

UNE NOUVELLE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE POUR LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE III C (MPS III C)

La Mucopolysaccharidose de type III C (MPS III C) ou maladie de Sanfilippo de type III C, est une maladie rare qui affecte principalement le système nerveux. Elle est causée par l'absence ou le mauvais fonctionnement d'une enzyme (protéine) appelée HGSNAT consécutif à des mutations du gène correspondant. L'enzyme HGSNAT est essentielle dans la dégradation de certaines substances et sa défaillance entraîne une accumulation de ces substances dans les lysosomes des cellules. Ces accumulations vont dérégler leur fonctionnement, provoquant des dommages graves des organes, en particulier du cerveau avec des retards de développement et des troubles neurologiques.

Le défi thérapeutique

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique pour la MPS III C. Les thérapies utilisées dans d'autres maladies lysosomales, comme les greffes de cellules souches ou les perfusions d'enzyme de substitution, ne sont pas efficaces pour la MPS III C car l'enzyme HGSNAT n'est pas libre à l'intérieur des lysosomes. Elle est intégrée à la membrane des lysosomes. Cette caractéristique l'empêche d'être sécrétée en dehors des cellules et d'être recaptée par les cellules environnantes, contrairement à d'autres enzymes lysosomales comme celles impliquées dans la MPS I (maladie de Hurler) ou la MPS II (maladie de Hunter). Ainsi, pour la MPS III C, en plus du problème du passage de la barrière physiologique du cerveau pour atteindre les cellules de celui-ci, vient se surajouter celui d'une enzyme qui doit être intégrée dans la membrane pour être fonctionnelle.

Du gène à la protéine en passant par l'ARNm

Dans nos cellules, l'ensemble des gènes constitue un livre d'instructions qui contient toutes les informations nécessaires au fonctionnement de celles-ci. Les gènes restent confinés dans une partie protégée de la cellule appelée le noyau, où des copies de chacun des

gènes sont créées sous la forme d'ARNm. Les ARNm sortent du noyau pour aller dans une autre partie de la cellule, où pourront être fabriquées les protéines qui seront ensuite transportées dans leur zone d'utilisation, comme par exemple aux lysosomes pour les protéines (enzymes) lysosomales, qu'elles soient laissées libres à l'intérieur du lysosome ou insérées dans la membrane.

Ainsi un ARNm est la copie d'une recette (d'un gène) du livre d'instruction qui dit à la cellule comment fabriquer une protéine particulière. Les ARNm sont créés au fur et à mesure des besoins des cellules en telle ou telle protéine.

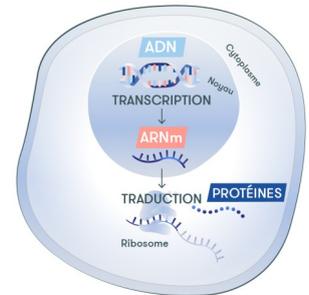
Dans le cas des maladies comme la MPS III C, où une protéine est manquante ou défectueuse, l'ARNm peut être utilisé pour apporter la recette manquante et aider la cellule à fabriquer la protéine dont elle a besoin. Comme c'est la cellule qui produit la protéine, cette dernière pourra ensuite être transportée de la « zone de production » à la « zone d'utilisation » (membrane des lysosomes pour HGSNAT).

Une nouvelle approche prometteuse

Récemment, des chercheurs ont mis en évidence que les cellules produisaient des vésicules dites extracellulaires (EVs) qui sont comme des "navettes" biologiques qui permettent de transporter d'une cellule à l'autre un ensemble d'éléments facilitant la communication cellulaire complexe. Ainsi il existe des EVs permettant à l'ARNm de se déplacer entre les cellules.

