

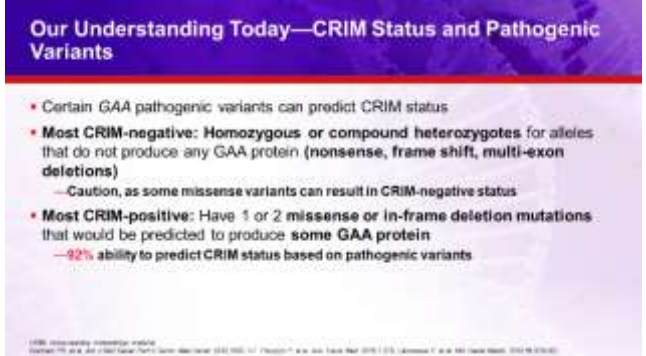
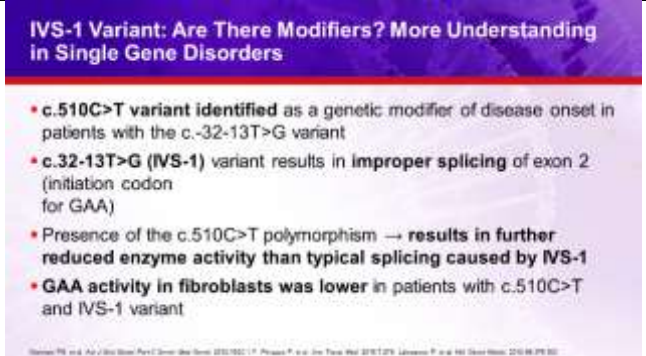
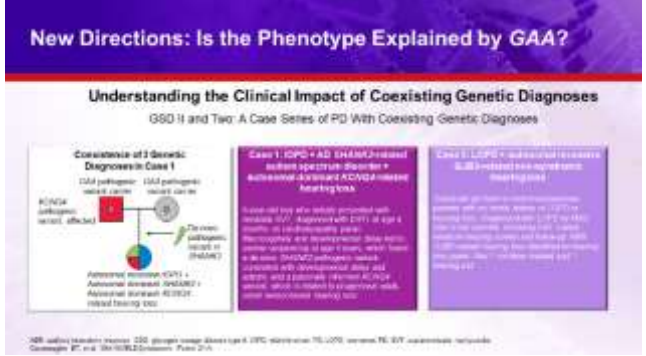
**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

1.		<p>Bonjour à tous et merci pour votre présence à ce symposium très matinal durant lequel nous tenterons d’améliorer notre compréhension de la forme tardive de la maladie de Pompe.</p>
2.		<p>C’est un grand honneur pour moi d’accueillir le Dr Mark Roberts, spécialiste et chef du service de recherche sur les maladies neuromusculaires au Royaume-Uni. Nous accueillons également le Dr Benedikt Schoser, lui aussi spécialiste des maladies neuromusculaires, à Munich cette fois. Comme vous pouvez le constater, il s’agit d’un groupe très cosmopolite.</p>
3.		<p>Les présentations étant faites, nous pouvons maintenant commencer.</p>
4.		<p>Le premier sujet à aborder est, à mon avis, notre compréhension de l’épidémiologie. Selon la documentation spécialisée, la fréquence de la maladie est d’environ 1 sur 40 000. Les études menées à Taïwan et aux États-Unis ont démontré que le dépistage néonatal permet de détecter une fréquence presque deux fois plus élevée, de l’ordre de 1 sur 18 000 à 1 sur 20 000.</p>
5.		<p>En 2006, environ 120 variantes pathogènes étaient connues. Nous en connaissons aujourd’hui beaucoup plus. Nous savons également que la mutation du site d’épissage de l’intron est extrêmement fréquente dans la forme tardive de la maladie de pompe (LOPD pour « Late-Onset Pompe Disease »), en particulier chez les patients caucasiens. La base de données ClinVar recense près de 2 500 variants aujourd’hui. Mais, toujours dans ClinVar, environ 900 ou 850 variants présentent</p>

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		<p>une signification incertaine, ce qui constitue manifestement un problème en soi.</p>
<p>6.</p>	 <p><b>Our Understanding Today—CRIM Status and Pathogenic Variants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certain GAA pathogenic variants can predict CRIM status</li> <li>• <b>Most CRIM-negative:</b> Homozygous or compound heterozygotes for alleles that do not produce any GAA protein (nonsense, frame shift, multi-exon deletions)             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Caution, as some missense variants can result in CRIM-negative status</li> </ul> </li> <li>• <b>Most CRIM-positive:</b> Have 1 or 2 missense or in-frame deletion mutations that would be predicted to produce <b>some GAA 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>Passons maintenant au statut CRIM (Cross Reactive Immune Material), qui était auparavant déterminé par transfert de protéines. Aujourd’hui, il est possible de le déterminer grâce à l’analyse des mutations. Il est possible de consulter des bases de données et, en général, les patients qui sont CRIM-négatifs ou ceux sans aucune enzyme résiduelle présentent une combinaison de mutations non-sens, de mutations de changement de phase et de délétions d’exons multiples. Mais attention, il peut exister des variants faux-sens. Il est donc très important de consulter votre équipe de recherche moléculaire et de consulter les bases de données avant d’attribuer les statuts CRIM. Aujourd’hui, nous pouvons établir un pronostic pour plus de 90 % des patients sur la base des variants pathogènes connus. Mais là encore, la prudence est de rigueur. Les VUS (variants de signification incertaine) interviennent souvent.</p>
<p>7.</p>	 <p><b>IVS-1 Variant: Are There Modifiers? More Understanding in Single Gene Disorders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>c.510C&gt;T variant identified</b> as a genetic modifier of disease onset in patients with the c.-32-13T&gt;G variant</li> <li>• <b>c.32-13T&gt;G (IVS-1)</b> variant results in <b>improper splicing</b> of exon 2 (initiation codon for GAA)</li> <li>• Presence of the c.510C&gt;T polymorphism → <b>results in further reduced enzyme activity than typical splicing caused by IVS-1</b></li> <li>• <b>GAA activity in fibroblasts was lower</b> in patients with c.510C&gt;T and IVS-1 variant</li> </ul>	<p>Revenons au variant IVS. Pourquoi observe-t-on des cas dès la première année et jusqu’à la sixième décennie ? Il existe clairement des modificateurs au sein du gène, et nous en connaissons un, le variant c.510C&gt;T, qui est désormais identifié comme un modificateur. Associé au variant du site d’épissage IVS, il entraîne une réduction supplémentaire de l’activité enzymatique par rapport à l’épissage typique, qui serait causé par le variant IVS-1. Ainsi, les patients atteints de la forme précoce ou tardive de la maladie de Pompe peuvent être porteurs du variant c.510C&gt;T. Cependant, dans la cohorte américaine de dépistage néonatal, un seul cas a été observé, et les patients se présentent toujours plus tôt. Il reste donc beaucoup à apprendre.</p>
<p>8.</p>	 <p><b>New Directions: Is the Phenotype Explained by GAA?</b></p> <p><b>Understanding the Clinical Impact of Coexisting Genetic Diagnoses</b> GSD II and Two: A Case Series of PD With Coexisting Genetic Diagnoses</p> <p><b>Coexistence of 3 Genetic Diagnoses in Case 1</b></p> <p>Case 1: GSD II + AD, INHNT-related autism spectrum disorder + autoimmune thyroiditis + ACVGA-related hearing loss</p> <p>Case 2: GSD II + subclinical epilepsy + subclinical hypothyroidism + hearing loss</p>	<p>La question suivante est de savoir s’il est vraiment possible d’expliquer un phénotype par des variants du gène GAA ? Je pense que nous devons tous sortir des sentiers battus. Un phénotype clinique pas tout à fait cohérent, ou une perte auditive neurale sensorielle très précoce, par exemple, font partie des cas que nous avons identifiés dans notre cohorte à Duke, étude « GSD II and Two » (deux mutations génétiques), et même « GSD II and Three » (trois mutations génétiques). On peut</p>

