



# LYSOSOME.INFO

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

Numéro 221 - Septembre 2023

## 1<sup>ER</sup> OCTOBRE, BALADEZ-VOUS POUR VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES !



A présent, chaque premier dimanche d'octobre nous vous proposons de participer, chacun à sa mesure, à la **BALADE DU LYSOSOME**. Le principe reste le même, se retrouver un même jour, à une même heure (15h30) pour partager une activité commune autour d'un combat commun, vaincre les maladies lysosomales. Pas de compétition, pas d'engagement financier, juste une balade chez soi, seul ou avec des amis. **La force de cette initiative est l'esprit de solidarité que chacun peut ressentir et diffuser.**

Pour prendre la mesure de l'événement, rendez-vous sur le site internet de VML. Cliquez sur le bandeau « Balade du Lysosome » et visualisez sur la carte toutes les Balades déjà inscrites. Si la vôtre n'y est pas encore visible, cliquez sur le bouton « S'inscrire ». A l'issue de chaque inscription, des bracelets symbolisant le lien qui unit chacun autour de la lutte contre la maladie seront adressés. Si vous n'avez pas accès à internet, téléphonez au siège de l'association pour vous déclarer et recevoir vos bracelets.

Et pour conclure ce beau moment de communion malgré les distances, nous vous proposons de nous adresser un ou plusieurs clichés de votre Balade. Nous vous enverrons une fois tout collecté un lien vers l'album photos de la Balade.



Photos Balade 2022

## TOUJOURS PLUS HAUT POUR LE FUGERET

Sur la commune de Le Fugeret (04) s'est déroulée le samedi 5 août dernier la 6<sup>ème</sup> journée de la solidarité en faveur de VML. Autour du jeune Nicolas Lesbros et de sa famille, cette manifestation bien ancrée à présent a pour but de récolter un maximum d'argent pour la recherche. Et cette édition 2023 a rencontré un très franc succès, puisque ce sont 10 856,80 € qui furent recueillis ! Cette magnifique somme est la conclusion d'un engagement de nombreux habitants de cette petite commune des Alpes de haute Provence. Différents articles, comme des sacs, sont confectionnés tout au long de l'année pour être proposés durant cette journée. Autour de cet artisanat solidaire, repas, boissons, pâtisseries et massages en échange d'un don sont également proposés.

Avec la famille LESBROS, VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES adressent ses plus chaleureux remerciements au comité des fêtes de Le Fugeret, FSL, aux entreprises Jardiland Ricci/Garelli, au Gaéc La Bouisse, à Masse maçonnerie, ainsi qu'à la société de chasse.

Un grand MERCI à tous les bénévoles, à ceux qui ont

consacré beaucoup de leur temps pour confectionner des articles en tissu, en sacs de café et autres...



Un grand MERCI à nos trois fidèles cuistots devant le four communal...

Un grand MERCI à notre dévouée famille italienne pour la pasta et la pizza...

Un grand MERCI à ceux qui se sont associés au service des repas...

Enfin un grand MERCI à tous les commerçants locaux pour les lots de la tombola.

Et bien sûr un grand MERCI à tous les participants venus de loin pour certains. Sans eux, il n'y aurait pas eu cet élan de générosité et une journée mémorable sur le plan humain et le montant de la recette.



## UNE COMMUNE ALLIÉE DE NOTRE COMBAT

Prémilhat est un village de l'Allier (03) non loin de Montluçon. Le 7 juillet dernier se tenait un très sympathique apéro village en faveur de VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES. Nous remercions chaleureusement Nicolas Cuny à l'origine de cette initiative. Nicolas est un soutien de longue date à présent de l'association. Grand sportif, il court depuis 10 ans en portant les couleurs de la Lysosome Sport Team.



Cette soirée était animée par l'orchestre des Batuqueros qui, pour l'occasion avait revêtu nos couleurs. Sous les rythmes brésiliens, les Prémilhatois ont été généreux puisque ce sont pratiquement 600 euros qui ont été reversés à VML.