Depuis plusieurs années, différentes équipes de recherche développent des approches de thérapie génique qui consistent à utiliser un vecteur pour introduire un gène manquant dans les cellules. En se basant sur ce concept, une équipe a choisi d'utiliser un vecteur dit de type AAV pour apporter (y compris dans le cerveau) le gène fonctionnel de l'enzyme HGSNAT. Mais, et c'est là où réside l'innovation, l'équipe a ajouté

une séquence spéciale dans le gène qui permet une reconnaissance spécifique afin que des vésicules extracellulaires (EVs) issues des cellules traitées transportent à d'autres cellules non traitées une partie de l'ARNm produite à partir du gène de l'enzyme HGSNAT introduit, et de les "informer" pour qu'elles produisent à leur tour l'enzyme HGSNAT manquante. C'est ce qu'on appelle un effet de "voisinage" ou de correction croisée.

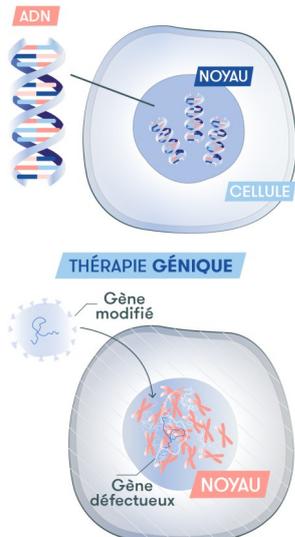


Résultats prometteurs

Les expériences ont montré, sur des cellules en culture, que cette approche permettait de réduire les accumulations anormales de glycosaminoglycane caractéristiques dans la MPS III C en restaurant l'enzyme HGSNAT à partir du gène introduit par thérapie génique. Il n'était pas nécessaire que toutes les cellules reçoivent le gène, car les EVs pouvaient transmettre l'ARNm d'une cellule à l'autre. Il reste nécessaire de confirmer ces résultats sur des modèles animaux pour ensuite envisager une éventuelle application à l'homme.

Bien que les recherches soient encore en phase préliminaire, cette approche ouvre la voie à des traitements potentiels pour des maladies neurogénétiques, en offrant une meilleure cible thérapeutique pour des protéines qui ne peuvent pas être sécrétées librement comme celle impliquée dans la MPS III C, tout en permettant une correction à grande échelle sans avoir à traiter chaque cellule individuellement.

Source : AAV gene replacement therapy for treating MPS III C : facilitating bystander effects via EV-mRNA cargo. Tierra A Bobo et al. dans J Extracell Vesicles; 2024. Article en accès libre.



LANCLEMENT DU 4^{ÈME} PLAN MALADIES RARES

Depuis plus de 20 ans, la France mène une politique ambitieuse en faveur des maladies rares. Pionnière en Europe, elle a successivement mis en place trois plans nationaux maladies rares (PNMR) pour améliorer le diagnostic, les soins et la recherche :

- ⇒ PNMR1 (2005-2008) : première initiative structurée pour organiser la prise en charge des maladies rares, notamment avec la création des centres de référence.
- ⇒ PNMR2 (2011-2016) : renforcement des dispositifs de soins et mise en place d'une stratégie de coordination nationale.
- ⇒ PNMR3 (2018-2022) : accent mis sur la recherche, le diagnostic et le développement des bases de données pour mieux comprendre ces pathologies.

Dans la continuité de ces efforts, le 4^{ème} Plan National Maladies Rares (PNMR4) vient tout juste d'être lancé. Il vise à renforcer l'accès aux soins, à accélérer la recherche et encourager l'innovation industrielle grâce à une approche globale et concertée. Il ambitionne de réduire les inégalités d'accès aux soins, d'accélérer les diagnostics et de développer des traitements innovants pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies rares.

Le PNMR4 repose ainsi sur trois piliers - soins, recherche et industrie - et se décline en quatre axes et 26 objectifs, avec une enveloppe budgétaire de 36 millions d'euros supplémentaires. Ses principaux engagements sont :

Améliorer l'accès aux soins et accompagner les patients

- ◆ 132 nouveaux centres de référence, soit 603 centres experts (+28 %) sur tout le territoire.
- ◆ Meilleure coordination des soins entre hôpitaux et médecine de ville.
- ◆ Développement de l'éducation thérapeutique pour mieux informer les patients et les aidants.
- ◆ Élargissement du dépistage néonatal à trois nouvelles maladies dès cette année.