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

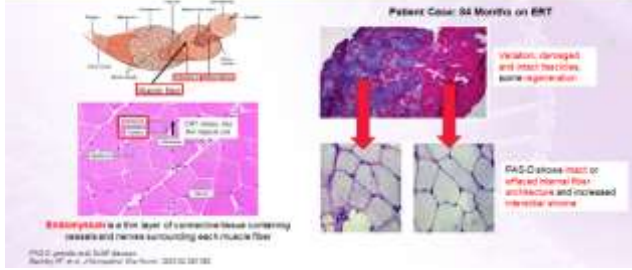
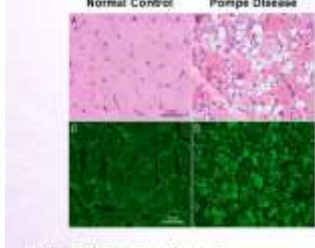
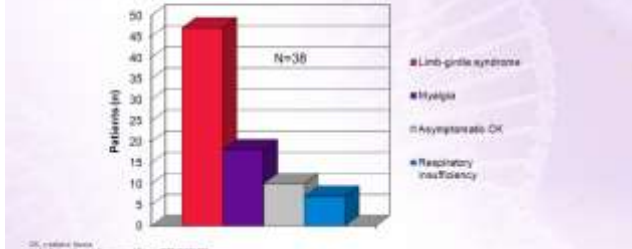
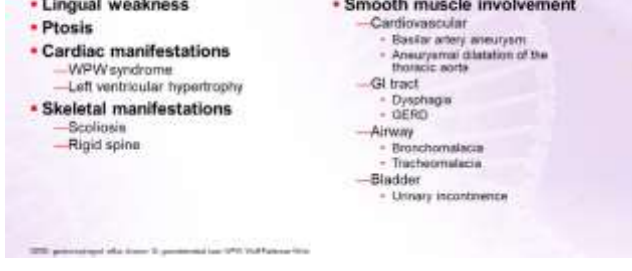
Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		<p>donc trouver des mutations <i>SHANK2</i> chez des personnes atteintes de troubles du spectre autistique ou de perte auditive, ainsi que des variants <i>GJB2</i>. Il reste donc encore beaucoup à apprendre sur les maladies monogéniques.</p>
<p>9.</p>	<p><b>Muscle Involvement Heterogeneity</b></p> <p>Normal muscle biopsy in 25%-30% of symptomatic adult patients</p>  <p>Biopsy From Adult With PD H. Raben (Medical Institute of Health)</p> <p>Biopsy From Adult With PD Dr. Peter Krawinkel</p> <p><small>Ludvik P. et al. Neurology. 2002;57:1327-1332. Generalized Myopathy in Adult Pompe Disease. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>Parlons maintenant de l'hétérogénéité de l'atteinte musculaire. Encore une fois, nous nous concentrons ici sur les cas d'apparition tardive. Si l'on se réfère à la littérature, environ 25 à 30 % des patients adultes symptomatiques peuvent présenter une biopsie musculaire normale. Une fois de plus, rappelez-vous où cette biopsie a été effectuée. Mais si vous regardez à gauche, on observe une grande hétérogénéité dans les fibres musculaires individuelles, et vous pouvez avoir un muscle tout à fait normal, en bas à droite. Et si vous regardez au microscope électronique, cette variabilité des fibres apparaît tout à fait normale, entourée de fibres musculaires entièrement atteintes.</p>
<p>10.</p>	<p><b>Pathophysiology After ERT</b></p> <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>Theding B. et al. J Inher Metab Dis. 2003;26:1221-1229. Pompe Disease: A Review. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>Je pense donc que nous avons beaucoup appris dans le domaine de l'enzymothérapie : le point de départ est le point d'arrivée. Ainsi, dans un cas où la maladie est apparue à un peu moins de 6 mois, la biopsie musculaire du quadriceps présente une accumulation toujours significative de glycogène après enzymothérapie. Si le patient est traité à moins de 3 mois, il s'agit d'un cas de maladie de Pompe infantile. Il ne s'agit donc que d'exemples d'apprentissage. On peut presque voir une réponse dimorphe avec des muscles d'apparence très saine et des fibres musculaires très atteintes. Et lorsque l'enzymothérapie commence à moins d'un mois (ce qui est finalement l'objectif du dépistage chez le nouveau-né), on observe des fibres musculaires très propres après le début du traitement. C'est l'une des leçons que nous avons tirées de cette expérience.</p>
<p>11.</p>	<p><b>Pathophysiology After ERT (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autophagic buildup</li> <li>Mitochondrial abnormalities</li> <li>Lipofuscin noted on biopsy</li> </ul>  <p><small>© 2006 American Society of Human Genetics. All rights reserved. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>Par ailleurs, grâce aux brillants travaux de Nina Raben, nous avons découvert le rôle du défaut d'autophagie et de l'accumulation autophagique, qui peuvent également être observés dans le cadre du dépistage néonatal. Grâce aux biopsies musculaires de patients atteints de LOPD qui nous indiquent que la pathologie de la maladie commence tôt, nous savons qu'une atteinte et des anomalies mitochondriales secondaires existent.</p>



**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

<p>12.</p>	<p><b>Is There Glycogen Accumulation and Pathophysiology Outside of Muscle Fibers?</b></p>  <p><b>Endomyotubule</b> is a thin layer of connective tissue containing vessels and nerves surrounding each muscle fiber.</p> <p><b>Endomyotubule</b> is the layer of connective tissue containing vessels and nerves surrounding each muscle fiber.</p> <p><b>Endomyotubule</b> is the layer of connective tissue containing vessels and nerves surrounding each muscle fiber.</p> <p><b>Endomyotubule</b> is the layer of connective tissue containing vessels and nerves surrounding each muscle fiber.</p>	<p>Ce que nous apprenons également aujourd’hui, c’est qu’une accumulation de glycogène et une pathophysiologie se produisent à l’extérieur de la fibre musculaire. Il s’agit de l’endomysium, cette fine couche de tissu conjonctif qui contient les vaisseaux et les nerfs. Les vaisseaux sanguins qui entourent chaque fibre musculaire en sont la clé. N’oubliez pas que l’enzymothérapie doit être administrée par l’intermédiaire de ces capillaires et vaisseaux sanguins. À droite, nous observons des muscles très sains. Ils présentent une très bonne élimination du glycogène. À gauche, on peut voir une accumulation de matière dans l’interstitium. Cela constitue, à mon avis, un autre obstacle à l’administration et à la réponse de l’enzymothérapie.</p>
<p>13.</p>	<p><b>LOPD Identified via NBS (Symptomatic Patient): A New Understanding</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muscle biopsy at 13 months showing histopathology in PD</li> <li>• H&amp;E-stained frozen sections:             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Atrophy, hypertrophy, and extensive autophagic vacuolar pathology</li> </ul> </li> <li>• Lysosome-associated membrane protein 2 immunofluorescence:             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Massive increase in lysosomes</li> </ul> </li> </ul>	<p>Très bien, penchons-nous à présent sur le dépistage chez le nouveau-né. À droite, un patient atteint de la forme tardive de la maladie de Pompe et d’une mutation du site d’épissage IVS. Il s’agit d’un bébé de 13 mois, déjà sous traitement enzymatique depuis 2 mois, et chez lequel on observe l’importance de l’accumulation vacuolaire et de l’accumulation de glycogène. Une fois de plus, il faut donc penser et agir intelligemment.</p>
<p>14.</p>	<p><b>LOPD: Frequency of Initial Symptoms</b></p>  <p><b>Before 2006</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Limb-girdle syndrome</li> <li>■ Myalgia</li> <li>□ Asymptomatic CK</li> <li>■ Respiratory insufficiency</li> </ul>	<p>Parlons maintenant des premiers symptômes. Avant 2006, date à laquelle l’AVAL glucosidase alfa a été approuvé, nous pensions qu’il s’agissait d’une dystrophie scapulo humérale.</p>
<p>15.</p>	<p><b>LOPD Is a Multisystem Disease: Recognizing More Phenotypes and Presentations</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lingual weakness</b></li> <li>• <b>Ptosis</b></li> <li>• <b>Cardiac manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— WPW syndrome</li> <li>— Left ventricular hypertrophy</li> </ul> </li> <li>• <b>Skeletal manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Scoliosis</li> <li>— Rigid spine</li> </ul> </li> <li>• <b>Smooth muscle involvement</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Cardiovascular                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basilar artery aneurysm</li> <li>• Aneurysmal dilatation of the thoracic aorta</li> </ul> </li> <li>— GI tract                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysphagia</li> <li>• GERD</li> </ul> </li> <li>— Airway                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchomalacia</li> <li>• Tracheomalacia</li> </ul> </li> <li>— Bladder                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urinary incontinence</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Aujourd’hui, nous avons compris qu’il s’agit d’une maladie multisystémique avec un plus grand nombre de phénotypes et de symptômes, notamment une dysarthrie et une faiblesse de la langue, une ptose des paupières, des manifestations cardiaques telles que le Syndrome de Wolff-Parkinson-White, et des manifestations squelettiques. Mais je voudrais aussi me concentrer sur l’atteinte des muscles lisses, car il s’agit d’un nouveau domaine d’apprentissage.</p>



