



# LYSOSOME.INFO

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

Numéro 240 - Mai 2025

## MPS II : RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES DE TOLÉRANCE ET D'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT PAR ENZYME MODIFIÉE

Pour rappel, la maladie de Hunter est caractérisée par une accumulation cellulaire en glycosaminoglycanes (GAG) conséquent au déficit de l'enzyme iduronate-2-sulfatase (IDS). Cette accumulation est pathologique. Elle affecte gravement de nombreux organes ainsi que le système nerveux central (SNC). Si actuellement le traitement par la perfusion intraveineuse de l'enzyme de remplacement (idursulfase) améliore certains symptômes d'organes périphériques, elle n'a pas d'effet significatif sur les manifestations neurologiques du fait de l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Lors du WORLD Symposium 2025, le Professeur Joseph Muenzer (photo ci-contre) a présenté les résultats intermédiaires d'une étude de phase 1-2 sur un nouveau traitement expérimental développé par le laboratoire Denali, le tividénofusp alfa, destiné aux patients atteints de mucopolysaccharidose de type II sévère (MPS II ou maladie de Hunter).

Le tividénofusp alfa est une protéine de fusion innovante combinant une iduronate-2-sulfatase à une molécule servant

de véhicule de transport qui va cibler les récepteurs de la transferrine (TfR) se trouvant à la surface de la barrière de protection du cerveau. Ce ciblage va ensuite permettre à l'enzyme de traverser la barrière hémato-encéphalique. Administré par perfusions intraveineuses hebdomadaires, ce traitement vise à agir à la fois sur les organes périphériques et sur le cerveau.

L'étude a inclus 47 enfants et adolescents ( $\leq 18$  ans) atteints de MPS II, dont 29 étaient déjà traités par enzymothérapie classique et 14 étaient naïfs de traitement. Dans un premier temps, différents paliers de dose ont été testés (3, 7.5, 15 et 30 mg/kg), avec confirmation de l'utilisation de la dose de 15 mg/kg pour la poursuite de l'étude.

Les critères principaux évalués étaient la sécurité et la tolérance. L'étude montre que le tividénofusp alfa est globalement bien toléré.

Les critères secondaires permettaient de suivre l'évolution de biomarqueurs de la maladie, du volume hépatique, des fonctions auditives, des capacités cognitives et comportementales.

Il a été observé une amélioration des biomarqueurs biologiques avec une forte réduction de la concentration en héparane sulfate dans les urines et le liquide céphalorachidien (LCR : liquide « baigne » le cerveau et la moelle épinière), ainsi qu'une diminution progressive de neurofilament léger (NFL) qui est un biomarqueur de lésions neuronales. A 104 semaines, 79 % des participants avaient des niveaux de NFL sous la limite normale.

L'impact du traitement sur les organes périphériques montre :

> une normalisation du volume du foie pour les patients qui étaient naïfs de traitement et un maintien de cette normalisation chez les autres,

> une amélioration des capacités auditives, des capacités cognitives et comportementales chez la plupart des enfants.

Le tividénofusp alfa constitue ainsi une option thérapeutique prometteuse qui pourrait, à terme, offrir une prise en charge plus complète des atteintes périphériques et neurologiques de la MPS II.

La poursuite des études cliniques de phase avancée est en cours pour confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de patients et à plus long terme.



## JOURNÉE RECHERCHE SUR LA MALADIE DE SANFILIPPO (MPS III) À L'INSTITUT DU CERVEAU PARIS

Samedi 29 mars dernier, VML proposait aux familles concernées par la maladie de Sanfilippo (MPS III, types A, B, C et D) une journée d'information sur les dernières avancées en thérapie génique. Plus particulièrement centrée sur le projet de recherche mené par le Professeur Jérôme Ausseil du laboratoire de biochimie du CHU de Toulouse et le Docteur Françoise Piguet de l'Institut du Cerveau à Paris, cette réunion se voulait également éclairante sur les principes de la thérapie génique et les exigences de la recherche.

Si nous remercions une nouvelle fois tous les intervenants pour le temps qu'ils ont offert aux participants, nous saluons tout particulièrement le Docteur Françoise Piguet qui avait mobilisé son équipe et offert en outre une visite des plus instructives de GENOV (unité d'innovation de thérapie génique et cellulaire qui réalise les travaux sur les MPS III A et B), de la plateforme Histomics (préparation et traitement des échantillons et marquage sur coupe de cerveau et étude anatomopathologie) et du CENIR



(centre d'imagerie IRM préclinique et clinique) de l'Institut du Cerveau.

Relevons que cette journée a permis de comprendre l'enjeu que représente en particulier le projet qui concerne la MPS III B, en cela que ses résultats dépassent largement cette seule pathologie. De fait, si les moyens financiers sont trouvés pour débiter un essai clinique, ce sont ensuite d'autres maladies lysosomales avec atteintes neurologiques qui pourraient bénéficier de cette avancée majeure. Dès à présent d'ailleurs, des travaux sont menés sur la MPS III A et la leucodystrophie métachromatique sur la base du vecteur identifié et validé par les équipes du Professeur Jérôme Ausseil et du Docteur Françoise Piguet.

