



LYSOSOME.INFO

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

Numéro 235 - Décembre 2024

MPS III B, ET PLUS : UNE ANNÉE 2025 DÉCISIVE POUR UN TRAITEMENT EFFICACE

Il y a plus de 25 ans, VML participait au financement des travaux de recherche du docteur Jean-Michel Heard, de l'Institut Pasteur, sur un projet de thérapie génique pour la maladie de Sanfilippo type B. En 2013, ce travail s'est concrétisé, grâce au soutien de l'AFM-Téléthon, par un essai clinique chez l'enfant en France. Ce dernier n'aura finalement pas offert un potentiel thérapeutique suffisant pour être poursuivi. Mais l'expérience et la connaissance acquises ont été très précieuses. En 2018, VML a pu disposer de ressources suffisantes pour relancer ce projet de recherche, cette fois avec le professeur Jérôme Ausseil, ancien membre de l'équipe de Jean-Michel Heard parti à la retraite. Et les résultats pré-cliniques sont là aujourd'hui. Ils sont très positifs. Le défi est à présent de passer en essai clinique. Le seul facteur limitant pour avancer est la somme nécessaire qui va bien au-delà des capacités seules de VML. Tout l'enjeu se situe sur ce registre de financement pour 2025 ; trouver les 7 millions nécessaires pour offrir une chance à des enfants MPS III B de voir leur maladie stoppée. Plus encore, ce projet s'ouvre au développement de traitements similaires pour les maladies lysosomales ayant des atteintes neurologiques, comme la MPS III A.

Retour sur la genèse de ce programme de recherche

En 2013, associé à l'équipe de recherche du docteur Jean-Michel Heard, le professeur Marc Tardieu, de l'hôpital du Kremlin Bicêtre, incluait les premiers enfants dans un essai clinique de thérapie génique. Ce traitement par injection intracérébrale d'un vecteur viral à ADN non pathogène (AAV, type 5), devait permettre d'apporter au cerveau l'enzyme lysosomale N-acetyl alpha glucosaminidase (NaGlu) manquante. En 2017, le professeur Marc Tardieu a pu en faire le bilan en soulignant une évolution clinique positive des 4 enfants traités. Cependant, le bénéfice neurocognitif n'était que partiel, probablement parce que l'enzyme n'était pas délivrée aux structures cérébrales adjacentes, laissant les méninges et les petits vaisseaux du cerveau sévèrement affectés. Il était donc nécessaire de revenir à la préclinique afin de trouver des améliorations à apporter à cette thérapie génique, ce qui demandait de nouveaux moyens financiers.

La relance du projet grâce à Hugo et Emma

En 2018, une extraordinaire mobilisation va se dérouler autour de deux jeunes enfants nouvellement diagnostiqués de la maladie de Sanfilippo type B, Hugo et Emma. Elle va permettre à VML de relancer le projet avec le professeur J. Ausseil devenu Chef de Service du Laboratoire de Biochimie à l'Institut Fédératif de Biologie (IFB) du CHU de Toulouse.

Grâce aux progrès réalisés dans le domaine de la vectorologie, de nouveaux vecteurs ont été identifiés et décrits comme étant plus efficaces pour cibler le foie et le cerveau que le vecteur AAV5. C'est ainsi que l'équipe du professeur J. Ausseil à laquelle s'est adjointe celle du docteur Françoise Piguet (unité d'innovation GENOV de l'Institut du Cerveau de Paris) démarrent successivement deux études avec chacune un vecteur spécifique. La première combine une injection intracérébrale à une injection intravei-



Prof. J. Ausseil et Dr F. Piguet

neuse, et la seconde uniquement une injection intraveineuse.

Des résultats précliniques très probants

Vous le savez, avant d'envisager des essais sur l'enfant, il est nécessaire d'évaluer les projets de traitement sur l'animal, du plus petit au plus gros. Ces études dites précliniques sont en phase terminale. Les deux vecteurs employés montrent des résultats prometteurs à la fois dans des modèles de souris et dans des étapes translationnelles chez des primates non humains avec une large propagation de l'enzyme produite à partir de l'ADN introduite par injection. Ils indiquent que l'injection des vecteurs permet une diffusion de l'enzyme NaGlu dans l'ensemble du cerveau des animaux et entraîne une correction de la pathologie par la réduction du stockage des oligosaccharides, la réduction de la neuroinflammation et l'amélioration des fonctions motrices et cognitives des souris.

