

# Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

1	 <p>Exploring Next-Generation Therapies to Mitigate Disease Progression in <b>POMPE DISEASE</b></p>	<p><b>Priya Kishnani</b> : Nous allons parler aujourd'hui des traitements de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits de la maladie de Pompe.</p>
2	<p><b>Faculty</b></p>  <p><b>Priya Kishnani, MD, MBBS (Course Director)</b> Duke University Medical Center Durham, NC</p> <p><b>Professor Dr. med. Benedikt Schoser, FEAN</b> Ludwig-Maximilians-University Munich Munich, Germany</p> <p><b>Prof. Antonio Toscano</b> University of Messina Messina, Italy</p>	<p>Je m'appelle Priya Kishnani, de l'université Duke, et je suis très honorée d'avoir à mes côtés le professeur Benedikt Schoser de Munich (Allemagne), professeur de neurologie, et le professeur Antonio Toscano de Messine (Italie), également professeur de neurologie.</p>
3	<p>This program is jointly provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC</p> <p><b>ACTIVITY OVERVIEW</b> Pompe disease (PD) is a rare lysosomal storage disorder where early diagnosis and treatment intervention with enzyme replacement therapy (ERT) are key to successful patient outcomes. This activity will discuss the keys to recognizing clinical presentations suggestive of PD, particularly in the absence of newborn screening, and the necessary steps for diagnosis. The clinical utility of ERT and the role of next generation formulations will be discussed alongside decision-making strategies for ERT initiation, selection, and ongoing management.</p> <p><b>TARGET AUDIENCE</b> This initiative is intended for neuromuscular specialists, neurologists, clinical geneticists, genetic counselors, inherited metabolic disease/lysosomal storage disorder specialists, physical medicine and rehabilitation clinicians, orthopedists, pulmonologists, pediatricians, primary care/family medicine clinicians, as well as cardiologists, hepatologists, and other healthcare providers involved in the diagnosis and management of PD.</p> <p><b>COMMERCIAL SUPPORT</b> This activity is supported by educational grant from Amicus Therapeutics, Inc.</p>	<p>Je précise pour commencer que ce projet a bénéficié d'une bourse éducative d'Amicus et qu'il est réalisé par Catalyst Education.</p>
4	<p><b>Learning Objectives</b></p> <p>Upon successful completion of this activity, participants should be better able to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RECOGNIZE</b> unmet diagnostic and treatment needs of patients with PD</li> <li>▪ <b>ASSESS</b> the efficacy and safety of next-generation ERT and ERT/enzyme stabilizer formulas for PD, including how they compare with first-generation therapy</li> <li>▪ <b>EVALUATE</b> methods to assess and monitor PD severity and progression to inform treatment decision-making</li> <li>▪ <b>IDENTIFY</b> PD clinical scenarios in which an ERT/enzyme stabilizer or second-generation ERT is likely to be beneficial</li> </ul>	<p>Et voici les objectifs d'apprentissage.</p>

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

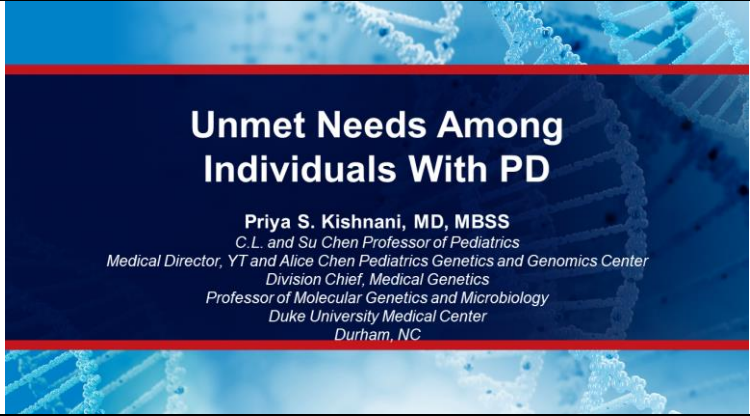
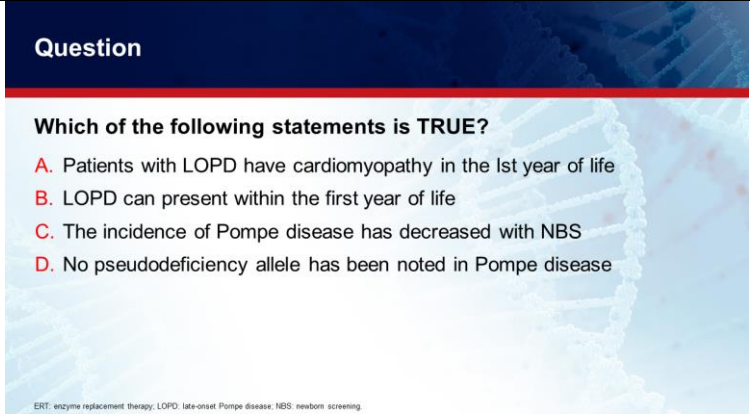
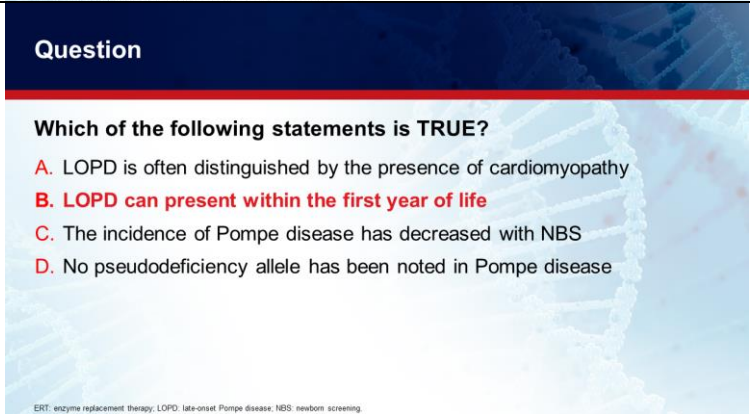
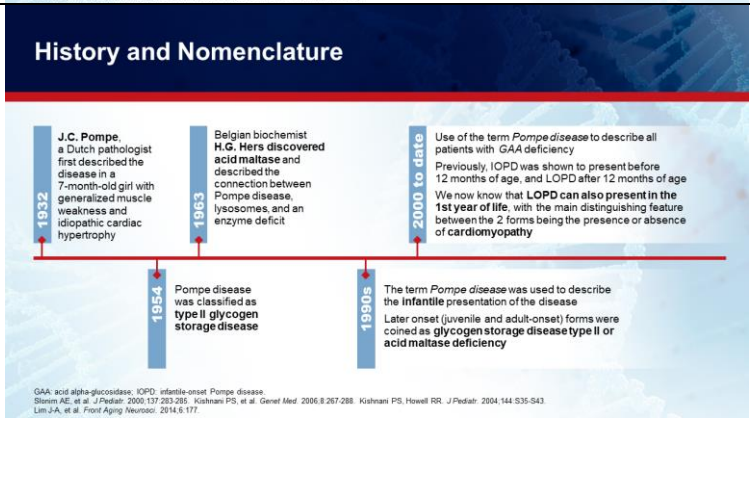
Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

5	<h3>Agenda</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unmet Needs Among Individuals With PD</li> <li>▪ Exploring Next-Generation ERT Formulas in Addressing Unmet PD Needs</li> <li>▪ Tailoring Therapy to Disease Progression—Featuring a Clinical Case Challenge</li> <li>▪ Q&amp;A and Closing Remarks</li> </ul>	Voici notre programme.
6	<p><b>Criteria For Success</b> Certificates of completion will be awarded based on the participant's attendance and submission of the activity evaluation/claim credit form. You must participate in the entire activity to receive credit. There is no fee to participate in this activity. If you have questions about this activity, please contact AKH Inc. at <a href="mailto:tbrignoni@akhme.com">tbrignoni@akhme.com</a>.</p> <p><b>AKH</b> Credit provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare</p> <p>In support of improving patient care, this activity has been planned and implemented by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC. AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare is jointly accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME), the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE), and the American Nurses Credentialing Center (ANCC), to provide continuing education for the healthcare team.</p> <p><b>Physicians</b> AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare designates this live activity for a maximum of 1.0 <i>AMA PRA Category 1 Credit(s)</i><sup>™</sup>. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.</p> <p><b>Genetic Counselor CEUs</b> To apply for National Society of Genetic Counselors Category 1 CEU, please go to <a href="https://www.nsgc.org/p/us/in">https://www.nsgc.org/p/us/in</a></p>	
7	<p><b>Disclaimer</b> This course is designed solely to provide the healthcare professional with information to assist in his/her practice and professional development and is not to be considered a diagnostic tool to replace professional advice or treatment. The course serves as a general guide to the healthcare professional, and therefore, cannot be considered as giving legal, nursing, medical, or other professional advice in specific cases. AKH Inc. specifically disclaim responsibility for any adverse consequences resulting directly or indirectly from information in the course, for undetected error, or through participant's misunderstanding of the content.</p> <p><b>Disclosure of Unlabeled Use and Investigational Product</b> This educational activity may include discussion of uses of agents that are investigational and/or unapproved by the FDA. Please refer to the official prescribing information for each product for discussion of approved indications, contraindications, and warnings.</p> <p><b>Disclosure</b> It is the policy of AKH Inc. to ensure independence, balance, objectivity, scientific rigor, and integrity in all of its continuing education activities. The author must disclose to the participants any significant relationships with ineligible companies whose products or devices may be mentioned in the activity or with the commercial supporter of this continuing education activity. Identified conflicts of interest are mitigated by AKH prior to accreditation of the activity. AKH planners and reviewers have no relevant financial relationships to disclose.</p>	
8	<h3>Disclosures</h3> <p><b>FACULTY</b></p> <p><b>Priya S. Kishnani, MD, MBBS (Chairperson)</b>, has disclosed the following relevant financial relationships: Advisor - member of the Pompe and Gaucher Disease Registry Advisory Board for Sanofi Genzyme, Amicus Therapeutics, and Baebies Consultant - consulting fees and honoraria from Sanofi Genzyme, Amicus Therapeutics, Maze Therapeutics, JCR Pharmaceutical and Asklepios Biopharmaceutical, Inc. (AskBio), Ownership Interest - Equity in Asklepios Biopharmaceutical, Inc. (AskBio), Researcher - Sanofi Genzyme and Amicus Therapeutics</p> <p><b>Professor Dr. med. Benedikt Schoser, FEAN</b>, has disclosed the following relevant financial relationships: Consultant - Amicus, Argenex, Avrobio, Audentes, Spark, Sanofi, Taysa</p> <p><b>Prof. Antonio Toscano</b>, has received honoraria for advisory boards from Amicus, Bayer, Sanofi Genzyme, and Spark Therapeutics; honoraria for teaching activities from Amicus, Sanofi Genzyme, and Spark Therapeutics</p> <p><b>STAFF/REVIEWERS</b></p> <p><b>Dorothy Caputo, MA, BSN, RN, AKH VP, Healthcare CE and Operations</b>, has no financial relationships to disclose. <b>Trish Brignoni, AKH Manager, Operations &amp; Compliance</b>, has no financial relationships to disclose. <b>Stephanie S. Wenick, MPhil, Medical Writer</b>, has no financial relationships to disclose. <b>AKH and Catalyst Medical Education, LLC Planners and Reviewers</b>, has no financial relationships to disclose. All of the relevant financial relationships listed for these individuals have been mitigated.</p>	Déclaration d'intérêt de Toscano – <b>Antonio Toscano</b> a perçu des honoraires pour des conseils consultatifs par Amicus, Bayer, Sanofi Genzyme et Spark Therapeutics, ainsi que des honoraires pour des activités d'enseignement par Amicus, Sanofi Genzyme et Spark Therapeutics



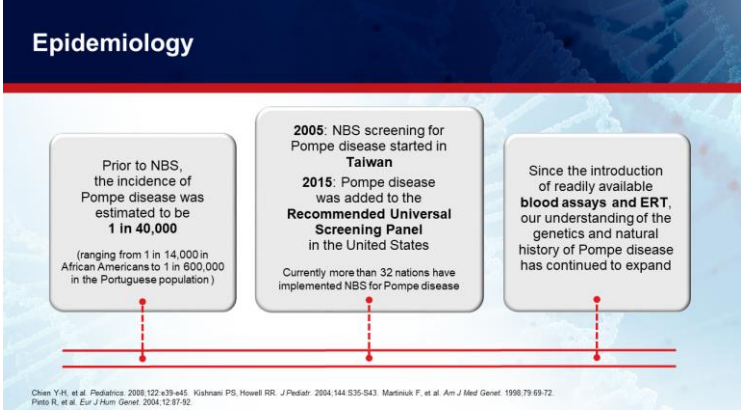
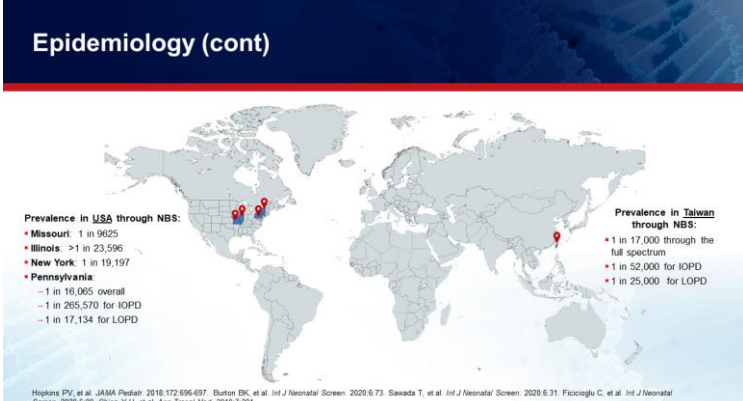
# Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

9		
10		
11		
12		<p>Alors commençons. J'ai donc voulu mettre les choses en perspective dans le temps jusqu'à aujourd'hui, en commençant par la nomenclature. Pour commencer, je rappelle qu'en 1932, lorsque J.C. Pompe, un pathologiste néerlandais, a décrit la maladie de Pompe, il s'agissait de la maladie de Pompe infantile. Au fil des ans, différentes nomenclatures ont été utilisées, comme le déficit en maltase acide et la maladie de stockage du glycogène de type 2. Cependant, depuis l'an 2000, le terme <i>Pompe</i> est utilisé pour décrire les patients dans tout le</p>

