



# LYSOSOME.INFO

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

Numéro 233 - Octobre 2024

## SPÉCIAL CÉROÏDES LIPOFUSCINOSES

### CÉROÏDES LIPOFUSCINOSES : RETOUR SUR LA JOURNÉE SCIENTIFIQUE DE L'ASSOCIATION AMÉRICAINE

Fin juillet, l'association américaine des patients atteints de céroïdes lipofuscinoses (BDSRA) organisait sa rencontre annuelle des familles.

Lors de cet événement, un temps était consacré à la science, avec un objectif de présentation de l'actualité et des différentes étapes nécessaires au développement de thérapies. Un rappel a été fait sur la longueur du parcours et les difficultés rencontrées depuis la « paillasse » en laboratoire, point de départ de la connaissance basique et fondamentale, jusqu'au traitement en clinique des patients, séquence ultime souhaitée par tous.

#### FONCTIONNEMENT ET CONTRAINTES DE LA RECHERCHE

L'obtention d'un traitement n'est pas simple et en aucun cas ne suit une ligne droite. Il y a de nombreuses « vagues », de retours en arrière. Cela prend beaucoup (trop) de temps car des connaissances nécessaires manquent. Même si certaines informations notamment sur le plan génétique sont désormais connues, ce qui se passe réellement à l'intérieur des cellules, dans le cerveau et le reste du corps est encore en partie méconnu. De nombreuses questions restent en suspens : quels types cellulaires sont vraiment affectés, quelles régions du cerveau sont concernées, quelles thérapies seront les plus efficaces, où et comment les administrer... D'autres considérations non scientifiques s'ajoutent et peuvent ralentir ou arrêter le développement d'une thérapie, des considérations financières, réglementaires, voire politiques. En moyenne, on estime aujourd'hui que sur 10 000 « substances » dont on escompte au départ un potentiel, une seule sera commercialisée avec un coût de développement d'environ 2 milliards. C'est donc une aventure coûteuse et risquée.

Parmi les étapes indispensables dans le développement de thérapies, il y a celle d'avoir des modèles animaux les plus pertinents. Il est nécessaire de savoir à quoi ressemble leur pathologie, les ressemblances et différences avec la forme de la pathologie humaine, ce qui conditionnera leur utilité. Les modèles animaux permettent de faire ce qu'on appelle des études précliniques, afin de voir si des approches thérapeutiques sont intéressantes, à quelles doses et sous quelles formes d'administration pour permettre en sécurité de modifier ou prévenir l'apparition de la maladie chez les animaux. Lorsque la préclinique est concluante, on peut obtenir des autorités de santé les accords pour mener des essais cliniques chez l'Homme. Les essais cliniques permettront de valider si la thérapie testée est suffisamment sûre et démontre une vraie efficacité. Afin d'obtenir ces réponses, les essais cliniques sont construits selon des conditions bien précises, imposant des critères de sélection pour y participer, et le choix (qu'on espère judicieux) de ce qui sera suivi et mesuré chez le patient au cours de l'essai afin de démontrer l'efficacité. Un essai clinique peut ne pas être concluant, soit parce que la thérapie n'est finalement pas efficace (ou pas suffisamment), soit parce qu'elle induit des effets secondaires importants, mais aussi parfois parce que les critères choisis n'ont pas été les plus appropriés pour faire la démonstration de l'efficacité. L'existence d'une bonne étude de l'Histoire Naturelle de la

maladie est une aide précieuse dans l'élaboration d'un protocole d'essai clinique mais fait souvent défaut dans les maladies rares.

#### Session Science & Recherche

Présentée par



Dr Ineka Whiteman



Dr Jonathan Cooper



Dr David Pearce



Dr Thomas Wishart

#### LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES EN ÉVALUATION

Lors de la session scientifique, le professeur Jon Cooper a fait un état des lieux des différentes approches thérapeutiques expérimentales qui sont envisagées, pour certaines testées en préclinique dans les céroïdes lipofuscinoses, en comparant les points positifs et négatifs de chacune.