Prochaine étape : vers un médicament expérimental conforme

Des deux vecteurs identifiés et évalués, les équipes de recherche vont se focaliser à présent sur celui qui se limite à une seule forme d'injection (en intraveineux), les résultats précliniques étant suffisamment prometteurs pour se projeter vers la clinique. Pour permettre de traiter un groupe de patients tout en garantissant la conformité réglementaire et la meilleure qualité des vecteurs possible, il faut à présent relever le défi technologique de

sa production en quantités suffisantes. Des candidats potentiels à cette production sont actuellement approchés par les responsables de l'étude.

Mais un impératif, et de taille, trouver le financement

Jusqu'ici ce nouveau projet de thérapie génique a pu être lancé et financé grâce aux dons collectés au cours de la campagne « Hugo et Emma » de 2018-2019. Il faut dorénavant trouver les financements pour produire les lots de vecteurs utilisables en clinique, mais aussi réaliser les dossiers de demande d'autorisation auprès des autorités de santé.

Et les sommes nécessaires sont très élevées, plusieurs millions d'euros. Quelques centaines de milliers d'euros ont déjà été trouvés grâce aux équipes du CHU de Toulouse, celui-ci se positionnant comme le promoteur (sponsor) du futur essai.

Plusieurs pistes, en France et à l'étranger, sont actuellement suivies. VML bien sûr continuera son soutien, mais sa taille ne lui permet pas d'être décisif sur la question. Chaque don pouvant compter, nous espérons mobiliser ces prochains mois le plus large public pour accroître notre aide.

Au-delà de la MPS III B

VML a pour projet d'organiser d'ici la fin du premier trimestre 2025 une rencontre entre tous les chercheurs de ce grand projet et les familles concernées par une MPS III. En effet, le potentiel du vecteur utilisé peut également s'évaluer pour la MPS III A. Un autre projet financé par VML et mené en parallèle par le professeur J. Ausseil concerne le traitement de la neuroinflammation, une caractéristique propre aux autres MPS III et autres maladies lysosomales à atteintes neurologiques. Cette rencontre pourra être l'occasion de disposer d'un point détaillé sur le potentiel de ce traitement.

Une information en temps utile sur cette rencontre sera diffusée auprès de tous par VML.





PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS), ET DEUX DE PLUS POUR LES MALADIES LYSOSOMALES

C'est au tour de l'Alpha-Mannosidose et du Déficit en SphingoMyélinase Acide (ASMD, encore appelé maladies de Niemann-Pick A, A/B, B), de disposer de leur Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS).

Mis en ligne en novembre dernier sur le site de la Haute Autorité de Santé, ces deux PNDS viennent s'ajouter à ceux de la maladie de Gaucher, de la maladie de Fabry, des Céroïdes Lipofuscinoses Neuro-nales, des MPS, de la Cystinose, de la Gangliosidose à GM2, du Niemann-Pick C et de la maladie de Pompe.

Fruits de plusieurs mois de travail d'un groupe d'experts dont VML a été associé, ces PNDS ont pour objectifs d'explicitier aux professionnels non experts la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins pour les malades concernés par ces pathologies. Ils permettent d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge du malade sur l'ensemble du territoire français (y compris les départements, régions et collectivités d'outre-mer).

Tous les PNDS sont en accès libre sur le site de l'HAS (has-sante.fr).

LES PICARDS TOUJOURS SUR LE PONT

Organisateur de l'évènement, le Kiwanis Club de Chantilly-Creil-Senlis avait invité l'équipe de l'antenne VML Picardie à tenir deux stands à la brocante annuelle des enfants à Senlis (60). Dimanche 10 novembre dernier, l'équipe a pu de la sorte sensibiliser sur les maladies lysosomales et le combat porté par VML et participer à la vente de jouets. Outre donc les quelques 400 euros récoltés, cette journée a également été l'occasion de nouer des contacts pour d'autres actions futures au profit de VML. Un grand merci à nos bénévoles picards toujours disponibles.