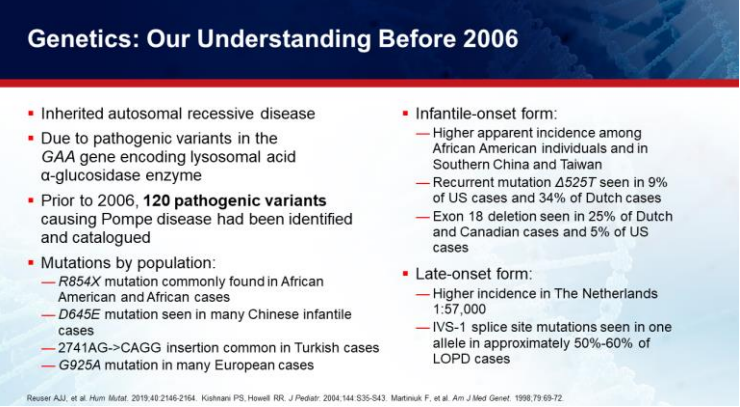
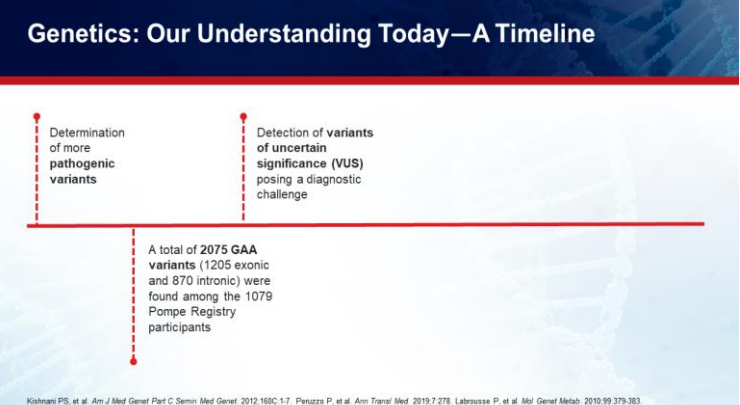
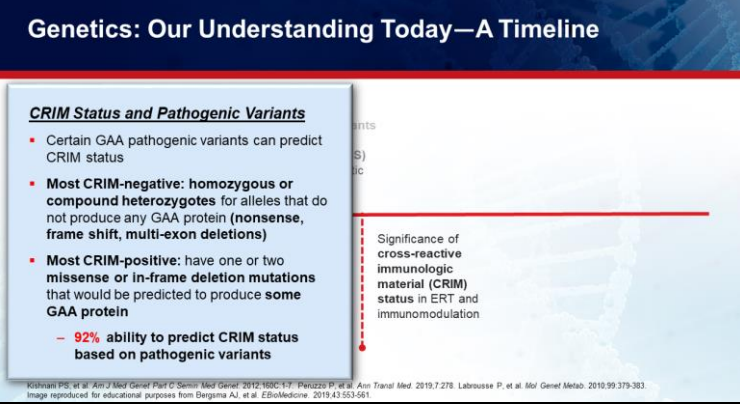
## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		<p>continuum de la maladie. Nous savions auparavant, et nous le savons toujours aujourd'hui, que la maladie de Pompe infantile concerne les personnes qui présentent une cardiomyopathie avant l'âge de 12 mois. Ce que nous pensions être une maladie de Pompe tardive se manifestait après l'âge de 12 mois. Je pense que nous savons aujourd'hui, grâce au dépistage néonatal et aux cas cliniques, que les patients atteints de maladie de Pompe tardive peuvent déjà être présentés au cours de la première année de vie. La principale caractéristique distinctive est l'absence de cardiomyopathie dans la maladie de Pompe tardive au cours de la première année de vie, à la différence</p>
13	 <p><b>Epidemiology</b></p> <p>Prior to NBS, the incidence of Pompe disease was estimated to be <b>1 in 40,000</b> (ranging from 1 in 14,000 in African Americans to 1 in 600,000 in the Portuguese population)</p> <p><b>2005:</b> NBS screening for Pompe disease started in <b>Taiwan</b></p> <p><b>2015:</b> Pompe disease was added to the <b>Recommended Universal Screening Panel</b> in the United States</p> <p>Currently more than 32 nations have implemented NBS for Pompe disease</p> <p>Since the introduction of readily available <b>blood assays and ERT</b>, our understanding of the genetics and natural history of Pompe disease has continued to expand</p> <p><small>Chen Y-H, et al. Pediatrics. 2008;122:e39-e45. Kishnani PS, Howell RR. J Pediatr. 2004;144:S35-S43. Materniak F, et al. Am J Med Genet. 1998;79:69-72. Pinto R, et al. Eur J Hum Genet. 2004;12:97-92.</small></p>	<p>de la maladie de Pompe infantile. L'épidémiologie d'hier à aujourd'hui : Avant le dépistage néonatal, l'incidence estimée était d'environ une personne sur 40 000, puis un dépistage néonatal a débuté à Taïwan en 2005. Ensuite, en 2015, la maladie de Pompe a été ajoutée au Recommended Uniform Screening Panel. Le dépistage de la maladie de Pompe est aujourd'hui pratiqué dans 38 États américains. Ce que nous apprenons depuis la mise en œuvre du dépistage néonatal, mais aussi grâce à la disponibilité des tests sanguins et du traitement enzymatique, c'est que l'épidémiologie et notre compréhension de la génétique ont changé.</p>
14	 <p><b>Epidemiology (cont)</b></p> <p><b>Prevalence in USA through NBS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Missouri:</b> 1 in 9625</li> <li>• <b>Illinois:</b> &gt;1 in 23,596</li> <li>• <b>New York:</b> 1 in 19,197</li> <li>• <b>Pennsylvania:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— 1 in 16,065 overall</li> <li>— 1 in 265,570 for IOPD</li> <li>— 1 in 17,134 for LOPD</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Prevalence in Taiwan through NBS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 in 17,000 through the full spectrum</li> <li>• 1 in 52,000 for IOPD</li> <li>• 1 in 25,000 for LOPD</li> </ul> <p><small>Hopkins PV, et al. JAMA Pediatr. 2010;172:696-697. Burton BK, et al. Int J Neonatal Screen. 2020;6:73. Sawada T, et al. Int J Neonatal Screen. 2020;6:31. Ficocioglu C, et al. Int J Neonatal Screen. 2020;6:89. Chen Y-H, et al. Am J Trop Med. 2019;7:281.</small></p>	<p>Voyons donc ce que nous avons appris à Taïwan. La prévalence est d'environ 1 sur 17 000 dans le continuum de la maladie et, aux États-Unis, selon les données des différents États, elle peut aller de 1 sur 9 000 à environ 1 sur 25 000. Une fois de plus, le paysage change en termes d'épidémiologie.</p>

# Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

<p>15</p>	 <p><b>Genetics: Our Understanding Before 2006</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inherited autosomal recessive disease</li> <li>Due to pathogenic variants in the <i>GAA</i> gene encoding lysosomal acid <math>\alpha</math>-glucosidase enzyme</li> <li>Prior to 2006, <b>120 pathogenic variants</b> causing Pompe disease had been identified and catalogued</li> <li>Mutations by population:             <ul style="list-style-type: none"> <li><i>R854X</i> mutation commonly found in African American and African cases</li> <li><i>D645E</i> mutation seen in many Chinese infantile cases</li> <li><i>2741AG</i>→<i>CAGG</i> insertion common in Turkish cases</li> <li><i>G925A</i> mutation in many European cases</li> </ul> </li> <li>Infantile-onset form:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Higher apparent incidence among African American individuals and in Southern China and Taiwan</li> <li>Recurrent mutation <math>\Delta</math>525T seen in 9% of US cases and 34% of Dutch cases</li> <li>Exon 18 deletion seen in 25% of Dutch and Canadian cases and 5% of US cases</li> </ul> </li> <li>Late-onset form:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Higher incidence in The Netherlands 1:57,000</li> <li>IVS-1 splice site mutations seen in one allele in approximately 50%-60% of LOPD cases</li> </ul> </li> </ul> <p><small>Reuser AJJ, et al. Hum Mutat. 2019;40:2146-2164. Kishnani PS, Howell RR, J Pediatr. 2004;144:535-543. Mattouk F, et al. Am J Med Genet. 1998;79:69-72.</small></p>	<p>Parlons maintenant de notre compréhension de la génétique. Avant 2006, nous savions que cette maladie était due à deux variants pathogènes du gène <i>GAA</i>. À l'époque, nous connaissions 120 variants pathogènes. Ensuite, nous avons découvert des mutations dans certains types de populations. Le variant <i>R854X</i> est très répandu parmi les Afro-Américains. Certains variants pathogènes sont présents chez les Chinois. Nous savions également que la forme infantile est plus fréquente chez les personnes d'origine chinoise ou taïwanaise, ainsi que chez les personnes d'origine afro-américaine. L'incidence de la maladie de Pompe tardive est plus élevée aux Pays-Bas, avec une fréquence d'environ 1 sur 57 000, et la mutation commune du site d'épissage IVS est présente dans environ 50 à 60 % des cas de la maladie de Pompe tardive.</p>
<p>16</p>	 <p><b>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</b></p> <p>Determination of more pathogenic variants</p> <p>Detection of variants of uncertain significance (VUS) posing a diagnostic challenge</p> <p>A total of 2075 <i>GAA</i> variants (1205 exonic and 870 intronic) were found among the 1079 Pompe Registry participants</p> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;160C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergima AJ, et al. EBioMedicine. 2019;4:3:553-561.</small></p>	<p>Que savons-nous aujourd'hui ? Il est maintenant certain qu'il existe beaucoup plus de variants pathogènes. Dans un article du registre récemment publié, nous avons pu identifier un total de plus de 2 000 variants du <i>GAA</i>. Nous avons ensuite découvert un nouveau défi, à savoir les variants de signification incertaine, qui représentent un véritable problème dans le cadre du dépistage chez les nouveaux-nés.</p>
<p>17</p>	 <p><b>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</b></p> <p><b>CRIM Status and Pathogenic Variants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Certain <i>GAA</i> pathogenic variants can predict CRIM status</li> <li><b>Most CRIM-negative: homozygous or compound heterozygotes</b> for alleles that do not produce any <i>GAA</i> protein (<b>nonsense, frame shift, multi-exon deletions</b>)</li> <li><b>Most CRIM-positive:</b> have one or two <b>missense or in-frame deletion mutations</b> that would be predicted to produce <b>some <i>GAA</i> protein</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>92% ability to predict CRIM status based on pathogenic variants</b></li> </ul> </li> </ul> <p>Significance of cross-reactive immunologic material (CRIM) status in ERT and immunomodulation</p> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;160C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergima AJ, et al. EBioMedicine. 2019;4:3:553-561.</small></p>	<p>Nous avons également appris que l'évaluation du statut CRIM en plus d'un Western blot permet aujourd'hui d'identifier un patient, qu'il soit CRIM positif ou négatif dans environ 92 % des cas dans le cadre de variants pathogènes connus.</p>



## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

18	<p><b>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</b></p> <p><b>PSEUDODEFICIENCY ALLELE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Low GAA activity in individuals without Pompe disease</li> <li>c.1726G&gt;A: common pseudodeficiency variant, frequently found in Asian populations</li> <li>3.3% of Taiwanese patients and 3.9% of Japanese patients were homozygous for this allele</li> </ul> <p>Deeper understanding of serodeficiency and the pseudodeficiency allele</p> <p>Pompe-eligible participants   Patients with early-onset immunomodulation</p> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;160C:1-7. Peruzzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergama AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>Nous avons également découvert l'existence d'allèles pseudo-déficients. Encore une fois, cela devient très important dans le cadre du dépistage des nouveaux-nés, mais aussi dans le cadre clinique. Il est clair que l'activité enzymatique est faible chez les personnes ne souffrant pas de la maladie de Pompe. Nous savons qu'il existe un variant commun de pseudo-déficiency, le c.1726G&gt;A, très répandu dans la population asiatique. 3,3 % des patients taïwanais et environ 4 % des patients japonais sont homozygotes pour cet allèle.</p>
19	<p><b>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</b></p> <p><b>IVS1 Variant</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c.32-13T&gt;G (IVS1) variant results in improper splicing of exon 2 (initiation codon for GAA)             <ul style="list-style-type: none"> <li>Symptom spectrum: isolated hyperCKemia, fatigue, respiratory insufficiency, limb girdle weakness</li> <li>Cardiomypopathy is not seen in LOPD</li> <li>Heterozygous patients: variable severity</li> </ul> </li> <li>Presence of the c.510C&gt;T polymorphism -&gt; results in further reduced enzyme activity than typical splicing caused by IVS1</li> <li>In compound heterozygous IVS1 patients:             <ul style="list-style-type: none"> <li>143 patients with IVS 1</li> <li>c.510C&gt;T was uniquely present on IVS1 allele in 27% of patients with childhood onset disease, absent from 110 patients with adult-onset disease</li> <li>In homozygous IVS1 patients: c.510C&gt;T was present in 3/6 (50%) symptomatic patients and absent in 4/4 (100%) asymptomatic patients</li> </ul> </li> <li>GAA activity in fibroblasts was lower in patients with c.510C&gt;T</li> </ul> <p>standing enzyme activity and efficiency</p> <p>Identification of the c.510C&gt;T variant as a genetic modifier of disease onset in patients with the c.-32-13T&gt;G variant</p> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;160C:1-7. Peruzzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergama AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>Nous en avons également appris davantage sur ce variant IVS. Dans le passé, on disait qu'environ 50 à 60 % des patients d'origine caucasienne présentaient ce variant. Aujourd'hui, nous savons qu'il se situe entre 60 et 90 %, et je pense que nous reconnaissons également qu'il pourrait y avoir certains polymorphismes qui pourraient modifier l'épissage encore davantage. Aujourd'hui, nous savons qu'il existe un c.510C&gt;T qui, s'il est présent <i>en cis</i> avec le variant IVS, altère encore plus l'épissage, réduit encore plus l'activité enzymatique et, s'il est présent, la probabilité que le patient se présente plus tôt est plus élevée. Cependant, l'absence du 510C&gt;T ne signifie pas qu'un patient ne peut pas se présenter plus tôt, ce qui nous indique à nouveau qu'il peut y avoir d'autres variants.</p>


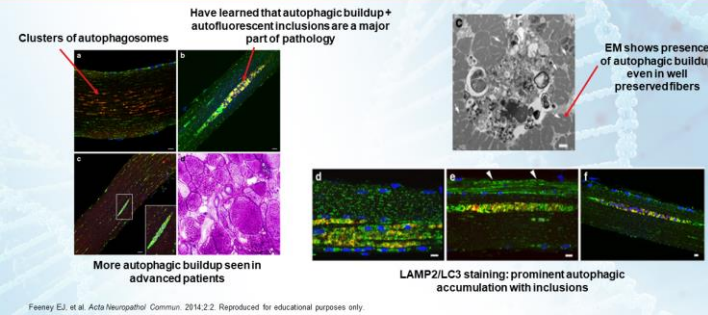
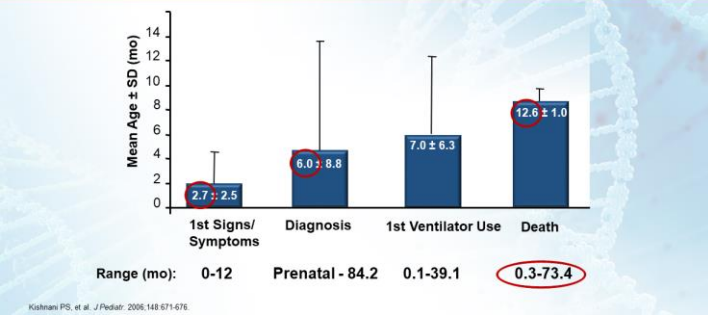
# Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