Merci à la team de la boulangerie Besaguet pour le sucré et le salé, au Bière Truck Montluçon, à Tempore Ink Tattoo, ainsi qu'à la commune de Prémilhat et ses agents techniques.



## DÉVELOPPEMENT D'UNE THÉRAPIE GÉNIQUE DANS LA FORME SÉVÈRE DE LA MALADIE DE HUNTER (MPS II). ANALYSE INTERMÉDIAIRE DES RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE MENÉ PAR LE LABORATOIRE REGENXBIO

RGX-121 (nom de développement) est une thérapie génique à dose unique. Plus précisément, il s'agit d'un vecteur AAV9 contenant le gène *IDS* nécessaire à la production de l'enzyme *IDS* (iduronate-2-sulfatase), enzyme déficiente dans la maladie de Hunter. Afin d'évaluer la sécurité, la tolérance et le potentiel correctif de RGX-121 sur les atteintes neurocognitives de la forme sévère de la maladie de Hunter, le laboratoire RegenXbio mène actuellement un essai clinique aux États-Unis et au Brésil. Cet essai se décompose en deux étapes : la première a pour objectifs principaux de déterminer la dose de vecteurs optimale à administrer et la sécurité du traitement, la seconde vise à évaluer l'action thérapeutique du traitement à la dose optimale définie lors de la première étape. L'administration de RGX-121 chez les patients se fait par une injection directe dans le cerveau. Lors du congrès WORLD 2023, des résultats intermédiaires obtenus lors de la première étape de l'essai ont été présentés.

### Les critères d'inclusion à l'essai

Pour y participer, les malades devaient être des garçons âgés entre 4 mois et 4 ans révolus et être atteints de la forme sévère de la maladie. Il était également demandé de ne pas présenter un certain nombre de contre-indications, telles que l'impossibilité d'effectuer une ponction lombaire, d'avoir un traitement immunosuppresseur, ou d'avoir bénéficié d'une greffe de moelle auparavant. La durée de suivi des patients inclus dans la première partie de l'étude est de 2 ans avec possibilité d'entrer dans une phase d'extension de 3 années supplémentaires pour ceux qui le souhaitent. Si les patients sont traités par enzymothérapie, un arrêt peut être envisagé à 1 an post traitement par RGX-121 si les données sont favorables.



En janvier 2023, 15 malades avaient été recrutés et répartis en trois cohortes, chacune correspondant à une certaine dose de vecteurs injectés. La cohorte 1 était constituée par 3 patients ayant reçu la plus faible dose, la cohorte 2 de 7 patients traités par une dose intermédiaire et la cohorte 3 de 5 patients traités avec la plus forte dose. A cette date, les informations de suivi étaient comprises pour la cohorte 1 entre 3 et 4 ans, pour la cohorte 2 entre 1,2 et 3 ans, et pour la cohorte 3 entre 8 semaines et 1,5 an.

### Présentation des premiers résultats

Les premiers résultats montrent que le traitement par RGX-121 est bien toléré par les patients quelle que soit la dose injectée. Le taux d'héparane sulfate (une des substances qui s'accumule dans la maladie), mesuré dans le liquide céphalo-rachidien (liquide qui « baigne » le cerveau et la moelle épinière), présente une diminution dose dépendante (les patients de la cohorte 3 ont une diminution plus importante que ceux des cohortes 2 et 1). Dans la cohorte 1 tous les patients poursuivent leur traitement par enzymothérapie, dans la cohorte 2 quatre patients ont pu arrêter et deux poursuivent, le dernier étant naïf de traitement, dans la cohorte 3 un patient a pu arrêter mais tous n'ont pas le recul suffisant d'un an post-traitement.

### Méthodologies d'évaluation des enfants

Deux types de tests ont été utilisés afin d'obtenir les premiers éléments d'évaluation d'un potentiel apport du traitement sur les atteintes neurocognitives. L'analyse est faite pour des enfants ayant plus de 6 mois de suivi post traitement par RGX-121.

