



LYSOSOME.INFO

La Lettre d'information aux familles et amis de VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES

Numéro 248- Février 2026

QUAND LE THÉÂTRE S'ENGAGE : LA SOLIDARITÉ EN SCÈNE EN PICARDIE

En ce début d'année, le théâtre a une nouvelle fois prouvé qu'il pouvait être un formidable vecteur de solidarité. Grâce à l'engagement de l'antenne VML Picardie, deux belles initiatives culturelles ont permis de soutenir concrètement la recherche et les familles concernées par les maladies lysosomales.



À Crépy-en-Valois (60), les vendredi 9, samedi 10 et dimanche 11 janvier, la troupe LES FARFADETS, présidée par Fabienne Dourfer Kawass, a présenté la comédie *Alerte rouge* d'Olivier Tourancheau. Trois soirées placées sous le signe du rire, du partage et de la générosité, au profit de trois associations locales : le Club Inner Wheel (présidé par Evelyne Ploncard), le Rotary Club (présidé par Jean Gilbert) et VML Picardie. Les bénéfices ont été répartis à parts égales entre ces trois structures. VML remercie très chaleureusement la municipalité de Crépy-en-Valois pour le prêt gracieux de la salle des fêtes, ainsi que l'ensemble des béné-

voles mobilisés autour de cet événement.

Quelques jours plus tard, le samedi 24 janvier, c'est à Lacroix-Saint-Ouen que la solidarité s'est invitée sur scène. La troupe CHACUN SON THÉÂTRE a joué la comédie policière *Mystère au Manoir Vallandry*, offrant au public une soirée à la fois divertissante et engagée. Grâce à la générosité de la troupe, l'intégralité de la recette a été reversée à VML Picardie. Cette action a été rendue possible par l'implication déterminante de Martine Palin Saint Agathe, en lien avec le Kiwanis Club de Chantilly, Creil et Senlis, représenté par Yves Auger et son président Jean Wimmer. Un grand merci également à la municipalité de Lacroix-Saint-Ouen et à son maire, Jean Desessart, pour le prêt de la salle et le soutien apporté à la communication.

Ces deux événements illustrent parfaitement la force des initiatives locales : des troupes bénévoles, des partenaires associatifs et institutionnels, un public mobilisé... et, au final, un bel élan collectif au service d'une cause essentielle.



UNE BOUM DE NOËL SOLIDAIRE À CLERMONT-FERRAND

En fin d'année 2025, la solidarité a résonné en musique à Clermont-Ferrand !

La fanfare clermontoise Ktipietok Orkestar, aussi loufoque qu'originale, a contacté VML pour proposer que l'un de ses événements festifs soit placé sous le signe du partage et du soutien associatif.

Le 20 décembre dernier, le groupe a ainsi organisé une soirée haute en couleurs baptisée la *Boum de Noël*, dans un lieu qui lui est cher : La Damocha, à la fois espace de répétition et véritable lieu de vie pour cette joyeuse bande de musiciens. Une ambiance chaleureuse, festive et généreuse, à l'image de l'esprit de Noël.

À cette occasion, une partie des recettes de la soirée était destinée à deux associations, dont VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES, et une urne à dons était proposée à l'entrée de la cave. Grâce à la mobilisation du public et à la générosité de tous, 430 euros ont ainsi été collectés au profit de VML.

Ce don a été remis à Jean-Marie Favreau, trésorier de l'association et contact local.

Nous adressons un immense merci à Aurélie Chenille, à l'ensemble des musiciens du Ktipietok Orkestar, ainsi qu'à toute l'équipe de la Damocha, pour leur accueil, leur énergie et leur engagement à nos côtés.



UN TROPHÉE RICHE DE SENS

Le week-end « Panser le Deuil », proposé par VML aux parents ayant perdu un enfant, a été distingué par le **prix Coup de Cœur des Trophées funéraires**, dans la catégorie « *Mieux accompagner l'après* ». Cette reconnaissance vient saluer l'importance et la qualité de ce temps de soutien, d'écoute et de partage, essentiel pour les parents confrontés à l'épreuve du deuil.

Doté d'un soutien financier de 5 000 euros, ce prix a été remis par Préviséo Obsèques (groupe Crédit Agricole Assurances) à Anne-Sophie Lapointe, ancienne présidente de VML, et Angela Coutinho, chargée des relations familles au sein de l'association.

29 ANS DE FIDÉLITÉ, 60 BÉNÉVOLES, UNE MÊME ÉNERGIE AU SERVICE DE VML

Mardi 27 janvier, au Chesnay (78), VML a eu le plaisir de partager un moment chaleureux avec une partie des bénévoles engagés dans l'opération d'emballage cadeaux à la FNAC. Cette rencontre conviviale, organisée à l'initiative d'Alain Legrand, a permis, autour d'un verre de l'amitié, de remercier celles et ceux qui font vivre cette action emblématique depuis près de trois décennies.