La thérapie enzymatique substitutive consiste à apporter, par perfusion, la protéine qui fait défaut. Cette approche n'est possible que s'il s'agit d'enzyme. Or plusieurs formes de céroïdes lipofuscinoses, comme la CLN3, ne sont pas concernées (la protéine en défaut est membranaire). Par contre, elle a pu être validée comme traitement dans la CLN2 sous certaines conditions.

Une autre approche est la thérapie génique qui consiste à apporter dans les cellules une copie fonctionnelle du gène qui est muté. Cet apport se fait par un transporteur, généralement un virus modifié qui n'est plus pathogène mais qui a conservé sa capacité à pénétrer dans les cellules.

L'utilisation de petites molécules est une autre voie d'approche thérapeutique. Le principe ici est soit de stimuler ce qui ne fonctionne pas, soit de bloquer des événements qui peuvent être sources de problèmes. Parfois, les molécules sont choisies parce qu'elles ont démontré une certaine efficacité dans d'autres maladies relativement « similaires » ou au contraire pour des effets secondaires observés qui, dans le cas de la maladie étudiée, peuvent se révéler être un bénéfice. Plusieurs exemples ont été évoqués de molécules ayant des propriétés spécifiques (anti-inflammatoire, neuroprotectrice, inhibitrice de la synthèse de lipides etc...).

Il est également envisagé de venir corriger directement dans les cellules la mutation du gène impliqué dans la maladie avec certaines techniques dites d'édition génomique, comme la technique par CRISPR-Cas9, ou encore le message erroné issu du gène muté par l'utilisation d'oligonucléotides anti-sens (fragment synthétique d'ARN) ce qui permettrait de produire une protéine fonctionnelle.

Suite page suivante >



### Suite de la page précédente

Toutes ces approches présentent des problèmes techniques qu'il faut surmonter pour qu'elles puissent être délivrées à la bonne dose et au bon endroit.



### POINT SUR LES ESSAIS CLINIQUES PAR TYPE DE CLN

Le docteur Ineka Whiteman est ensuite intervenue pour faire le **point sur les différents essais cliniques** qui sont menés ou prévus dans les céroïdes lipofuscinoses. En introduction, un rappel est fait sur ce qu'est un essai clinique, les différentes phases et le temps nécessaire. Avant tout, le premier objectif d'un essai est de démontrer la sécurité et la tolérance de la thérapie testée. Puis les autres phases permettent, en plus de la sécurité, de démontrer ou non l'efficacité du traitement. Enfin, après qu'un traitement a été validé et commercialisé, il existe une dernière étape qui consiste à recueillir des données en vie réelle afin d'avoir des informations sur la sécurité et l'efficacité du produit sur le plus long terme. Cette dernière étape nécessite généralement la mise en place de registre.

Il a été également rappelé que les essais cliniques sont généralement initiés, sponsorisés et conduits par l'industrie car très coûteux. Parfois des études peuvent être à l'initiative d'investigateurs cliniciens hospitaliers ou universitaires et ne concerner qu'un seul patient (aux Etats-Unis, cette procédure d'autorisation est appelée IIT : Investigator Initiated Trial).

### Pour la CLN1

Le **laboratoire Taysha** a un programme de développement d'une thérapie génique appelée TSH-118. Le lancement de l'essai clinique de phase 1-2 initialement prévu pour début 2022 a été suspendu pour des raisons économiques. Le laboratoire indique être actif dans la recherche de partenariats afin de poursuivre le développement de ce programme. En février dernier, un communiqué de presse indiquait qu'en octobre 2023 un enfant de 7 ans avait reçu l'administration de ce traitement dans le cadre d'une IIT. La communauté est en attente de l'évaluation de données de sécurité et d'efficacité qui permettront d'étendre cet essai clinique à d'autres patients.

