



LYSOSOME.INFO

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

Numéro 228 - Avril 2024

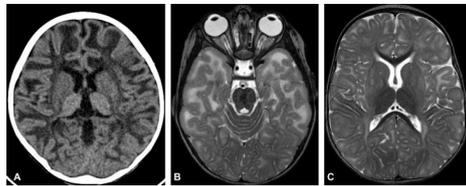
GANGLIOSIDOSE À GM1 : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE SÉCURITÉ ET D'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT POUR DEUX ESSAIS CLINIQUES DE THÉRAPIE GÉNIQUE

La gangliosidose à GM1 est une maladie lysosomale qui est due au déficit de l'enzyme bêta-galactosidase produite à partir du gène *GLB1*. Ce déficit conduit à l'accumulation de ganglioside à GM1 avec une incidence majeure pour les cellules du cerveau et des tissus nerveux. Les dommages irréversibles induits par cette accumulation conduisent à la perte progressive des fonctions motrices et intellectuelles.

Différentes formes cliniques sont définies selon l'âge d'apparition et la sévérité des symptômes (forme infantile précoce, infantile tardive, juvénile et adulte).

Lors du congrès WORLD de février, les résultats préliminaires de sécurité et d'efficacité issus de deux essais cliniques de traitements par thérapie génique ont fait l'objet de présentations.

La première communication a concerné l'essai du laboratoire Lysogène (voir Lysosome.Info n°203) et son traitement de thérapie génique avec un vecteur AAV10 contenant le gène *GLB1* chez des enfants ayant une forme infantile (précoce ou tardive) de gangliosidose à GM1. L'administration se faisait directement au niveau du cerveau. L'étude était prévue sur deux temps. Dans un premier temps, une évaluation de l'innocuité et de l'efficacité préliminaire de l'approche chez 4 enfants sur une période de 6 mois, puis, si la première étape était validée, la participation d'autres enfants. Les enfants étaient suivis sur une période de 2 ans.



Au final, 5 enfants ont participé à l'étude, trois ayant une forme infantile précoce et deux avec une forme infantile tardive. Trois centres investigateurs étaient impliqués (Etats-Unis, Angleterre, France). L'essai clinique s'est clôturé après la première étape. Le laboratoire Lysogène ayant été mis en liquidation judiciaire en mai 2023, les résultats présentés au WORLD sont la



volonté des trois centres investigateur de présenter à la communauté le devenir de ces 5 enfants traités. Globalement le traitement a été bien toléré. Plusieurs dosages ont été effectués dans le liquide céphalo-rachidien. L'activité de l'enzyme bêta-galactosidase a pu être détectée, mais à des niveaux qui restaient relativement faibles. Les concentrations en gangliosides à GM1 ont diminué mais restaient à des valeurs bien au-dessus de la normale, les concentrations en neurofilaments à chaîne légère (un marqueur de lésion neuronale) ont augmenté. Chez le participant ayant eu le suivi le plus long (1 an), l'IRM cérébrale montre une perte significative du volume. Sur les 5 participants, trois sont décédés des suites de la maladie 18 à 23 mois après le traitement par thérapie génique, un était perdu de vue et un était toujours en vie 19 mois après le traitement, mais sous gastrostomie et avec une aggravation de son épilepsie et une dystonie. Ces résultats décevants laissent néanmoins de nombreuses questions en suspens sur le réel potentiel du traitement selon les révisions qui auraient pu être faites sur la meilleure période d'injection par rapport à l'évolution de la maladie ou encore sur la dose optimale à administrer.

La seconde communication présentait les résultats intermédiaires de l'essai pour un traitement en co-développement par le laboratoire SIO et le NHGRI (National Human Genome Research Institute) (voir Lysosome.Info n°203). Il s'agit d'une thérapie génique par un vecteur AAV9 contenant le gène *GLB1* et administré par voie intraveineuse chez des enfants ayant des formes infantile ou juvénile. Deux différentes doses de vecteurs étaient évaluées au niveau de l'innocuité et de la tolérance, des imageries du cerveau, des mesures

de biomarqueurs, de la motricité, du neurodéveloppement, et de l'échelle de sévérité de la maladie. Globalement le traitement était bien toléré.