Depuis 29 ans, VML est présente à la sortie de cette FNAC du centre commercial de Parly 2 grâce à une mobilisation exceptionnelle de bénévoles. Chaque année, de fin novembre au 31 décembre, ils sont environ 60 à offrir leur temps, leur énergie et leur sourire pour emballer les cadeaux des clients, transformant un geste du quotidien en un acte de solidarité.

L'édition 2025 a une nouvelle fois été remarquable : plus de 16500 € de dons ont été collectés. Un résultat qui illustre à la fois la générosité du public et l'engagement sans faille de ces bénévoles fidèles.

La grande majorité d'entre eux sont membres de l'association NOUVEAUX HORIZONS, une association de seniors que VML remercie très chaleureusement, ainsi que sa présidente Brigitte Gagna, pour son soutien constant et son esprit de partenariat.

VML tient à saluer tout particulièrement l'investissement d'Alain Legrand, véritable pilier et maître d'œuvre de ce stand d'emballage cadeaux, dont l'organisation et la disponibilité sont essentielles à la réussite de l'opération, ainsi que celui de Christiane Le Cunff, qui le seconde avec une efficacité et une énergie précieuses.

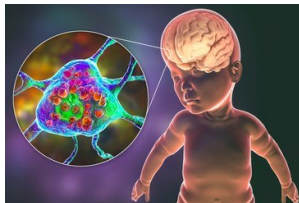
Au nom de toutes les familles concernées par les maladies lysosomales, merci. Votre fidélité, votre sens du collectif et votre engagement concret sont une force immense pour VML et une source d'espoir durable pour la recherche.



VENGLUSTAT ET GANGLIOSIDOSES À GM2 : RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE AMETHIST

Mieux comprendre les gangliosidoses à GM2

Les gangliosidoses GM2, qui regroupent principalement les maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff, sont des maladies lysosomales rares et neurodégénératives. Elles sont causées par un déficit enzymatique empêchant la dégradation normale du ganglioside GM2, qui s'accumule alors progressivement dans les lysosomes des cellules et entraîne leur dysfonctionnement puis leur destruction.



L'accumulation dans les cellules nerveuses a un impact clinique majeur, les atteintes du système nerveux central dominant le tableau clinique et conditionnent l'évolution de la maladie.

On distingue classiquement trois grandes formes cliniques de gangliosidose à GM2, selon l'âge d'apparition des premiers symptômes et la vitesse d'évolution de la maladie.

La forme infantile précoce est la plus sévère. Les premiers signes apparaissent généralement au cours de la première année de vie, après une période de développement initialement normal. Les enfants présentent une perte progressive des acquisitions motrices et cognitives, une hypotonie, des troubles visuels et auditifs, puis une atteinte neurologique globale rapidement évolutive. L'évolution est malheureusement très rapide et conduit au décès dans la petite enfance.

La forme juvénile ou subaiguë débute plus tard dans l'enfance. Elle se manifeste par des troubles de la coordination, des difficultés scolaires, des chutes ou des troubles du langage. L'évolution est progressive, avec une perte d'autonomie croissante à l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

La forme tardive ou adulte est la plus hétérogène. Elle peut débiter à l'adolescence ou à l'âge adulte, parfois très tardivement. Les manifestations sont variables d'une personne à l'autre : troubles de la marche, de la coordination et de la dextérité fine, dysarthrie, tremblements, faiblesse musculaire, mais aussi troubles psychiatriques ou cognitifs. L'évolution est lente, sur plusieurs décennies, mais elle reste progressive et invalidante. Cette grande variabilité clinique complique à la fois le diagnostic et l'évaluation des traitements potentiels.



À ce jour, il n'existe aucun traitement capable de modifier l'évolution naturelle de ces maladies. Les prises en charge sont essentiellement symptomatiques et reposent sur une approche pluridisciplinaire. Dans ce contexte, le développement du venglustat, un traitement de réduction de substrat administré par voie orale et capable de pénétrer dans le cerveau, a suscité beaucoup d'espoirs.

Comment agit le venglustat ?

Le venglustat est un inhibiteur de la synthèse des glycosphingolipides. Il agit en amont du processus pathologique en bloquant partiellement la production du glucosylcéramide, précurseur du GM2. En réduisant la quantité de substrat produite, le traitement vise à limiter l'accumulation du GM2 dans les cellules.

Ce traitement est pris par voie orale, en une prise quotidienne. Son efficacité repose toutefois sur la présence d'une activité enzymatique résiduelle. En effet, le principe de la réduction de substrat ne peut fonctionner que si l'organisme conserve une capacité, même partielle, à dégrader le GM2. Cette condition est généralement remplie dans les formes juvéniles et tardives, mais pas dans les formes infantiles les plus sévères.

Comment l'étude a-t-elle été conçue ?