Le **laboratoire JCR** a initié l'évaluation d'un traitement par perfusion en intraveineux de l'enzyme PPT1 sur laquelle a été ajoutée un anticorps au récepteur de l'insuline. L'idée est que cet anticorps puisse aider l'enzyme à traverser la barrière protectrice du cerveau sur laquelle on retrouve des récepteurs à l'insuline. Ce type d'approche thérapeutique est utilisée dans d'autres maladies lysosomales (programme le plus avancé dans la maladie de Hunter ou MPS II). En Allemagne, un enfant de 3 ans et demi a pu être traité en compassionnel (gratuit, offert par le laboratoire). Il n'y a pas eu d'effets secondaires sévères observés. Une certaine amélioration de sa qualité de vie semble avoir été constatée. Malheureusement, l'enfant est décédé après un an de traitement à la suite d'une pneumonie. Pour l'instant, le laboratoire a suspendu ce programme de développement afin d'explorer d'autres modalités. Il est impliqué avec d'autres partenaires (associatifs, industriels et institutionnels) dans la réflexion de l'élaboration d'une étude d'Histoire Naturelle de la CLN1 qui aidera à mieux définir les conditions des futurs essais cliniques potentiels.

### Pour la CLN2

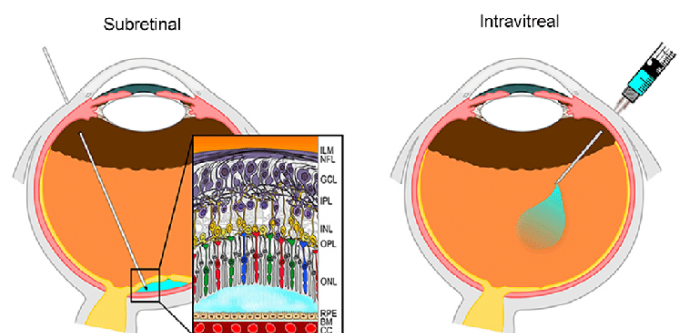
Le **laboratoire BioMarin**, qui a développé et commercialise le traitement de la CLN2 par enzyme substitutive, a publié cette année les résultats du suivi sur cinq ans des 23 patients qui ont fait partie de l'essai clinique. Sur cette période, le traitement, qui est administré directement dans le cerveau par perfusion tous les quinze jours, continue à montrer une bonne sécurité. Globalement, la maladie reste stable malgré l'évolution de quelques symptômes comme la perte de la vision. Une phase 4 est menée pour la collecte de données en vie réelle chez les enfants actuellement traités dans le monde.

Le laboratoire a également mené un essai clinique pour évaluer la prévention de la progression de la maladie au niveau oculaire, en injectant l'enzyme dans la cavité vitréenne de l'œil chez cinq enfants. Les inclusions ont été clôturées en novembre 2023. Un seul œil est perfusé, le second permettant de la sorte de comparer une potentielle différence d'évolution. L'étude est prévue pour une durée de deux ans. Les données de sécurité ont été présentées en février, mais pas encore l'efficacité pour laquelle il est nécessaire d'avoir un plus long suivi.

En parallèle, une étude (financée par l'association anglaise de patients) a été conduite en Angleterre chez huit enfants. Sur une période de 8 semaines, les enfants ont reçu des injections d'enzymes en intravitréenne uniquement dans l'œil droit. Le suivi s'est fait sur une période de 12 à 18 mois. Les résultats de cette étude ont été publiés fin 2023. Le traitement a bien été toléré et était sûr mais aucune réelle efficacité n'a pu être démontrée. La question reste ouverte de savoir si un traitement sur une plus longue période ou sur des enfants plus jeunes (moins avancés dans la pathologie) permettrait d'afficher une meilleure efficacité.

Le **laboratoire Lexeo** a choisi de développer un programme de thérapie génique appelé LX1004. Un premier essai a été mené aux Etats-Unis chez huit patients, avec une injection directement dans le cerveau d'une dose unique de vecteurs contenant le gène de l'enzyme déficiente pour la CLN2. L'essai s'est terminé en 2020. Le traitement était sûr mais, comparé au traitement par enzyme substitutive, il ne s'est pas révélé aussi efficace dans la prévention du déclin. Le laboratoire est retourné en préclinique afin d'étudier d'autres voies d'administration et des doses plus importantes. En mars 2024, il annonce l'arrêt de son programme de développement et la recherche de partenaire qui le reprendrait.