Réduire l'errance diagnostique

- ◆ Renforcement des observatoires du diagnostic et développement du séquençage génomique.
- ◆ Dépistage anténatal et néonatal amélioré.
- ◆ Accélération des procédures diagnostiques et formation des professionnels de santé.

Encourager la recherche et l'innovation

- ◆ Structuration de la recherche thérapeutique et développement de nouveaux traitements.
- ◆ Renforcement des bio banques et exploitation des données de santé via l'intelligence artificielle.
- ◆ Soutien aux biotechnologies et à la médecine de précision via le programme France 2030.

Renforcer la coopération territoriale et européenne

- ◆ Élargissement du maillage territorial pour garantir un accès équitable aux soins.
- ◆ Collaboration européenne renforcée, notamment via l'initiative JARDIN, pour améliorer le partage et l'exploitation des données de santé.

Si le PNMR4 est le fruit d'une large concertation entre associations de patients, professionnels de santé, chercheurs et industriels, nous pouvons en remercier cependant plus particulièrement Anne-Sophie Lapointe, que beaucoup connaissent et apprécient au sein de l'association.

Le PNMR4 est téléchargeable sur le site du ministère de la santé (<https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnrm4.pdf>). Vous pouvez également obtenir sa version numérique sur simple email au siège.



ENFIN, CELA DEVRAIT MIEUX ROULER !

Si il y a bien un domaine où devait s'exercer l'esprit de solidarité nationale, c'est bien celui-là. À partir du 1^{er} décembre 2025, tous les fauteuils roulants seront intégralement pris en charge par l'Assurance maladie. Cette réforme, annoncée par le Président de la République lors de la Conférence nationale du handicap d'avril 2023, marque un tournant majeur pour l'accès aux aides à la mobilité et met fin aux obstacles financiers et administratifs insurmontables pour toutes nos familles.

En effet, jusqu'à aujourd'hui (et jusqu'à la fin de l'année), obtenir un fauteuil roulant relève d'un parcours complexe. Entre démarches administratives fastidieuses, délais interminables et coûts trop élevés, de nombreuses familles devaient adapter le fauteuil nécessaires non pas aux exigences de la maladie, mais à ceux du portefeuille. Cette réforme devrait répondre à cette injustice en instaurant un guichet unique avec l'Assurance maladie comme seul financeur.

Ce nouveau modèle simplifie l'ensemble du processus, met fin aux restes à charge et garantit un accès équitable aux fauteuils roulants sur tout le territoire.

Désormais, toute demande d'accord préalable devra recevoir une réponse dans un délai de deux mois maximum. En l'absence de réponse dans ce délai, la demande sera automatiquement validée, garantissant ainsi un accès plus rapide aux fauteuils nécessaires.

Au-delà du remboursement intégral, cette réforme garantit une amélioration de la qualité des fauteuils roulants. Les options et adjonctions indispensables aux besoins spécifiques des usagers seront également intégralement prises en charge.

L'innovation sera favorisée pour permettre aux utilisateurs



d'accéder à des fauteuils toujours mieux adaptés à leur mode de vie et à leurs contraintes.

Liste des types de fauteuils pris en charge

Le 7 février a été publiée la nouvelle liste de fauteuils roulants pris en charge. Cette liste concerne plus précisément les différentes catégories des véhicules pour personne en situation de handicap (VPH) comme certains fauteuils spécifiques, des fauteuils dédiés à la pratique sportive ou encore certaines poussettes. Ces fauteuils et matériels seront pris en charge par l'Assurance maladie en 2025.