L'essai AMETHIST comportait deux volets. Le premier volet, dit « population principale », concernait 59 adultes atteints de formes tardives de gangliosidoses à GM2. Les participants ont été répartis de façon aléatoire entre un groupe recevant du venglustat et un groupe recevant un placebo, sans que ni les patients ni les médecins ne sachent quel traitement était administré. Le suivi s'est déroulé sur 104 semaines.

Le second volet, dit « population secondaire », concernait 16 enfants et adolescents atteints soit de gangliosidoses à GM2 à début juvénile, soit d'autres maladies lysosomales proches sur le plan biochimique (GM1, sialidose, galactosialidose). Tous ont reçu du venglustat, avec un dosage adapté à l'âge et au poids.

Les chercheurs ont évalué à la fois des marqueurs biologiques, en particulier la quantité de GM2 dans le liquide céphalo-rachidien (qui reflète ce qui se passe dans le cerveau), et des critères cliniques mesurant la dextérité manuelle, la marche et l'atteinte neurologique globale.

Des résultats biologiques clairs

Chez les adultes, le venglustat a entraîné une diminution marquée du GM2 dans le liquide céphalo-rachidien. Après deux ans de traitement, la concentration de GM2 avait diminué en moyenne d'environ 48 % chez les patients traités, contre seulement 11 % chez les patients sous placebo. Cette différence est statistiquement significative et démontre une action claire sur le mécanisme biologique de la maladie.

Chez les enfants et adolescents, la diminution des marqueurs biologiques était souvent encore plus importante, confirmant l'efficacité biologique du traitement à différents âges.

Des résultats cliniques contrastés chez les adultes

Malgré cette réduction importante du GM2, l'étude n'a pas mis en évidence d'amélioration clinique significative chez les adultes traités par venglustat par rapport au placebo. Les tests évaluant la dextérité fine des mains, la vitesse de marche et l'examen neurologique global n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes après deux ans de suivi. Les questionnaires de qualité de vie sont également restés globalement inchangés.

Les auteurs avancent plusieurs explications possibles pour expliquer l'absence de bénéfice clinique malgré l'efficacité biologique.

Tout d'abord, les adultes inclus dans l'étude vivaient avec la maladie depuis de

nombreuses années. À ce stade, des lésions neurologiques irréversibles sont déjà présentes : perte de neurones, atteinte de la myéline, atrophie cérébelleuse, fonte musculaire. Réduire l'accumulation du GM2 ne permet probablement pas de réparer ces dommages.

Ensuite, les gangliosidoses à GM2 présentent une grande hétérogénéité clinique. Les symptômes, leur sévérité et leur évolution varient fortement d'un patient à l'autre. Cette diversité rend difficile la mise en évidence d'un effet thérapeutique global à l'aide d'un nombre limité de tests standardisés.

Enfin, la progression de la forme adulte est lente. Même sans traitement, les variations sur deux ans peuvent être faibles, ce qui complique la détection d'un effet différentiel entre un traitement actif et un placebo.

Des signaux encourageants chez les enfants et adolescents

Dans la population plus jeune, l'étude ne permet pas de conclure formellement à une efficacité clinique, car il n'y avait pas de groupe placebo et le nombre de participants était limité.

Cependant l'état clinique de nombreux enfants et adolescents est resté globalement stable pendant les deux années de traitement. Or, ces formes juvéniles sont habituellement évolutives. Cette stabilité, associée à une forte réduction des marqueurs biologiques, est considérée comme un signal encourageant en faveur d'un traitement plus précoce.

Tolérance et sécurité du venglustat

Le venglustat a montré un profil de tolérance globalement acceptable, sans signal de sécurité nouveau par rapport aux données déjà observées dans d'autres essais de maladies lysosomales.

Quelles perspectives pour la suite ?

L'essai AMETHIST ne débouche pas sur un traitement immédiatement disponible pour les adultes atteints de GM2, mais il apporte des enseignements essentiels.

Il confirme que la réduction de substrat est biologiquement efficace, mais qu'elle doit probablement être initiée plus précocement pour avoir un impact clinique. Il souligne également la nécessité de développer des outils d'évaluation plus sensibles et mieux adaptés à la diversité des formes de GM2. Enfin les auteurs soulignent que l'effet thérapeutique pourrait être plus visible avec des doses plus élevées, permettant une réduction encore plus importante du GM2. Ils insistent également sur l'intérêt de futurs essais stratifiant les participants selon leurs symptômes dominants, afin de mieux détecter d'éventuels bénéfices ciblés.

Pour les familles et les associations, ces résultats rappellent que la recherche progresse par étapes, parfois décevantes, mais toujours indispensables pour mieux comprendre la maladie et orienter les stratégies thérapeutiques futures.

Source : Cynthia J. Tiffet et al. « Venglustat in GM2 gangliosidoses and related disorders : results of the AMETHIST randomized controlled and basket trials »; *Genetic in Medicine* (2026) 28. Article en accès libre.