Le **laboratoire RengenXbio** s'est également lancé dans deux programmes de thérapie génique appelés RGX-381 pour le traitement oculaire et RGX-181 pour le traitement des atteintes neurologiques. Pour RGX-381, un premier essai (aux Etats-Unis) a permis d'inclure quatre patients. Ils ont reçu le traitement dans un seul œil par une injection sub-rétinale. Le premier patient a été injecté en août 2023. En février 2024, une présentation de résultats a été faite lors d'un congrès montrant une expression de TPP1 (l'enzyme impliqué dans la CLN2) et la préservation des photorécepteurs dans l'œil traité en comparaison avec la progression de la dégénération rétinienne pour l'œil non traité.



Au Brésil, un patient de 5 ans (déjà sous traitement par enzyme de substitution) a pu bénéficier du traitement RGX-181 dans le cadre d'une autorisation IIT et sponsorisé par l'hôpital. Fin août 2023, des résultats à 6 mois post traitement ont été présentés lors d'un congrès. Le traitement a été bien (...)

Suite page ci-contre haut >

(...) toléré, sans provoquer d'effets secondaires sérieux. Il est reporté une expression du gène TPP1 encourageante qui a permis d'espacer les perfusions par enzyme de substitution. Une amélioration clinique a été constatée avec notamment une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie induisant l'arrêt de la prise de deux antiépileptiques, une amélioration dans la motricité fine, du langage et des acquis. Ces observations chez un seul patient sont difficilement généralisables, mais elles fournissent un bon signal.

Malheureusement, le laboratoire RengenXbio annonce en novembre 2023 l'arrêt de ces deux programmes dans le cadre d'une « priorisation stratégique de développement et restructuration d'entreprise ». Les associations CLN se sont impliquées avec RengenXbio et de potentiels partenaires pour donner une chance à ces programmes d'être poursuivis, la suspension étant uniquement due à des problèmes économiques. Fin août 2024, le laboratoire Tern Therapeutics annonce l'acquisition de ces deux programmes qui désormais s'intitulent TTX-381 et TTX-181.

#### Pour la CLN3

Le développement du programme de thérapie génique du laboratoire Amicus, AT-GTX-502, a permis le lancement d'un essai aux Etats-Unis chez quatre enfants âgés de 4 à 10 ans. En février, le laboratoire annonce rendre les droits et la responsabilité du programme à l'hôpital Nationwid Children's où a lieu l'essai clinique.

Le laboratoire Theranexus a choisi le développement thérapeutique par petites molécules. Son programme, intitulé Batten-1, est un traitement oral dont l'objectif est de réduire la production de substances précurseurs de celles qui se retrouvent en surcharge du fait du défaut de la protéine membranaire impliquée dans la maladie. La molécule utilisée est le Miglustat, traitement qui est déjà approuvé pour d'autres maladies lysosomales (Gaucher et Niemann-pick C). Un premier essai clinique (mené aux Etats-Unis) chez six patients âgés de plus de 17 ans montre que le traitement est relativement bien toléré malgré des effets secondaires gastro-intestinaux qui sont gérés par un changement alimentaire et une augmentation progressive du dosage du traitement. Il est constaté à 12 mois une réduction d'un biomarqueur qui reflète la neurodégénérescence (la protéine neurofilament légère), ainsi qu'une réduction en glycosphingolipides. A 18 mois, le profil de sécurité et de tolérance continue d'être favorable. Le ralentissement de la progression des symptômes moteurs observé par un test spécifique est considéré comme important. Lors d'une étude d'Histoire Naturelle menée chez 46 malades, le déclin mesuré par le test était de 6 points (à 18 mois), l'essai clinique conclu a un déclin moyen de 1,8 points pour les 6 patients traités. Cet essai clinique a été mené chez un faible nombre de patients et il est nécessaire de consolider les données d'efficacité relevées.

Un essai clinique pédiatrique devait débuter début 2024, mais a pris du retard pour des raisons économiques.



#### Pour la CLN 5

Le programme de thérapie génique NGN-101 du laboratoire Neurogene consiste en une double injection dans le cerveau et l'œil afin de traiter les atteintes neurologiques et oculaires simultanément. Un essai clinique aux Etats-Unis et en Angleterre a été lancé afin de traiter six patients âgés de 3 à 9 ans. Les deux premiers patients ont reçu une faible dose du traitement, le troisième patient une dose intermédiaire et les trois suivants recevront une forte dose. Cet essai a pour objectif de vérifier la sécurité de cette approche et de déterminer la dose optimale d'administration. Des discussions sont engagées avec l'agence américaine du médicament (FDA) pour les conditions nécessaires à un essai clinique plus important dont l'objectif sera de montrer l'efficacité.