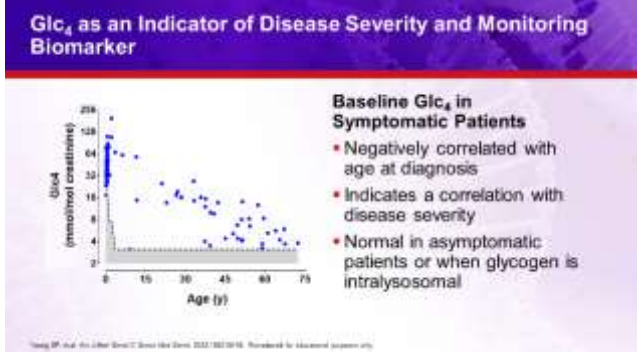
**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

<p>16.</p>		<p>Elle se manifeste dans le système cardiovasculaire au niveau de l'aorte ascendante et d'autres vaisseaux sanguins, où l'on peut observer une artériopathie dilatée. Elle apparaît également dans les voies respiratoires sous la forme d'une trachéomalacie. Mais aussi dans le système urinaire génital, avec l'incontinence urinaire et l'incontinence du sphincter anal. On peut également l'observer dans le tractus gastro-intestinal. De nombreux patients évoquent une dysphagie oropharyngée, mais aussi d'autres problèmes gastro-intestinaux, comme la fréquence des diarrhées et l'alternance de la constipation.</p>
<p>17.</p>		<p>Pour en revenir à la question du dépistage précoce, voici un patient qui a été cliniquement dépisté à l'âge de 10 mois. Il a été mis sous enzymothérapie substitutive, ou ETS, par alpha-glucosidase. Vous pouvez voir que même après avoir été traité à l'âge de 3 ans et 4 mois, il présente toujours une scapula alata ainsi qu'une lordose lombaire, et sa tête est en décalage. Et maintenant, examinons son cas. Nous avons augmenté sa dose d'enzymothérapie en raison de la persistance de ces caractéristiques, et vous pouvez voir qu'il présente toujours une atteinte musculo-squelettique. Il faut donc rappeler que la forme tardive de la maladie de Pompe peut se manifester très tôt. Et cela ne découle pas seulement du dépistage néonatal. Il en va de même pour les cas cliniquement identifiés.</p>
<p>18.</p>		<p>Examinons maintenant un cas de dépistage néonatal. Il s'agit d'un bébé de 6 mois, qui a l'air en bonne santé, qui relève la tête et qui est capable de se coucher en décubitus dorsal et en décubitus ventral. Mais comparons-le maintenant à un enfant au développement normal à l'âge de 6 mois. C'est ici que le rôle du kinésithérapeute prend toute son importance. Il doit savoir reconnaître un développement normal afin de pouvoir comparer. Je ne pense pas que quiconque dans cette salle puisse dire que l'enfant affecté ressemble à un enfant au développement normal.</p>

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**


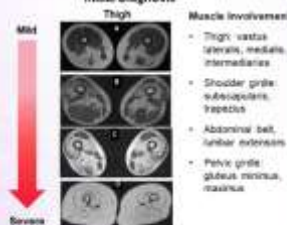
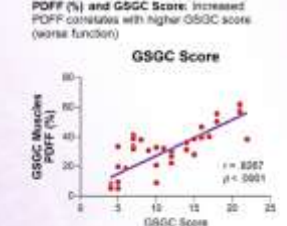
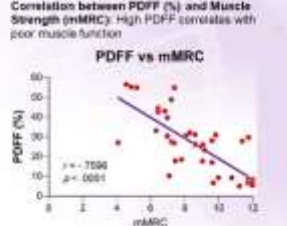

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

<p>19.</p>		<p>Considérons maintenant la maladie de Pompe comme un processus évolutif. En haut, nous avons un bébé atteint d'une forme infantile de la maladie de Pompe (IOPD pour « Infantile Onset Pompe Disease ») et un autre atteint de LOPD. On voit qu'avec l'enzymothérapie, le signe de Gowers persiste chez les patients atteints d'IOPD, ce qui montre bien qu'il s'agit d'une maladie évolutive. Ici, on peut voir une faiblesse des muscles fléchisseurs du cou chez le patient atteint d'IOPD. On la retrouve également chez le patient atteint de LOPD, bien qu'il soit sous traitement enzymatique.</p>
<p>20.</p>		<p>Examinons maintenant leurs différences. Celles-ci pourraient-elles vraiment refléter l'étendue ou l'impact de l'atteinte neurologique dans le cas de l'IOPD ? Je voudrais que vous vous concentriez sur la démarche de l'enfant atteint d'IOPD : il tape du pied, ce qui nous indique qu'il pourrait y avoir une composante neurologique dans cette maladie, très différente de la démarche lordotique typique que l'on observe chez un patient atteint de la forme tardive. Voici une autre différence. Examinons la dorsiflexion et la dorsiflexion volontaire. Je tiens à souligner à nouveau que chez un patient souffrant d'une forme infantile de la maladie de Pompe, l'atteinte du muscle jambier antérieur est très précoce. Ces patients sont incapables de réaliser une dorsiflexion, même lorsqu'on débute la rééducation à un stade précoce, ce qui constitue une différence fondamentale par rapport à une personne atteinte de la forme tardive de la maladie de Pompe. Encore une fois, il s'agit donc d'un processus continu, mais l'atteinte neurologique est peut-être plus importante chez certains patients atteints de la forme infantile.</p>
<p>21.</p>	 <p><b>Baseline Glc<sub>4</sub> in Symptomatic Patients</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negatively correlated with age at diagnosis</li> <li>• Indicates a correlation with disease severity</li> <li>• Normal in asymptomatic patients or when glycogen is intralysosomal</li> </ul>	<p>Passons maintenant aux biomarqueurs. Nous avons très vite découvert que le Glc<sub>4</sub> est un produit de dégradation du glycogène. Il est désormais utilisé comme marqueur pharmacodynamique de la gravité de la maladie, ainsi que pour le suivi de la maladie et la réactivité au traitement, comme vous l'expliquera le Dr. Roberts. Ainsi, plus le taux de Glc<sub>4</sub> est élevé, plus la charge en glycogène est importante. Il faut également se rappeler que cette valeur peut être normale chez une personne asymptomatique, mais aussi si le</p>



## Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		glycogène est intralysosomal, parce qu'aucune fuite ne permet de voir le Glc <sub>4</sub> .
22.	<h3>ERT Dose Increase in Children with IOPD and LOPD</h3> <p><b>Retrospective Study</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Onset &lt;5 years of age (n = 11)</li> <li>Treated ≥ 12 months on standard dose of 20 mg/kg biweekly             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Plateau or loss of motor function on standard dose</li> </ul> </li> <li>Treated with higher doses up to 40 mg/kg weekly             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Improvement in gross motor function in most patients</li> </ul> </li> <li>Glc<sub>4</sub> significantly reduced (<math>p &lt; 0.05</math>) at higher ERT dose</li> </ul> 	Il s'agit également, comme je l'ai dit, d'un marqueur pharmacodynamique. Vous pouvez voir ici l'impact de l'augmentation de la dose d'enzymothérapie. Vous pouvez voir que le Glc <sub>4</sub> diminue chez ce patient et qu'il entre maintenant dans la plage normale. Il est donc clair que ce marqueur a une grande utilité. Cependant, il est essentiel de tenir compte des normes liées à l'âge et des tendances dans le temps, et pas seulement d'un point unique dans le temps.
23.	<h3>Whole Body MRI Patterns in LOPD Over Time and After ERT</h3>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Muscle fatty infiltration increases on average by 0.9% per year             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Hamstring and adductor muscles show the fastest degradation</li> </ul> </li> <li>ERT slows down muscle fatty infiltration on average by 0.68% per year</li> </ul>	Examinons maintenant l'IRM du corps entier. Il s'agit d'une excellente technique qui nous permet de constater la présence d'une atteinte musculaire. Il existe différentes façons d'effectuer une IRM du corps entier, mais il ressort clairement de cette étude que, chez un patient atteint de la maladie de Pompe et non traité, l'infiltration graisseuse peut augmenter d'environ 0,9 % par an. Quel est l'effet de l'enzymothérapie ? Elle peut ralentir cette augmentation d'environ 0,68 % par an en moyenne. Il s'agit donc, une fois de plus, d'un autre marqueur très utile.
24.	<h3>Whole Body MRI Clinical Utility and Correlation With Functional Measures</h3> <p><b>PDFF (%) and GSGC Score:</b> Increased PDFF correlates with higher GSGC score (worse function)</p>  <p><b>Correlation between PDFF (%) and Muscle Strength (mMRC):</b> High PDFF correlates with poor muscle function</p> 	Comparons maintenant cela à des mesures fonctionnelles. On a donc constaté une corrélation entre le GSGC (Gait, Stairs, Gowers, Chair) et la quantité de graisse mesurée par la mesure PDFF (Proton density fat fraction). Ainsi, plus le GSGC est élevé, plus l'état de santé est mauvais, plus la graisse s'accumule. Il en va de même pour le test musculaire manuel : plus la quantité de glycogène évaluée par IRM est importante, plus la mesure PDFF est élevée.
25.	<h3>Quantitative Muscle Ultrasound and Electrical Myography in LOPD: A Pilot Study of Reliability, Longitudinal Change and Correlation With Function</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients had received ERT for <math>4.2 \pm 2</math> years on average</li> <li>Muscle thickness:             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Deltoid, biceps brachii and forearm flexors has significant baseline values and demonstrated significant changes over the study period</li> </ul> </li> <li>Subcutaneous fat:             <ul style="list-style-type: none"> <li>— No change at 12 or 24 months in any muscle sampled</li> </ul> </li> <li>Muscle EI:             <ul style="list-style-type: none"> <li>— At baseline: high echointensity (&gt;50) for all tested muscles: deltoid, biceps brachii, triceps brachii, forearm flexors, vastus lateralis, tibialis anterior</li> <li>— Stable in all muscles except vastus lateralis</li> <li>— The vastus lateralis EI was 77.1 at baseline, 84.5 at 12 months and 97.7 at 24 months</li> <li>— At 24 months was increased 27% from baseline</li> </ul> </li> </ul> 	Passons maintenant une technique d'analyse délocalisée qui pourrait être plus rapide : l'échographie musculaire. L'échographie musculaire quantitative. Notre groupe avait déjà publié un article sur le rôle de l'échographie musculaire quantitative chez les patients adultes atteints de LOPD. Nous avons montré qu'il s'agissait d'un marqueur de réponse à l'enzymothérapie.

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

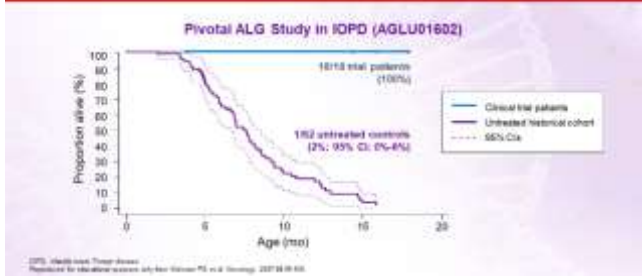
Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

<p>26.</p>		<p>Mais pouvons-nous appliquer ce principe au dépistage chez les nouveau-nés ? Ce que nous avons été très étonnés de constater (mais ce n'est pas vraiment une surprise, je dois dire) c'est que les muscles affectés appartiennent au même groupe que ceux que nous observons chez les adultes atteints de LOPD. Nous constatons donc qu'à un stade précoce, ces enfants s'en sortent très bien sur le plan fonctionnel. Nous avons également constaté une corrélation entre ce phénomène et l'augmentation des taux de CK. Je pense donc qu'il est important que nous envisagions d'utiliser certains de ces marqueurs d'imagerie non invasifs pour surveiller et évaluer nos patients.</p>
<p>27.</p>		<p>Aujourd'hui, je tiens à vous dire que nous sommes entrés dans une nouvelle ère en matière de diagnostic et de prise en charge. On assiste à l'émergence d'un nouveau phénotype et à une surveillance accrue. Je ne dis pas qu'il faut surmédicaliser, mais il ne faut pas non plus négliger certains de ces enfants. Le kinésithérapeute est votre meilleur ami. Il convient de procéder à une analyse complète avec une approche intégrant une équipe pluridisciplinaire, l'utilisation des différents biomarqueurs disponibles dans votre centre, ainsi que des méthodes d'imagerie. Merci.</p>
<p>28.</p>		<p>Sur ce, je passe la parole au Dr. Roberts. Merci beaucoup, Priya. Vous nous avez offert un tour d'horizon très complet de la physiopathologie. Mais ce qui nous réjouit dans cette maladie, c'est qu'elle peut être traitée, ce qui est rare dans les maladies neuromusculaires et même dans les maladies métaboliques.</p>
<p>29.</p>		<p>Je vais donc vous présenter un bref aperçu historique de la façon dont nous sommes arrivés là où nous sommes et de l'enthousiasme que suscitent les ETS de deuxième génération. Bien sûr, à la fin des années 60, des études décisives portant sur les cultures de patients atteints de mucopolysaccharidoses (MPS), comme la maladie de Hunter et le syndrome de Hurler, ont démontré la possibilité d'une correction croisée des défauts enzymatiques, en utilisant au moins partiellement le milieu de culture des</p>



