

Traitement de la Maladie de Gaucher

Les 5 grandes innovations à venir

De la biochimie à la génétique



Dr Fabrice CAMOU

16 janvier 2026



Traitement spécifique de la maladie : état des lieux en 2026

Il en existe deux types :

1. Le **T**raitement **E**nzymatique **S**ubstitutif = Enzymothérapie

l'enzyme qui n'est plus fabriquée est remplacée par une enzyme artificielle

*il s'agit d'un traitement par **voie intraveineuse***



efficacité équivalente

2. Le **T**raitement par **R**éduction de **S**ubstrat

la voie de dégradation est détournée pour éviter l'accumulation de glucosylcéramide

*il s'agit d'un traitement par **voie orale***



efficacité miglustat < eliglustat

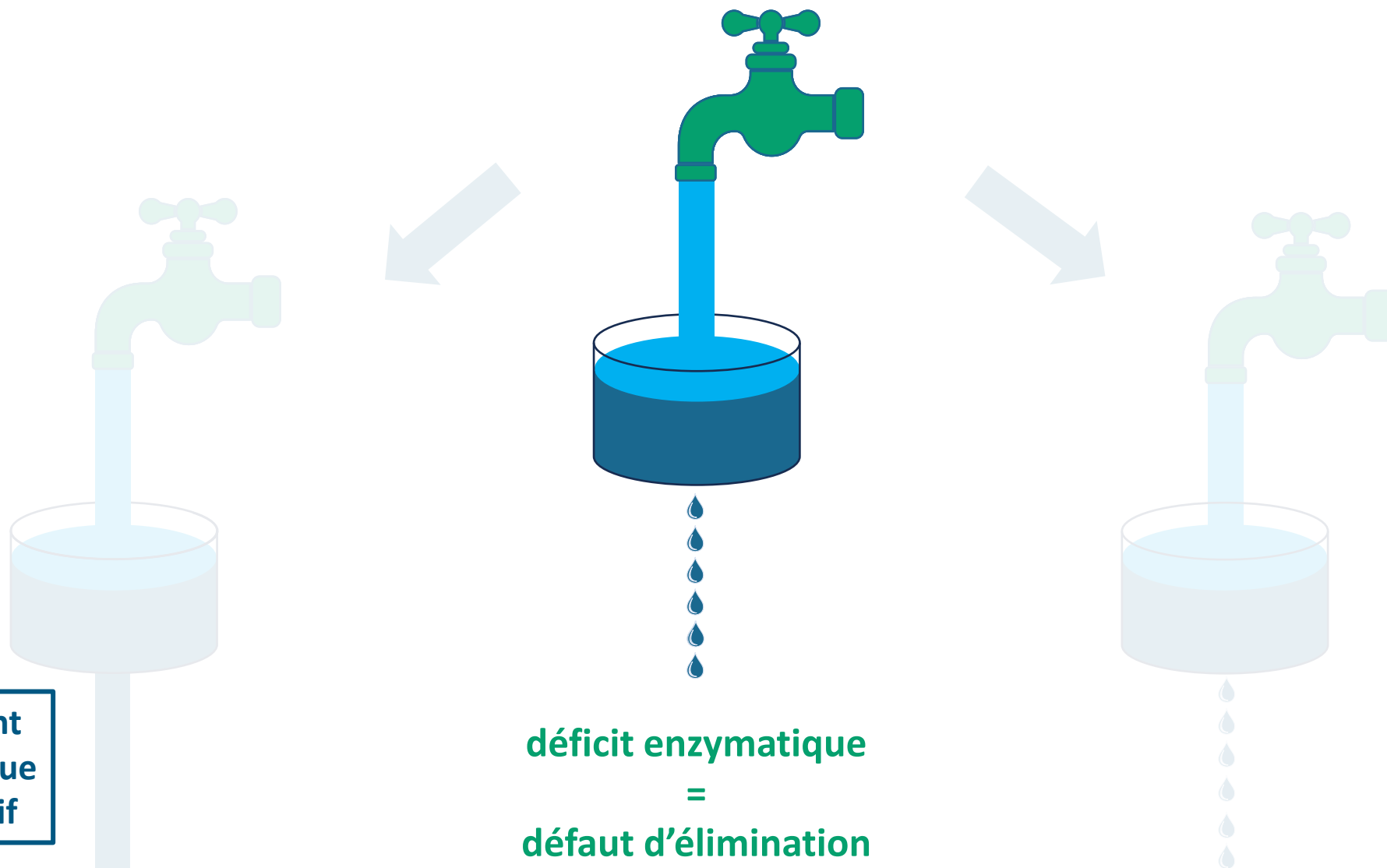
75% des patients sont traités

Traitement spécifique de la maladie : 2 stratégies concurrentes

Restaurer
l'élimination

Traitement
Enzymatique
Substitutif

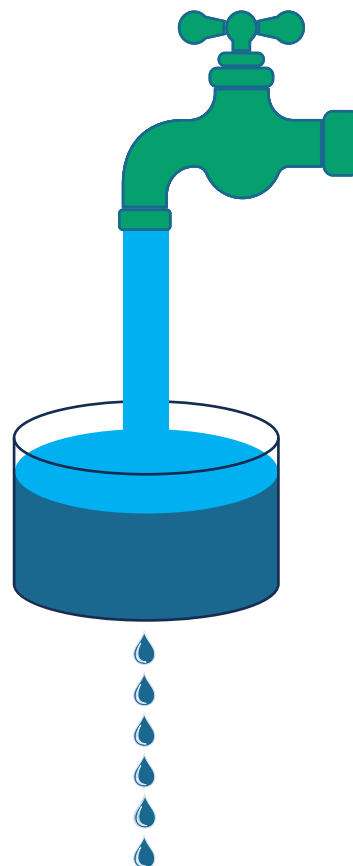
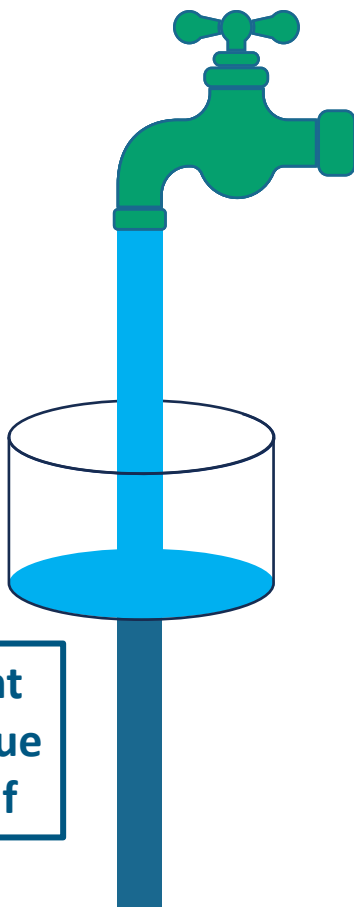
déficit enzymatique
=
défaut d'élimination



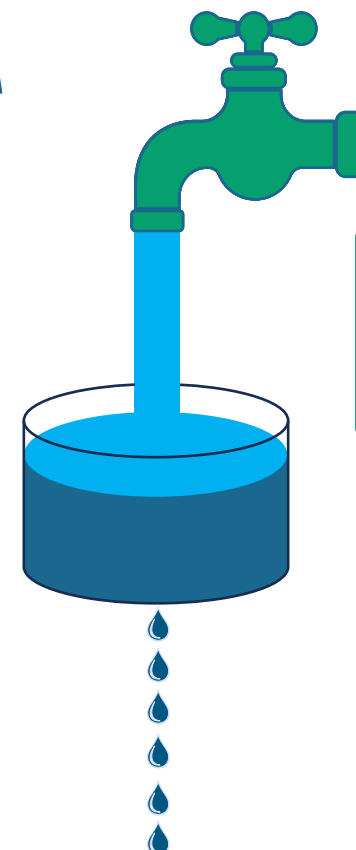
Traitement spécifique de la maladie : 2 stratégies concurrentes

Restaurer
l'élimination

Freiner
l'accumulation



déficit enzymatique
=
défaut d'élimination



Traitement par
Réduction de
Substrat

Cerdelga™
(eliglustat) capsules

zavesca®
miglustat

Cerezyme.
imiglucerase

VPRIV®

Traitement
Enzymatique
Substitutif

Traitement spécifique de la maladie : le pour et le contre

	2/3 Enzymothérapie imiglucérase/vélaglucérase	Réduction de substrat 1/3 éliglustat
voie	voie intraveineuse : 2 fois/mois	voie orale : 2 fois/jour
indications	MG1 adultes (dont femmes enceintes) et enfants MG3 (imiglucérase)	MG1 adultes et enfants (études en cours chez les enfants)