Deux enfants avec une forme infantile ont été intégrés dans l'essai à l'âge de 7 et 9 mois. L'évaluation par l'échelle d'impression globale clinique de la sévérité de la maladie montrait une dégradation importante entre la première et seconde année de suivi post traitement pour l'un, dès les premiers 6 mois pour le second avec un décès avant la visite à un an post traitement.

Les données intermédiaires pour 4 enfants ayant une forme infantile tardive de la maladie (tous ayant reçu le traitement à la dose basse) et 4 enfants avec une forme juvénile (1 enfant ayant reçu le traitement à dose basse, et 3 à dose haute) étaient également présentées. Le temps de suivi moyen était de 3 ans. L'observation de l'activité enzymatique dans le LCR montrait une augmentation, corrélée à une diminution de la concentration en ganglioside à GM1. L'impression globale clinique de la sévérité de la maladie, ainsi que l'évaluation du neurodéveloppement par le test de Vineland sont restées stables pour certains, s'étaient dégradées pour d'autres. La conclusion de la présentation soulignait que les objectifs cliniques étaient plus favorables pour les patients dont l'apparition des symptômes cliniques était plus tardive et pour les patients qui étaient traités tôt dans l'évolution de la maladie. La variabilité dans l'apparition des symptômes et dans la progression de la maladie rendait difficile l'analyse des données d'un petit groupe. Pour les enfants ayant une forme infantile dont les symptômes étaient déjà déclarés, les améliorations cliniques étaient limitées et ne perduraient pas dans le temps.

Pour cet essai, un seul centre investigateur aux Etats-Unis est impliqué et continue d'inclure des patients qui satisfont aux critères.

Actuellement, un autre essai clinique de thérapie génique initié par le laboratoire Passage Bio suit son cours (recrutement terminé). Par ailleurs, le laboratoire Azafaros poursuit le développement d'un traitement par voie orale, sans toutefois prévoir encore le lancement d'un essai clinique (voir Lysosome.Info n°203).

VML À LA JOURNÉE RECHERCHE INDUSTRIELLE

La filière de santé G2M est la filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme, dont font partie nombre de maladies lysosomales. Pour rappel, une filière de santé a pour rôle de fédérer au niveau national les ressources et expertises dans le but de faciliter le parcours de soin, le diagnostic et la prise en charge des patients. Elle coordonne un réseau de santé comportant des centres de référence et des centres de compétence adultes et pédiatriques, sur tout le territoire français.

Le groupe de travail recherche de la filière auquel VML participe, organisait les 19 mars dernier une Journée Recherche Industrielle sur le thème « Actualités et enjeux des thérapies innovantes dans les maladies héréditaires du métabolisme ».

A destination des médecins cliniciens, des biologistes et des associations de patients, VML y était représentée par sa responsable scientifique et médicale, Delphine Genevaz.

Avec l'arrivée progressive des thérapies innovantes, en particulier dans le champ de la génétique, se pose avec toujours plus d'acuité le problème majeur de leur prix et donc, in fine de leur accessibilité pour les patients. Pour illustrer la problématique, fin mars l'agence américaine du médicament (FDA) donnait son accord pour ce qui est devenu le traitement le plus cher du monde, le Libmeldi (nom européen) dans la leucodystrophie métagénétique (qui est également une maladie lysosomale) pour un prix de 4,25 M\$ l'injection.



Les interventions ont ainsi portées sur l'importance d'une collaboration public-privée pour optimiser les conditions d'accès aux thérapies innovantes qui sont développées et leur modèle économique. Si vous êtes intéressé par ce sujet, un replay de cette journée sera très prochainement accessible sur le site de la filière (www.filiere-g2m.fr).

LA VIE C'EST PAS...