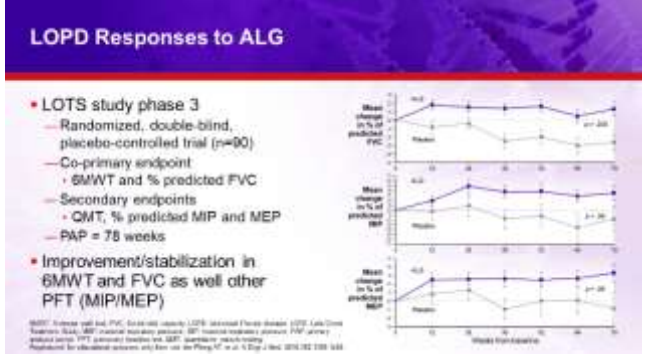
### Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		<p>cultures concernées. L'idée qu'un traitement sérologique puisse améliorer la fonction cellulaire était donc extraordinaire. C'est le principe qui a conduit au développement de l'ETS. Bien entendu, Ans van der Ploeg et Arnold Reuser ont été les premiers à montrer que le traitement recombinant intraveineux par GAA pouvait effectivement améliorer partiellement la déficience enzymatique dans les tissus, en utilisant un modèle très intéressant de testicule bovin. Ils ont également été les premiers à démontrer que cela dépendait essentiellement des récepteurs du mannose-6-phosphate exprimés dans les organes cibles concernés. Comme Priya l'a démontré, la recherche s'intéresse aux muscles squelettiques, au cœur et, éventuellement à l'avenir, au cerveau, même si, bien sûr, le passage de la barrière hémato-encéphalique par l'ETS pose problème. Mais les testicules de bovins ne pourront pas être utilisés pour la population humaine. Les développements de la lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois ont été cruciaux, et Duke a été fortement impliqué dans ces développements, pour démontrer que ce traitement serait viable pour les patients atteints de ce trouble progressif et dégénératif, avec le premier essai clinique sur des enfants en bas âge, en 2001.</p>
30.	<p><b>IOPD Responds to ERT With CHO-Derived rhGAA Alglucosidase Alfa (ALG): Overall Survival at Age 18 Months</b></p>  <p>© 2015, All rights reserved. Transparencia Published by the author's account only for Global PE on 4 Dec 2015, 22:18:18 (UTC)</p>	<p>Bien entendu, comme l'ont souligné Ed Wraith et d'autres personnes à Manchester, il est impossible de réaliser un essai randomisé contrôlé par placebo dans le cas d'une maladie aussi terriblement évolutive que l'IOPD. Mais l'étude fondamentale à laquelle Priya et d'autres ont participé, et qui incluait des patients étudiés à Manchester, a montré qu'un seul des 62 témoins historiques était en vie à 18 mois, contre 18 pour les patients atteints d'IOPD et pris en charge très tôt. Ce sont ces observations, ainsi que d'autres, bien sûr, chez des patients adultes et juvéniles, qui ont conduit à l'homologation du traitement, disponible depuis de nombreuses années, et qui, au final, constitue la norme de soins depuis 2006.</p> <p>REMARQUES :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Voici une courbe de Kaplan-Meier illustrant la survie à l'âge de 18 mois dans l'étude 1602 :</li></ul>

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• En abscisse, l'âge du patient en mois ; en ordonnée, la proportion de patients en vie.</li> <li>• La ligne bleue représente les 18 patients de l'essai 1602 et la ligne violette représente la cohorte historique de référence non traitée.</li> <li>• Les 18 patients traités étaient tous en vie à l'âge de 18 mois, contre 1 pour les 62 patients de la cohorte historique de référence non traitée, ce qui indique une prolongation significative de la survie à l'âge de 18 mois</li> </ul>
31.	 <p><b>LOPD Responses to ALG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LOTS study phase 3             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Randomized, double-blind, placebo-controlled trial (n=90)</li> <li>— Co-primary endpoint                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6MWT and % predicted FVC</li> </ul> </li> <li>— Secondary endpoints                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• QMT, % predicted MIP and MEP</li> </ul> </li> <li>— PAP = 78 weeks</li> </ul> </li> <li>• Improvement/stabilization in 6MWT and FVC as well other PFT (MIP/MEP)</li> </ul> <p><small>©2017 Genzyme and Inc. FVC, 6MWT, QMT, MIP, MEP, PAP, and other PFT are trademarks of Genzyme. All other trademarks are the property of their respective owners. PFT = pulmonary function test.</small></p>	<p>La FDA a bien entendu recommandé la réalisation d'un essai contrôlé par placebo chez les adultes et les enfants atteints de LOPD, notamment en raison de la profonde hétérogénéité de cette pathologie. Vous vous souvenez sans doute de l'étude sur le traitement de la forme tardive de la maladie. Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo. Cent patients ont été suivis pendant un an, avec un critère d'évaluation principal utile portant à la fois sur les capacités motrices (test de marche de 6 minutes ou 6MWT) et sur la tolérance à l'effort, ainsi qu'avec une mesure respiratoire, la capacité vitale forcée ou CVF. Et il est apparu clairement que ces patients présentaient une amélioration durable après une première phase d'amélioration au cours des six premiers mois, qui s'est maintenue au cours de la période d'analyse primaire de 78 semaines. Ces résultats, toujours basés sur des mesures, semblent donc très encourageants. Et bien sûr, comme en conviendra Ken Berger dans la salle, il n'est pas toujours facile d'évaluer la CVF. Il est donc utile de s'appuyer sur d'autres mesures. La pression inspiratoire et la pression expiratoire maximales, utiles pour évaluer la fonction diaphragmatique et intercostale, confirment les données relatives à la CVF et semblent très encourageantes.</p> <p>REMARQUES : Des explorations fonctionnelles respiratoires ont été utilisées pour surveiller cliniquement la réponse des patients à l'ETS. Dans l'étude LOTS, les mesures de la CVF, de la PIM et de la PEM ont été utilisées pour surveiller la réponse au traitement. Ces trois tests ont donné des résultats.</p>

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**


Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		<p>Dans le groupe traité, la CVF s’est améliorée de 2,4 %, la PIM de 9,2 % et la PEM de 9,7 %. Il convient de noter que ces améliorations n’ont pas été comparées au groupe placebo, mais qu’elles ont été obtenues sur la base des valeurs de référence. Après une période d’amélioration initiale, il semble que la CVF, la PIM et la PEM se soient stabilisées.</p>
32.	<p><b>Efficacy of ALG in LOPD: Open-Label Extension</b></p> <p>LOTS of ALG</p> <p>FVC % Predicted</p> <p>6MWT</p>	<p>Mais, bien sûr, la question est de savoir si cette réponse rapide au cours des six premiers mois sera maintenue. Et, comme vous pouvez l’imaginer, après l’étude LOTS, une étude de prolongation a été menée jusqu’à 104 semaines. À l’époque, nous étions très optimistes sur la possibilité de maintenir ces bénéfices chez les patients, tant en ce qui concerne leur fonction respiratoire à gauche que leur fonction motrice à droite.</p>
33.	<p><b>ALG Has Changed the Natural History of Pompe Disease but Unmet Clinical Needs Remain</b></p> <p>Infants (IOPD)<sup>1</sup> Children and adults (LOPD)<sup>2</sup></p> <p>Pompe-PEDI (monthly normative score)</p> <p>FVC: sitting position (% predicted)</p> <p>6MWT (% predicted)</p>	<p>Nous étions tous conscients que l’ETS n’est pas un traitement définitif, mais elle visait à améliorer l’évolution naturelle de la maladie, si l’on peut dire, et à faire glisser la courbe vers la gauche de manière significative. Mais très vite, il est apparu que des besoins n’étaient pas satisfaits. Ainsi, par exemple, certains des enfants atteints de LOPD continuaient à présenter une détérioration de la motricité. Des études portant sur des données recueillies sur une période de 10 ans chez des enfants et des adultes atteints de LOPD ont montré qu’après une phase initiale de stabilisation de la CVF et des tests de marche, une détérioration progressive était malheureusement observée, phénomène qui rejoint évidemment notre propre pratique clinique et nos réflexions sur le patient.</p>
34.	<p><b>Continued Disease Progression Under ERT Remains a Significant Unmet Medical Need in Pompe Disease<sup>1,2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The benefits of first-generation ERT plateau or start to decline after 3-5 years<sup>2,3</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 stage of the patient’s disease needs to be considered and might be another limitation</li> </ul> <p>Mean % predicted</p> <p>Years of follow-up</p>	<p>Nous constatons donc des bénéfices pendant 1, 2, voire 3 ans. Mais ensuite, il semble qu’il y ait une détérioration dans de nombreux cas. Il convient également de souligner que jusqu’à un tiers des patients ne présentent aucune réponse initiale. Il s’agit donc là encore d’un besoin essentiel non satisfait. Nous connaissons bien la complexité de l’histologie musculaire dans la maladie de Pompe et le rôle des changements gras, mais aussi, bien sûr, de la fibrose qui est un scénario progressif, dégénératif et sans doute irréversible. Nous avons donc certainement besoin de traitements qui pourraient pénétrer le muscle plus efficacement que les traitements existants,</p>