Traitement spécifique de la maladie : quelles améliorations peut-on espérer ?

1. Un traitement par voie orale pour tous (MG1, M3, tous âges, quel que soit le profil métaboliseur...)

- Le nouveau réducteur de substrat : **venglustat**

Principe : inhiber la production de glucosylsphingosine = réduction de substrat

- Mode d'action identique à eliglustat (blocage de la glucosylcéramide synthase) mais
 - ✓ Capable de diffuser dans le cerveau : intérêt potentiel dans la MG3
 - ✓ Une seule prise par jour
 - ✓ Pas de profil métaboliseur à déterminer systématiquement



Venglustat : état des connaissances début 2026

Principe : inhiber la production de glucosylsphingosine = réduction de substrat

- Première étude clinique terminée : **11** adultes avec **MG type 3** traités un an avec TES + Venglustat
- Résultats favorables :

1. Le médicament diffuse bien dans le cerveau
2. La réduction de substrat est confirmée dans le sang et dans le cerveau
3. La tolérance a été bonne
4. L'ataxie est légèrement améliorée
5. L'état cognitif a continué à se détériorer et l'effet sur les saccades est incertain
6. Des effets subjectifs positifs ont été rapportés

-> un **essai randomisé en attente de résultats** (40 enfants ≥ 12 ans et adultes)

comparant venglustat à imiglucérase



Venglustat : état des connaissances début 2026

Principe : inhiber la production de glucosylsphingosine = réduction de substrat

- Evaluation clinique limitée à la MG3, aucune donnée sur la MG1
- Est-il aussi efficace qu'éliglustat sur les signes non neurologiques (plaquettes, rate...) en monothérapie ??
- Persistance d'un risque d'interactions médicamenteuses (CYP 3A4 au lieu de 2D6...)



