médicament	PLX-200 (gemifibrozil)	Polaryx Therapeutics	Grande-Bretagne
Étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique du NPI-001 par rapport à la cystéamine	PK/PD Study of NPI-001 vs Cysteamine	Cystinose	En recrutement	Phase 1/2	Médicament	NPI-001 (N-acétylcystéine amide)	Nacuity Pharmaceuticals	Allemagne
DFT383 dans la cystinose néphropathique pédiatrique (CYstem)	DFT383 in Pediatric Nephropathic Cystinosis	Cystinose	En recrutement	Phase 1/2	Thérapie génique cellulaire	DFT383 (HSC gene therapy)	Novartis	Etats-Unis
Étude sur la thérapie génique du RP-A501 chez des patients masculins atteints de la maladie de Danon	Gene Therapy Study of RP-A501 in male patients with Danon Disease	Danon	En recrutement	Phase 2	Thérapie génique	RP-A501 (AAV9-LAMP2B)	Rocket Pharmaceuticals	Etats-Unis, Italie, Grande-Bretagne
Thérapie de remplacement enzymatique intravitréenne pour prévenir la progression de la maladie rétinienne chez les enfants atteints de CLN2	Intravitreal Enzyme Replacement Therapy to Prevent Retinal Disease Progression in Children With CLN2	CLN2 (Batten)	En cours, recrutement terminée	Phase 1/2	Enzymothérapie (voie oculaire)	Cerliponase alfa (Brineura®) - intravitréen	Nationwide Children's Hospital	États-Unis
Première étude ouverte chez l'homme avec augmentation progressive de la dose visant à évaluer la sécurité et la tolérance de la thérapie génique avec TTX-381 pour les manifestations oculaires associées à la lipofuscinose céroïde neuronale de type 2 (CLN2)	A First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Gene Therapy With TTX-381 for the Ocular Manifestations Associated With Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 (CLN2) Disease	CLN2 (Batten)	En recrutement	Phase 1/2	Thérapie génique	TTX-381 (AAV9-hCLN2, subrétinien)	Tern Therapeutics	Grande-Bretagne

## RÉFORME DU 100% PRISE EN CHARGE FAUTEUIL ROULANT

Depuis le 1er décembre 2025, la réforme du financement des fauteuils roulants est entrée en application. Sur le papier, cette évolution constitue une avancée importante et pourrait, nous l'espérons, mieux répondre aux besoins très variés des personnes malades et en situation de handicap.

Concrètement, la prise en charge intégrale d'un fauteuil roulant repose désormais sur une prescription simple, établie par un médecin ou un ergothérapeute. Cette prescription doit tenir compte des besoins spécifiques de la personne et permettre de définir le type de fauteuil le plus adapté (manuel, électrique, verticalisateur, scooter...) ainsi que les options nécessaires (appuie-tête, tablette amovible, troisième roue, etc.), elles

aussi couvertes par le dispositif.

La réforme concerne aussi bien les fauteuils manuels que les fauteuils électriques, les verticalisateurs et les scooters.

Attention toutefois : pour être remboursés, les modèles de fauteuils et leurs options doivent être inscrits par les fabricants dans la nouvelle nomenclature de la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR). Cette inscription est conditionnée au respect d'exigences techniques définies par la Haute Autorité de Santé, mais aussi à des prix plafonds, fixés par la décision du 28 mai 2025. À titre d'exemple, le prix limite de vente d'un fauteuil roulant manuel actif est fixé à 6 276 €, hors options et adjonctions.

## DE FIL EN AIGUILLE POUR VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES

Claire avait seulement 5 ans lorsque son frère Thomas a perdu son combat contre la maladie de Niemann-Pick type C. Vingt ans ont passé, mais son souvenir reste vivant, et Claire a choisi de transformer cette année symbolique en un élan de solidarité et d'amour.

Pour honorer Thomas et soutenir VML, elle a décidé de mettre ses talents au service d'une cause qui lui tient à cœur. C'est ainsi qu'est née l'OP Tricot : un projet simple mais puissant, basé sur le principe « Tu donnes, je tricote ». Tout au long de l'année 2025, Claire a proposé à ses proches - amis, famille, connaissances - de leur confectionner un objet tricoté en échange d'un don, dont le montant reflétait le temps et la passion investis dans chaque création.



Elle s'est engagée elle-même à reverser un montant équivalent au coût des matières premières, pour que chaque euro dépensé serve directement à la lutte contre les maladies lysosomales. Bonnets, écharpes, mitaines, pulls, bandeaux... et même quelques pièces insolites comme un fleau ou un tableau mural : chaque maille était un geste d'amour, chaque ouvrage portait un message d'espoir.