<p>20</p>	<h3>Pathophysiology of Untreated Pompe Disease</h3> <p style="text-align: right;">Before 2006</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glycogen accumulation → muscle tissue damage → functional impairment → permanent disability</li> <li>Variable rate of tissue damage in muscle</li> </ul> <p>Healthy Muscle → Reversible Muscle Damage → Irreversible Muscle Damage → Damaged Muscle</p> <p> <span style="color: red;">●</span> Healthy muscle fiber    <span style="color: yellow;">●</span> Healthy lysosome  <span style="color: brown;">●</span> Damaged muscle fiber    <span style="color: yellow;">●</span> Lysosome (plus glycogen accumulation)  <span style="color: orange;">●</span> Released glycogen/enzymes    <span style="color: brown;">●</span> Fat deposits     </p> <p><small>Leslie N, Bailey L. In: Adam MP et al. GeneReviews®. 2007. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261</a>. Images courtesy of Priya Kishnani, MD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Parlons maintenant de la physiopathologie de la maladie de Pompe non traitée. Voici ce qu'était notre compréhension avant 2006. Il s'agit d'une maladie lysosomale. Il y a accumulation de glycogène sur une certaine période. Il y a infiltration en dehors du lysosome, et on passe d'un stade de dommage musculaire réversible à un muscle complètement endommagé. Et quand on examine l'histologie ci-dessous, cela va de ce qui semble être un muscle normal à un muscle complètement endommagé.</p>										
<p>21</p>	<h3>Stages of Untreated Pompe Disease</h3> <p style="text-align: right;">After 2006</p> <table border="1"> <tr> <td><b>STAGE 1</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lysosomal glycogen</li> <li>Normal mitochondria</li> <li>Mild myopathy</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>STAGE 2</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Increased lysosomal glycogen</li> <li>Patchy cytoplasmic glycogen</li> <li>Abnormal mitochondria</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>STAGE 3</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dense lysosomal glycogen</li> <li>Increased cytoplasmic glycogen</li> <li>Abnormal mitochondria</li> <li>Severe myopathy and fibril dissolution</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>STAGE 4</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Decreasing lysosomal glycogen</li> <li>Increased cytoplasmic glycogen</li> <li>Scant mitochondria</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>STAGE 5</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Extensive cytoplasmic glycogen</li> <li>Cells bloated with edema/water influx</li> <li>Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure</li> </ul> </td> </tr> </table> <p><small>Thurberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1208-1220. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<b>STAGE 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lysosomal glycogen</li> <li>Normal mitochondria</li> <li>Mild myopathy</li> </ul>	<b>STAGE 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased lysosomal glycogen</li> <li>Patchy cytoplasmic glycogen</li> <li>Abnormal mitochondria</li> </ul>	<b>STAGE 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dense lysosomal glycogen</li> <li>Increased cytoplasmic glycogen</li> <li>Abnormal mitochondria</li> <li>Severe myopathy and fibril dissolution</li> </ul>	<b>STAGE 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreasing lysosomal glycogen</li> <li>Increased cytoplasmic glycogen</li> <li>Scant mitochondria</li> </ul>	<b>STAGE 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extensive cytoplasmic glycogen</li> <li>Cells bloated with edema/water influx</li> <li>Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure</li> </ul>	<p>Qu'avons-nous appris depuis ? Après 2006, nous avons commencé à stadifier la biopsie musculaire. On savait que dès lors que le glycogène était intralysosomal et qu'il n'y avait qu'une fuite, nous appelions cela le stade 1 et le stade 2. Il s'agit des stades précoces de la maladie. Nous avons ensuite compris que plus la fuite de glycogène est importante, plus la maladie est avancée, et qu'il pourrait y avoir une certaine implication des mitochondries, puis que l'on arrive au stade terminal de la maladie.</p>
<b>STAGE 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lysosomal glycogen</li> <li>Normal mitochondria</li> <li>Mild myopathy</li> </ul>											
<b>STAGE 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased lysosomal glycogen</li> <li>Patchy cytoplasmic glycogen</li> <li>Abnormal mitochondria</li> </ul>											
<b>STAGE 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dense lysosomal glycogen</li> <li>Increased cytoplasmic glycogen</li> <li>Abnormal mitochondria</li> <li>Severe myopathy and fibril dissolution</li> </ul>											
<b>STAGE 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreasing lysosomal glycogen</li> <li>Increased cytoplasmic glycogen</li> <li>Scant mitochondria</li> </ul>											
<b>STAGE 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extensive cytoplasmic glycogen</li> <li>Cells bloated with edema/water influx</li> <li>Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure</li> </ul>											
<p>22</p>	<h3>Pathophysiology After ERT</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autophagic buildup</li> <li>Mitochondrial abnormalities</li> <li>Lipofuscin noted on biopsy</li> </ul> <p>Lysosomal expansion → Rupture → Toxicity</p> <p>WT    KO    KO</p> <p><small>KO, knockout; WT, wild type. Raben N, et al. Acta Myol. 2007;26:45-48. Raben N, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;150C:13-21. Thurberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1208-1220. Fukuda T, et al. Ann Neurol. 2006;59:705-706. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Qu'a-t-on découvert depuis lors ? Depuis que l'on dispose d'une capacité d'évaluation et de la valeur de la biopsie musculaire, que je vais essayer de rappeler aujourd'hui, nous comprenons qu'il s'agit également d'un défaut d'autophagie et qu'il peut y avoir une accumulation autophagique, ce qui entraîne non seulement la poursuite de la pathophysiologie, mais aussi le piégeage de l'enzyme et son incapacité d'atteindre le lysosome. Nous savons qu'il peut y avoir une implication mitochondriale et nous savons aussi que de la lipofuscine peut être présente : il s'agit d'une</p>										

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

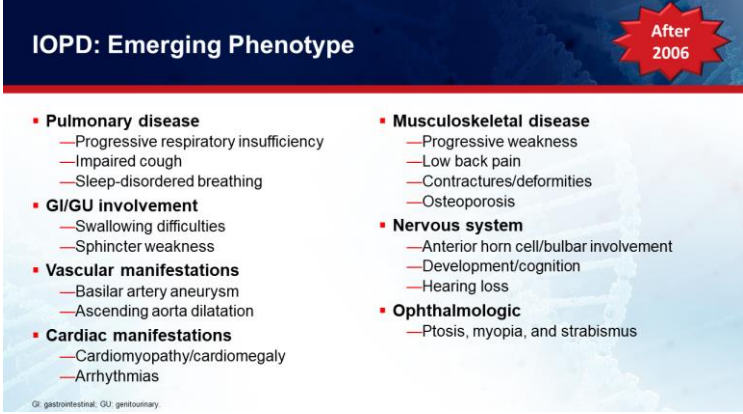
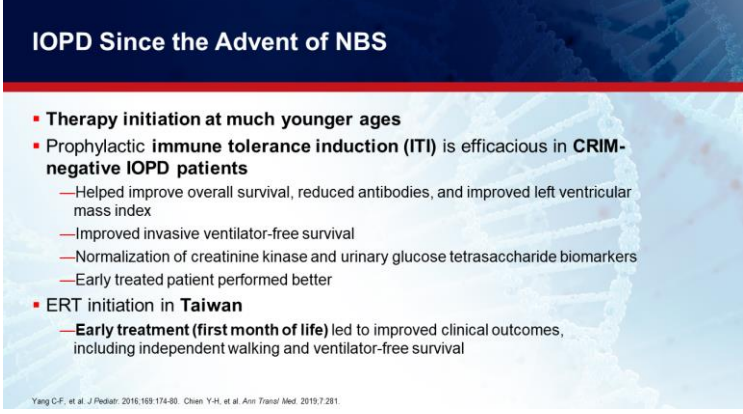
Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		lésion terminale dans la biopsie musculaire.
23	<h3>Pathophysiology After ERT (cont)</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Extent of glycogen clearance depends on the condition of the muscle tissue prior to treatment</li> </ul>  <p><small>Tharberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1209-1220. Prater SH, et al. Ophthalmol J of Rare Dis. 2013;8:90. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Nous avons également appris qu'en fonction du stade du muscle et de la fibre musculaire, la quantité de glycogène qui est éliminée dépend en grande partie de ces facteurs. Nous espérons aller vers moins d'1 mois d'âge pour la maladie de Pompe infantile et, pour les formes plus tardives, commencer un traitement plus précoce car la réponse au traitement est très variable et dépend du stade du muscle à la ligne de base.
24	<h3>Pathophysiology After ERT: LOPD</h3> <p>Have learned that autophagic buildup + autofluorescent inclusions are a major part of pathology</p>  <p><small>Feeney EJ, et al. Acta Neuropathol Commun. 2014;2:2. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Encore une fois, il s'agit d'un travail magnifique de Nina Raben, qui montre que même aux premiers stades de la maladie de Pompe tardive, il y a beaucoup d'accumulation autophagique et que la microscopie électronique démontre la présence de cette accumulation, même dans des fibres bien conservées. Je pense donc qu'il est essentiel de comprendre que la progression de la maladie se produit au niveau cellulaire avant l'apparition des symptômes cliniques manifestes que nous évaluons actuellement.
25	<h3>Natural History of Untreated IOPD: Clinical Milestones</h3>  <p><small>Kishnani PS, et al. J Pediatr. 2006;148:671-676.</small></p>	Passons à la vitesse supérieure. Quelle est l'histoire naturelle de la maladie de Pompe infantile non traitée ? Nous l'avons vu. Cette étude a été réalisée en parallèle, en comparant l'histoire naturelle avec le premier essai clinique sur le TES. À cette époque, on disait que les premiers symptômes et signes apparaissaient à 2,7 mois, et le diagnostic était posé à l'âge moyen de 6 mois. Mais regardez plus à droite. On constate que certains bébés survivent au-delà de la première année de vie, ce que nous appelons aujourd'hui une maladie de Pompe infantile non classique. Encore une fois, et c'est très important du point de vue du conseil, tous les



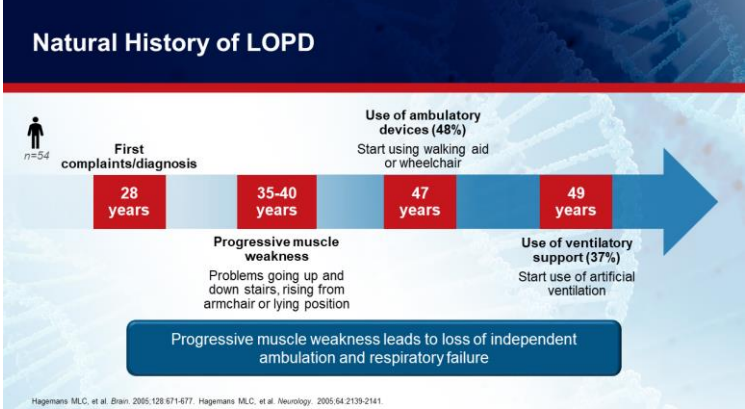
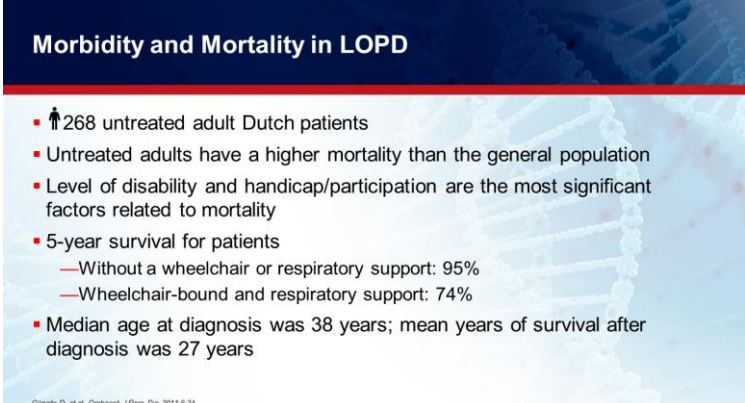
## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		<p>bébés n'ont pas une forme infantile classique. Il s'agit d'un continuum de la maladie, même chez les bébés atteints de la maladie de Pompe infantile.</p>
26	 <p><b>IOPD: Emerging Phenotype</b> <span style="color: red; font-weight: bold;">After 2006</span></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pulmonary disease</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Progressive respiratory insufficiency</li> <li>— Impaired cough</li> <li>— Sleep-disordered breathing</li> </ul> </li> <li>▪ <b>GI/GU involvement</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Swallowing difficulties</li> <li>— Sphincter weakness</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Vascular manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Basilar artery aneurysm</li> <li>— Ascending aorta dilatation</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Cardiac manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Cardiomyopathy/cardiomegaly</li> <li>— Arrhythmias</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Musculoskeletal disease</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Progressive weakness</li> <li>— Low back pain</li> <li>— Contractures/deformities</li> <li>— Osteoporosis</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Nervous system</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Anterior horn cell/bulbar involvement</li> <li>— Development/cognition</li> <li>— Hearing loss</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Ophthalmologic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Ptosis, myopia, and strabismus</li> </ul> </li> </ul> <p><small>GI: gastrointestinal, GU: genitourinary</small></p>	<p>Avec le traitement, nous avons constaté l'émergence d'un phénotype. En plus des muscles pulmonaires et squelettiques, nous savons qu'il peut y avoir une atteinte gastro-intestinale, une incontinence sphinctérienne, des manifestations vasculaires, une persistance d'arythmies cardiaques en raison de l'accumulation de glycogène. Nous savons maintenant que le système nerveux pourrait être impliqué en raison de la présence de glycogène dans les cellules de la corne antérieure du cerveau, et nous avons également commencé à observer des caractéristiques de la maladie en termes de perte d'audition et de démarche en claquant des pieds.</p>
27	 <p><b>IOPD Since the Advent of NBS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Therapy initiation at much younger ages</b></li> <li>▪ <b>Prophylactic immune tolerance induction (ITI) is efficacious in CRIM-negative IOPD patients</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Helped improve overall survival, reduced antibodies, and improved left ventricular mass index</li> <li>— Improved invasive ventilator-free survival</li> <li>— Normalization of creatinine kinase and urinary glucose tetrasaccharide biomarkers</li> <li>— Early treated patient performed better</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ERT initiation in Taiwan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>Early treatment (first month of life)</b> led to improved clinical outcomes, including independent walking and ventilator-free survival</li> </ul> </li> </ul> <p><small>Yang C-F, et al. J Pediatr. 2016;169:174-80. Chen Y-H, et al. Ann Transl Med. 2019;7:281.</small></p>	<p>Que s'est-il passé ? Depuis l'avènement du dépistage néonatal, je pense que nous avons définitivement reconnu que la présentation peut se faire dès la naissance ; en fait, elle peut se faire in utero, et il est nécessaire d'instaurer un traitement à un plus jeune âge. Même dans le cas d'une maladie de Pompe infantile CRIM-négative, il est possible d'influencer et de modifier l'issue de la maladie si on commence tôt, si l'on procède à une modulation immunitaire et si on constate une amélioration en termes de bébés capables de marcher, une normalisation de la CK, de l'Hex4 urinaire ; et ces patients vont beaucoup mieux. Mais le jugement n'est pas encore définitif, nous devons suivre ces bébés sur le long terme. Par ailleurs, des données provenant de Taïwan donnent le même message ; elles ont été</p>

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		<p>communiquées beaucoup plus tôt, mais il s'agissait de bébés CRIM-positifs. Et dans ces données de Taïwan, le message est vraiment que chaque jour compte dans le choix du moment de l'instauration du traitement.</p>
28	 <p><b>Natural History of LOPD</b></p> <p>n=54</p> <p><b>28 years</b>: First complaints/diagnosis</p> <p><b>35-40 years</b>: Progressive muscle weakness Problems going up and down stairs, rising from armchair or lying position</p> <p><b>47 years</b>: Use of ambulatory devices (48%) Start using walking aid or wheelchair</p> <p><b>49 years</b>: Use of ventilatory support (37%) Start use of artificial ventilation</p> <p>Progressive muscle weakness leads to loss of independent ambulation and respiratory failure</p> <p><small>Hagemans MLC, et al. Brain. 2005;128:671-677. Hagemans MLC, et al. Neurology. 2005;64:2139-2141.</small></p>	<p>Passons maintenant à la maladie de Pompe tardive. Selon les informations classiques dont nous disposons, les premières plaintes et le diagnostic apparaissent à l'âge de 28 ans. Une décennie plus tard, on observe une faiblesse progressive. Dix ans plus tard, l'utilisation d'aides à la marche est beaucoup plus répandue et le recours à un fauteuil roulant est possible, de même que l'utilisation d'une assistance respiratoire. Nous savons qu'il existe une faiblesse progressive, qui conduit à une perte d'autonomie et à une insuffisance respiratoire, et qu'il y a une mortalité plus précoce chez les patients non traités atteints de la maladie de Pompe tardive.</p>
29	 <p><b>Morbidity and Mortality in LOPD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 268 untreated adult Dutch patients</li> <li>▪ Untreated adults have a higher mortality than the general population</li> <li>▪ Level of disability and handicap/participation are the most significant factors related to mortality</li> <li>▪ 5-year survival for patients             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Without a wheelchair or respiratory support: 95%</li> <li>— Wheelchair-bound and respiratory support: 74%</li> </ul> </li> <li>▪ Median age at diagnosis was 38 years; mean years of survival after diagnosis was 27 years</li> </ul> <p><small>Qinqör D, et al. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:34.</small></p>	