Cette liste concerne douze catégories de fauteuils parmi lesquels :

- les fauteuils à propulsion manuelle ou électrique ;
- plusieurs fauteuils spécifiques comme les fauteuils pour la pratique sportive ;
- les fauteuils multi-position ;
- les fauteuils verticalisateurs.

D'autres équipements sont concernés par cette liste et seront également pris en charge comme :

- les poussettes ;
- les cycles modulaires à roues multiples ;
- et les scooters modulaires.

Conformément à l'arrêté, des options supplémentaires pourront être demandées « au regard du besoin du patient objectivé par une prescription, et comprises dans le tarif et le prix du véhicule mis à disposition ».

JOURNÉE SANFILIPPO, UN POINT SUR LA RECHERCHE



C'est une journée importante à laquelle VML convie toutes les personnes concernées par l'un des 4 types de la maladie de Sanfilippo (MPS III).

Au programme, un point détaillé sur la situation de la recherche médicale en France et à l'étranger. Une large part sera néanmoins consacrée aux avancées majeures des équipes de recherche sur la MPS III B du Professeur Jérôme Auusseil et du Docteur Françoise Piguet (voir Lysosome.info n°235 de décembre dernier), ces avancées pouvant au demeurant avoir des retombées positives sur d'autres maladies lysosomales comportant des atteintes neurologiques;

L'inscription à cette journée, qui se déroulera le samedi 29 mars à l'Institut du Cerveau et de la Moelle à Paris, est gratuite et ouverte tout naturellement aux adhérents et non adhérents de l'association. Les donateurs qui sont particulièrement intéressés sur ces travaux sont également invités. Pour s'inscrire, il est encore temps, rendez-vous sur le site internet de VML et cliquez sur l'actualité « Sanfilippo MPS III - Journée d'information Recherche » ou appelez le siège.



VML, ACTEUR DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Début février se déroulait le WORLD Symposium 2025 aux États-Unis. Il s'agit du plus important rassemblement annuel et mondial d'experts sur la recherche dans les maladies lysosomales. Bien que nous n'ayons pu y être présent physiquement cette année, VAINCRE MALADIES LYSOSOMALE a pu y être cité lors de conférences en tant que financeur de plusieurs travaux scientifiques.

Notons la présentation faite par le docteur Françoise Piguet sur ses travaux en thérapie génique, en particulier sur la MPS III. Françoise Piguet interviendra sur ce sujet à l'occasion de la journée Sanfilippo organisée par VML à Paris, le samedi 29 mars 2025 à l'Institut du Cerveau et de la Moelle à Paris (voir ci-contre).

DES ACTIONS VML POUR LA JOURNÉE INTERNATIONALE DES MALADIES RARES

Si vous ne le saviez pas encore la Journée Internationale des Maladies Rares se déroule le 29 février, journée rare s'il en est puisque qu'elle n'est présente que tous les 4 ans. Hors les années bissextiles, elle a lieu le 28, comme ce fut le cas cette année.

VML aura été active pour cette édition 2025 avec, vous en avez reçu l'information, la participation à la réalisation d'une mini-série de 5 épisodes, chacun sur un thème maladies rares, diffusés sur France 5 durant la dernière semaine de février.

Plusieurs adhérents avaient de leur côté pris l'initiative d'être présents sur des manifestations dédiées à cette journée. A Nancy (photo ci-contre), un forum maladie rare



JOURNÉE INTERNATIONALE DES MALADIES RARES



était proposé avec un stand aux couleurs de Vaincre les Maladies Lysosomales. Merci à Laurence Didierlaurent, Emmanuelle et Alain Thirion pour leur mobilisation.

A Clermont-Ferrand, merci à Julie Sebré et Jean-Marie Favreau qui étaient interviewés par Radio campus. Emission "Les attablés du 24 février 2025 à 18h".

A Toulouse, c'est Nicole Patin-Raybaud, également référente Cystinose de VML, accompagnée de Catherine Gouze qui ont tenu un stand VML à l'hôpital des enfants de Toulouse.