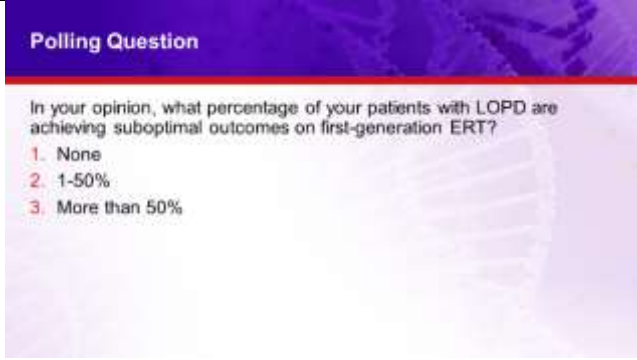
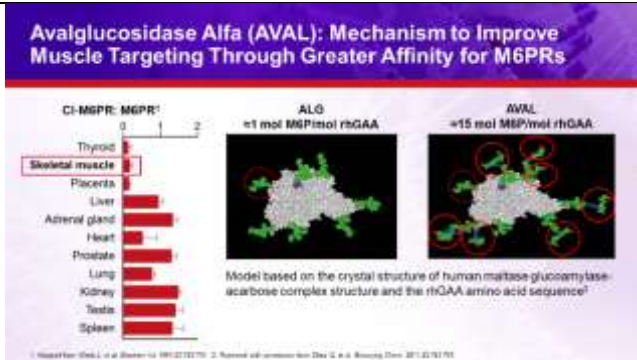
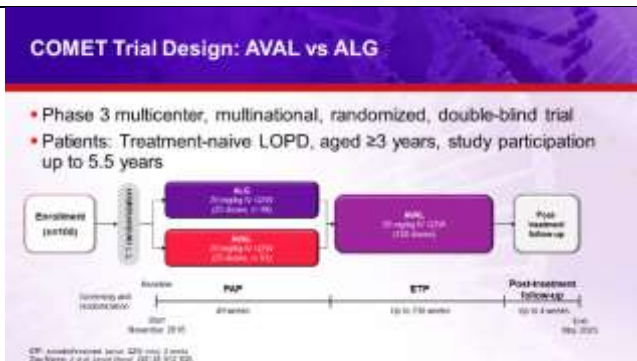
**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		<p>comme cela a été démontré de manière très éloquent. Benedikt Schoser s’est beaucoup investi dans l’étude STIG, en examinant des patients espagnols, taiwanais, italiens et allemands pendant au moins 10 ans. Bien sûr, les chiffres diminuent un peu vers la fin de l’étude. Mais si l’on considère la fonctionnalité motrice, la CVF, on constate un changement progressif inévitable vers les dernières années. Il convient de souligner qu’un grand nombre de nos patients sont traités avec l’enzyme actuelle depuis au moins 10 ans.</p>
<p>35.</p>	 <p>The slide titled "Summary of ERT-Limiting Factors" contains the following text:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ERT relies on delivery of recombinant GAA protein from the bloodstream to its intracellular site of action!</li> <li>ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week!</li> <li>&lt;1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells!</li> <li>Biodistribution to muscles is inefficient!</li> <li>Immune responses to rhGAA can reduce activity of ERT!</li> </ul> <p>Small text at the bottom of the slide: 1. De Paoli et al. Am J Ther Med. 2014;20(1):20. 2. Adams N et al. BMC Med. 2017;15(1):10. 3. Schoser B et al. Am J Ther Med. 2017;20(1):20. 4. Passafium A et al. BMC Med. 2017;15(1):10.</p>	<p>Qu’est-ce qui pourrait donc limiter les bénéfiques de l’ETS de première génération, lequel a manifestement changé la donne dans la médecine des maladies métaboliques ? L’enzymothérapie nécessite évidemment l’utilisation d’une protéine recombinante et d’essayer de l’introduire dans la circulation sanguine, et pas seulement dans la cellule, mais aussi dans le lysosome. Cela représente donc un défi. Il faut administrer un très grand volume d’enzyme, car, comme vous le savez, pour la maladie de Pompe, on administre plus de 10 fois la quantité que l’on administrerait, par exemple, pour la maladie de Fabry. La perfusion a lieu toutes les deux semaines et il s’agit donc d’un traitement assez intrusif pour les patients, même s’il présente manifestement certains avantages. La biodistribution dans les muscles est très inefficace, ce qui reflète en partie l’atteinte inégale des fibres musculaires. Nous avons tous vu des patients présentant tout d’abord des biopsies normales et, plus tard, des biopsies très fibrotiques et des changements complexes dans un seul corps musculaire. Mais ce qui est essentiel, c’est que cette protéine recombinante est perçue comme un corps étranger, en particulier chez les nourrissons dont le taux d’enzyme est, par nature, très faible. L’attaque immunitaire contre l’enzyme peut donc provoquer une baisse des bénéfiques. Tous ces éléments nous poussent donc à réfléchir. Il est à noter que moins de 1 % de l’enzyme pénètre dans les cellules musculaires, puis dans les lysosomes.</p>

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

<p>36.</p>		<p>Je vais donc vous poser une question : Quand vous réfléchissez à vos patients atteints de LOPD, avez-vous l'impression qu'ils répondent bien à la génération actuelle d'ETS, ou pensez-vous que leur état commence à se détériorer ? Que ceux qui estiment que leurs patients sont en fait très stables veuillent bien lever la main. Personne donc. Et maintenant, ceux qui estiment que la situation de leurs patients se détériore, mais qu'ils ont peut-être obtenu 50 % de la réponse qu'ils avaient au départ, pouvez-vous lever la main ? OK, donc peut-être 5 ou 6 mains levées. Cela montre bien que le traitement de première génération peut encore être utile pour de nombreux patients. Et ceux qui estiment que l'état des patients s'est détérioré de plus de 50 % par rapport à l'amélioration initiale obtenue avec le traitement de première génération ? Ah, là, il y a beaucoup plus de mains qui se lèvent, ce qui plaide en faveur des traitements de deuxième génération.</p>
<p>37.</p>		<p>L'une des approches, en ce qui concerne le récepteur du mannose-6-phosphate, consiste à augmenter de manière significative le nombre de sites de liaison pour cette molécule essentielle. Ceci est particulièrement important si l'on tient compte du fait que le niveau des récepteurs du mannose-6-phosphate dans le muscle squelettique est intrinsèquement faible par rapport à d'autres tissus (par exemple, le foie et les reins). Il s'agissait de l'avalglucosidase alfa ou AVAL. Elle montre l'augmentation significative des sites de liaison dans cette nouvelle enzyme.</p>
<p>38.</p>		<p>L'étude COMET, une étude de phase 3, randomisée et en double aveugle, a permis de tester formellement cette nouvelle molécule. Il convient de noter que tous les patients étaient naïfs de traitement au départ et qu'ils ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un composé de la première enzyme produite par la même société, l'autre de la nouvelle enzyme, dans une proportion de 1:1, suivie pendant un peu moins d'un an. Puis, évidemment, tous les patients se sont vu proposer la nouvelle enzyme dans une période de traitement prolongée, allant jusqu'à 283 semaines.</p>

