



LYSOSOME.INFO

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

Numéro 225 - Janvier 2024

BONNE ANNÉE À TOUS !

À l'heure des vœux de cette nouvelle année, nous adressons à la grande famille de VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES nos plus beaux souhaits pour une année 2024 riche d'espoirs, de belles initiatives, de succès auprès du plus grand nombre, de réussites scientifiques et médicales et de nouvelles opportunités de rencontre.

Merci 2023 et bienvenue 2024 !



Séjours de répit été



Week-end annuel des familles



Marathon du Mont Blanc



Balade du Lysosome

Bonne Année

MODES DE GARDE ET D'ACCUEIL DES JEUNES ENFANTS HANDICAPÉS : LES PARENTS EN PREMIÈRE LIGNE

Portant exclusivement sur les enfants bénéficiant de l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), une toute récente étude de la Drees (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) offre un panorama inédit sur l'accueil et la scolarisation des jeunes enfants en situation de handicap. Ce document est d'autant plus important qu'il doit permettre de réfléchir à des solutions pour nombre de parents, parmi lesquelles nombre de ceux ayant un enfant souffrant d'une maladie lysosomale pourront se reconnaître.

L'objectif de cette étude était d'analyser la fréquence et la durée des différents modes de garde et d'accueil des enfants de moins de 3 ans, ainsi que la scolarisation et les modes de garde - après l'école et les mercredis - pour les enfants de 3 à 6 ans. Voici les principaux enseignements que nous pouvons tirer de cette étude :

- Les enfants en situation de handicap vivent plus souvent que les autres avec un seul de leurs parents (26 % contre 13 %). Dans 93 % des cas, ce parent isolé est leur mère. Par ailleurs, la part des mères inactives ou au chômage est deux fois plus élevée que dans la population générale (60 % contre 30 %).
- Les enfants bénéficiant de l'AEEH âgés de moins de 3 ans sont beaucoup plus souvent gardés à titre principal par au moins un de leurs parents (78 % contre 56 %).
- Les parents d'enfants en situation de handicap âgés de moins de 3 ans recourent plus fréquemment à des modes de garde complémentaires (trois cas sur cinq) que les autres parents (deux cas sur cinq).



• L'accueil individuel chez une assistante maternelle (au moins une fois par semaine) est nettement moins fréquent pour les bénéficiaires de l'AEEH (16 % contre 29 %), surtout à titre principal (6 % contre 20 %). Mais que ce soit en crèche ou chez une assistante maternelle, ce temps d'accueil des enfants en situation de handicap est en moyenne toujours plus court que celui des autres enfants.

- 31 % des enfants de moins de 3 ans, en situation de handicap, sont pris en charge au moins une fois par semaine par une structure du champ du handicap : centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), services d'éducation spéciale et de soins à domicile (Sessad), centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP), hôpitaux de jour....
- Si la scolarisation des enfants âgés de 4 et 5 ans est sensiblement la même quelle que soit leur situation, elle est nettement moins fréquente pour les enfants en situation de handicap âgés de 3 ans (78 % contre 98 %).
- Les parents d'enfants bénéficiant de l'AEEH sont moins satisfaits quand ils assurent la garde de leur enfant que les autres (70 % contre 82 %). Un pourcentage qui s'inverse lorsque l'enfant est accueilli à titre principal en crèche ou chez une assistante maternelle (92 % contre 80 %). De tels résultats suggèrent que la garde parentale, quand l'enfant est en situation de handicap, s'inscrit dans un contexte plus difficile en termes de durée, d'intensité et jusqu'à des âges plus élevés.

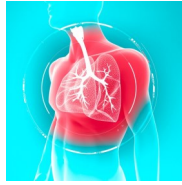


RECHERCHE DE PATIENTS CYSTINOSE I

Le centre de référence des maladies neuromusculaires de l'hôpital Raymond Poincaré (Garches) coordonné par le Pr Pascal Laforêt est actuellement en train de réaliser une étude de l'histoire naturelle de l'atteinte musculaire des patients atteints d'une cystinose, en étroite collaboration avec le Dr Aude Servais (centre de référence des maladies métaboliques rénales, Hôpital Necker-Enfants-Malades). Cette étude a reçu un fort soutien et de l'association VML et de l'association Américaine « Cystinosis Research Foundation ». Les investigateurs principaux de cette étude sont les Professeurs Pascal Laforêt et Hélène Prigent.