#### Pour la CLN6

Le laboratoire Amicus a initié aux états-Unis un essai clinique chez trois patients âgés de plus de 12 mois. Comme pour la CLN3, les droits et la responsabilité de l'essai ont été cédés à l'hôpital où se déroule l'essai. BDSRA indique échanger avec l'hôpital pour trouver les conditions qui sécuriseront la poursuite de cette évaluation.

#### Pour CLN 7

Un essai de thérapie génique dans le cadre d'une autorisation IIT est mené par le Centre médical Southwestern (Etats-Unis) chez quatre enfants. Le premier patient a été traité par une faible dose de vecteurs, les trois autres par une haute dose. Le traitement a bien été toléré, la conduction nerveuse est restée stable, voire s'est améliorée, mais d'autres effets d'efficacité sont encore à démontrer. Un partenariat a été conclu avec le laboratoire Elpida Therapeutics dans l'optique d'un essai de phase 2 dont les conditions sont en cours de discussion. Est également en discussion l'initiation d'une étude d'Histoire Naturelle pour cette maladie.

*Vous pouvez regarder le replay de l'intégralité de la session scientifique (en anglais) sur Youtube en demandant le lien au siège.*

## ENSEMBLE AUTOUR DU PROJET D'ACTION DE VML POUR LA PÉRIODE 2026-2031

En tant qu'adhérents, vous avez été consultés par voie électronique en juin dernier pour donner votre avis sur les grandes orientations que VML pourraient considérer comme prioritaires sur les prochaines années. A l'issue de cette première phase de travail qui doit mener à la rédaction du projet associatif VML pour la période 2026-2031, vous avez reçu également par voie électronique le résultat de cette consultation.

La deuxième phase de ce travail préparatoire s'est poursuivie depuis cet été par une réflexion menée par les commissions Familles et Communication de VML. Cette deuxième phase se terminera le samedi 16 novembre au siège de l'association par une après-midi d'ateliers thématiques. La participation à cette demi-journée est ouverte à tous. Vous recevrez prochainement une invitation à ce sujet. Vous pouvez dès à présent cocher dans votre agenda cette date si vous êtes intéressé, voir même prévenir le siège de votre intention de venir.

Pour information, à l'issue de cette journée, qui aura débuté par un conseil d'administration, sera rédigé une première version de projet associatif 2026-2031. Il fera ensuite l'objet d'une étude par le conseil d'administration avant d'être proposé au vote lors de l'assemblée générale 2025, qui se tiendra lors du grand week-end annuel des familles.



Photo de l'Assemblée Générale 2024

## RARE MAIS PAS SEUL À DOLE !

Vous aviez fait sa connaissance l'an dernier dans le Lysosome. Info, Antonin a renouvelé le 1<sup>er</sup> septembre dernier son défi sportif en soutien à son frère Lubin, qui souffre d'une MPS II.



Ils étaient en fait 8 à relever le challenge de la 19<sup>ème</sup> randonnée VTT des « 30 clochers » en grand Dole dans le Jura pour Lubin. Avec Antonin étaient aussi inscrits son papy, sa tante et son cousin. Au menu de ces sportifs généreux, un parcours de 55 kilomètres qu'Antonin, du haut de ses 10 ans, a parfaitement négocié et avalé ! Une sacrée performance qui sonne comme une victoire dans le combat de son grand frère. Bravo Antonin ! Tes efforts ne peuvent que renforcer l'énergie des chercheurs qui travaillent sur la maladie de Lubin.



## UN ESPRIT D'ÉQUIPE PARTAGÉ

Habités de ces colonnes, nos fidèles soutiens de l'association LA BOULE OVALE ont, il y a peu, remis à Sophie et Hervé Barré, délégué de l'antenne VML Pays de la Loire, un nouveau très généreux don de 2 000 euros.

Un grand merci à tous ces passionnés du ballon ovale et de la boule de pétanque pour qui l'esprit collectif dans le combat garde aussi tout son sens.