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

30	 <p><b>LOPD: Emerging Phenotype</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cardiac manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Wolff-Parkinson-White syndrome</li> <li>— Left ventricular hypertrophy</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Vascular manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Basilar artery aneurysm</li> <li>— Aneurysmal dilatation of the thoracic aorta</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Lingual weakness</b></li> <li>▪ <b>Ptoisis</b></li> <li>▪ <b>Bladder and bowel incontinence</b></li> <li>▪ <b>GI manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Dysphagia</li> <li>— Gastroesophageal reflux</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Skeletal manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Scoliosis</li> <li>— Rigid spine</li> </ul> </li> </ul> <p><small>van der Ploeg AT, et al. Mol Genet Metab. 2012;107:456-461.</small></p>	<p>C'est le phénotype émergent, une fois encore. En plus de la maladie musculaire des ceintures et de l'insuffisance respiratoire, il peut y avoir des manifestations cardiaques, une atteinte de la vessie, des manifestations squelettiques, une atteinte de la langue ; en outre, une atteinte du système nerveux est maintenant reconnue pour la maladie de Pompe tardive.</p>
31	 <p><b>LOPD Since the Advent of NBS: US Cohort</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frequency of Pompe disease is higher than thought prior to NBS</li> <li>▪ Age at symptom onset earlier than previously thought             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Presents ≈1st year of life</li> <li>— Even seen in patients with IVS-1 splice site mutation, which was previously thought to be associated with later symptom onset and milder course</li> </ul> </li> <li>▪ Monitoring guidance is still evolving and may differ based on region/variants             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Postural/kinematic concerns in all patients</li> <li>— Echocardiography and ECG: not as widely used in the United States because severe cardiac involvement is rarer with the IVS splice site mutation</li> <li>— Motor perspective: importance of monitoring frequently even in those with IVS mutation</li> </ul> </li> </ul> <p><small>ECG, electrocardiogram. Huggins E, et al. Mol Genet Metab. 2022;135:179-185. Chien Y-H, et al. Ann Transl Med. 2019;7:281.</small></p>	<p>Que savons-nous maintenant ? Depuis l'avènement du dépistage néonatal de la maladie de Pompe tardive, et je pense que cela a été une véritable révélation, j'ai déjà parlé du fait que la fréquence de la maladie de Pompe est plus élevée que ce que l'on pensait avant le dépistage néonatal. Nous savons que l'âge d'apparition des symptômes est plus précoce qu'on ne le pensait auparavant, mais quand peut-on parler de précocité ? Nous savons que de nombreux bébés sont présentés au cours de la première année de vie, et même que les bébés qui présentent la mutation du site d'épissage IVS, dont nous savons qu'elle représente la grande majorité des patients que nous voyons en clinique après le dépistage néonatal aux États-Unis, sont associés à une apparition plus précoce ; en fait, bon nombre de ces bébés ne sont pas porteurs du polymorphisme 510C&gt;T. Il est donc évident qu'il existe d'autres gènes modificateurs ou d'autres polymorphismes dans le gène. Nous savons également que le guidage en termes de surveillance évolue et peut varier selon les régions et les variants concernés. Je tiens ici à souligner qu'outre les examens fonctionnels, il est très difficile d'effectuer des mesures de la force. Je pense qu'en examinant la posture du bébé, des problèmes cinématiques sont vraiment présents et doivent être évalués. La fréquence des échocardiographies et des ECG doit être adaptée sur mesure. En cas de mutation du site d'épissage IVS, des échocardiographies fréquentes ne sont pas vraiment nécessaires. Elle est</p>



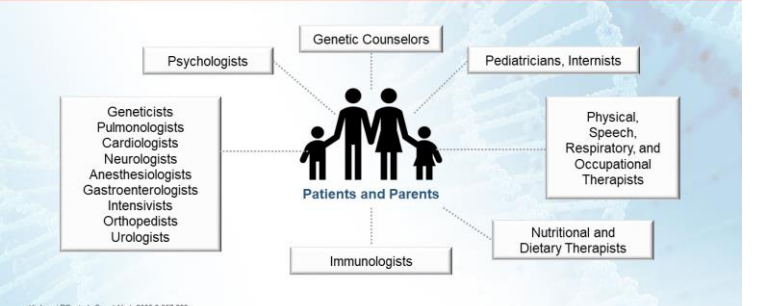

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		<p>cardioprotectrice. Si vous voyez une cardiomyopathie hypertrophique en présence d'un variant IVS pathogène, il faut se poser des questions ; cela pourrait être dû à une autre cause.</p>																								
32	 <p><b>Kinematic Abnormalities in LOPD: US Cohort</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kinematic analysis showed 11 frequent gross motor findings (defined as present in <math>\geq 50\%</math> of all patients)</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Finding</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rounded back in sitting</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Partial head lag on pull-to-sit</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Scapular winging</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Increased posterior pelvic tilt in sitting</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Increased hip abduction in supine</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Increased hip abduction in sitting</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Increased hip external rotation in sitting</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Increased hip external rotation in supine</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Lack of age-appropriate use of abdominal obliques</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Tight iliotibial bands</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Lack of age-appropriate use of hip extensors</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table> <p>Huggins E. et al. <i>Mol Genet Metab</i>. 2022;135:179-185. Images courtesy of Priya Kishnani, MD. Reproduced for educational purposes only.</p>	Finding	Percentage	Rounded back in sitting	10	Partial head lag on pull-to-sit	10	Scapular winging	10	Increased posterior pelvic tilt in sitting	12	Increased hip abduction in supine	12	Increased hip abduction in sitting	12	Increased hip external rotation in sitting	12	Increased hip external rotation in supine	12	Lack of age-appropriate use of abdominal obliques	14	Tight iliotibial bands	14	Lack of age-appropriate use of hip extensors	16	<p>Voici donc des données intéressantes fournies par ma conseillère en génétique Erin Huggins. Ce document a été publié récemment. Ces données portent sur 20 bébés qui ont été systématiquement suivis à Duke. La grande majorité d'entre eux présentaient le variant du site d'épissage IVS, que ce soit en hétérozygotie ou en homozygotie, et je tiens à vous montrer ces images. On constate un ensemble de caractéristiques cinématiques et posturales chez ces bébés, et il y a environ 11 résultats fréquents observés chez plus de 50 % de ces patients. On observe un arrondissement du dos, un basculement postérieur du bassin lorsque ces bébés sont assis, une posture des hanches en abduction et en rotation externe, des bandes iliotibiales très serrées, ce qui indique de nouveau que leur posture fait appel à certains muscles plutôt qu'à d'autres, la présence d'une aile scapulaire, qui peut être très remarquable. Il existe donc un phénotype émergent, et j'espère qu'avec le temps, nous allons considérer que l'histoire naturelle de la maladie de Pompe tardive ne commence pas à la fin de la vingtaine ou de la trentaine, mais plutôt dès une émergence plus précoce.</p>
Finding	Percentage																									
Rounded back in sitting	10																									
Partial head lag on pull-to-sit	10																									
Scapular winging	10																									
Increased posterior pelvic tilt in sitting	12																									
Increased hip abduction in supine	12																									
Increased hip abduction in sitting	12																									
Increased hip external rotation in sitting	12																									
Increased hip external rotation in supine	12																									
Lack of age-appropriate use of abdominal obliques	14																									
Tight iliotibial bands	14																									
Lack of age-appropriate use of hip extensors	16																									

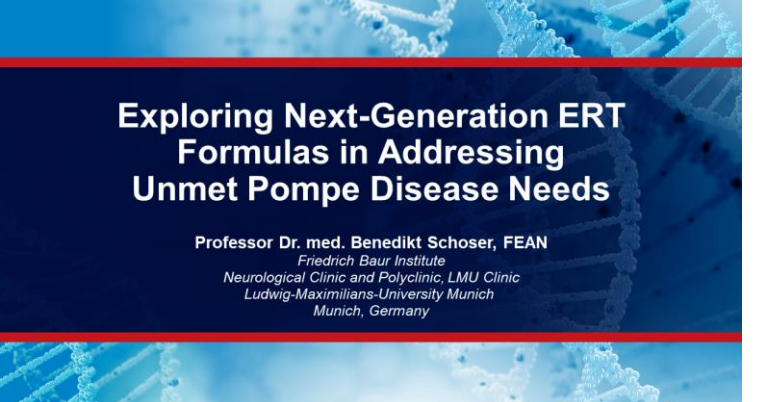
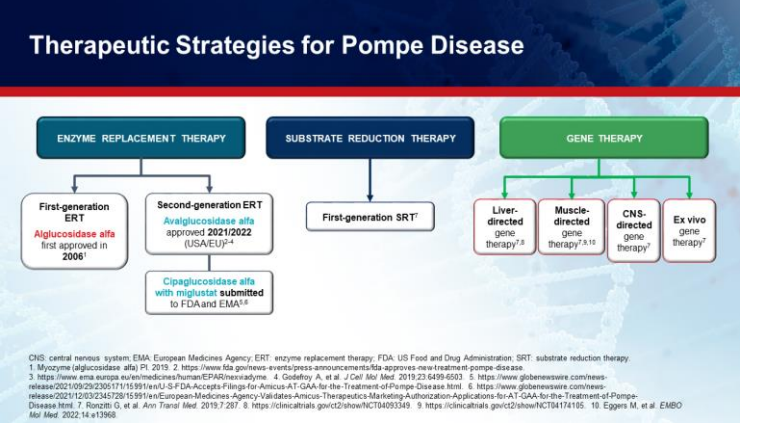
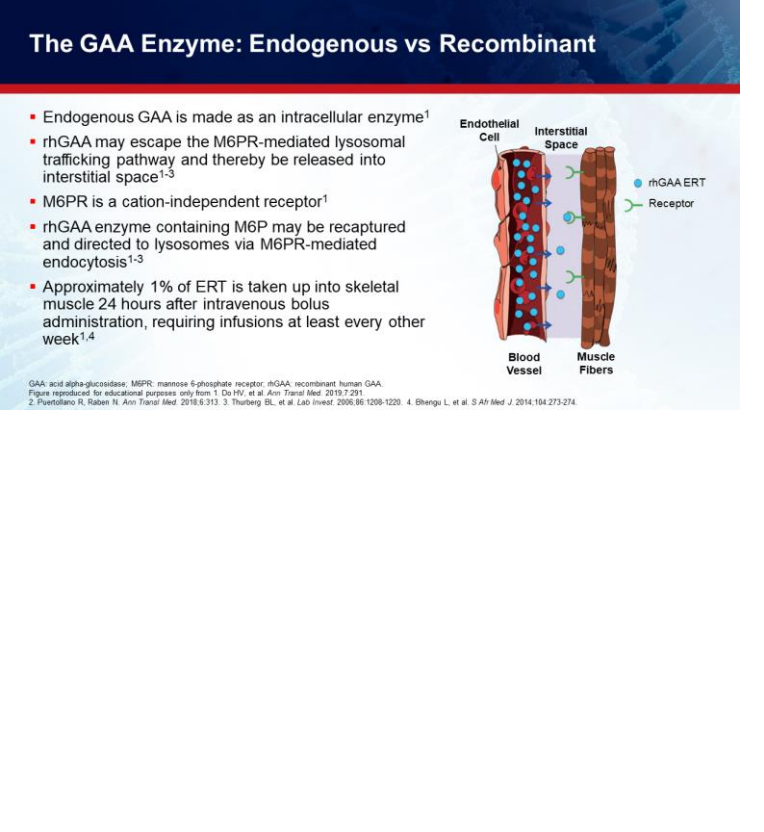
## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

33	<p><b>Management: Multidisciplinary Care</b></p>  <p><small>Kishnani PB, et al. Genet Med. 2006;8:257-266</small></p>	
34	<p><b>Patient With LOPD: Suboptimal Treatment</b></p> 	<p>Je voudrais vous montrer une vidéo d'un de nos patients atteints de maladie de Pompe tardive, qui met en évidence le caractère sub-optimal du traitement, ainsi que les aptitudes...</p> <p><i>Bonjour. Je m'appelle Bob Lee. J'ai 84 ans. On m'a diagnostiqué une maladie de Pompe il y a environ 7 ans. Nouveaux traitements. Cela fait environ 4 ans que je reçois des perfusions hebdomadaires à différentes doses. Je continuais à décliner physiquement, je pense que mentalement j'allais bien, et j'ai commencé à me demander si je n'étais pas en train d'atteindre un point où je devais vraiment tout arrêter. À ce stade, j'interrompais un grand nombre d'activités. J'ai commencé à passer plus de temps à regarder la télévision et à lire un peu, mais je n'avais tout simplement pas l'énergie de me lever et de faire les choses que je voulais faire. À un moment donné, j'ai fait beaucoup de bénévolat, mais j'ai progressivement arrêté le bénévolat car cela exigeait des mouvements de ma part ; j'ai donc abandonné cette activité. Ensuite, le COVID a frappé, et tout ce qui était jusqu'alors essentiel est resté fermé pendant des mois. Mon église n'était même pas ouverte. J'étais juste à un stade au-delà de l'existence.</i></p> <p><b>Priya Kishnani :</b> [Présentation du Docteur Schoser. Je voulais également attirer votre attention sur le fait que ce patient présente une faiblesse linguale très significative, ainsi qu'une dysarthrie. Vous l'aviez remarqué ?</p>

**Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE**

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

<p>35</p>		<p><b>Benedikt Schoser</b> : OK. Bonjour à tous. Nous passons donc à l'étape suivante. C'était la description de la maladie et l'évolution de nos connaissances. Ainsi, traiter ce qui est rare, c'est apprendre ce qui est rare. C'est très important et c'est ce qui s'est aussi passé pour la maladie de Pompe.</p>
<p>36</p>		<p>En ce qui concerne les traitements de nouvelle génération, nous disposons bien sûr de différents types de stratégies actuellement disponibles. Nous disposons d'un traitement de remplacement. Il y a la réduction des substrats, récemment disponible, ainsi que les débuts du traitement génique, et différentes manières d'y parvenir. Dans les prochaines minutes, je vais vous apporter quelques précisions à ce sujet.</p>
<p>37</p>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>Endogenous GAA is made as an intracellular enzyme<sup>1</sup></li> <li>rhGAA may escape the M6PR-mediated lysosomal trafficking pathway and thereby be released into interstitial space<sup>1-3</sup></li> <li>M6PR is a cation-independent receptor<sup>1</sup></li> <li>rhGAA enzyme containing M6P may be recaptured and directed to lysosomes via M6PR-mediated endocytosis<sup>1-3</sup></li> <li>Approximately 1% of ERT is taken up into skeletal muscle 24 hours after intravenous bolus administration, requiring infusions at least every other week<sup>1,4</sup></li> </ul>	<p>Tout d'abord, à propos de l'enzyme... Nous devons nous demander quelle est la différence entre l'enzyme endogène et l'enzyme recombinante que nous utilisons pour le traitement. Et il y a évidemment certaines différences. L'enzyme endogène est constituée de l'enzyme intracellulaire, laquelle est produite dans les cellules elles-mêmes. Et nous savons, grâce au recombinant, qu'elle peut échapper à la voie de trafic lysosomale médiée par le récepteur du mannose 6-phosphate et qu'elle peut également s'échapper et passer dans l'espace interstitiel. Et bien sûr, nous savons très bien que le récepteur du mannose 6 est un récepteur dépendant de cation, et qu'il a donc besoin d'énergie. Il est important d'y tenir compte ; c'est un élément majeur. La conclusion finale est qu'avec le système actuel, environ 1 % seulement du TES est absorbé par le muscle squelettique, et c'est là que nous voulons obtenir l'activité enzymatique. En outre, cette enzyme diminue très facilement dans les</p>



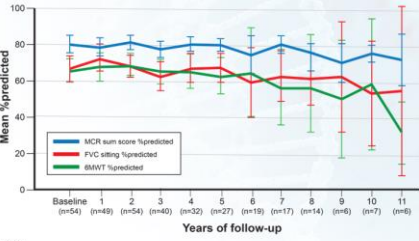
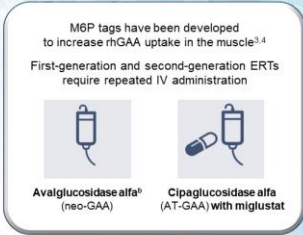
## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