La cystinose peut également toucher les muscles chez certains patients, en particulier les muscles des mains et ceux s'occupant de la respiration, mais rarement avant l'âge adulte. Elles peuvent être à l'origine d'un handicap important et parfois de complications graves, exceptionnellement lorsque les muscles permettant de déglutir ou de respirer sont fragilisés.

Ces atteintes sont peu décrites dans la



littérature scientifique

et il est important de les étudier pour mieux comprendre leur mécanisme, leurs facteurs de risques, et à terme améliorer leur prise en charge ou proposer des traitements spécifiques. Dans le cadre des explorations musculaires qui sont proposées habituellement aux patients suspects d'avoir une atteinte des muscles, il est réalisé un bilan systématique comprenant : une évaluation par un kinésithérapeute spécialisé en maladie neuromusculaire, une évaluation des difficultés à déglutir, des explorations de la fonction respiratoire, un enregistrement du sommeil, une IRM musculaire et une ostéodensitométrie (radiographie évaluant la densité des os).

Afin de mieux comprendre l'évolution de ces symptômes nous recontrôlons ces examens 1 an plus tard (sauf l'enregistrement du sommeil et l'IRM musculaire).

L'ensemble des évaluations sont réalisées au cours d'une hospitalisation de 2 jours (une nuit pour l'enregistrement du sommeil est indispensable) dans le service de neurologie de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches dans les Hauts-de-Seine. A l'occasion de ce bilan sera également abordée la prise en charge d'éventuels symptômes ou handicap présents avec nos équipes, notamment rééducateurs, ergothérapeutes, kinésithérapeutes et pneumologue (Pr Hélène Prigent) y compris sur le plan des démarches sociales ou autres selon les besoins des patients.

A noter que cette étude ne concerne que les adultes, car l'atteinte musculaire n'apparaît le plus souvent qu'après une longue évolution de la maladie.

Les personnes atteintes de cystinose qui seraient intéressées pour participer à cette étude peuvent contacter directement le Dr Edouard Berling (edouard.berling@aphp.fr ou par téléphone au 01 47 10 77 36) ou le Pr Pascal Laforêt (pascal.laforet@aphp.fr).

EVALUATION DU TRAITEMENT PAR VENGLUSTAT DANS LA MALADIE DE GAUCHER TYPE 3, UN ESSAI CLINIQUE ENCORE OUVERT À L'INCLUSION DE PATIENTS

La molécule Venglustat, un inhibiteur de substrat développé par le laboratoire SANOFI, est actuellement testée dans différents essais cliniques afin d'en apprécier son potentiel effet thérapeutique dans plusieurs maladies lysosomales. Outre la maladie de Fabry (cf. article ci-dessous) et la gangliosidose à GM2, la maladie de Gaucher type 3 fait partie des pathologies concernées.

Précédemment, un essai clinique de phase 2 avaient permis d'obtenir des résultats encourageants. Onze patients adultes atteints de la maladie de Gaucher type 3 et sous enzymothérapie, avaient reçu en plus le Venglustat quotidiennement (prise orale). Après un an de suivi, les résultats révélaient une bonne tolérance au produit et une forte diminution de la quantité de GL1 et LysoGL1 (marqueurs biologiques de la maladie) dans le sang et le liquide céphalorachidien (liquide dans lequel la moelle épinière et le cerveau « baignent »), qui étaient les objectifs premiers de l'étude. La concentration de Venglustat mesurée dans le sang et le liquide céphalorachidien 4 heures après les prises augmentait dans un premier temps, puis se stabilisait (sauf chez 2 patients), suggérant le passage de la molécule Venglustat à travers la barrière protectrice du cerveau.