La Plateforme d'Expertise des Maladies Rares de Bourgogne/Franche-Comté, a permis à 4 jeunes suivis par le service de génétique du CHU de DIJON de verbaliser et mettre en musique leurs émotions ! Leur combat ! En faisait partie Adrien que vous retrouvez régulièrement. Une vraie star VML locale !

Accompagnés par l'association Mise&Record Studio pour 7 ateliers d'écriture, de mise en musique et d'enregistrement, un clip vidéo s'en est suivi qui retrace cette belle aventure. Les 4 amis ont pu s'exprimer autrement sur la maladie, le handicap visible ou invisible, le quotidien, leurs maux ! et se sont évadés pour des moments de rires et de partage.

Le résultat a été présenté au théâtre Le Darcy Comédie le 29 février lors d'une soirée surprise où plusieurs chanteurs se sont succédés et où le clip vidéo a été dévoilé en présence des 4 auteurs/interprètes devant un public enthousiaste et admiratif ! (« La vie c'est pas... » à retrouver sur Youtbue).

Merci aux généreux donateurs qui ont permis ces moments de création partagée. Nous sommes Rares mais pas seuls !

Elisabeth Cudry

POSER UNE SONDE NASO-GASTRIQUE

La filière de santé G2M (pour Maladies rares Héréditaires du Métabolisme) a récemment publié un très pratique livret à destination des parents dont l'enfant est ou doit être mis sous sonde pour répondre à ses besoins nutritionnels. Ce guide, didactique et bien construit, a pour objectif de fournir des informations et des instructions pratiques sur la pose d'une sonde naso-gastrique.

Disponible en version papier sur demande à VML, vous pouvez également le télécharger sur le site www.filiere-g2m.fr, rubrique Education thérapeutique du patient, sous rubrique les outils pratiques de soins (si vous rencontrez des difficultés, faites en la demande par email au siège).



APPEL À CANDIDATURES POUR LA COM COMM !

Une nouvelle commission a tout récemment vu le jour au sein de VML, la commission communication (la Com Comm !). Son rôle est de permettre à toujours plus d'adhérents d'exprimer leurs idées au sujet de la communication de VML, de participer à la réflexion sur de nouveaux projets ou d'évaluer les campagnes en cours.



Adhérents de VML, toutes les bonnes volontés sont bienvenues. Si vous souhaitez l'intégrer, rien de plus facile. Adressez par email sur comcomm@vml-asso.org votre candidature (courrier expliquant qui vous êtes et pourquoi vous êtes intéressé pour intégrer la commission).

UNE RELÈVE QUI ASSURE !

UNE PALME POUR LEUR GÉNÉROSITÉ

Félicitations aux élèves du collège Louis Pasteur à Istres (13) qui n'ont pas hésité à enchaîner les longueurs de bassin à la piscine municipale pour la cause de VML. Pour chaque longueur réalisée, ces jeunes nageurs pouvaient compter sur un don de leur parrain. Et ils en ont parcouru des longueurs ces jeunes collégiens pour récolter la très coquette somme de 1 610 euros.

Merci également à leurs deux professeurs à l'origine de cette épreuve solidaire, Frédéric Dupont, papa de Juliette, et Monsieur Luperini.

L'AVARE N'Y ÉTAIT PAS INSCRIT

Un grand merci au collège Molière de L'Aigle (61) qui a permis à ses élèves de découvrir VML et d'apporter leur soutien financier. En octobre dernier, la course solidaire annuelle de cet établissement était dédiée à trois associations, dont VML. Ludivine Pirou, maman de Justin, était invitée pour l'occasion à présenter l'association, parler de son quotidien et celui de son fils devant plusieurs classes.

Les élèves devaient préparer leur course en trouvant des généreux parrains. Et leurs efforts furent couronnés de succès. Plus de 1200 euros ont pu être collectés, pour un don de 408 euros que chacune des 3 associations a pu recevoir ce mois-ci. Félicitations à tous les élèves.