>Les échelles de Bayley permettent une évaluation du développement neurologique chez des enfants de moins de 4 ans dans 5 domaines : le cognitif, le langage (réceptif et expressif), la motricité (globale et fine), le social-émotionnel et l'adaptatif. Le développement de l'enfant est considéré normal lorsque ses résultats sont compris entre 0 et -2 déviation standard (DS) (calcul statistique). Les résultats étaient présentés pour le cognitif, l'expression et la motricité fine. Au moment de l'inclusion, les 3 enfants de la cohorte 1, un enfant de la cohorte 2 et un enfant de la cohorte 3 étaient évalués avec un développement global dans la normale. Lors de la dernière évaluation, la majorité de ces patients était restée dans la zone de normalité pour au moins 2 des 3 domaines. A l'inclusion, 6 enfants de la cohorte 2, et 2 enfants de la cohorte 3 étaient évalués comme exprimant déjà un déficit. Pour une majorité d'entre eux, une stabilisation ou une amélioration des résultats était observée à la dernière évaluation. Une amélioration signifiait un gain de plus de 3 mois au test par rapport aux enfants non malades d'âge équivalent, une stabilisation correspondait à des résultats compris entre -3 et +3 mois, et une dégradation à une perte de plus de 3 mois en comparaison avec des enfants non malades du même âge.

>Les échelles de Vineland sont utilisées pour mesurer le niveau d'adaptation et d'autonomie des enfants par l'exploration de trois domaines : la communication, les compétences dans la vie quotidienne et la socialisation. Sur le temps de suivi, la majorité des patients montrait une stabilité ou une amélioration des acquisitions dans ces trois domaines.

### Plus de temps nécessaire

Dans sa conclusion, l'intervenant indiquait que la réponse au traitement semblait dépendre de l'étendue des déficits neurologiques au départ. Ces résultats intermédiaires, chez des enfants jeunes, nécessitent donc une évaluation sur une période plus importante de suivi.

Pour la seconde étape, le choix a été porté d'utiliser la plus forte dose évaluée dans la première partie de l'étude. La possibilité d'arrêter le traitement par enzymothérapie est discutée après 6 mois post-traitement par RGX-121. Pour cette seconde partie, il est prévu d'inclure une trentaine de patients âgés entre 4 mois et 4 ans révolus. Les inclusions sont en cours dans les centres investigateurs aux États-Unis et au Brésil.



## ANALYSE INTERMÉDIAIRE DES RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE MENÉ PAR LE LABORATOIRE REGENXBIO DANS LA FORME NEUROLOGIQUE DE LA MALADIE DE HURLER (MPS I)

RGX-111 est le nom de développement du traitement par thérapie génique développé par le laboratoire RegenXBio. Le principe est le même que pour la maladie de Hunter, un vecteur AAV9 contenant cette fois le gène *IDUA* nécessaire à la production de l'enzyme alpha-L-iduronidase, défaillante dans la maladie de Hurler, est injecté directement dans le cerveau. Pour évaluer la sécurité, la tolérance et la dose optimale de ce traitement et obtenir des premières informations sur le potentiel bénéfique apporté sur les déficits neurologiques, un essai clinique est actuellement en cours aux États-Unis, au Brésil et en Israël.

### Critères d'inclusion et méthode de suivi

Les enfants devaient être âgés d'au moins 4 mois, être atteints de la forme sévère de la maladie ou du moins présenter une atteinte neurologique et répondre à un certain nombre d'autres critères d'inclusion et d'exclusion. Huit patients âgés entre 4 mois et 13 ans ont intégré l'étude. Les deux premiers ont reçu le traitement à la dose la plus faible (cohorte 1) et les 6 autres à une dose plus importante (cohorte 2). Le suivi des enfants, qui est effectué par des dosages de biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien, les urines et le sang, des tests du développement neuromoteur, cognitif et du langage et des imageries médicales, se fait sur une période de 2 ans. Un neuvième enfant ayant une forme sévère, alors âgé de 21 mois, a reçu le traitement à faible dose en dehors de l'essai clinique mais observe le même suivi.