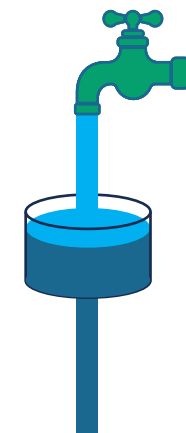
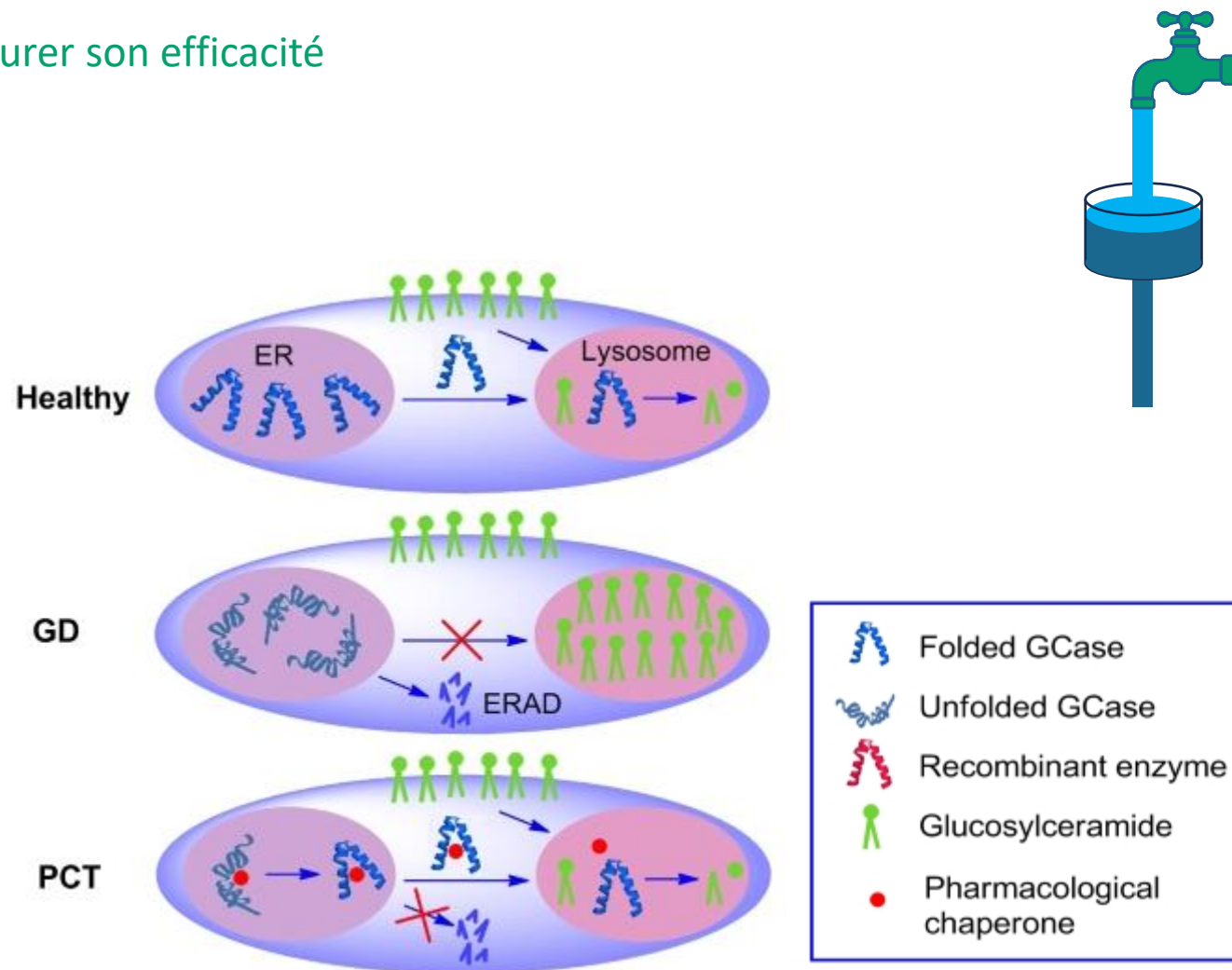
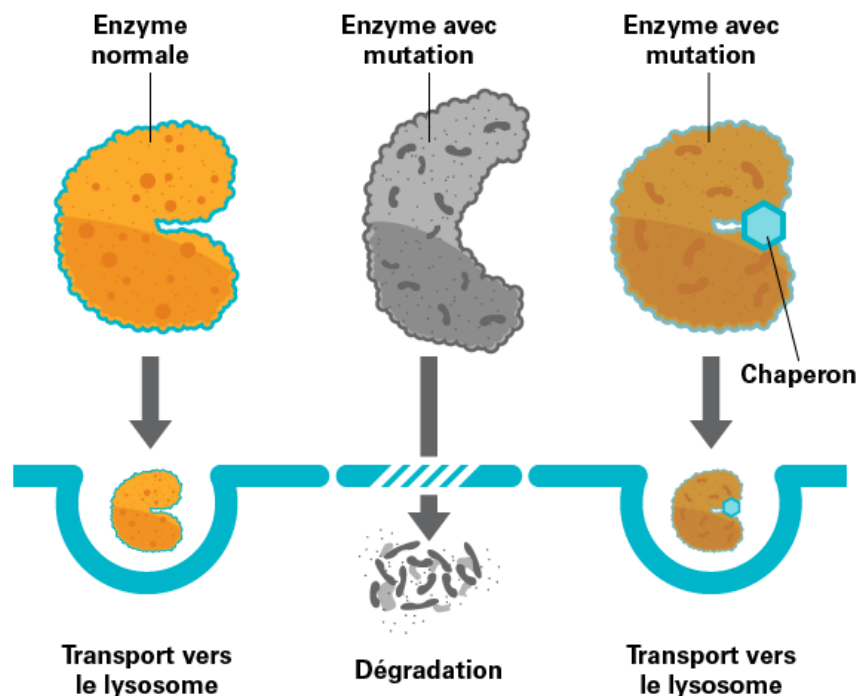
Traitement spécifique de la maladie : quelles améliorations peut-on espérer ?