<p>38</p>	<p><b>Limitations of Current ERT</b></p> <p><b>IMPAIRED DELIVERY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Limitations of inherent anatomy</li> <li>Inefficient transcytosis leads to poor ERT distribution in the interstitia</li> <li>Nearly all patients with Pompe disease develop anti-rhGAA antibodies</li> <li>rhGAA unstable at neutral pH, leading to degradation and loss of ERT in circulation</li> <li>"Sink effect": Substantial rhGAA clearance from circulation by nontarget muscle tissues (eg, liver, spleen, lymphatic system, GI tract)</li> </ul> <p><b>Suboptimal Uptake</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cellular uptake of ERT is via receptor-mediated endocytosis</li> <li>M6P required for efficient cellular uptake</li> <li>rhGAA is poorly phosphorylated, limiting ERT uptake by target muscle cells</li> </ul> <p>Legend: Anti-rhGAA antibody, rhGAA/ERT, Receptor</p> <p><small>GI gastrointestinal. Figure reproduced for educational purposes only from De HV, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291.</small></p>	<p>24 heures qui suivent, et nous le savons également.</p> <p>Voici donc les obstacles et les limites. Nous avons donc travaillé et devons encore travailler sur le problème du déficit d'administration, ainsi que sur celui de l'absorption suboptimale. Plusieurs éléments doivent être pris en considération. J'ai parlé de l'endocytose médiée par le récepteur et de la capture par le récepteur mono 6-phosphate lui-même, ce qui constitue une limitation, et il existe donc de nouvelles stratégies déjà explorées pour surmonter ce type de situation. Mais il faut aussi tenir compte de l'effet de diffusion. Je pense que c'est très important. Des quantités substantielles d'enzyme provenant de la circulation se retrouvent dans différents espaces en dehors du muscle squelettique ou même du tissu cardiaque. Il s'agit également d'un point important : Le foie, la rate et tous ces organes où ce type d'enzyme n'est normalement pas nécessaire attirent l'enzyme, qui y est absorbée, de même que le tractus gastro-intestinal. Mais je considère encore que le tractus GI pourrait même être un élément important pour l'activité de l'enzyme. La présentation de Priya vous a permis de comprendre qu'il s'agit d'une maladie multisystémique, et pas seulement comme nous le pensions au début, que la maladie de Pompe tardive pourrait n'être qu'une maladie neuromusculaire ; c'est très important.</p>
<p>39</p>	<p><b>Summary of ERT Limiting Factors</b></p> <p>ERT relies on delivery of recombinant GAA protein from the bloodstream to its intracellular site of action<sup>1</sup></p> <p>ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week<sup>2</sup></p> <p><b>&lt;1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells<sup>3</sup></b></p> <p>Biodistribution to muscles is inefficient<sup>1</sup></p> <p>Immune responses to rhGAA can reduce activity of ERT<sup>1,4</sup></p> <p><small>1. De HV, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291. 2. Schoser B, et al. BMC Neurol. 2017;17:202. 3. Schoser B, et al. Ann Transl Med. 2019;7:292. 4. Patel TT, et al. Mol Genet Metab. 2012;106:301-309.</small></p>	<p>Voici donc un résumé des facteurs de limitation du TES. Il s'agit bien sûr de l'administration de protéine GAA recombinante. Il s'agit d'un volume important. Le patient doit supporter de longues heures de perfusion. Je pense qu'il s'agit d'une charge de traitement dont nous devons discuter ; cela se fait également une semaine sur deux, ou chaque semaine pour les patients plus jeunes. La biodistribution n'est actuellement pas parfaite et en outre, on observe une réaction du système</p>

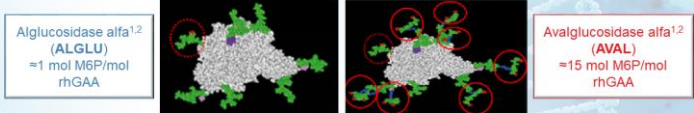
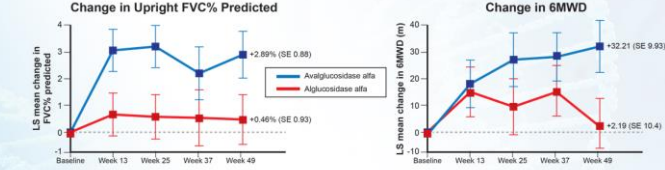
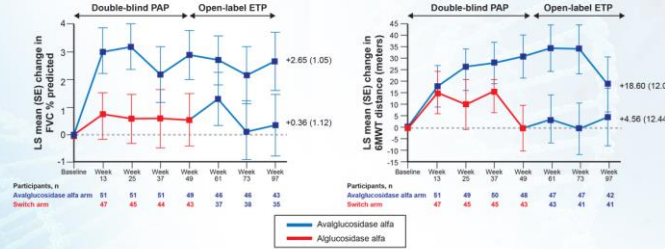
# Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		<p>immunitaire à l'enzyme chez certains patients atteints de maladie de Pompe tardive. Il faut donc tenir compte de ce point, et surtout du fait que seul 1 % de la dose est capturé ; c'est vraiment le résumé de ce point.</p>
40	<div data-bbox="212 521 965 936"> <h3>Continued Disease Progression Under ERT Remains a Significant Unmet Medical Need in Pompe Disease<sup>1,2</sup></h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>The benefits of first-generation ERT plateau or start to decline after 3-5 years<sup>3-6</sup></li> <li>Up to one-third of individuals continue to decline in motor performance and lung function<sup>1,7</sup></li> <li>Skeletal muscle fat fraction continues to increase in ERT-treated patients, indicating that treatment does not mitigate muscle degeneration<sup>8</sup></li> <li>The patient's stage of the disease needs to be considered and might be another limitation</li> </ul>  <p><b>Mean % predicted</b></p> <p><b>Years of follow-up</b></p> <p>Legend: MCR (blue), FVC (red), BMWT (green)</p> <p><small>BMWT: 6-minute walk test; FVC: forced vital capacity; MRC: Medical Research Council 1. Schoser B, et al. BMC Neurol. 2017;17:202. 2. Gutschmidt K, et al. J Neurol. 2021;269:2482-2492. 3. Ragney C, et al. J Inher Metab Dis. 2012;35:837-845. 4. Stepien KM, et al. Mol Genet Metab. 2016;117:113-118. 5. Koopman E, et al. Neurology. 2017;88:2365-2373. 6. Schoser B, et al. J Neurol. 2017;264:611-620. 7. van der Meulen JC, et al. J Inher Metab Dis. 2018;41:1205-1214. 8. Nuñez-Peralta C, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11:1832-1848 Figure reproduced for educational purposes only from Gutschmidt K, et al. J Neurol. 2021;269:2482-2492. Creative Commons License.</small></p> </div>	<p>Ainsi, avant d'examiner les traitements de nouvelle génération, quelle est l'évolution de la maladie ? Voici l'un des récents résumés que nous avons réalisés dans notre cohorte. On observe un déclin constant et stable sous le traitement de première génération. C'est donc clair pour tout le monde. Il s'agit de la fonction motrice, de la fonction pulmonaire et de la capacité d'endurance mesurée par le test de marche de 6 minutes. Il y a donc jusqu'à un tiers des individus qui continuent à décliner. Et il pourrait même y avoir un point de non-retour chez certains patients. Ainsi, en cas de fonte musculaire complète ou de perte de tissu musculaire, comment une super enzyme pourrait-elle agir ? Il s'agit donc d'un autre élément que nous devons prendre en considération pour déterminer quand commencer le traitement chez ces patients.</p>
41	<div data-bbox="212 1417 965 1816"> <h3>Challenges of Second-Generation ERT Products</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cross-correction of muscles by ERT with rhGAA requires efficient internalization of exogenous GAA at clinically relevant doses<sup>1</sup></li> <li>rhGAA requires M6P for efficient uptake into skeletal muscle cells<sup>1,2</sup></li> <li>Alglucosidase alfa contains both M6P-containing and -lacking fractions of rhGAA<sup>1</sup></li> <li>Second-generation ERTs contain a bis-phosphorylated oligosaccharide structure<sup>a,b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Which has a much higher affinity for receptors involved in cellular uptake<sup>1</sup></li> </ul> </li> </ul>  <p><b>M6P tags have been developed to increase rhGAA uptake in the muscle<sup>3,4</sup></b></p> <p>First-generation and second-generation ERTs require repeated IV administration</p> <p><b>Avalglucosidase alfa<sup>a</sup> (neo-GAA)</b>      <b>Cipaglucosidase alfa (AT-GAA) with miglustat</b></p> <p><small><sup>a</sup>Q1-M6P's on same N-glycan. <sup>b</sup>Approved for use in the United States in August 2021 and in the EU in June 2022. ERT, enzyme replacement therapy; GAA, acid alpha-glucosidase; IV, intravenous; M6P, mannose-6-phosphate; rhGAA, recombinant human GAA. 1. De HV, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291. 2. Rausser AU, et al. Exp Cell Res. 1984;155:178-189. 3. Pena LDM, et al. Neuromuscul Disord. 2019;29:167-186. 4. Ranzani G, et al. Ann Transl Med. 2019;7:297.</small></p> </div>	<p>Si l'on considère les produits TES de deuxième génération ou de la prochaine génération, il est évident qu'ils ont déjà surmonté certains obstacles. Nous savons donc qu'ils sont meilleurs,</p>

# Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

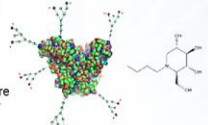
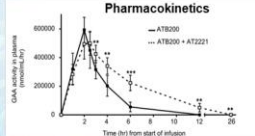
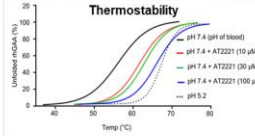
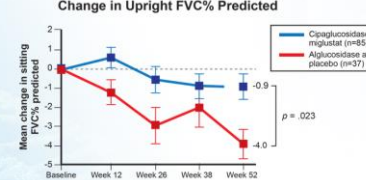
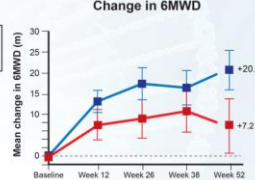
Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

<p>42</p>	<h3>Second-Generation ERT: Avalglucosidase Alfa</h3>  <ul style="list-style-type: none"> <li><b>AVAL (formerly termed neoGAA)</b> was designed for             <ul style="list-style-type: none"> <li>Increased enzyme uptake through greater affinity for the M6P receptors on the cells of target tissues</li> <li>Aiming at enhancing glycogen clearance and improving the clinical efficacy</li> </ul> </li> </ul> <p><small>1. Zhou Q, et al. Bioorg Chem. 2011;32:741-751. 2. Zhu Y, et al. Mol Ther. 2009;17:954-963. Reproduced with permission for educational purposes only.</small></p>	<p>et vous voyez ici que pour l'un d'entre eux, l'avalglucosidase alfa, il y a plus de motifs ajoutés afin d'avoir plus de récepteurs de mannose 6-phosphate sur la cible et de pouvoir l'administrer d'une bien meilleure manière. Il s'agit donc déjà d'un progrès par rapport à l'ancienne enzyme que nous utilisons encore.</p>
<p>43</p>	<h3>COMET: Avalglucosidase Alfa vs First-Generation ERT Double-blind, Multicenter, Phase 3 RCT</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment-naïve patients with LOPD (N=100), mean age 48 years</li> </ul>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Avalglucosidase alfa led to clinically meaningful improvements in respiratory and motor function over first-generation ERT through week 49</li> <li>Statistical analysis showed non-inferiority of avalglucosidase vs ERT but did not reach superiority</li> </ul> <p><small>6MWD: 6-minute walk distance; LOPD: late-onset Pompe disease; LSM: least squares; RCT: randomized controlled trial; Diaz-Maneira J, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1012-1026. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	
<p>44</p>	<h3>COMET: Avalglucosidase Alfa Maintains Improvements for 97 Weeks</h3>  <p><small>ETP: extended treatment period; PAP: primary analysis period; Kishnani P, et al. 18th Annual World Symposium; Abstract 153. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Si on examine les données cliniques (c'est-à-dire les données de la phase 3 actuellement en cours), on constate que pour le test de marche de 6 minutes, mais aussi pour la capacité vitale forcée, il y a une amélioration avec le traitement de nouvelle génération. On ne peut pas transférer complètement les données précliniques dans la réalité clinique, mais il s'agit d'un niveau clairement plus élevé. Nous savons très bien que les souris sont différentes des humains, et c'est la même situation pour ces nouvelles enzymes. Il s'agit bien sûr d'un progrès et c'est certainement un progrès pour les deux paramètres fonctionnels les plus importants que nous utilisons toujours pour les résultats de nos essais cliniques.</p>



## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

<p>45</p>	<h3>COMET: Safety of Avalglucosidase Alfa</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Safety after 49 weeks</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>Avalglucosidase Alfa (n=51)</th> <th>Aglucosidase Alfa (n=49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td>45%</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Infusion</td> <td>25%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>16%</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Similar IgG antidrug antibody responses in both groups             <ul style="list-style-type: none"> <li>Aglucosidase alfa: more patients with high antidrug IgG titers and neutralizing antibodies</li> </ul> </li> <li>Approved as monotherapy for LOPD for patients aged &gt;1 year             <ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg/kg every 2 weeks in patients &lt;30 kg</li> <li>20 mg/kg every 2 weeks in patients ≥30 kg</li> </ul> </li> </ul> <p><small>Ig: immunoglobulin Diaz-Manera J, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1012-1026.</small></p>	AEs	Avalglucosidase Alfa (n=51)	Aglucosidase Alfa (n=49)	Treatment	45%	49%	Infusion	25%	33%	Serious	16%	25%	<p>Et si on examine la sécurité, c'est un progrès très important. On observe des similitudes entre les deux cohortes. Ainsi, qu'il s'agisse d'une cohorte naïve ou prétraitée - non traitée ou prétraitée - on observe des réactions très fiables et le profil est du côté bénin. Il est donc facile de transférer un patient d'une enzyme à l'autre ; c'est ce que prévoient les données de sécurité dont nous disposons déjà. L'avalglucosidase alfa est désormais autorisée aux États-Unis, mais aussi dans de nombreux autres pays. La notice comporte également une nouveauté : Il est possible d'augmenter la dose au moins jusqu'à un certain âge et un certain poids corporel. Il s'agit d'une question importante et nous devons envisager de travailler davantage sur ce sujet.</p>
AEs	Avalglucosidase Alfa (n=51)	Aglucosidase Alfa (n=49)												
Treatment	45%	49%												
Infusion	25%	33%												
Serious	16%	25%												
<p>46</p>	<h3>Rationale for Cipaglucosidase Alfa and Miglustat</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Address unmet mechanistic needs for a rhGAA, improving CI-MPR binding and stability at neutral pH of the blood</li> </ul> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <h4>Cipaglucosidase alfa</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>rhGAA with significantly higher M6P</li> <li>Approximately 10x higher bis-M6P</li> <li>Enables significantly better tissue uptake and lysosomal targeting</li> <li>Endogenous addition of structures retains ability for processing to mature and more active form of rhGAA after uptake</li> </ul> </div> <div style="width: 45%;"> <h4>Miglustat</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>Orally administered iminosugar stabilizer</li> <li>Reduces rhGAA protein denaturation and aggregation at neutral pH of plasma</li> <li>Stabilizes cipaglucosidase alfa in plasma during infusion to provide more active enzyme for uptake into tissues</li> </ul> </div> </div>  <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <h4>Pharmacokinetics</h4>  </div> <div style="width: 45%;"> <h4>Thermostability</h4>  </div> </div> <p><small>CI-MPR: cation-independent mannose 6-phosphate receptor. Figures reproduced for educational purposes only from Xu S, et al. JCI Insight. 2019;4:e125358.</small></p>	<p>Et bien sûr, il y a une deuxième enzyme. Et voici le traitement combiné. Il s'agit d'une enzyme de conception différente, dotée d'un meilleur transfert intracellulaire vers le lysosome pour y agir. Pour stabiliser l'enzyme dans la circulation sanguine, nous ajoutons du miglustat le jour de la perfusion, ce qui permet d'améliorer le pH et la stabilité thermique de l'enzyme et d'obtenir une enzyme plus active dans le tissu cible.</p>												
<p>47</p>	<h3>PROPEL: Cipaglucosidase Alfa + Miglustat vs First-Generation ERT—Double-blind, Multicenter, Phase 3 RCT</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pre-treated and treatment-naïve patients with LOPD (N=125), mean age 45-48 years</li> </ul> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <h4>Change in Upright FVC% Predicted</h4>  </div> <div style="width: 45%;"> <h4>Change in 6MWD</h4>  </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cipaglucosidase alfa + miglustat led to improvements in measures of physical and lung function over first-generation ERT</li> <li>After week 52, the difference between groups in change in sitting FVC% predicted was significant</li> </ul> <p><small>Schozer B, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Et ce transfert se traduit également ici, pour l'étude de phase 3, l'étude PROPEL, par une stabilité prolongée et en partie, par une amélioration dans l'ensemble des cohortes. Nous avons constaté - et c'est là une constatation très intéressante - que l'amélioration à long terme est également au rendez-vous.</p>												