L'étude avait également permis de montrer une amélioration dans des manifestations neurologiques mesurée par l'échelle



SARA (évaluation de la marche, de l'équilibre, du trouble de la parole notamment) et par des examens radiologiques du cerveau : IRM fonctionnelle et volumétrique.

Le laboratoire SANOFI mène également une étude clinique de phase 3, dont l'objectif premier est de prouver l'intérêt thérapeutique du traitement. Les patients sont répartis dans différents groupes afin de pouvoir comparer l'effet du Venglustat versus un placebo et par rapport à l'enzymothérapie. Les patients sont répartis de manière aléatoire et reçoivent soit le Venglustat, soit un placebo oral, soit l'enzymothérapie soit un placebo pour l'enzymothérapie. Le suivi des patients dans ces différents groupes se fait durant 52 semaines à l'issue desquelles les patients sont ensuite traités par Venglustat uniquement et suivis durant 52 semaines supplémentaires.

L'étude se déroule dans une dizaine de pays dont la France avec deux centres investigateurs, l'un à l'hôpital Necker (Paris) coordonné par le docteur Anais Brassier pour les patients mineurs et le second, à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris) coordonné par le docteur Yann Nadjar pour les patients adultes.

L'étude prévoit d'inclure 40 patients. Les inclusions sont toujours en cours. Si vous êtes intéressé(e) et souhaitez obtenir de plus amples informations, vous ou votre médecin pouvez contacter l'un des deux investigateurs français.

MALADIE DE FABRY : POINT SUR L'ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE (PARTIE 2/2)

Dans le *Lysosome.Info* précédent, un large point d'actualité a été fait sur la nouvelle enzymothérapie Elfabrio du laboratoire CHIESI. Nous vous proposons ce mois-ci un état des lieux sur le développement des thérapies géniques et d'un inhibiteur de substrat.

Concernant le développement de thérapies géniques dans la maladie de Fabry, sur les quatre essais lancés par les laboratoires AVROBIO, FREELINE THERAPEUTICS, SANGAMO THERAPEUTICS ET 4D MOLECULAR THERAPEUTICS (vecteurs différents) pour évaluer la sécurité de leur traitement, deux études ont été arrêtées suite à la survenue pour l'une de toxicité hépatique (AVROBIO), pour la seconde de toxicité cardiaque (FREELINE THERAPEUTICS). Les deux autres études ont fait l'objet d'une présentation de résultats lors du congrès WORLD

L'étude STAAR de SANGAMO THERAPEUTICS évalue la sécurité et la tolérance de l'administration en une fois, par voie intraveineuse, d'un vecteur de type AAV contenant le gène *GLA* permettant de produire l'enzyme alpha galactosidase A (alpha-

Gal). C'est un essai en deux temps. La première phase a permis de déterminer la dose optimale de vecteurs à administrer. Quatre doses différentes ont été testées, chacune chez deux à trois patients adultes masculins ayant une forme classique de la maladie de Fabry. Au total 9 patients ont été inclus dont 5 étaient sous enzymothérapie au moment de l'inclusion. Chez tous, 4 à 8 semaines après le traitement, une activité de l'enzyme alpha-Gal a pu être observée qui se maintenait dans le temps (suivi entre 6 et 26 mois lors de la présentation des résultats) et a permis aux 5 patients sous enzymothérapie d'arrêter les perfusions.