1. Un traitement par voie orale pour tous (MG1, M3, tous âges, quel que soit le profil métaboliseur...)

- Le nouveau réducteur de substrat : venglustat
- Par restauration de l'activité enzymatique : **thérapies chaperones**

Les chaperons : du concept à la mise en œuvre

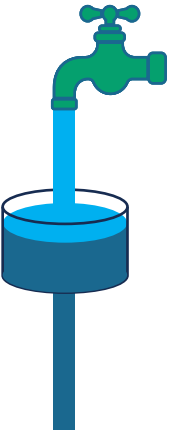
Principe : corriger la forme de l'enzyme mutée pour restaurer son efficacité



Les chaperons : du concept à la mise en œuvre

Principe : corriger la forme de l'enzyme mutée pour restaurer son efficacité

- Un candidat sur le devant de la scène : **ambroxol**
 - ✓ Franchit la barrière du cerveau : intérêt potentiel dans la MG3
 - ✓ Très peu évalué chez l'homme (petites études non comparatives)
 - ✓ Toujours en association avec un traitement enzymatique
 - ✓ Posologie encore incertaine (30 mg/kg en 2 prises par jour)
 - ✓ Résultats discordants et mitigés : diminuerait les crises d'épilepsie et les myoclonies
- > études à venir, autres molécules en développement pré clinique



Traitement spécifique de la maladie : quelles améliorations peut-on espérer ?

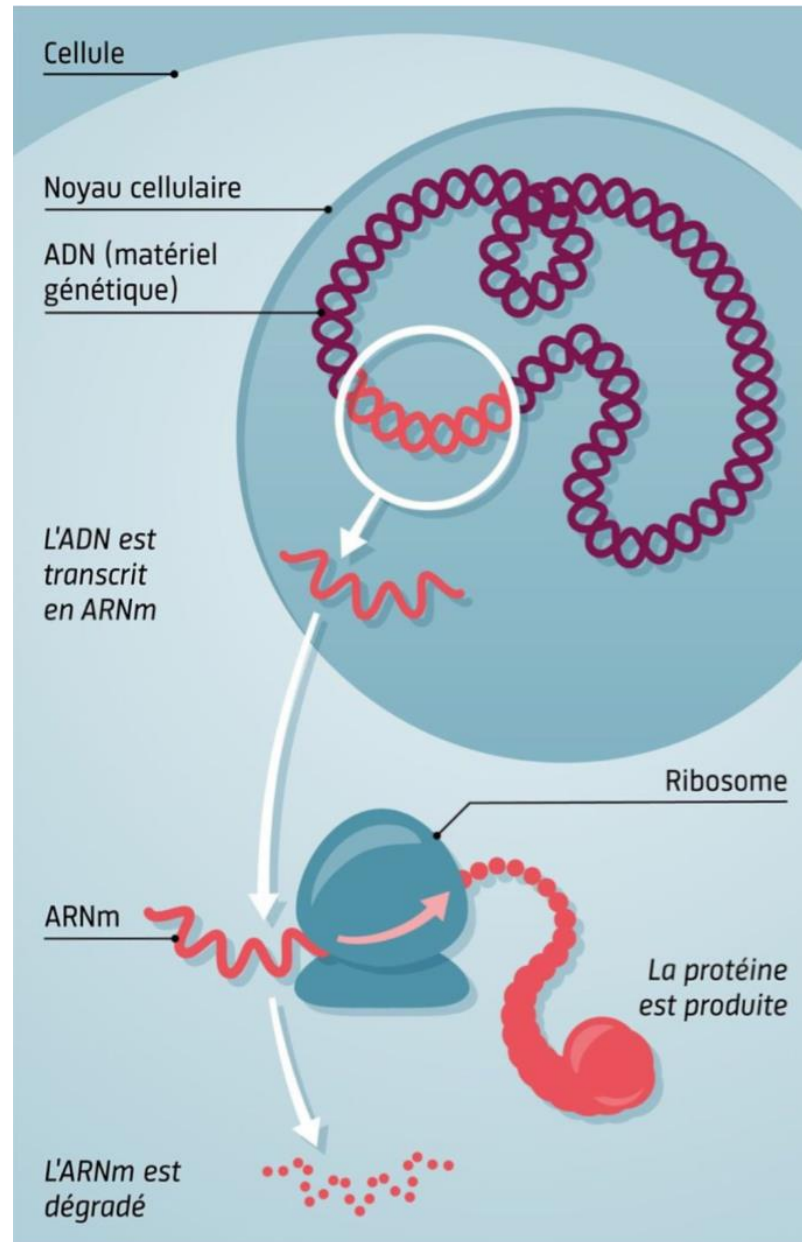
1. Un traitement par voie orale pour tous (MG1, M3, tous âges, quel que soit le profil métaboliseur...)