Merci à tous pour ces actions de visibilité et de sensibilisation.

UN DÉBUT D'ANNÉE THÉÂTRALE

Du rire en ce début d'année, c'est ce que nous ont offert deux troupes qui ont dédié l'une de leur représentation pour soutenir la réalisation des missions de l'association.



AUCUN DOUTE SUR LE PARFUM DES DONNÉS !

Samedi 8 février, la troupe CHACUN SON THÉÂTRE de Senlis a joué à Lacroix Saint Ouen (60) la comédie policière "Parfum & Suspensions" à notre profit.

La recette de la représentation a été remise à l'antenne VML Picardie par Martine Palin Saint Agathe, metteuse en scène, et Yves Auger, vice-président du Kiwanis Club de Chantilly, Creil, Senlis, partenaire de cette généreuse initiative.

Nous adressons à l'ensemble des comédiennes et comédiens, souffleuse et techniciens, nos plus chaleureux remerciements pour ce beau soutien. Un grand merci également à Jean Desessart, Maire de Lacroix Saint Ouen, pour le prêt de la salle et pour la communication assurée sur cette représentation.



UN MAUVAIS CASTING, MAIS DANS LA JOIE...

Pour la 17^{ème} année, la troupe théâtrale des TROUBADOURS DE LA JOIE a dédié une de ses représentations à VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES. C'est ainsi que dimanche 9 février dernier se sont pressées quelques 300 personnes à Arrou (28) pour rire d'un couple de comédiens se retrouvant par erreur dans un groupe de thérapie collective en lieu et place d'un casting. Et les 12 acteurs sur scène s'en sont donnés à cœur joie dans cette comédie en deux actes justement intitulés « mauvais casting » au plus grand plaisir des spectateurs... et de VML puisque c'est un don de 1800 euros qui a pu être offert à l'association.

Un grand merci à cette joyeuse troupe de bénévoles, qu'ils soient sur ou derrière la scène pour leur fidélité à notre combat.



UN PARTENARIAT RICHE DE SENS

DELTA PLUS est un groupe français fabricant des équipements de protection individuelle et collective. En particulier grâce à l'une de ses salariées, ce groupe a choisi de soutenir VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALE à travers un partenariat et financier et humain. Et cela de façon originale et riche de sens. Ainsi, pour sensibiliser et mobiliser les collaborateurs du groupe a été organisé un escape game basé sur le thème de la recherche et du Lysosome. A travers des énigmes scientifiques et ludiques, les participants ont pu découvrir nos maladies, les défis de la recherche pour les maladies rares et l'importance du soutien aux familles.

Nous sommes particulièrement fiers d'avoir à nos côtés ce dynamique groupe français qui partage nos valeurs de solidarité et d'engagement. Encore merci à tous ceux qui se sont impliqués dans la construction de ce lien.



UN PLEIN DE VITAMINES C ET DE SOLIDARITÉ

Nouvelle livraison pour l'équipe VML Drôme Ardèche avec les commandes solidaires d'orange Bio en direct d'Espagne. 229 caisses de 10 kg pour 70 clients.

Merci à toute l'équipe mobilisée pour cette opération 2 fois par an et à tous les fidèles acheteurs.



LES LANDES GÉNÉREUSES

Un grand merci au club de football FC Doazit (40) qui avait choisi de dédier une conférence avec plusieurs associations, dont VML, qui font sens au club. C'est Pierre Commarrieu, délégué de l'Antenne régionale Aquitaine Sud qui a reçu du club la très généreuse somme de 645 euros, résultats des dons versés par les auditeurs de cette soirée-débat qui s'est déroulée le 20 décembre dernier.