Suite page suivante >

Suite de la page précédente

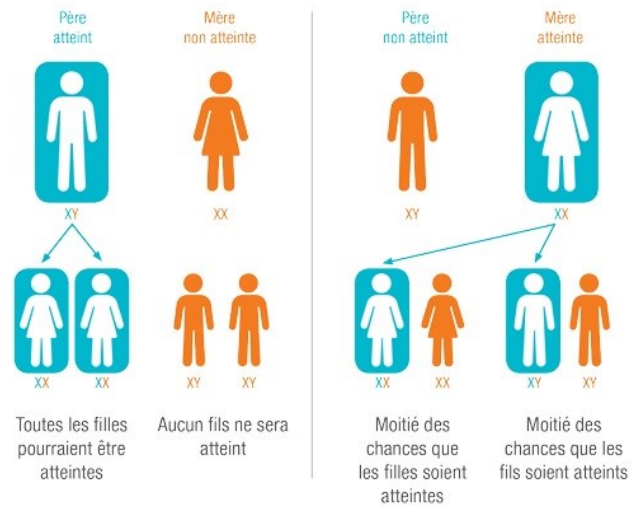
La dose la plus forte a été retenue et l'étude se poursuit actuellement par la phase d'extension. Cette seconde phase permet l'inclusion d'hommes et de femmes atteints de la maladie de Fabry forme classique ou cardiaque, traités ou non par enzymothérapie. Lors de la présentation, quatre patients étaient inclus, trois hommes ayant une forme classique de la maladie dont deux sous enzymothérapie, et une femme sous enzymothérapie ayant une forme cardiaque de la maladie de Fabry. Ces patients avaient reçu le traitement depuis 2 à 10 semaines, la possibilité d'arrêter l'enzymothérapie n'avait pas encore été évaluée.

Globalement, l'étude montre à ce stade une bonne tolérance du traitement par les patients avec des effets indésirables considérés comme mineurs. Une activité plasmatique de l'enzyme alpha-Gal est observée pouvant être jusqu'à trois fois supérieure à la normale. Cette activité reste stable dans le temps (jusqu'à deux ans de suivi pour les premiers patients). Une diminution importante du lyso-Gb3 plasmatique est constatée chez les patients qui n'étaient pas sous enzymothérapie au préalable et avaient un taux élevé de Lyso-Gb3. L'étude se poursuit reste ouverte au recrutement. Les pays participants, outre les Etats-Unis, sont le Canada, l'Australie, l'Allemagne, l'Italie, l'Angleterre et Taïwan. Un essai clinique de phase 3 pour mieux évaluer l'efficacité du traitement est en réflexion.

Le laboratoire 4D MOLECULAR THERAPEUTICS conduit deux essais cliniques, l'un au Etats-Unis, le second en Australie et à Taïwan, pour évaluer la sécurité et la tolérance de leur thérapie (4D-310) composé d'un type de vecteur AAV contenant le gène *GLA* et ciblant préférentiellement les cellules du cœur et des reins. L'administration du traitement est faite en une fois par voie intraveineuse. Différentes doses seront testées afin de déterminer la dose optimale. La présentation faite au congrès WORLD porté sur les trois premiers patients Fabry masculins ayant une forme classique de la maladie qui ont été inclus aux Etats-Unis, les trois ayant reçu la même dose et ayant un suivi de plus d'un an. Différents types d'exams et tests cardiologiques avaient été effectués (IRM, échocardiographie, mesure pic VO2 par exercices cardiopulmonaires...). A l'inclusion, les trois patients possédaient un taux d'anticorps contre l'enzyme considéré de faible à élevé, deux étaient sous une enzymothérapie qui a été arrêtée après 2 et 14 semaines post traitement par thérapie génique. A 52 semaines après thérapie génique, plusieurs exams et tests cardiologiques étaient améliorés chez les patients présentant au départ les plus mauvais scores. Aucun patient n'a présenté d'aggravation de son état cardiaque durant la période d'observation, à l'exception d'une légère diminution du pic de VO2 pour l'un des trois patients.

A la date de la présentation, aucune toxicité cardiaque ou

hépatique n'a été observée sur un total de 6 patients traités au travers des deux études. Pour certains participants, il a été mis en évidence une réaction du système du complément (un mécanisme du système immunitaire) qui a été solutionnée.