- Le nouveau réducteur de substrat : venglustat
- Par restauration de l'activité enzymatique : thérapies chaperones

2. Des prises plus espacées

- ERT toutes les 3 semaines : oui, c'est déjà possible, sous certaines conditions : présentation Dr NGUYEN
- « vaccination » par ARN messenger

Quelques rappels de génétique



du **gène** à la **protéine** : 3 étapes

L'**ADN** du noyau (= code génétique)

est *transcrit* en **ARN messenger**

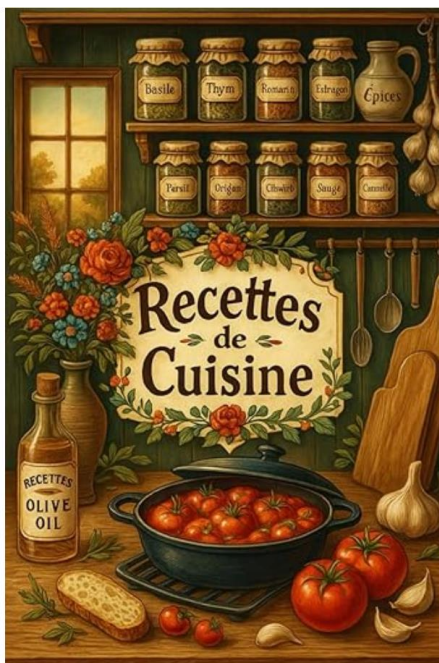
capable de passer

du noyau vers le corps de la cellule (= cytoplasme)

pour être *traduit* en **protéine**

par l'usine de production (= ribosome)

Pour le dire autrement : la génétique est une simple cuisine moléculaire



ribosome



Code génétique

(gènes = ADN)

dans le noyau des cellules

Gène décodé

(ARN messenger)

du noyau vers le corps de la cellule

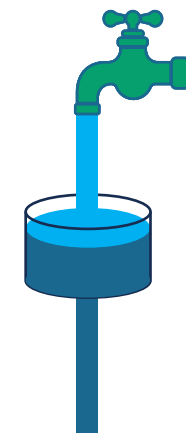
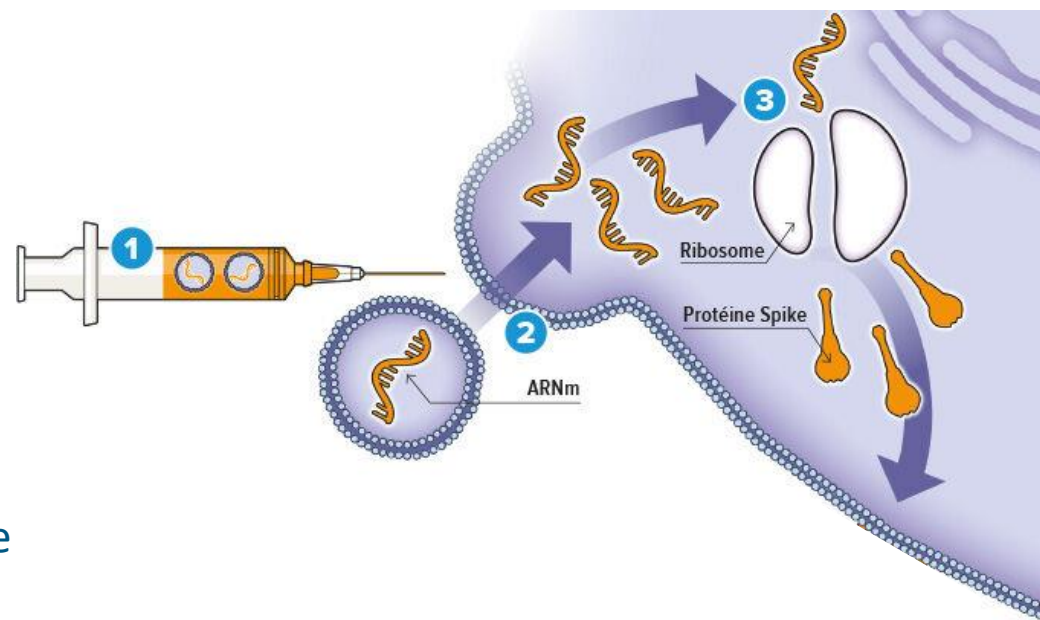
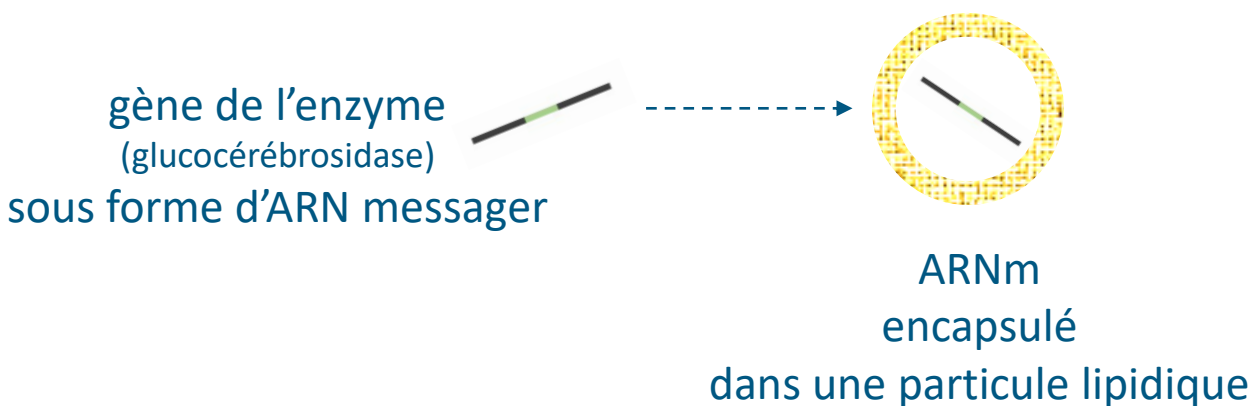
Produit fini