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

48	<p><b>PROPEL: Safety of Cipaglucosidase Alfa + Miglustat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Safety after 52 weeks</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)</th> <th>Alglucosidase Alfa (n=38)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td>95%</td> <td>97%</td> </tr> <tr> <td>Infusion</td> <td>25%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>9%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>—2 patients withdrew from cipaglucosidase alfa + miglustat arm due to infusion-associated reactions, one of which was a serious AE</li> <li>—Overall, safety profile of cipaglucosidase alfa + miglustat is similar to alglucosidase alfa</li> </ul> <p><small>Schozer B, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037.</small></p>	AEs	Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)	Alglucosidase Alfa (n=38)	Treatment	95%	97%	Infusion	25%	26%	Serious	9%	3%	<p>Donc, du point de vue de la sécurité, c'est très similaire à ce que je vous ai dit pour l'avalglucosidase alfa, et il n'y a pas non plus de grande différence entre les patients prétraités et les patients non traités. Par rapport au traitement standard, on observe diverses similitudes et des réactions à la perfusion, ainsi que des événements graves. Ainsi, le profil de sécurité global de cette deuxième nouvelle enzyme en association avec le miglustat est très similaire à l'ancien traitement standard, ce qui est également très important.</p>								
AEs	Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)	Alglucosidase Alfa (n=38)																				
Treatment	95%	97%																				
Infusion	25%	26%																				
Serious	9%	3%																				
49	<p><b>IOPD: Clinical Trials</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Avalglucosidase alfa             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Mini-COMET: phase 2 study in patients previously treated with alglucosidase alfa</li> <li>—Baby-COMET: phase 3 study in ERT-naïve patients</li> </ul> </li> <li>Cipaglucosidase alfa + miglustat             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Phase 3 study in both ERT-experienced and ERT-naïve patients</li> </ul> </li> </ul> <p><small>IOPD: infantile-onset Pompe disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03191406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03191406</a>. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910776">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910776</a>. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04808505">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04808505</a>.</small></p>	<p>Passons à un autre domaine. Jusqu'ici, on a parlé de la maladie de Pompe tardive, abordons maintenant la maladie de Pompe infantile. Et ici, il y a des évolutions en cours pour la nouvelle enzyme. Ainsi, concernant l'avalglucosidase alfa, nous avons l'étude mini-COMET, une étude de phase 2 portant sur des patients antérieurement traités par le traitement standard. Nous avons également l'étude nt-COMET, qui est une étude de phase 3 chez des patients naïfs. D'autre part, nous avons l'étude de phase 3 en cours sur la cipaglucosidase alfa avec des patients naïfs et traités antérieurement par TES.</p>																				
50	<p><b>Mini-COMET: Avalglucosidase Alfa Stabilizes or Improves Mobility and Motor Function in IOPD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Most participants 18/22 (82%) had motor decline at enrolment, others suboptimal response</li> <li>On avalglucosidase alfa             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Motor function was stable or improved for all 4 groups</li> <li>—Pompe-PEDI Functional Skills Scale—Mobility Domain was stable or improved</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Change From Baseline at Week 97</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cohort 1 AVAL 20 mg/kg QOW [n=6]</th> <th>Cohort 2 AVAL 40 mg/kg QOW [n=3]</th> <th>Cohort 3 AVAL/AVAL 40 mg/kg QOW [n=4]</th> <th>Cohort 3 ALGLU/AVAL [n=6]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GMFM-88, total % score, mean (SD)</td> <td>+5.05 (17.50)</td> <td>+0.94 (1.33)</td> <td>+4.32 (10.79)</td> <td>+9.85 (7.57)</td> </tr> <tr> <td>GMFT, total score, mean (SD)</td> <td>+0.50 (6.89)</td> <td>+2.33 (8.74)</td> <td>+4.00 (6.48)</td> <td>+7.17 (7.36)</td> </tr> <tr> <td>Pompe-PEDI Functional Skills Scale—Mobility Domain, mean (SD)</td> <td>+6.71 (12.66)</td> <td>+3.01 (2.30)</td> <td>+4.61 (2.77)</td> <td>+10.94 (6.35)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>GMFM-88: Gross Motor Function Measure—88 items; Pompe-PEDI: Pompe-specific Pediatric Evaluation of Disability Inventory; GMFT: Quick Motor Function Test; QOW: every other week. Koren D. 19th Annual World Symposium Abstract 156.</small></p>		Cohort 1 AVAL 20 mg/kg QOW [n=6]	Cohort 2 AVAL 40 mg/kg QOW [n=3]	Cohort 3 AVAL/AVAL 40 mg/kg QOW [n=4]	Cohort 3 ALGLU/AVAL [n=6]	GMFM-88, total % score, mean (SD)	+5.05 (17.50)	+0.94 (1.33)	+4.32 (10.79)	+9.85 (7.57)	GMFT, total score, mean (SD)	+0.50 (6.89)	+2.33 (8.74)	+4.00 (6.48)	+7.17 (7.36)	Pompe-PEDI Functional Skills Scale—Mobility Domain, mean (SD)	+6.71 (12.66)	+3.01 (2.30)	+4.61 (2.77)	+10.94 (6.35)	<p>Voici quelques résultats de l'étude mini-COMET. Vous voyez que l'avalglucosidase alfa stabilise ou améliore de nombreux scores de la mobilité et de la fonction motrice. Rien que pour le score GMFM-88, le score total, il y avait différentes cohortes avec différents niveaux d'enzyme et différentes doses utilisées ; on observe une amélioration dans toutes ces cohortes. C'est très important. Le test rapide de la fonction motrice montre également que le score total s'améliore dans les cohortes. Le score</p>
	Cohort 1 AVAL 20 mg/kg QOW [n=6]	Cohort 2 AVAL 40 mg/kg QOW [n=3]	Cohort 3 AVAL/AVAL 40 mg/kg QOW [n=4]	Cohort 3 ALGLU/AVAL [n=6]																		
GMFM-88, total % score, mean (SD)	+5.05 (17.50)	+0.94 (1.33)	+4.32 (10.79)	+9.85 (7.57)																		
GMFT, total score, mean (SD)	+0.50 (6.89)	+2.33 (8.74)	+4.00 (6.48)	+7.17 (7.36)																		
Pompe-PEDI Functional Skills Scale—Mobility Domain, mean (SD)	+6.71 (12.66)	+3.01 (2.30)	+4.61 (2.77)	+10.94 (6.35)																		

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		<p>PEDI, le Pompe-PEDI, une échelle de compétences fonctionnelles très claire pour la mobilité des bébés, progresse également dans la bonne direction. Il s'agit donc d'une très bonne nouvelle : le produit agit également dans la population de la maladie de Pompe infantile et la notice est donc correcte pour ces enzymes. C'est une très bonne nouvelle.</p>																														
51	<p><b>Pompe Gene Therapy: Overcome Multiple Administration by Continuous Enzyme Expression</b></p> <p>1. Kishnani PS, et al. <i>Pediatr Res</i>. 2009;66:329-335. 2. Ranzetti G, et al. <i>Ann Transl Med</i>. 2019;7:287. 3. Zhu Y, et al. <i>Mol Ther</i>. 2009;17:954-963. 4. Yu S, et al. <i>JCI Insight</i>. 2019;4:e125358. 5. Wu Z, et al. <i>Mol Ther</i>. 2009;16:280-289.</p>	<p>Mais j'ai déjà parlé de la maladie et de la charge de traitement ; or, la charge du traitement TES est lourde. Le jeune adulte doit se rendre à l'hôpital chaque semaine ou être perfusé à domicile ; c'est une alternative dans certains pays pour recevoir la perfusion. Et cela, d'une certaine manière, prive le patient de 2 à 4 ou 6 heures de sa vie chaque semaine, ou au moins toutes les deux semaines. Pour les adultes, il s'agit également d'un problème important. Il faut donc passer de la TES à un traitement génique qui permet une activité enzymatique prolongée et soutenue, comme nous en bénéficions dans cette salle. C'est donc notre situation - aller vers une normalisation du traitement ; ce serait une très bonne chose.</p>																														
52	<p><b>Investigational Therapies for Pompe Disease</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Preclinical/Discovery</th> <th>Phase 1</th> <th>Phase 2</th> <th>Phase 3</th> <th>Preregistration</th> <th>Marketed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12</td> <td>AAVS-DE-S-HGAA University of Florida/Alacerta</td> <td>ACT15-101 AskBio (Bayer)</td> <td></td> <td>Cipaglucosidase alfa/mplustat Amicus</td> <td>Alglucosidase alfa Sanofi</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>SEL-399 Selecta/AskBio</td> <td>SPK-3006 Spartan (Roche)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>MZE001 Maze</td> <td>AT845 Astellas Gene Therapies</td> <td></td> <td></td> <td>Avanagucosidase alfa Sanofi</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Legend:  <span style="color: blue;">■</span> = ERT  <span style="color: green;">■</span> = Gene therapy  <span style="color: pink;">■</span> = Small molecule  <span style="color: lightblue;">■</span> = Other</p> <p>Modified slide content. Courtesy of Barry Barnes. Sources: Company Websites; ADInSight; Coriellis Clinmate; Global CI Estimates as of September 2022.</p>	Preclinical/Discovery	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Preregistration	Marketed	12	AAVS-DE-S-HGAA University of Florida/Alacerta	ACT15-101 AskBio (Bayer)		Cipaglucosidase alfa/mplustat Amicus	Alglucosidase alfa Sanofi	11	SEL-399 Selecta/AskBio	SPK-3006 Spartan (Roche)				3	MZE001 Maze	AT845 Astellas Gene Therapies			Avanagucosidase alfa Sanofi	4						<p>C'est pourquoi nous avons maintenant devant nous un champ thérapeutique expérimental ; nous allons jeter un coup d'œil, mais je n'entrerai pas dans les détails. Le traitement génique pose un certain nombre de problèmes supplémentaires. Il existe différentes manières de procéder. Il existe des systèmes basés sur des vecteurs AAV ainsi que des systèmes en cours d'utilisation basés sur des antiviraux et à cela s'ajoute un autre élément. Les toutes premières données sur la réduction du substrat indiquent qu'il pourrait s'agir d'une voie très prometteuse. Par conséquent, le tableau d'ensemble actuel consiste vraiment à disposer des TES – de première et de deuxième génération – et</p>
Preclinical/Discovery	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Preregistration	Marketed																											
12	AAVS-DE-S-HGAA University of Florida/Alacerta	ACT15-101 AskBio (Bayer)		Cipaglucosidase alfa/mplustat Amicus	Alglucosidase alfa Sanofi																											
11	SEL-399 Selecta/AskBio	SPK-3006 Spartan (Roche)																														
3	MZE001 Maze	AT845 Astellas Gene Therapies			Avanagucosidase alfa Sanofi																											
4																																



## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		<p>à se lancer dans la thérapie génique. Cela ressemblera à un puzzle. Ainsi, chaque patient peut être différent et il s'agit vraiment de médecine de précision. Il est nécessaire d'adopter la bonne méthode, le bon traitement, au bon moment, et pour certains d'entre eux, il peut s'agir d'un moment très précis. La thérapie génique ne fonctionne pas chez tous les patients. Elle fonctionnera chez certains d'entre eux à un moment très précis. Comme nous le savons pour d'autres maladies, il n'est pas possible de tout régler à tout moment, et cela se reproduira ici et, de la même manière, nous ne nous débarrasserons pas du TES à long terme. Nous aurons donc également besoin de TES, et même d'un traitement combiné de réduction du substrat, de thérapie génique et de TES – différents types à différents moments – et nous avons ici, pour la première fois, la possibilité d'avoir une décision partagée avec les patients : Comment continuer ? Que faire, et quelle est la meilleure manière pour vous de surmonter la situation ? L'étape suivante sera celle-ci : Peut-on prévenir la maladie ? Au stade précoce de la maladie, en particulier dans le cas de maladie de Pompe tardive (la situation est un peu différente dans le cas de maladie de Pompe infantile), nous avons besoin d'un traitement supplémentaire, en particulier d'un traitement génique. Nous avons besoin de quelque chose qui cible le système nerveux central. Mais en cas d'apparition tardive, il est possible qu'il faille changer d'avis. J'avais toujours été d'une autre opinion, mais je dois moi-même changer d'avis. Il s'agit d'un traitement précoce et d'une tentative de prévention de la maladie, et je pense qu'il s'agit là d'un point très important.</p>
--	--	---

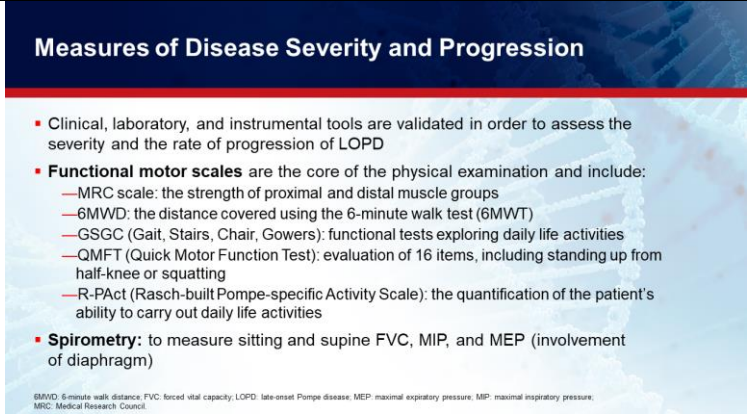
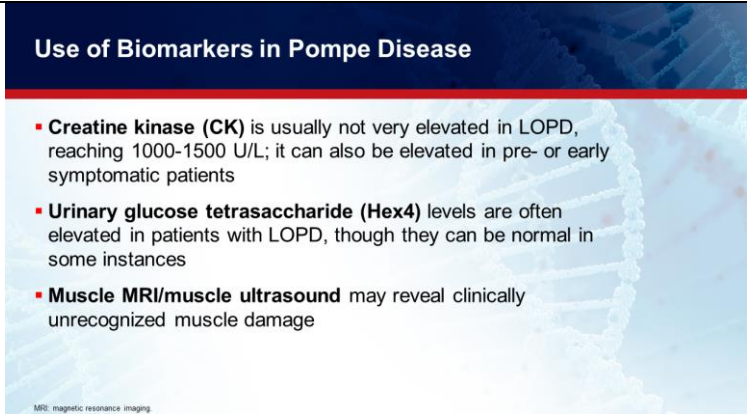
## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