Cette conférence était donnée par le sélectionneur de l'équipe de France de rugby à 7, sacrée championne olympique au mois d'août dernier, Jérôme Daret. Au cours de cette soirée, il a abordé différents thèmes, tels que le partage d'expérience, la dynamique de groupe et la performance collective. Une manière de mettre en avant des valeurs de solidarité, de respect ou d'amélioration personnelle, qui s'étendent bien au-delà d'un terrain de sport. Des thématiques qui ne peuvent faire qu'écho avec l'esprit partagé au sein de VML.



LE JOCEL TOUJOURS AUPRÈS DE VML

Ils nous soutiennent depuis plus de 10 ans, les organisateurs de l'épreuve de running des Foulées San-Priotes, le JOGGING CLUB DE L'EST LYONNAIS (JOCEL) et son président, Roland Panetta ont de nouveau pour 2025 assuré leur présence à nos côtés. Et quelle présence, car la somme reversée cette année a bénéficié de l'affluence record à cette course de début d'année. En effet, ce sont plus de 1800 coureurs qui se sont retrouvés autour de 3 parcours (5,8 km, 10 km et semi-marathon) le 16 février dernier à Saint-Priest (69) pour la 29^{ème} édition de cette épreuve sportive populaire.

Dans une ambiance chaleureuse, d'autant que la météo de la saison était somme toute encore bien fraîche, et bon enfant, les coureurs ont pu récupérer autour d'un vin chaud ou d'un jus de fruits. La récupération pour le président de VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES fut pour sa part d'autant plus facile qu'il a pu recevoir des mains de Roland Panetta un chèque de 700 euros.

Un grand merci également aux adhérents et amis de VML qui ont participé au stand d'information durant cette journée sportive.



David Jannetta, président de VML, recevant de la part de Roland Panetta le chèque de soutien du JOCEL

QUAND LES DROITS DES ENFANTS SE CONJUGENT AVEC L'ENGAGEMENT DE VML

La Soirée des Droits de l'enfant est une manifestation à l'initiative de la mairie de La Brède (33) qui a lieu tous les deux ans. Pour cette année scolaire, la soirée s'est déroulée le mardi 26 novembre dernier.

Tous les groupes scolaires de la ville travaillent sur les droits de l'enfant au mois de novembre et les élèves de cycle 3 (CM1 et CM2) des écoles élémentaires Jean Cazauvieilh (école publique) et Rambaud (groupe scolaire privé) préparent des chants et se produisent sur scène avec la chorale de Saint-Morillon, village voisin. L'équipe du périscolaire de l'école élémentaire Jean Cazauvieilh prépare également un spectacle dansé (première partie), les écoles maternelles et les élèves des écoles élémentaires qui ne chantent pas préparent des affiches sur les droits des enfants et l'association qui est choisie. Les fonds récoltés lors de cette soirée sont reversés à une association choisie par la mairie en



lien avec les enfants. Cette année, les élus ont choisi VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES.

Courant novembre, Céline Villalongue, maman de Luc et Déléguée de l'antenne régionale Aquitaine Nord, est intervenue dans les classes des deux écoles élémentaires pour expliquer aux enfants (et aux enseignants) ce qu'est une maladie génétique et plus particulièrement une maladie lysosomale et pourquoi VML existe (un sup-

port Powerpoint spécialement conçu pour les enfants est disponible sur demande au siège). Les enfants et les adultes ont montré un vif intérêt à cette intervention et l'accueil a été très chaleureux. Et durant la soirée, le jeune Luc accompagné de ses parents Céline et Rémi ont tenu un stand d'information sur l'association.

Les dons récoltés se sont élevés à 1545 euros. La remise des chèques s'est déroulée le mercredi 22 janvier à la mairie de La Brède en présence des élus dont Nathalie Gipoulou à l'initiative du choix de VML, des directrices des écoles et du service enfance jeunesse, des représentantes des associations des parents d'élèves des écoles et du chef de chœur Arnault Martin.

Un grand merci à tous pour leur choix de soutenir cette année notre combat et celui de Luc. Et félicitation à Céline et sa famille pour cet investissement pour vaincre les maladies lysosomales.