(protéine)

de la cellule vers les organes

Les ARN messagers : une enzymothérapie 2.0 ?

Principe : utiliser le messenger génétique ARNm pour produire l'enzyme déficitaire



L'enzyme qui est produite est « naturelle » : c'est un équivalent d'enzymothérapie

Problème : l'ARNm est rapidement détruit (durée d'efficacité limitée)

1/20

Traitement spécifique de la maladie : quelles améliorations peut-on espérer ?

1. Un traitement par voie orale pour tous (MG1, M3, tous âges, quel que soit le profil métaboliseur...)

- Le nouveau réducteur de substrat : venglustat
- Par restauration de l'activité enzymatique : thérapies chaperones

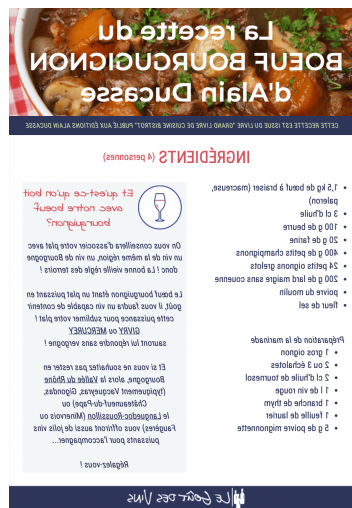
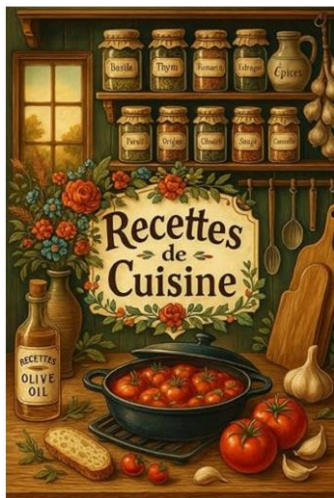
2. Des prises plus espacées

- ERT toutes les 3 semaines : oui, c'est possible à certaines conditions : présentation Dr NGUYEN
- « Vaccination » par ARN messenger
- Réduction de substrat par **ARN interférent**

Les ARN interférents : la réduction de substrat 2.0 ?

Principe : empêcher la production d'une protéine en bloquant son ARN messager

Un **ARN interférent** est un petit fragment artificiel d'ARN, créé en laboratoire, qui est capable de se lier fortement à un ARNm empêchant la production d'une protéine donnée : l'expression du gène est « endormie »



Les ARN interférents : la réduction de substrat 2.0 ?

Principe : empêcher la production d'une protéine en bloquant son ARN messenger

Un **ARN interférent** est un petit fragment artificiel d'ARN, créé en laboratoire, qui est capable de se lier fortement à un ARNm empêchant la production d'une protéine donnée : l'expression du gène est « endormie »

- cette technologie est déjà utilisée avec succès dans plusieurs maladies génétiques
- au cours de la maladie de Gaucher, la cible choisie est l'ARNm de l'enzyme qui est bloquée par eliglustat
- Inconvénient : durée de vie de l'ARN interférent qui oblige à des injections répétées
- pas de nouvelle depuis 2006... blocage trop efficace ?



Traitement spécifique de la maladie : quelles améliorations peut-on espérer ?