53	<p><b>Takeaways</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 GAA ERTs, of whom 2 are approved, with moderate GAA enzyme reexpression in the target tissues</li> <li>▪ SRT (MZE001) is in phase 1 clinical trial of healthy volunteers</li> <li>▪ Viral vector-delivered gene therapies are under investigation</li> <li>▪ Additional routes of delivery, especially for CNS delivery in IOPD, need to be explored</li> </ul>	<p>Voici donc les enseignements à tirer : Nous avons trois différents TES, dont deux sont autorisés. Et ils sont modérés en termes de réexpression dans le tissu cible. Nous avons la réduction du substrat dans les premiers essais cliniques de phase 1. Nous disposons de différents types de systèmes d'administration à base de vecteurs viraux, qui font l'objet d'essais cliniques, et, bien entendu, nous avons besoin de quelque chose d'autre pour traiter au mieux les nourrissons. Nous vous remercions.</p>
54	<p><b>Tailoring Therapy to Disease Progression</b></p> <p>Antonio Toscano, MD  <i>Professor of Neurology          Department of Clinical and Experimental Medicine          University of Messina          Messina, Italy</i></p>	<p><b>Antonio Toscano :</b> Bonjour mesdames et messieurs. Je voudrais tout d'abord remercier l'organisateur de ce congrès, et en particulier l'organisateur de ce symposium passionnant, notre directeur de cours et mon ami Benedikt Schoser de m'avoir invité.</p>
55	<p><b>Next-Generation Enzyme Replacement Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Next-generation ERT include avalglucosidase alfa and cipaglucosidase alfa plus miglustat, molecules designed to optimize the transport of the enzyme to the lysosome of muscle fibers</li> <li>▪ These treatments have been studied respectively by the <b>COMET</b> and <b>PROPEL</b> trials</li> <li>▪ The new challenge is to try to accurately define what is the role of these 2 new therapeutic options</li> </ul>	<p>Il s'agit donc d'une discussion de moyenne, car nous devons rassembler tous les résultats que Priya et Benedikt ont déjà montrés et qui sont très importants, en particulier dans la perspective de nouveaux traitements, d'une nouvelle arme importante pour lutter contre la maladie de Pompe. Les TES de nouvelle génération sont donc pertinents, nous y croyons vraiment, et nous avons un rôle important à jouer pour déterminer comment les utiliser. Ce n'est pas facile, car nous ne connaissons pas encore les résultats à long terme et nous devons être prudents dans l'application de ces nouveaux traitements.</p>

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

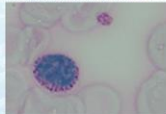
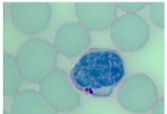

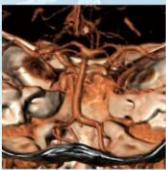
Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

56	 <p><b>Measures of Disease Severity and Progression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clinical, laboratory, and instrumental tools are validated in order to assess the severity and the rate of progression of LOPD</li> <li>▪ <b>Functional motor scales</b> are the core of the physical examination and include:             <ul style="list-style-type: none"> <li>—MRC scale: the strength of proximal and distal muscle groups</li> <li>—6MWD: the distance covered using the 6-minute walk test (6MWT)</li> <li>—GSGC (Gait, Stairs, Chair, Gowers): functional tests exploring daily life activities</li> <li>—QMFT (Quick Motor Function Test): evaluation of 16 items, including standing up from half-knee or squatting</li> <li>—R-PAct (Rasch-built Pompe-specific Activity Scale): the quantification of the patient's ability to carry out daily life activities</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Spirometry</b>: to measure sitting and supine FVC, MIP, and MEP (involvement of diaphragm)</li> </ul> <p><small>6MWD: 6-minute walk distance; FVC: forced vital capacity; LOPD: late-onset Pompe disease; MEP: maximal expiratory pressure; MIP: maximal inspiratory pressure; MRC: Medical Research Council.</small></p>	<p>Vous savez donc qu'il existe plusieurs possibilités pour diagnostiquer et suivre les patients, soit du point de vue moteur, soit du point de vue respiratoire. La liste montre les instruments généralement utilisés avec ces patients. Et vous voyez l'échelle du MRC, le test de marche de 6 minutes, les tests chronométrés, comme le GSGC, le test QMF pour toute l'évaluation des fonctions motrices et le R-PAct qui est important parce qu'il peut montrer les résultats des activités quotidiennes des patients. Toutefois, on ne peut ignorer, bien sûr, l'examen des paramètres respiratoires, particulièrement par spirométrie, en l'utilisant pour établir les résultats de la CVF en décubitus ou en position assise, ou de la PIM, de la PEM, et d'autres paramètres. C'est important, car vous savez que le muscle respiratoire le plus affecté est le diaphragme, nous pouvons donc évaluer le diaphragme.</p>
57	 <p><b>Use of Biomarkers in Pompe Disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Creatine kinase (CK)</b> is usually not very elevated in LOPD, reaching 1000-1500 U/L; it can also be elevated in pre- or early symptomatic patients</li> <li>▪ <b>Urinary glucose tetrasaccharide (Hex4)</b> levels are often elevated in patients with LOPD, though they can be normal in some instances</li> <li>▪ <b>Muscle MRI/muscle ultrasound</b> may reveal clinically unrecognized muscle damage</li> </ul> <p><small>MRI: magnetic resonance imaging.</small></p>	<p>Aujourd'hui, bien sûr, le laboratoire peut également nous aider en partie parce que nous avons la possibilité d'examiner les taux de CK ou de transaminases. Vous savez que dans les cas infantiles, le taux de CK est un peu plus élevé, atteignant même plus de 2 000 unités par litre, alors que chez les patients atteints de maladie de Pompe tardive, le taux ne dépasse pas 1 500 unités, ce qui peut parfois aussi être observé chez les patients précoces ou présymptomatiques. Le tétraglycose urinaire, communément appelé Hex4, est donc également un test important pour déterminer si l'excrétion de ce métabolite est normale. Plus important encore, à mon avis, l'utilisation de l'IRM musculaire est aujourd'hui très répandue. C'est très important, car elle peut nous permettre de détecter</p>



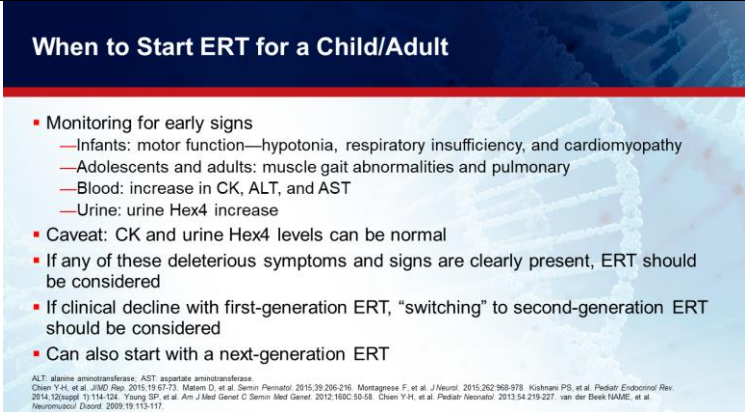
## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		<p>une dégénérescence musculaire précoce qui peut échapper à l'examen clinique.</p>
<p>58</p>	<div data-bbox="212 416 959 819"> <h3>Other Options...</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <h4>Blood Smear Examination</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>In LOPD, glycogen is accumulated in lymphocytes that appear vacuolated (left)</li> <li>Accumulation is reduced by ERT (right)</li> </ul> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Lymphocyte with PAS-positive inclusion in patient with LOPD</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Same patient with LOPD after 6 months of ERT</p>  </div> </div> </div> <div style="width: 45%;"> <h4>Ultrasonography Assessment of the Diaphragm</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluates its thickness and mobility and may represent a valuable tool for monitoring and measuring therapy efficacy (below)</li> </ul> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 80%;"> <p>Ultrasonography imaging of the diaphragm obtained in a patient with LOPD to measure thickness at total lung capacity</p>  </div> <div style="width: 15%; text-align: center;"> <p>Th TL C=0.21 cm</p> </div> </div> </div> </div> <p><small>PAS: periodic acid-Schiff Piano D, et al. Front Neurol. 2018;9:880. Ruggieri P, et al. Neurol Sci. 2020;41:2175-2184. Reproduced for educational purposes only.</small></p> </div>	
<p>59</p>	<div data-bbox="212 828 959 2029"> <h3>Treatment Considerations</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age of onset             <ul style="list-style-type: none"> <li>Infantile onset: ERT as soon as possible; NBS in some states</li> <li>Late onset: early treatment before irreversible muscle changes take place</li> </ul> </li> <li>CRIM status and antibody titer status             <ul style="list-style-type: none"> <li>CN cases: immune modulation plus ERT at time of ERT initiation or supportive therapy after discussing care options with family</li> </ul> </li> <li>Multidisciplinary care and interventional therapies             <ul style="list-style-type: none"> <li>Assembly of a multidisciplinary care team of other specialists (cardiology, neurology, pulmonology, and radiology)</li> <li>Role of physical therapy, speech therapy, and pulmonary exercises</li> </ul> </li> </ul> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> <p>CT showing a vertebral dolichoectasia in a 64-year-old woman with LOPD</p>  </div> <p><small>CN: CRIM negative; CRIM: cross-reactive immunologic material; CT: computed tomography; NBS: newborn screening Toscano A, et al. Ann Transl Med. 2019;7:284. Reproduced for educational purposes only.</small></p> </div>	<p>Comme Priya et Benedikt l'ont souligné précédemment, nous devons tenir compte de plusieurs autres points : comment commencer, quand commencer et quel type de thérapie utiliser. L'un des facteurs est, bien sûr, l'âge d'apparition, et vous savez qu'il existe deux formes : la forme infantile et la forme tardive. Le statut CRIM, est plus pertinent pour les cas infantiles, mais pas vraiment pour les cas adultes. Nous devons également prendre en compte la nature multisystémique aujourd'hui clairement reconnue de la maladie de Pompe ; nous devons garder à l'esprit qu'il faut vérifier chez ces patients les problèmes cardiaques, gastro-intestinaux et urinaires, ainsi que les problèmes auditifs et vasculaires. Et c'est très important, car nous devons faire appel à d'autres professionnels. Vous constaterez que la liste des professionnels s'est considérablement allongée au cours des dix dernières années en raison de l'implication multisystémique. N'oubliez pas qu'en plus d'essayer de déterminer le meilleur traitement pour le patient, en supposant que nous ayons maintenant plus de possibilités de traiter les patients, nous ne devons pas négliger la possibilité du traitement de réadaptation, qui implique particulièrement les orthophonistes, les spécialistes en médecine physique et les kinésithérapeutes. C'est donc une condition très importante, je dirais même complexe. Par exemple, vous voyez à</p>

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

		<p>droite le cas d'une patiente qui a refusé d'être traitée pendant plusieurs années. Elle était hypertendue. Lorsqu'elle est venue nous consulter, nous lui avons fait passer une neuro-imagerie et avons découvert un très gros anévrisme qui a été rapidement éliminé à cause du risque. Elle a ensuite décidé de commencer un traitement.</p>
60	 <p><b>When to Start ERT for a Child/Adult</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monitoring for early signs             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Infants: motor function—hypotonia, respiratory insufficiency, and cardiomyopathy</li> <li>—Adolescents and adults: muscle gait abnormalities and pulmonary</li> <li>—Blood: increase in CK, ALT, and AST</li> <li>—Urine: urine Hex4 increase</li> </ul> </li> <li>▪ Caveat: CK and urine Hex4 levels can be normal</li> <li>▪ If any of these deleterious symptoms and signs are clearly present, ERT should be considered</li> <li>▪ If clinical decline with first-generation ERT, “switching” to second-generation ERT should be considered</li> <li>▪ Can also start with a next-generation ERT</li> </ul> <p><small>ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase Chen Y-H, et al. JIMD Rep. 2015;19:67-73. Matern D, et al. Semin Perinatol. 2015;39:206-216. Montagnese F, et al. J Neurol. 2015;262:969-978. Kishnani PS, et al. Pediatr Endocrinol Rev. 2014;12(suppl 1):114-124. Young SP, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;160C:50-58. Chen Y-H, et al. Pediatr Neonatol. 2013;54:219-227. van der Beek NAME, et al. Neuromuscul Disord. 2009;19:113-117.</small></p>	<p>J'essaie de résumer. Pour les nourrissons et les adultes, il est important de comprendre quelle est la situation motrice réelle, la situation respiratoire, en particulier pour les nourrissons, ainsi que la situation cardiaque, facteur très important. Nous avons recours à des examens de laboratoire. N'oubliez pas que dans certains cas, les taux de CK et d'Hex4 peuvent être normaux. Ainsi, compte tenu de toutes ces informations, les nouveaux aspects dont nous devons discuter sont surtout le moment de l'instauration d'un TES. Il s'agit d'une discussion très ouverte parce que nous avons certaines règles, et j'y reviendrai dans quelques minutes, mais les choses ont changé. Par exemple, l'utilisation de l'IRM a révélé d'autres aspects de la dégénérescence musculaire. Le deuxième point concerne le passage d'un TES à un autre. C'est donc un autre point, et nous avons besoin d'études plus longues pour obtenir des données plus précises. Enfin, bien sûr, nous disposons maintenant d'une autre option pour commencer un TES selon les résultats des essais récents.</p>

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE


Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

61	<h3>Infantile-Onset Disease Monitoring</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p><b>Baseline Evaluations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cardiac status</li> <li>▪ Development milestones/physical therapy evaluation</li> <li>▪ Respiratory status</li> <li>▪ Biomarkers               <ul style="list-style-type: none"> <li>—CK and Hex4</li> </ul> </li> <li>▪ Baseline laboratory results prior to immunomodulation</li> </ul> </div> <div style="width: 48%;"> <p><b>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cardiac status: every 1-6 months</li> <li>▪ Developmental milestones/physical therapy: at each infusion</li> <li>▪ Respiratory status: at each infusion</li> <li>▪ Biomarkers: every 1-6 months               <ul style="list-style-type: none"> <li>—CK and Hex4</li> </ul> </li> <li>▪ Recovery from immunomodulation</li> <li>▪ Antidrug antibodies: every 1-6 months               <ul style="list-style-type: none"> <li>—More frequently in CN patients</li> </ul> </li> </ul> </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">Kishnani PS, et al. Genet Med. 2006;8:267-288.</p>	<p>Priya a déjà décrit en grande partie la forme infantile ; je n'ai pas besoin d'approfondir cette discussion. Il ne faut pas oublier que le statut cardiaque est un élément fondamental à examiner, mais aussi qu'il faut suivre les étapes motrices et respiratoires des bébés, et que les biomarqueurs peuvent également être utiles. Mais bien sûr, la décision finale pour le diagnostic est l'étude génétique moléculaire, et il est très important qu'elle soit effectuée à temps ; nous pouvons ainsi instaurer très rapidement le traitement si nécessaire. Nous devons évaluer le patient, ainsi que les examens de laboratoire et les examens cliniques, que ce soit pour établir le diagnostic ou pour suivre le patient. Il est important de souligner que pour les cas infantiles, il faut vérifier le taux d'anticorps, car ce taux peut influencer le résultat du traitement.</p>
62	<h3>Late-Onset Disease Monitoring</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p><b>Baseline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Motor function evaluation               <ul style="list-style-type: none"> <li>—6MWT</li> </ul> </li> <li>▪ Respiratory status               <ul style="list-style-type: none"> <li>—PFTs and FVC</li> </ul> </li> <li>▪ Biomarkers               <ul style="list-style-type: none"> <li>—CK and Hex4</li> </ul> </li> </ul> </div> <div style="width: 48%;"> <p><b>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Motor function evaluation               <ul style="list-style-type: none"> <li>—6MWT</li> </ul> </li> <li>▪ Respiratory status: every 6-12 months               <ul style="list-style-type: none"> <li>—PFTs</li> </ul> </li> <li>▪ Biomarkers               <ul style="list-style-type: none"> <li>—CK and Hex4</li> </ul> </li> <li>▪ Imaging               <ul style="list-style-type: none"> <li>—Muscle MRI/ultrasound</li> </ul> </li> </ul> </div> </div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;">PFT, pulmonary function test.</p>	<p>La situation est similaire pour les patients atteints de la maladie de Pompe tardive. Il faut vérifier la fonction motrice, la fonction respiratoire, l'imagerie en ce qui concerne l'IRM musculaire et les biomarqueurs. Il s'agit également de la liste des examens à effectuer pour le suivi des patients tous les 6 ou 12 mois.</p>
63	<h3>Management Decisions: Suboptimal or Worsening Responses in Patients Receiving ERT</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p><b>IOPD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Delayed or loss of milestones</li> <li>▪ Worsening respiratory status</li> <li>▪ Worsening cardiac condition</li> <li>▪ Oral facial weakness               <ul style="list-style-type: none"> <li>—Speech effects</li> </ul> </li> <li>▪ Onset of ptosis</li> </ul> </div> <div style="width: 48%;"> <p><b>LOPD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Progressive muscle weakness               <ul style="list-style-type: none"> <li>—Loss of ambulation</li> </ul> </li> <li>▪ Worsening respiratory status</li> </ul> </div> </div> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">Regarding "secondary decline" in terms of percentage of motor and/or respiratory reduction, the definition should be proposed by a group of experts</p> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;">IOPD, infantile-onset Pompe disease Kishnani PS, et al. Genet Med. 2006;8:267-288. Chan J, et al. Mol Genet Metab. 2017;120:163-172.</p>	