Transmission de la maladie de Fabry

Enfin, Venglustat (laboratoire SANOFI), traitement oral dont le mode d'action se base sur l'inhibition de substrat, fait également l'objet de deux essais cliniques qui sont encore en recrutement. La première étude, nommée PERIDOT, a pour objectif d'évaluer l'efficacité du traitement sur les douleurs neuropathiques et abdominales chez les hommes et femmes adultes atteints de la maladie de Fabry. Durant 12 mois, les participants reçoivent en aveugle soit le traitement, soit un placebo (ni les participants, ni les médecins ne savent ce que reçoit le patient). Après quoi l'ensemble des participants, s'ils le souhaitent, peuvent intégrer une phase d'extension de suivi où tous recevront le traitement. La seconde étude appelée CARAT a pour objectif d'évaluer l'effet du traitement sur les atteintes cardiaques. Les participants sont aléatoirement répartis dans deux groupes, le premier groupe sera traité par Venglustat, le second maintiendra les traitements habituels (une des deux enzymothérapies ou le Migalastat, avec une répartition égale de chaque traitement). L'étude est prévue pour une durée de suivi de 18 mois. Comme pour l'étude précédente, à l'issue de la période de suivi, les patients pourront entrer dans une phase d'extension de 18 mois supplémentaires et bénéficier du traitement par Venglustat.

INPDA : UNE EXPÉRIENCE INOUBLIABLE !

Nous avons souligné dans le numéro précédent du *Lysosome*.Info la présence de VML au congrès INPDA. Nous vous proposons de revenir sur cet important rendez-vous pour la communauté Niemann-Pick avec Maryvonne Keravec, la référente VML sur ce groupe de maladies lysosomales.

Du 9 au 13 novembre 2023, j'ai eu l'honneur, avec Cathy Guillemot, de représenter VML à la réunion biennale de l'association internationale des maladies de Niemann-Pick (INPDA). La rencontre s'est déroulée à Tarragone en Espagne en regroupant les délégués des 18 pays pour 28 associations adhérentes.

Voici ce que j'en retiens :

- La rencontre avec des membres bénévoles totalement investis pour trouver des solutions pour nos malades, avec l'objectif de la guérison !
- Les témoignages de Marie Vanier et de Jim Green nous montrant le chemin parcouru depuis 40 ans.
- Le contact avec les familles espagnoles venues nous rejoindre le samedi, avec leurs enfants adultes ressemblant tant à notre fils.
- La présentation de toutes les recherches en cours par les différents laboratoires. Que d'espoir de vie meilleure pour nos malades avant d'envisager une guérison par la thérapie génique. Présentation très ardue à suivre avec mon anglais scolaire !
- Un aperçu de la vie espagnole sous ce beau soleil (mais peu de temps libre pour sortir de l'hôtel) avec un spectacle de danses sévillanes et une paella auprès du port ; j'ai été choquée par les énormes yachts à quai...

Je témoignerai en photos de cette expérience inoubliable pour moi lors de la rencontre des familles VML prévue en mai 2024 à Angers. Je souhaite que beaucoup des parents touchés par la maladie de leurs enfants puissent vivre ces moments de fraternité. Nous avons besoin de partager ces espoirs d'avenir meilleur pour eux ou pour les enfants à naître.

En conclusion de Jim Green : *You, us and we !*

*Coming together is a beginning
Keeping together is progress
Working together is success*

Henry Ford

*S'unir est un début
Rester ensemble, c'est progresser
Travailler ensemble, c'est réussir*



DES PAS POUR FAIRE PROGRESSER

Un grand merci à nos amis et l'association **DANS LES PAS DE CLÉMENT**, à Cavan (22) qui ont offert à VML un magnifique cadeau de Fêtes.

Notre ami Clément est touché par la maladie de Hurler (MP5 I) et avec le soutien d'une belle communauté de bénévoles, ils organisent de nombreux événements tout au long de l'année, dont en novembre un grand trail nocturne (250 coureurs, 300 marcheurs, plus de 80 bénévoles). L'objectif de ces manifestations est de collecter des dons qui seront à la fin de l'année reversés à des associations.

En cette fin d'année 2023, à l'occasion d'une soirée dédiée, **DANS LES PAS DE CLÉMENT** a remis un don de 8 000 euros à VML, ainsi que 1 500 euros pour deux autres associations.



JE VOUS PRÉVIENS, QU'À LA FIN DE L'ENVOI, JE TOUCHE !