1. Un traitement par voie orale pour tous (MG1, M3, tous âges, quel que soit le profil métaboliseur...)

- Le nouveau réducteur de substrat : venglustat
- Par restauration de l'activité enzymatique : thérapies chaperones

2. Des prises plus espacées

- ERT toutes les 3 semaines
- « Vaccination » par ARN messenger
- Réduction de substrat par ARN interférent

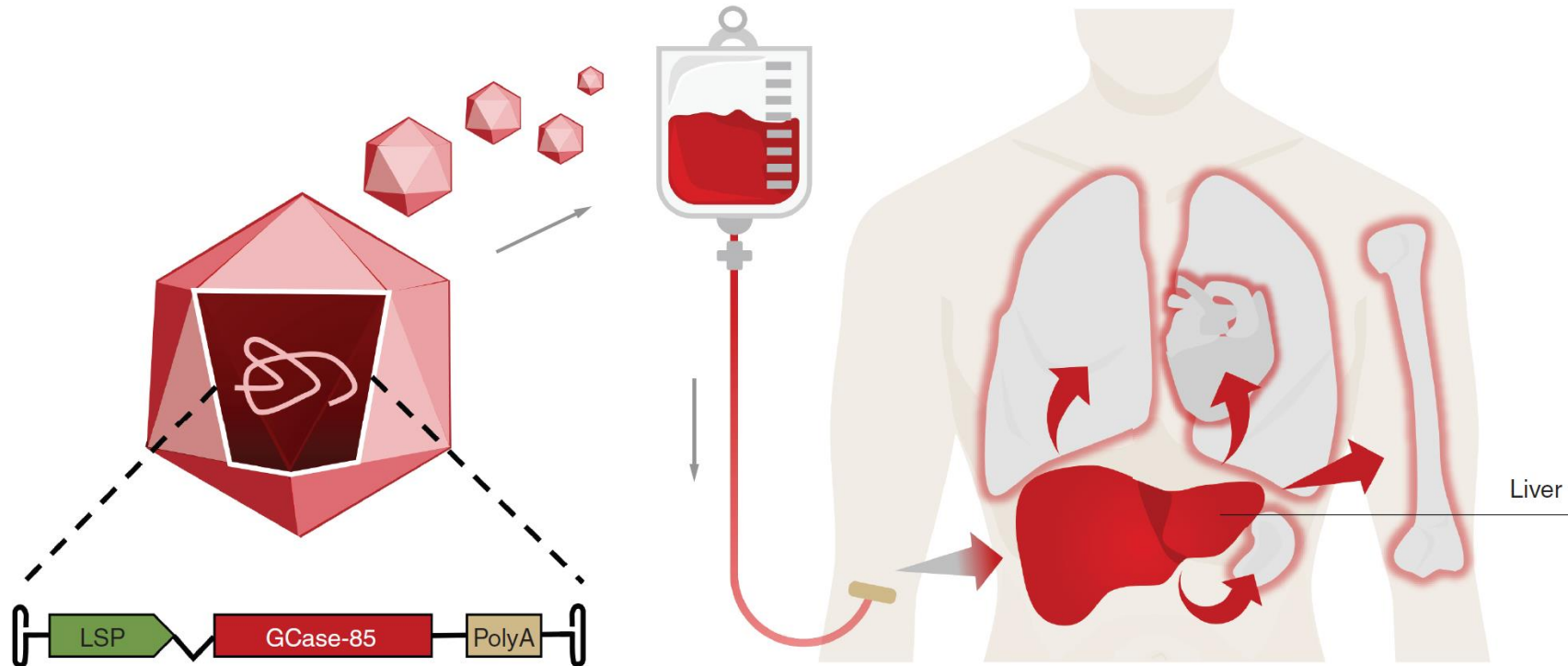
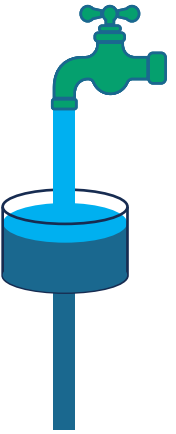
3. Une perfusion pour la vie ?

- « Réparation » du gène muté : **thérapie génique**

Thérapie génique : à portée de main

Principe : **remplacer** le gène muté de la glucocérébrosidase

en utilisant un **virus inoffensif** capable « d'infecter » une cellule cible (foie, moelle osseuse)
transportant le gène sain (ADN) : on réédite le livre de recettes
sans risque de modification du code génétique du patient



Thérapie génique : à portée de main

Principe : remplacer le gène muté de la glucocérébrosidase

	AVR-RD-02 
Vecteur	lentivirus
Cible	cellule osseuse
Administration	intraveineuse
Quelle maladie	MG1
Essais cliniques	Phase 1/2 Guard terminée
Effets indésirables	Toxicité des médicaments pour préparer l'injection



The Guard1 clinical trial - A first in-human, phase 1/2 study evaluating AVR-RD-02, a hematopoietic stem cell (HSC) gene therapy for Gaucher disease: Preliminary safety, pharmacodynamic and clinical efficacy results from the subjects observed for up to 24 months post-infusion

4 adultes MG1 suivis jusqu'à 24 mois après l'injection :

- Maintien de l'activité enzymatique sans reprise du TES
- Réduction du LysoGL1
- Réduction rate et foie pour 2/4
- Aucun effet indésirable significatif

Développement bloqué par la firme pour raisons stratégiques...