Grâce à cette initiative, plus de 2 200 € ont été collectés pour VML. Une preuve que, même 20 ans après, le souvenir peut devenir une force, et qu'avec un peu de laine et beaucoup de cœur, on peut tisser des liens qui changent des vies. Merci Claire !

## ELLES L'ONT FAIT !

À l'occasion du Trek'In Gazelles 2025, les Gazelles de la Yaute ont porté haut les couleurs de VML, du Team Lysosome et surtout le combat de Malonn, atteint de la maladie de Hunter (MPS II).



L'équipe n°88, composée de trois amies - Amélie, Sandrine et Marie-France -, s'est lancée dans cette aventure humaine et solidaire hors du commun : quatre étapes, près de 20 kilomètres par jour, parcourus en totale autonomie et à la boussole, au cœur des paysages grandioses et exigeants du désert marocain.

Le Trek'In Gazelles est bien plus qu'un défi sportif. C'est une épreuve d'orientation, d'endurance et de dépassement de soi, mais aussi un engagement profondément solidaire, où chaque pas est guidé par une cause. En relevant ce défi, les Gazelles de la Yaute ont donné de la visibilité aux maladies lysosomales et contribué concrètement à soutenir la recherche et l'accompagnement des familles.

Leur aventure est le reflet de ce qui fait la force de VML : des élans de générosité, des initiatives courageuses, et la conviction que, ensemble, nous pouvons faire avancer la recherche et l'espérance pour nos enfants.

Un immense merci à Amélie, Sandrine et Marie-France pour leur engagement, leur énergie et leur solidarité au service de Malonn et de toutes les familles concernées.

## UN CHÈQUE EXCEPTIONNEL DE 14 000 € : LA FORMIDABLE FIDÉLITÉ DE L'ASSOCIATION DANS LES PAS DE CLÉMENT À VML

Clément est atteint de la maladie de Hurler (MPS I). Face à la maladie, ses parents ont choisi de transformer l'épreuve en une énergie collective et positive en créant, en Bretagne, l'association DANS LES PAS DE CLÉMENT. Depuis plusieurs années, cette association porte avec une force admirable des actions locales de solidarité, mobilisant bénévoles, familles et partenaires autour d'événements toujours plus fédérateurs.

Tout au long de l'année, les initiatives se multiplient, avec en point d'orgue le désormais incontournable Trail nocturne de Cavan (22), organisé chaque mois de novembre. Un rendez-vous devenu emblématique, dont le succès ne cesse de grandir, à l'image de la mobilisation et de la générosité qu'il suscite.

Cette dynamique exceptionnelle se traduit concrètement par un soutien fidèle et croissant à VML. Depuis 2019, l'association remet chaque année un chèque à VAINCRE LES MALADIES Lysosomales, et le montant de ce don n'a cessé d'augmenter au fil du temps.

Cette année encore, comme en 2024, DANS LES PAS DE CLÉMENT a remis à VML un chèque remarquable de 14 000 €, témoignage d'un engagement durable et profondément solidaire.

Ce don a été remis à l'occasion de la soirée de remerciement des bénévoles, un moment fort en émotion et en reconnaissance. Pour représenter VML, Annette et Erwan Daniel, ancien vice-président de l'association, étaient présents aux côtés de la famille de Clément (cf. Photo ci-dessus).

VML adresse un immense merci aux parents de Clément, aux bénévoles et à toutes les personnes qui s'engagent, année après année, aux côtés de DANS LES PAS DE CLÉMENT. Leur mobilisation exemplaire contribue directement à faire avancer la recherche et l'accompagnement des personnes touchées par les maladies lysosomales. Une preuve éclatante que, ensemble, la solidarité locale peut avoir un impact immense.



## 1 000 KILOMÈTRES DE METZ À MARSEILLE

C'est le défi un peu fou qu'Anne Fleury s'est lancé il y a quelques semaines, en enfourchant son vélo pour un voyage au long cours.

Au-delà du dépassement de soi, ce défi était aussi porté par une conviction profonde : celle de l'engagement et de la solidarité. Dès le départ, Anne a choisi de rouler pour VML. Pour faire connaître les maladies lysosomales, sensibiliser le plus grand nombre et collecter des fonds. Grâce à une cagnotte solidaire, ce défi a permis de réunir 1 000 euros de dons.

Cet engagement est le fruit de rencontres marquantes, celles de la famille de Gaspard, puis de Constance, tous deux emportés par la maladie de Sandhoff. Depuis près de dix ans, Anne est engagée aux côtés de VML, avec une fidélité et une générosité qui forcent le respect.

À travers ces kilomètres parcourus, ce sont des valeurs fortes qui ont été portées : la persévérance, la solidarité et l'espérance. Un immense merci à Anne, et à toutes celles et ceux qui l'ont soutenue et accompagnée dans cette aventure solidaire.