Tels des Cyrano de Bergerac, de jeunes malades ont pu à fleurets mouchetés découvrir les joies de la pratique de l'escrime à l'occasion d'une invitation dédiée. Proposée par David Jannetta, administrateur et délégué de l'antenne VML Rhône Alpes Ouest, les familles de la région étaient invitées à participer à un atelier de découverte du sport handicapé autour de la pratique de l'escrime et du laser run. Cette journée, qui s'est déroulée le 16 décembre dernier à l'école Jean Jaurès à Corbas, était animée par le **CLUB DES MOUSQUETAIRES DE CORBAS**, dont nous remercions chaleureusement son président, Serge Alloiso, et son maître d'armes de la journée, Gaspard Hampe.



Quoique peu nombreuses, les familles présentes ont pour leur part pu partager un moment convivial autour de la découverte de l'escrime adapté au handicap. Ouverte à tous, malades, fratrises et parents, la séance laser run a ainsi été un vrai succès. Pour l'escrime, plusieurs ateliers ont été mis en place avec une certaine chronologie : les règles de base, les déplacements, l'attaque et la parade. Pratiqués sous formes de jeux ludiques, ces exercices d'escrime se sont clôturés par des combats (avec protection évidemment).

Convaincu par l'adaptabilité de l'escrime au handicap et très touché par l'esprit du **CLUB DES MOUSQUETAIRES DE CORBAS**, VML prévoit la présence d'un atelier découverte lors du prochain week-end des familles en mai prochain.

TIRAGE GAGNANT POUR VML

Vendredi 22 décembre dernier, les étudiantes de la Maison des Lycéens (MDL) du Lycée Jean Monnet de Crépy-en-Valois (60) ont renouvelé leur soutien à l'antenne VML Picardie en organisant une tombola. A l'issue de cette manifestation très sympathique à laquelle était conviée VML, Manon Barbier, Présidente de la MDL a remis à Michel Babec, le délégué de l'antenne Picardie, un don de 200 euros.

Nous adressons nos plus sincères félicitations à Manon Barbier, Elina Ben Meyer, secrétaire MDL, Sabrina Selami, trésorière MDL, ainsi qu'à l'ensemble des étudiants ayant participé à l'opération. Nous remercions également Madame Stéphanie Haffray, Provisoire, qui a permis le bon déroulement de cette manifestation au sein du Lycée, ainsi que les Professeurs Véronique Vernez et Alvaro Sanjuan.



FAIRE RIRE POUR LA RECHERCHE



Délaissant les matches d'improvisation, la troupe d'improvisation des **KESKONFÉ** a offert un cabaret d'improvisation à VML du côté de Doazit, dans les Landes, le 8 décembre dernier. Organisée par le **FOOTBALL CLUB DOAZIT**, cette soirée cabaret a été l'occasion pour les joyeux comédiens amateurs d'offrir un show dynamique et plein d'humour, ce qui est le principe même de l'improvisation théâtrale.

Si le public a pu être mis à contribution pour proposer les thèmes d'improvisation, il le fut au préalable pour acheter ses places au plus grand bénéfice de l'association. La très belle affluence a permis au **FC DOAZIT** et aux **KESKONFÉ** de pouvoir ainsi reverser respectivement 650 et 500 euros à VML. Un grand merci à tous pour ce soutien.

UN DÉFI SOLIDAIRE POUR VML

Un grand merci au **CRÉDIT MUTUEL LOIRE-ATLANTIQUE, CENTRE OUEST** qui a organisé au profit de deux associations, dont VML, un défi solidaire en octobre pour ses collaborateurs. L'objectif était de cumuler durant 15 jours un maximum de pas, comptabilisés grâce à une application, chacun d'entre eux étant valorisé ensuite par le **Crédit Mutuel**. **VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES** s'est ainsi vu remettre en décembre dernier la conversion pécuniaire de cette performance collective, soit une très belle somme de 1 000 euros.

DES CHORALES EN CŒUR

Merci pour cette belle soirée chantante proposée par l'association **BVAC** à Cornas en Ardèche. 2 chorales et 1 ensemble d'accordéonistes ont fait voyager plus de 150 spectateurs.

Notre fidèle équipe de bénévoles **Drôme-Ardèche** était présente pour représenter et parler de VML. Une partie des bénéfices sera reversée pour vaincre les maladies lysosomales.