Thérapie génique : à portée de main

Principe : remplacer le gène muté de la glucocérébrosidase

	AVR-RD-02 	FLT201  avigbagene parvec
Vecteur	lentivirus	adénovirus
Cible	moelle osseuse	foie
Administration	intraveineuse	Intraveineuse
Quelle maladie	MG1	MG1
Essais cliniques	Phase 1/2 Guard terminée	Phase 1/2 terminée GALILEO-1 Phase 3 en projet
Effets indésirables	Toxicité des médicaments pour préparer l'injection	Inflammation du foie Anticorps préalables (20%)



Results from GALILEO-1, a first-in-human clinical trial of FLT201 AAV gene therapy in adult patients with Gaucher Disease Type 1

- 6 adultes MG1** suivis 8-17 mois après l'injection :
- Maintien de l'activité enzymatique sans reprise du TES
 - Effondrement de LysoGL1
 - Stabilité/amélioration de 4 paramètres
 - Aucun effet indésirable significatif mais anticorps chez 2 patients

Résultats confirmés à 19-23 mois pour 4 patients

Thérapie génique : à portée de main

Principe : **remplacer** le gène muté de la glucocérébrosidase

	AVR-RD-02 	FLT201 avigbagene parvec 	PR001 
Vecteur	lentivirus	adénovirus	adénovirus
Cible	moelle osseuse	foie	foie
Administration	intraveineuse	Intraveineuse	intraveineuse
Quelle maladie	MG1	MG1	MG1 + MG2 + PK
Essais cliniques	Phase 1/2 Guard terminée	Phase 1/2 terminée GALILEO-1 Phase 3 en projet	Phase 1/2 en cours PROCEED Phase 1/2 MG2 stoppée
Effets indésirables	Toxicité des médicaments pour préparer l'injection	Inflammation du foie Anticorps préalables (20%)	Inflammation du foie Anticorps préalables (20%)

Thérapie génique : à portée de main

Principe : **remplacer** le gène muté de la glucocérébrosidase

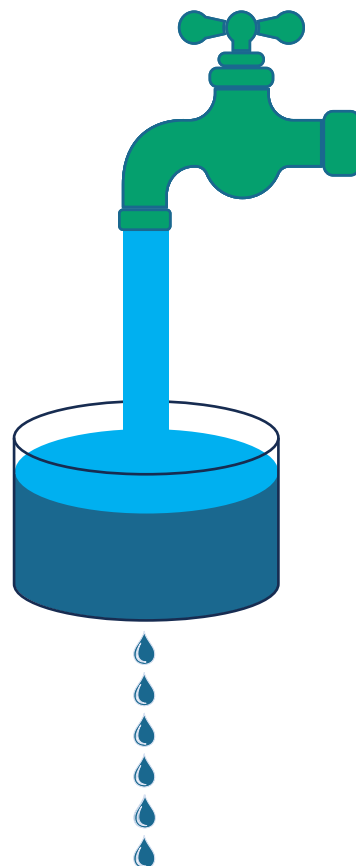
	AVR-RD-02 	FLT201  avigbagene parvec	PR001 	LY-M001 	VGN-R08b 
Vecteur	lentivirus	adénovirus	adénovirus	adénovirus	adénovirus
Cible	moelle osseuse	foie	foie	foie	foie
Administration	intraveineuse	Intraveineuse	intraveineuse	intraveineuse	intra cérébrale
Quelle maladie	MG1	MG1	MG1 + MG2 + PK	MG1-MG3	MG2 -MG3
Essais cliniques	Phase 1/2 Guard terminée	Phase 1/2 terminée GALILEO-1 Phase 3 en projet	Phase 1/2 en cours PROCEED Phase 1/2 MG2 stoppée	Phase 1 (n=3) terminée (Chine)	Phase 1 en cours (Chine)
Effets indésirables	Toxicité des médicaments pour préparer l'injection	Inflammation du foie Anticorps préalables (20%)	Inflammation du foie Anticorps préalables (20%)	Inflammation du foie	??

Traitement spécifique de la maladie : encore un peu de patience...

Restaurer
l'élimination



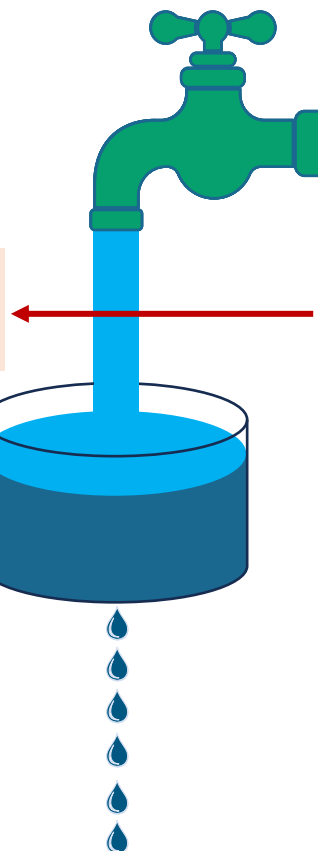
Chaperons
ARN messagers
Thérapie génique



déficit enzymatique
=
défaut d'élimination

Eviter
l'accumulation

Venglustat
ARN interférents



Merci de votre attention