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

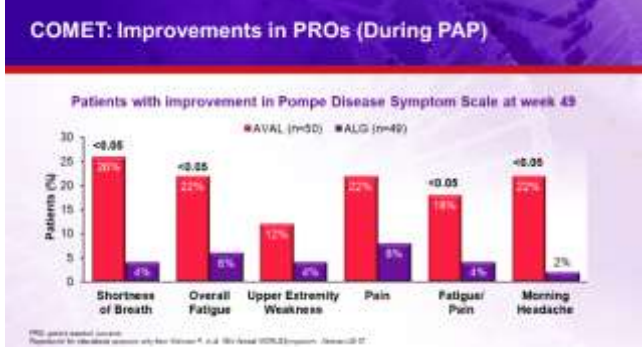
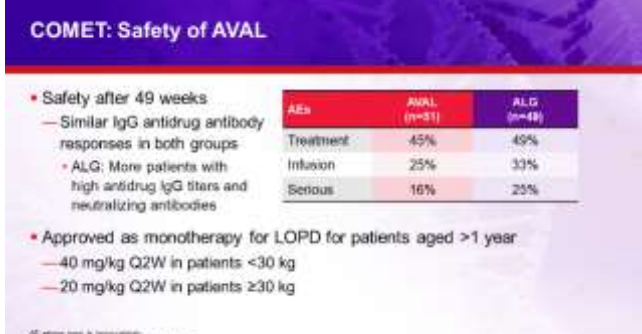
Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

<p>39.</p>	<p><b>COMET: Patients on AVAL Showed Clinically Important Differences in % Predicted FVC (ns) and 6MWT vs ALG</b></p> <p><b>Primary endpoint: Change in FVC (% predicted) from baseline to week 49</b></p> <p><b>Secondary endpoint: Change in 6MWT distance (m) from baseline to week 49</b></p> <p>Analysis for noninferiority: <math>p = .007^*</math> Analysis for superiority: <math>p = .0626^*</math></p> <p><small>*P-values do not take account of AAL in the COMET procedure. For the primary endpoint, the test for superiority was a two-sided test. *P-values for statistical significance from Dunnett's 3-way test. Lower/lower: 0.01/0.05/0.001</small></p>	<p>Encore une fois, les paramètres sont toujours compliqués dans les essais cliniques, et la maladie de Pompe étant sans conteste une maladie hétérogène, lorsqu'on se demande si la nouvelle enzyme est réellement supérieure ou non, elle n'est certainement pas inférieure au traitement existant, mais lorsqu'on examine le résultat primaire, à savoir la CVF dans cette étude particulière, on constate qu'il s'en faut de peu pour qu'elle soit supérieure. Mais il est rassurant de constater que, si l'on considère le temps de marche de 6 minutes, la nouvelle enzyme présente un bénéfice statistique clair en ce qui concerne la préservation et l'amélioration de la fonction motrice, telle qu'elle est évaluée par le temps de marche de 6 minutes.</p> <p>REMARQUES : Le changement par rapport à la valeur de base du pourcentage de la CVF prédite en position debout a montré une amélioration cliniquement significative avec l'AVAL, atteignant l'objectif statistique principal de non infériorité avec une marge de 1,1, une valeur <math>p</math> de 0,007 et un IC inférieur proche de zéro. Le test de supériorité statistique qui a suivi a mis en évidence une valeur <math>p</math> de 0,06. Cela s'explique par le fait que l'étude ne disposait pas d'une puissance suffisante pour détecter le changement, ce qui est un problème connu dans le cas de maladies rares et d'échantillons de petite taille et qui n'est pas dû à l'absence de différence de traitement.</p> <p>Le principal critère d'évaluation secondaire, à savoir le changement par rapport à la valeur initiale de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes, a également montré une amélioration considérable avec l'AVAL et, bien que la hiérarchie prédéfinie des tests ait été rompue, la différence d'effet du traitement entre l'AVAL et l'αglucosidase alfa a atteint une valeur <math>p</math> nominale de 0,04.</p>
<p>40.</p>	<p><b>COMET: AVAL Showed Numerical Improvements vs ALG in Predefined Secondary Endpoints</b></p> <p>Legend: ← Favours ALG, Favours AVAL →</p> <p><b>Breathing:</b> PFC, % predicted; MP, % predicted; MPT, % predicted</p> <p><b>Walking:</b> 6MWT, m</p> <p><b>Motor function:</b> HMC composite score (lower body); GMF, total score</p> <p><b>Quality of life:</b> PFC score; MDC score</p> <p><small>PFC, forced vital capacity score; MDC, modified health assessment questionnaire; PFC, physical component score; 6MWT, 6-minute walk test; HMC, Health Assessment Questionnaire; GMF, Gross Motor Function Composite Score; MDC, Motor Function Composite Score. *P-values for statistical significance from Dunnett's 3-way test. Lower/lower: 0.01/0.05/0.001</small></p>	<p>Mais, lorsque nous examinons des patients atteints de la maladie de Pompe et qu'ils nous disent régulièrement que la qualité de leur démarche a changé ou qu'ils sont moins fatigués, nous devons examiner d'autres paramètres qui étayent, complètent et nous donnent confiance dans les résultats des mesures des résultats primaires et secondaires. En ce qui concerne la respiration, il est évidemment crucial et rassurant de constater que la PIM et la PEM se sont améliorées avec</p>