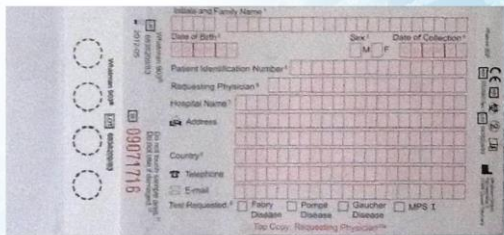

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

64	<h3>Patient-Reported Outcome Measures</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In addition to the clinical results, a <b>subjective quality of life assessment by patients should be taken into account</b></li> <li>▪ Validated patient-reported outcome (PRO) instruments may include:             <ul style="list-style-type: none"> <li>—PROs Measurement Information System (PROMIS)</li> <li>—Pompe Disease Severity Scale (PDSS)</li> <li>—Pompe Disease Impact Scale (PDIS)</li> <li>—R-PACT</li> <li>—General PRO                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12)</li> <li>• EuroQol-5-Dimension-5-Level (EQ-5D-5L)</li> <li>• Patient Global Impression of Change (PGIC)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Mais il y a un autre acquis récent important, car nous avons besoin d'entendre la voix des patients et de connaître leur évaluation. Et c'est le résultat de ce qui a été fait récemment. Ainsi, plusieurs résultats rapportés par les patients et validés ont été appliqués aux essais récents et vous voyez qu'il y a plusieurs échelles, de nouvelles échelles, mais aussi des échelles déjà utilisées. Par exemple, le SF-12, qui est très important pour nous indiquer l'importance réelle que le patient accorde au traitement et à la progression de la maladie.</p>
65	<h3>Multidisciplinary Care Team</h3> 	<p>C'est un résumé qui montre le grand nombre de professionnels impliqués dans le traitement de la maladie de Pompe.</p>
66	<h3>Clinical Case Challenge</h3>	<p>Pour terminer, je voudrais vous présenter un cas.</p>

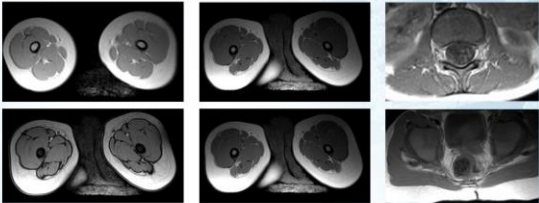
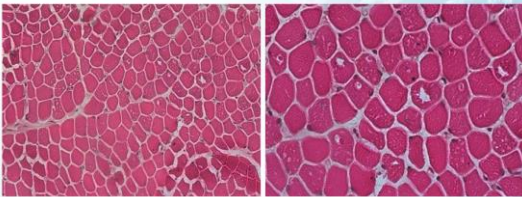
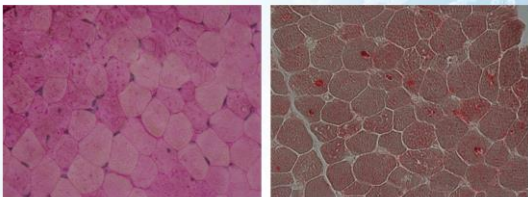
## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

67	<h3>Clinical Presentation</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-year-old girl, born from non-consanguineous parents</li> <li>▪ Family history negative for neuromuscular disorders</li> <li>▪ Normal developmental milestones</li> <li>▪ At 1 year of age, she presented with a laryngeal inflammation</li> <li>▪ A routine blood examination was performed; mildly elevated serum CK level was present (519 U/L, normal value 0-200 U/L)</li> <li>▪ After 3 months, her CK remained moderately elevated (600 U/L)</li> </ul> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	<p>Il s'agit d'une fillette de 2 ans. Pas d'antécédents de troubles neuromusculaires. En raison d'une inflammation du larynx survenue à l'âge d'1 an, elle présentait un taux de CK légèrement élevé, de l'ordre de 600. Le même résultat a été observé après 3 mois.</p>
68	<h3>What Did We Find?</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neurologic examination: normal gait, able to run; no evidence of muscle weakness</li> <li>▪ Electrocardiogram + echocardiogram: normal</li> <li>▪ Respiratory evaluation: normal</li> <li>▪ Blood test: hyperCKemia (598 U/L)</li> </ul> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	<p>L'examen clinique n'a rien révélé de particulier : aucun problème neurologique, cardiaque ou respiratoire. Le taux de CK est quand même légèrement élevé.</p>
69	<h3>DBS for GAA Activity</h3> <p>GAA activity: MARKEDLY REDUCED (0.39 <math>\mu\text{mol/h/L}</math>, normal value 1.86-21.9 <math>\mu\text{mol/h/L}</math>)</p>  <p><small>DBS, dried blood spot; GAA, acid alpha-glucosidase. Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Image courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>Nous avons effectué un prélèvement de sang séché, qui a donné un résultat très bas.</p>
70	<h3>Diagnostic Evaluation</h3> <p>How to support the clinical suspicion of Pompe disease after the DBS result?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muscle MRI</li> <li>▪ Muscle biopsy</li> <li>▪ Biochemical studies</li> <li>▪ Genetic testing</li> </ul>  <p><small>Speaker's own clinical experience.</small></p>	<p>Pour cette raison, nous avons appliqué les techniques de diagnostic habituelles, à commencer par l'IRM musculaire. Mais nous avons aussi effectué d'autres examens. J'aimerais souligner que, dans certains cas, en particulier les cas infantiles, le test génétique précède évidemment tous les autres examens possibles afin d'obtenir le résultat diagnostique le plus rapidement possible.</p>

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

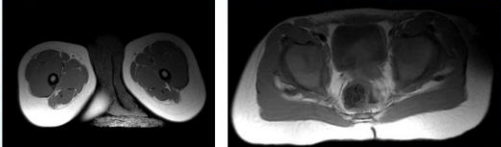
Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

71	<p><b>MRI Features</b></p> <p>MRI performed in order to show possible muscle involvement</p>  <p>No evidence of sclero-adipose substitution in paraspinal, iliopsoas, and posterior thigh muscles</p> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	Voici le résultat de l'IRM, qui était non remarquable.
72	<p><b>Muscle Biopsy</b></p>  <p>EE (20x - 40x): vacuolar myopathy (≈25%)</p> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	Mais la biopsie musculaire a montré que plus de 25 % des fibres étaient déjà dégénérées et maculées,
73	<p><b>Muscle Biopsy (cont)</b></p>  <p>AP-positive lysosomal vacuoles</p> <p><small>PAS: mild glycogen accumulation + vacuoles AP: acid phosphatase Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	avec confirmation par une coloration PAS et phosphatase acide.
74	<p><b>Biochemical and Genetic Studies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muscle GAA activity      0.5 pmol/min/mg (3% of residual activity)</li> <li>▪ Fibroblasts GAA activity    11.7 pmol/min/mg (4.7%)</li> <li>▪ Myoblasts GAA activity    125.0 pmol/min/mg (19.4%)</li> <li>▪ GAA analysis                IVS1-13 T&gt;G / c.118C&gt;T (p. Arg40X)</li> </ul> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	Mais ce qui était vraiment surprenant, c'était l'activité résiduelle qui était de 3 %, très, très faible. Les fibroblastes et les myoblastes sont également altérés, et la confirmation du diagnostic est venue de l'analyse du GAA, dans laquelle on a observé le changement commun IVS-1 plus un deuxième changement.






## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

75	<p><b>At Follow-up (2 and 3 Years Later)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clinical condition: no symptoms</li> <li>▪ Neurologic examination: normal</li> <li>▪ CK: 600 U/L</li> <li>▪ MRI: no evidence of adipose substitution</li> </ul>  <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>Nous avons suivi la patiente pendant plusieurs années après ce diagnostic, et elle est restée stable avec un taux de CK légèrement élevé.</p>
76	<p><b>Clinical Evaluation</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Would you start treatment?</b></p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 50px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0e0e0;">YES</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0e0e0;">NO</div> </div>	
77	<p><b>EPOC Recommendations for Starting Treatment (2017)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The patient should have a confirmed diagnosis of Pompe disease, as established by enzyme activity testing in leukocytes, fibroblasts, or skeletal muscle, and/or demonstration of pathogenic mutations in both alleles of the GAA gene N.B.: A positive DBS screening test should always be followed by one of these tests for confirmation of the diagnosis</li> <li>2. The patient should be symptomatic (ie, should have skeletal muscle weakness or respiratory muscle involvement as observed using clinical assessments)</li> <li>3. The patient should commit to regular treatment (every other week) and regular monitoring (<math>\geq 1</math>x/year) to evaluate his/her response to treatment</li> <li>4. The clinician should commit to regular treatment and monitoring</li> <li>5. The patient should have residual skeletal and respiratory muscle function, which is considered functionally relevant and clinically important for the patient to maintain or improve</li> <li>6. The patient should not have another life-threatening illness that is in an advanced stage, where treatment to sustain life is inappropriate</li> </ol> <p><small>van der Ploeg AT, et al. Eur J Neurol. 2017;24:708-931.</small></p>	<p>Nous nous demandions s'il fallait instaurer un traitement, mais conformément aux recommandations du Consortium européen sur la maladie de Pompe, à l'époque, en 2017, nous estimions que le patient devait être symptomatique pour commencer le traitement. Dans ce cas, la fillette ne présentait aucun symptôme.</p>
78	<p><b>At Follow-up (7 Years)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clinical conditions: no symptoms</li> <li>▪ Neurologic examination: scapular winging and positive Gower's manoeuvre</li> <li>▪ CK: 600 U/L</li> <li>▪ Muscle MRI: unchanged (no evidence of adipose substitution)</li> </ul> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>En poursuivant avec un contrôle annuel, elle a commencé à montrer à l'âge de 7 ans des problèmes dans la manœuvre de Gower, qui n'était pas vraiment bien effectuée. L'IRM musculaire n'était pas modifiée, mais la CK restait élevée.</p>


## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

79	<h3>Scapular Winging</h3> <p><b>7 years and 5 months</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>North star 34/34</li> <li>6MWD: 460 m (normal value 547 ± 65)</li> <li>10mts: 4.60 sec</li> <li>Gowers' time: 2.8 sec; no Gowers' sign observed</li> <li>FVC supine/sitting: normal/no drop</li> <li>CK: 663 U/L</li> </ul>  <p><small>mfs: meters per second Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for sharing this content and the use of patient images. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>Mais si vous regardez ceci, et cette image similaire à celle que Priya a montrée, vous voyez qu'il y a une aile scapulaire. Elle présentait encore un taux élevé de CK. De plus, le test de marche de 6 minutes était un peu inférieur aux limites habituelles.</p>			
80	<h3>Clinical Evaluation</h3> <p>Would you start treatment?</p> 	<p>Dans ce cas, avec cette évolution clinique, nous avons décidé d'instaurer le traitement.</p>			
81	<h3>Functional Assessments</h3> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="236 1240 523 1451"> <p><b>7 years and 5 months</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>North star 34/34</li> <li>6MWD: 460 m</li> <li>10mts: 4.60 sec</li> <li>Gowers' time: 2.8 sec</li> <li>FVC supine/sitting: normal/no drop</li> <li>CK: 663 U/L</li> </ul> </td> <td data-bbox="531 1339 619 1397" style="text-align: center; vertical-align: middle;"> <p>ERT start</p> </td> <td data-bbox="683 1240 970 1451"> <p><b>8 years</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>North star 34/34</li> <li>6MWD: 493 m</li> <li>10mts: 3.48 sec</li> <li>Gowers' time: 1.86 sec</li> <li>FVC supine/sitting: normal /no drop</li> <li>CK: 156 U/L</li> </ul> </td> </tr> </table> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content</small></p>	<p><b>7 years and 5 months</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>North star 34/34</li> <li>6MWD: 460 m</li> <li>10mts: 4.60 sec</li> <li>Gowers' time: 2.8 sec</li> <li>FVC supine/sitting: normal/no drop</li> <li>CK: 663 U/L</li> </ul>	<p>ERT start</p>	<p><b>8 years</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>North star 34/34</li> <li>6MWD: 493 m</li> <li>10mts: 3.48 sec</li> <li>Gowers' time: 1.86 sec</li> <li>FVC supine/sitting: normal /no drop</li> <li>CK: 156 U/L</li> </ul>	<p>Voici les résultats à l'âge de 7 ans et 5 mois. Six mois plus tard, le résultat du test de marche de 6 minutes se situait dans les limites de la normale. La durée du test de Gower chronométré était améliorée et le taux de CK était normal.</p>
<p><b>7 years and 5 months</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>North star 34/34</li> <li>6MWD: 460 m</li> <li>10mts: 4.60 sec</li> <li>Gowers' time: 2.8 sec</li> <li>FVC supine/sitting: normal/no drop</li> <li>CK: 663 U/L</li> </ul>	<p>ERT start</p>	<p><b>8 years</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>North star 34/34</li> <li>6MWD: 493 m</li> <li>10mts: 3.48 sec</li> <li>Gowers' time: 1.86 sec</li> <li>FVC supine/sitting: normal /no drop</li> <li>CK: 156 U/L</li> </ul>			
82		<p>Voici comment elle est maintenant ; elle a 11 ans. Il semble que le traitement ait très bien fonctionné.</p>			

## Exploration des traitements de nouvelle génération pour atténuer la progression de la MALADIE DE POMPE

Besoins non satisfaits chez les personnes atteintes de MP. Exploration des formules de TES de nouvelle génération pour répondre aux besoins non satisfaits dans la maladie de Pompe. Adaptation du traitement à l'évolution de la maladie

83	<p data-bbox="236 331 402 365"><b>Observations</b></p>  <p data-bbox="419 495 746 595"><b>In this case, an earlier diagnosis led to a timely treatment!</b></p>	<p data-bbox="1007 306 1465 1050">Ce cas nous apprend que lorsque nous avons la possibilité d'avoir un diagnostic précoce, nous pouvons commencer un traitement en temps opportun. C'est donc important pour nous tous. Pour terminer, je voudrais vous rappeler qu'il reste des questions en suspens sur la prise en compte du déclin chez ces patients, car comme Benedikt y a fait allusion, nous savons qu'il y a un déclin des performances, soit du point de vue moteur, soit du point de vue respiratoire, et nous devrions mieux définir cela. En outre, nous avons maintenant la possibilité d'utiliser des approches thérapeutiques différentes et de commencer avec une approche différente de celle du passé. J'ai terminé. Merci beaucoup pour votre attention.</p>
----	--	--