Pour souligner toute l'importance de ces travaux, que VML soutient depuis de nombreuses années, et l'impérative nécessité de trouver les fonds nécessaires à leur poursuite, le Docteur Françoise Piguet interviendra lors du week-end des familles à la fin de ce mois.



## CROSS SOLIDAIRE TEAM LYSSOSOME À L'ÉCOLE PRIMAIRE LES MOULIÈRES À MIMET (13)

Un grand merci à tous les enfants et à l'équipe pédagogique pour ce cross école au profit de VML. Un engagement motivé par la présence de Baptiste au sein de l'école et frère de notre copain Julian (MPSII-Hunter).

Leur mobilisation et engagement sportif leur a permis de collecter près de 3100 euros au profit de nos actions. En effet avant de courir, chaque enfant a recruté ses sponsors (familles, amis) qui se sont engagés à faire un don pour chaque tour qu'il réaliserait.

La semaine précédente, Andréa, maman de Julian, est venue présenter notre combat, nos maladies, auprès de chaque classe. Une expérience et des échanges qu'elle a trouvé énormément riche avec des questions et un intérêt fort de tous ces enfants.

Si vous souhaitez vous aussi proposer dans l'école de votre enfant ce type de course solidaire, n'hésitez pas à vous rapprocher du siège pour disposer de tous les supports nécessaires.



## COURIR POUR VAINCRE LA MALADIE

Les 6 HEURES DE LA TONNELLE est un trail de 6 heures autour d'une boucle de 3 km qui s'effectue en solo, en trio ou en équipe de 6 (mixte ou unisexe) avec pour objectif, bien sûr, d'accomplir la plus grande distance. Cette épreuve se déroule à la Tonnelle, ville de Marcellé, commune de Saint Gérard (79).



Ce sont 380 coureurs qui se sont élancés le 12 avril dernier, sous un temps un peu maussade, voire carrément humide... Parmi ces sportifs était présente la bande à Malo, jeune habitant de la région qui par ailleurs y a tenu un stand VML. Parmi la bande, Malo a pu retrouver les indéfectibles coureurs d'Hyères et soutiens du Lyssosome qui n'ont pas eu peur de braver les 20 heures de route nécessaires. Sans compter les inséparables Eric de Toulouse et Antoine de Brunstatt en Alsace. Bref, ils étaient une nouvelle fois nombreux pour partager un beau moment de fraternité avant de se retrouver tous fin juin pour la grande journée Clem'Action à Saint Etienne de Montluc.

## DOUARNENEZ : BRETONS SPORTIFS SOLIDAIRES

Merci au Douarnenez urban trail et à l'association LES TERMAJI'S pour leur engagement aux côtés de Charlotte, touchée par la maladie de Hunter, et leur soutien à VAINCRE MALADIES LYSSOSOMALES. Depuis 4 ans, ils sont fidèles à notre combat en reversant un don sur les inscriptions. Dimanche 23 mars dernier, les TERMAJI'S ont ainsi remis un chèque de 2 000 € à Nathalie Guéguen et Charlotte représentant l'association VAINCRE LES MALADIES LYSSOSOMALES.



## DÉPART DU DÉFI ROSALIE CLEM'ACTION

Dans le registre des « Fous du volant », voici l'équipe des fous solidaires. Ils sont 4 et ont entrepris de mener à son terme un défi hors norme pour faire connaître et sensibiliser au combat contre les maladies lysosomales. Leur idée est de relier Saint Etienne de Montluc (à l'ouest de Nantes) à Hyères (dans le Var) en... rosalie, vous savez ce véhicule improbable à pédales que l'on rencontre ordinairement dans les stations balnéaires. Physiquement, ce n'est absolument pas l'ambiance plage. Jugez-en, 1400 km à raison de 60 km par jour sur 1 mois et il n'y a pas que du plat ! D'ailleurs, pour avoir une chance de passer les côtes, nos 4 cyclistes ont tout de même bricolé une assistance électrique.



Côté confort, le choix de nos amis s'est porté sur le spartiate. Accompagné tout de même par un camping-car, le repos quotidien se fera sous la tente...

Le départ a eu lieu le 1<sup>er</sup> mai pour une date donc d'arrivée théorique le 31 mai. Mais pourquoi ce parcours ? Tout simplement, parce qu'une fois encore c'est la bande de Clem'Action, qui se partage entre Saint Etienne de Montluc et Hyères, qui est aux manettes de ce projet fou. Nul doute que le comité d'accueil va être bruyant ! Nous vous relaterons tout cela dans un prochain Lyssosome. Info bien évidemment.



## NOTRE LYSSOSOME COURT À MONTRÉAL AU QUÉBEC

Le 26 avril dernier se déroulait le semi-marathon de Montréal (« demi-marathon » en québécois !). Alignée sur la course, Maëlys Niget-Anezo a souhaité la dédier au souvenir de sa tante Cristelle, qui était atteinte de la maladie de Niemann-Pick C, et à VML en portant les couleurs de la Team Lyssosome.

Félicitation à elle pour ce défi relevé et remporté, avec à la clé une belle médaille sportive et solidaire à l'arrivée grâce à la cagnotte au profit de VML qu'elle a activé à cette occasion. Merci à tous les donateurs.