### Premiers résultats encourageants

Les résultats intermédiaires pour les deux enfants de la cohorte 1, les trois enfants de la cohorte 2 (recul insuffisant pour les autres) et l'enfant traité en dehors de l'essai, ont fait l'objet d'une communication lors du congrès WORLD 2023. Selon les cas, au moment du traitement par thérapie génique, les enfants pouvaient être soit naïfs de traitement, soit sous enzymothérapie, soit avoir reçu au préalable une greffe (avec ou sans enzymothérapie en plus). L'arrêt du traitement par enzymothérapie pour ceux en bénéficiant est envisagé après 28 semaines post thérapie génique si les conditions sont favorables. Au stade des résultats intermédiaires seul un enfant de la cohorte 2 avait arrêté son enzymothérapie.

Les résultats indiquent que le traitement par thérapie

génique est bien toléré par les patients aux deux doses utilisées. A environ un an post-traitement, la quantité d'Héparane Sulfate (un des produits de surcharge dans cette maladie) dans le liquide céphalo-rachidien (liquide « baignant » la moelle épinière et le cerveau) avait diminué. Une activité enzymatique était

mesurable dans ce liquide sauf chez un enfant. Des tests de neurodéveloppement différents étaient utilisés selon l'âge. Pour les cinq enfants de moins de 6 ans ayant un suivi entre 1 et 1,5 ans, les tests évaluant les fonctions neurocognitives, du langage et de la motricité fine indiquent que 4 enfants sur les 5 continuent à avoir un développement dans la zone de la moyenne normale, et pour deux d'entre eux (les plus âgés), les résultats aux tests de fonctions cognitives sont supérieurs à ceux obtenus au même âge par des patients non traités. Pour l'enfant de 13 ans, à un an et demi de traitement, les tests montrent la poursuite de certains acquis dans différents domaines du neurodéveloppement.

En conclusion de la présentation, l'intervenant estime que les résultats obtenus sur les biomarqueurs et les tests du neurodéveloppement, ainsi que la bonne tolérance du traitement par les patients encouragent à la poursuite de l'évaluation de cette approche thérapeutique.



## FICHES SOCIALES À VOTRE DISPOSITION

Nous profitons de ce Lysosome.Info de rentrée pour vous rappeler que des fiches sociales traitant de sujets pratiques sont à votre disposition sur simple demande au siège. Dix thèmes sont abordés qui doivent vous permettre de mieux connaître et comprendre les droits et services liés plus spécifiquement à la maladie et au handicap.

- ◆ La Carte Mobilité Inclusion
- ◆ Les démarches pour l'adulte en situation de handicap
- ◆ La Majoration pour la Vie Autonome
- ◆ La Prestation de Compensation du Handicap
- ◆ L'Allocation d'Éducation de l'Enfant handicapé
- ◆ Le congé proche aidant
- ◆ L'allocation aux Adultes Handicapés
- ◆ Le deuil, anticiper pour ne pas gérer dans la douleur
- ◆ Les aides financières pour des séjours de répit en famille



## RETOUR SUR LES SÉJOURS DE RÉPIT VML 2023

Comme chaque année depuis 2000, l'association offre aux familles éprouvées par la gestion de la maladie de leur(s) enfant(s) la possibilité de partir une semaine dans un centre de vacances où une équipe bénévole prendra en charge durant la journée leur(s) enfant(s). La sélection du centre par VML s'effectue sur des critères économiques, d'accessibilité au handicap et de disponibilité. Cette année, les séjours ont été proposés pour la première fois au village vacances Neige et Plein air Lamoura, dans le haut Jura, sur la dernière semaine de juillet et la première d'août.

Pour chacune des deux semaines, une équipe de bénévoles avec au moins un personnel infirmier organise un accueil dédié aux enfants malades. L'objectif est de permettre aux autres membres de la famille de souffler et de prendre du temps pour eux. Outre le recrutement de ces généreux volontaires, VML organise la transmission des informations médicales de chaque enfant, prend les contacts avec les professionnels de santé locaux si un besoin d'urgence venait à surgir, prépare le matériel médical spécifique et envoie 2 palettes d'autres matériels nécessaires au bon accueil des enfants.