## JEUNES, SPORTIFS ET SOLIDAIRES !

Le 4 juin dernier, les enfants de l'école primaire des Tilleuls à Chartrettes (77) se sont mobilisés pour une course solidaire du Lysosome en soutien à Assia et en souvenir de Sophia.

Le principe de cette course solidaire est simple; chaque enfant est invité à mobiliser des sponsors (parents, familles, voisins, amis ...) pour convertir en don le nombre de tours qu'il pourra effectuer le jour de la course (boucle de 350 mètres). Ainsi, plus l'enfant se motive (sans compétition), plus le don versé par son engagement et ses efforts sera important.

Pilotée par les professeurs, que nous remercions grandement, cette opération a rencontré un franc succès avec un montant de don collecté supérieur à 3000 euros. Bravo les enfants, chacun de vos tours courus sonne comme une petite victoire sur le chemin qui doit mener à la guérison de tous.

Pour cette action, VML a créé une page de collecte de dons personnalisée, et

mis à disposition du matériel et goodies (si vous êtes intéressé par une action similaire, contactez le siège).

Félicitations à Isabelle et Abdelatif Mokeddem, parents d'Assia et de Sophia, qui ont démarré de la sorte avec succès leurs premiers pas comme délégués de l'antenne VML Ile-de-France !



Remise de chèque par l'équipe enseignante à Assia et ses parents

## ASSURANCE EMPRUNTEUR : UNE NOUVELLE PROTECTION POUR LES PARENTS D'ENFANTS MALADES

Avec pour objectif de permettre aux parents, contraints d'arrêter leur travail pour s'occuper temporairement de leurs enfants malades ou handicapés, de bénéficier d'une prise en charge de leurs mensualités de crédit immobilier, une garantie « aide à la famille » sera proposée par tous les assureurs dans au moins une de leurs offres d'assurance emprunteur d'ici juillet 2025.



Déjà plusieurs établissements proposent leur garantie sous des conditions identiques ; la Banque Postale, BNP Paribas et tout dernièrement le groupe BPCE - Banque Populaire et Caisse d'Épargne.

Rappelons que toute souscription de crédit immobilier implique la souscription d'une assurance emprunteur, celle-ci permet d'indemniser ses détenteurs en cas d'accident, de décès, d'invalidité, de perte d'autonomie, d'emploi ou de maladie.

Avec la garantie « aide à la famille », ce sont les situations où l'état de santé de l'enfant impliquent un arrêt temporaire d'activité d'un des deux parents qui vont pouvoir être couvertes financièrement. Plus concrètement, la garantie d'aide à la famille permettra de prendre en charge temporairement tout ou partie des mensualités du prêt immobilier destiné à l'achat de sa résidence principale. Elle s'active dès lors que l'un des deux parents bénéficiant de cette garantie fait le choix de mettre son activité professionnelle entre parenthèses.

Il s'agit là d'un vrai plus pour les parents pour pouvoir :

- ◆ continuer d'assurer la situation financière du foyer, même après avoir cessé son activité professionnelle.
- ◆ faire face aux dépenses liées à la maladie ou au handicap.
- ◆ se rendre disponible au quotidien pour veiller sur son enfant.
- ◆ disposer de plus de temps pour réorganiser la vie du foyer et parer aux imprévus.

Selon les assureurs et les contrats d'assurance emprunteur, les conditions d'éligibilité peuvent varier, même si l'activation de cette garantie reste globalement soumise à certaines conditions :

- ◆ avoir souscrit à une garantie ITT (incapacité temporaire de travail) pour prétendre à la garantie « aide à la famille ».
- ◆ bénéficier du versement de l'AJPP (allocation journalière de présence parentale).

Pour l'heure, cette nouvelle clause ne concerne que les nouveaux souscripteurs à un prêt immobilier. Néanmoins pour les autres, l'intégration de cette garantie n'étant pas automatique dans les contrats existants, il leur est possible de demander à leur assureur un avenant au contrat en cours pour y inclure de nouvelles garanties ou, le cas échéant, de changer d'assurance emprunteur, comme la loi Lemoine les y autorise depuis le 1<sup>er</sup> juin 2022.