Nous remercions également chaleureusement pour ce nouveau soutien les membres du Kiwanis Club LES TROIS FORÊTS et plus particulièrement Guy Dandel, Président, Yves Auger, Vice-Président, Dominique Ma quot, Past-Président et Elisabeth Sibille, Responsable du protocole.



SOUTIEN À VML AU-DELÀ DE NOS FRONTIÈRES I



21 cousins et cousines de Fahim ont participé au défi «Tough Mudder» en Angleterre le 21 septembre dernier.

Ils ont voulu par cette action collective honorer la mémoire de leur cousin préféré, qui était atteint de la Maladie de Ni-

mann Pick type C, et en est décédé en décembre 2019, à l'âge de 20 ans.

Ce défi fût l'occasion d'organiser une collecte de dons au profit de VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES qui œuvre depuis de nombreuses années, pour apporter un soutien aux familles touchées par les maladies lysosomales, pour financer les recherches et pour promouvoir les connaissances scientifiques et médicales.

Une somme de 3000 euros a été collectée à cette occasion et reversée à VML. Bravo et un grand Merci pour cette belle initiative !

SOYONS EN CHŒUR POUR VML

Un grand merci à Claire Champ et son équipe de bénévoles Drôme-Ardèche qui ont permis l'organisation d'un concert lyrique au profit de VML. La chorale « Soyons en chœur » s'est ainsi produite le 15 novembre dernier au temple de Saint Peray (07) sous la direction d'Anne-Marie Bouchariat. Sur la base d'une participation libre, les auditeurs ont été généreux puisque ce sont 485 euros qui ont pu être reversés à l'association. Nous adressons toute notre gratitude à ces généreux artistes vocaux pour ce soutien actif à nos missions.

NOUS NE SOMMES PAS SEULS

Le combat contre les maladies rares que sont les maladies lysosomales ne peut se décliner seulement sur un seul pays. Fédérer les énergies pour faciliter l'échange d'information, faire évoluer la réglementation européenne pour favoriser l'émergence de traitements innovants, mobiliser le monde de la recherche, autant d'objectifs qui ont toute leur signification également au niveau européen, voire mondial. Bien évidemment se pose souvent la question des ressources disponibles pour être à la fois actif au niveau national et au niveau international. VML a la chance de pouvoir s'appuyer sur un nombre de familles adhérentes important et parmi elles, certaines ont la capacité de s'investir dans cette action internationale. C'est en particulier le cas avec les groupes pathologiques Gaucher, CLN, Niemann-Pick, Cystinose et Sandhof/Tay-Sachs.



Les 9 et 10 novembre derniers se tenait ainsi à Lisbonne le congrès biannuel de l'International Gaucher Alliance. VML a la chance d'être représentée depuis de nombreuses années dans cette association. Depuis 2024, Michaela Dan est la référente internationale Gaucher de VML. Elle a pu se rendre à cette importante réunion pour représenter les intérêts des patients français, mais aussi échanger sur les pratiques de soins et prises en charges dans les différents pays et appuyer les démarches de plaidoyer international.

LA VILLE ROSE EN... ORANGE !

Ils sont inarrêtables nos amis super sportifs de Hyères et d'ailleurs de la Team du Lysosome. Le 10 novembre, c'était pour le semi-marathon de Toulouse qu'ils s'étaient mobilisés autour d'Eric, Antoine et Malo. Nos trois jeunes se sont une nouvelle fois relayés dans la joëlette de VML pour soutenir et encourager les coureurs qui les accompagnaient. Au final, une magnifique course de 2h15 ponctuée de beaux moments de partage avec le public. Encore un défi de relevé sur le chemin de la victoire sur nos maladies et une belle façon de sensibiliser le public. Bravo à tous, coureurs et tous ceux qui ont prêté main forte à l'organisation de cette participation sportive.

Si vous aussi, vous souhaitez courir ou relever d'autres défis sportifs aux couleurs de VML, contactez le siège pour obtenir des maillots de la Team du Lysosome et aider à la communication de votre action. Et mieux encore, si vous connaissez un organisateur de ce type d'épreuve, parlez-lui de VML.