Financièrement, l'association prend en charge les coûts d'hébergement des enfants malades et des équipes bénévoles. VML recherche également les différentes aides auxquelles peuvent prétendre les familles selon leur patrimoine.

Nous rappelons que cette possibilité de partir est ouverte à toutes les familles adhérentes, avec bien sûr en priorité celles dont l'association connaît la situation d'urgence ou difficile. Si elle est proposée à partir de fin janvier chaque année, chacun peut la solliciter jusqu'en juin.

Pour cette édition 2023 des séjours, nous remercions très sincèrement nos amis bénévoles qui ont offert une nouvelle fois de leur temps et de leur énergie. Sans eux, cette belle initiative ne serait pas possible. A ce sujet, si dans votre entourage vous connaissez des personnes qui seraient intéressées par ce type d'engagement, n'hésitez pas à leur transmettre les coordonnées du siège. Ajoutons enfin un merci appuyé à nos indispensables soutiens financiers, en particulier à deux fondations qui ont cette année offert à VML un soutien financier très important, les fondations Bouygues Telecom et Maison Colin Seguin.



## CONGÉS SPÉCIFIQUES AUX PARENTS D'ENFANT SOUFFRANT D'UNE MALADIE CHRONIQUE

Un texte de loi, promulgué en 2021, prévoit un congé spécifique pour les salariés parents d'un enfant souffrant d'un cancer ou d'une pathologie chronique nécessitant un apprentissage thérapeutique. C'est-à-dire lorsque le jeune malade a besoin d'un traitement médicamenteux lourd et d'une hospitalisation. Un décret, paru dans le Journal officiel du 29 mars 2023, a détaillé la liste des maladies permettant de bénéficier de ces congés supplémentaires. Il s'agit de pathologies de longue durée, évolutives, ayant un fort retentissement sur la vie quotidienne. Le décret inscrit ainsi également dans cette liste les pathologies rares répertoriées dans la nomenclature Orphanet, qui comprend l'ensemble des maladies lysosomales.

Les salariés du secteur privé, quel que soit le type de leur contrat, peuvent bénéficier de ce nouveau congé sur présentation d'un justificatif. Sa durée minimale est de 2 jours ouvrables qui peut être augmentée par convention ou accord collectif d'entreprise, ou à défaut de branche.

Cette absence n'entraîne pas de



perte de salaire et n'est pas décomptée des congés payés. Le congé est à la charge de l'employeur et il est assimilé à du temps de travail effectif pour la détermination de la durée du congé payé annuel. Dans le cas des fonctionnaires, ce congé est considéré comme une autorisation spéciale d'absence (ASA).

### Petit rappel sur les autres congés parentaux en cas de handicap ou de maladie grave

La loi du 8 août 2016 stipule que les parents ont droit à un congé lors de la survenue d'un handicap chez leur enfant. Ce congé n'impacte pas la rémunération et est assimilé à du temps de travail qui doit être intégré dans le calcul des congés payés annuels. La durée de ce congé varie en fonction des conventions et accords collectifs d'entreprise, mais elle ne peut pas être inférieure à

deux jours dans ce cas précis.

### Le congé de présence parentale

Ouvert à tous les salariés, ce congé n'est soumis à aucune condition d'ancienneté. Il est accessible si un enfant est atteint d'une maladie ou d'un handicap ou s'il est victime d'un accident grave qui requiert une présence constante à ses côtés.

Le congé de présence parentale compte 310 jours ouvrés, c'est-à-dire 14 mois que le parent peut utiliser en fonction des besoins de son enfant, sur une période de 3 ans (pour un même enfant et par maladie/accident/handicap).

La période de 3 ans définie peut être étendue dans certains cas, par exemple, en cas de rechute.

### Le don de jours de repos à un parent d'enfant gravement malade

En accord avec l'employeur, un salarié peut renoncer à des jours de repos non pris et en faire don à un autre salarié de l'entreprise dont l'enfant est atteint d'une maladie ou d'un handicap.