**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		<p>l'enzyme de deuxième génération, qu'il y a eu une amélioration de la fonction motrice - non seulement dans les tests 6MWT, mais aussi avec la dynamométrie manuelle et les Timed Up &amp; Go tests. Enfin, et c'est le plus important, le test SF-36 et les mesures plus spécifiques de Pompe ont montré que les patients avaient la ferme conviction que leur qualité de vie s'était améliorée.</p> <p>REMARQUES : Le maintien d'un effet plus favorable et cliniquement significatif a également été observé pour tous les autres critères d'évaluation secondaires de la fonction respiratoire, de l'endurance, de la fonction motrice et de la qualité de vie liée à la santé. L'effet du traitement par AVAL était numériquement supérieur à l'amélioration observée avec l'alglucosidase alfa.</p> <p>Comme le montrent les diapositives de support, tous les critères d'évaluation tertiaires et exploratoires de la force et de la fonction motrice, ainsi que de la qualité de vie, ont également favorisé de façon constante l'effet du traitement par AVAL. L'ensemble des données montre clairement une tendance positive cohérente sur plusieurs critères d'évaluation.</p>																					
41.	 <p><b>COMET: Improvements in PROs (During PAP)</b></p> <p>Patients with improvement in Pompe Disease Symptom Scale at week 49</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Symptom</th> <th>AVAL (n=50)</th> <th>ALG (n=49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shortness of Breath</td> <td>26% (&lt;0.05)</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Overall Fatigue</td> <td>22% (&lt;0.05)</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Upper Extremity Weakness</td> <td>12%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Pain</td> <td>22%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>Fatigue/Pain</td> <td>18% (&lt;0.05)</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Morning Headache</td> <td>22% (&lt;0.05)</td> <td>2%</td> </tr> </tbody> </table>	Symptom	AVAL (n=50)	ALG (n=49)	Shortness of Breath	26% (<0.05)	4%	Overall Fatigue	22% (<0.05)	6%	Upper Extremity Weakness	12%	4%	Pain	22%	8%	Fatigue/Pain	18% (<0.05)	4%	Morning Headache	22% (<0.05)	2%	<p>Et ce sont peut-être les données les plus remarquables de toutes. Il s'agit de l'échelle validée des symptômes de la maladie de Pompe. En rouge, vous pouvez voir la nette amélioration des patients traités par l'enzyme de deuxième génération par rapport à ceux traités par l'enzyme de première génération. Beaucoup de ces patients présentent en effet une très forte différence statistique, ce qui souligne la nécessité d'être dynamique dans les mesures que nous utilisons pour évaluer la réponse de nos patients et, à l'avenir, bien sûr, pour savoir si nous remplacerons un patient par un autre.</p>
Symptom	AVAL (n=50)	ALG (n=49)																					
Shortness of Breath	26% (<0.05)	4%																					
Overall Fatigue	22% (<0.05)	6%																					
Upper Extremity Weakness	12%	4%																					
Pain	22%	8%																					
Fatigue/Pain	18% (<0.05)	4%																					
Morning Headache	22% (<0.05)	2%																					
42.	 <p><b>COMET: Safety of AVAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Safety after 49 weeks             <ul style="list-style-type: none"> <li>Similar IgG antidrug antibody responses in both groups</li> <li>ALG: 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 Q2W in patients &lt;30 kg</li> <li>20 mg/kg Q2W in patients ≥30 kg</li> </ul> </li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>AVAL (n=51)</th> <th>ALG (n=48)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td>45%</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>Influxion</td> <td>25%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>16%</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table>	AEs	AVAL (n=51)	ALG (n=48)	Treatment	45%	45%	Influxion	25%	33%	Serious	16%	25%	<p>La question est donc de savoir si ce nouveau traitement est réellement sûr. Le nombre de réactions associées à la perfusion est à peu près le même, mais en ce qui concerne les réactions graves, on observe une légère réduction dans le groupe de l'AVAL, ce qui est encourageant. Cela a conduit à l'approbation du traitement pour la LOPD chez les patients âgés de plus d'un an et pesant plus de 40 kg.</p>									
AEs	AVAL (n=51)	ALG (n=48)																					
Treatment	45%	45%																					
Influxion	25%	33%																					
Serious	16%	25%																					

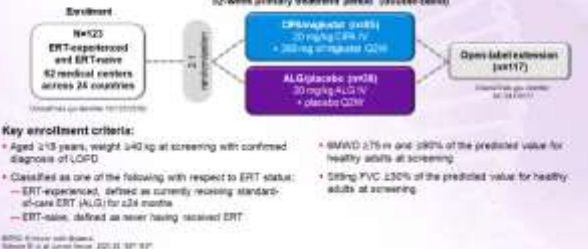

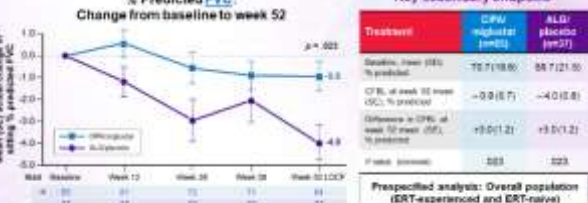
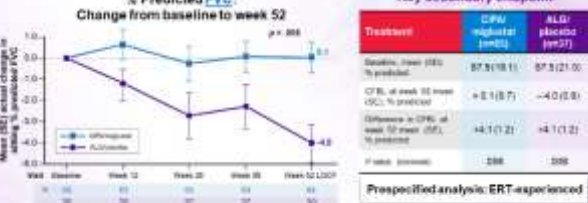
**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

<p>43.</p>	<p><b>COMET Extension: AVAL Showed Maintained Benefits and Improvements in Switched Patients (FVC)</b></p>	<p>Le bénéfice est-il maintenu ? Il s'agit là d'une question importante, bien entendu, posée par l'étude LOTS et d'autres études d'extension. Et si l'on considère les patients en rouge qui ont toujours été traités par AVAL, et les patients en violet qui étaient initialement traités à l'aide de l'enzyme de première génération, mais qui se sont vus proposer l'AVAL dans la phase d'extension, je pense que vous serez convaincus que le bénéfice du traitement par AVAL persiste chez les patients du premier groupe, mais aussi que ce traitement apporte un bénéfice également plus important à ceux du second groupe.</p>
<p>44.</p>	<p><b>COMET Extension: AVAL Showed Maintained Benefits and Improvements in Switched Patients (6MWT)</b></p>	<p>C'est également ce que l'on constate en examinant le test 6MWT : une réponse clairement maintenue sous AVAL, mais aussi, ce qui est rassurant, chez les patients initialement traités avec l'enzyme de première génération, en bleu, dont l'état de santé à un an semblait presque sur le point de se détériorer, et qui se sont stabilisés lorsqu'ils sont passés à la nouvelle enzyme.</p>
<p>45.</p>	<p><b>Limitations of Current ERT</b></p>	<p>Revenons sur le problème de l'accès de l'ETS aux tissus concernés. De multiples facteurs entrent évidemment en ligne de compte. La fibrose, l'atteinte musculaire disparate, le fait d'administrer un traitement par voie intraveineuse, loin des lysosomes situés au cœur des cellules musculaires squelettiques, la distribution inégale des récepteurs du mannose-6-phosphate peuvent être des facteurs pertinents. Et on peut considérer que le sang est un environnement relativement hostile en termes de pH pour l'enzyme.</p>
<p>46.</p>	<p><b>CIPA + Miglustat: A Novel 2-Component Therapy to Address Current Challenges in ERT Delivery for Pompe Disease</b></p>	<p>Une autre approche avec une autre ETS de deuxième génération consiste donc à utiliser un nouveau traitement à deux composants, toujours avec l'enzyme ayant des systèmes de récepteurs de mannose-6-phosphate améliorés, pour réduire la phosphorylation anormale aberrante, mais aussi avec un stabilisateur d'enzyme administré par voie orale dans l'espoir de maintenir l'enzyme dans la circulation, ce qui augmenterait la quantité pouvant atteindre le tissu musculaire cible, et pourrait aussi avoir des effets supplémentaires à l'intérieur de la cellule, en passant par le lysosome comme chaperon.</p>

## Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

47.	<p><b>PROPEL Trial: Study Design</b></p>  <p><b>Key enrollment criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aged ≥18 years, weight ≥40 kg at screening with confirmed diagnosis of LOPD</li> <li>Classified as one of the following with respect to ERT status:             <ul style="list-style-type: none"> <li>ERT-experienced, defined as currently receiving standard-of-care ERT (ALG) for ≥24 months</li> <li>ERT-naïve, defined as never having received ERT</li> </ul> </li> <li>6MWD ≥75 m and ≥80% of the predicted value for healthy adults at screening</li> <li>Strong PFC ≥50% of the predicted value for healthy adults at screening</li> </ul> <p><small>PROPEL Clinical Study Protocol, Version 5.0, 12 June 2018, 2018-01-15, 10/11/2017</small></p>	<p>Ce traitement a ensuite fait l'objet d'une étude, l'étude PROPEL, qui fut à l'époque, la plus vaste jamais réalisée sur la maladie de Pompe. Elle portait sur 123 patients. Quelques-uns de ces patients étaient naïfs de tout traitement. La majorité des patients suivaient le traitement standard depuis de nombreuses années - pour la plupart d'entre eux, depuis plus de 7 ans. Ils furent randomisés en deux groupes : soit ils continuaient à suivre le traitement actuel, soit ils passaient au nouveau traitement, CIPA (ou cipaglucoaldose alfa)/miglustat, sous forme de thérapie combinée. Une étude de prolongation ouverte fut ensuite menée après la période d'analyse primaire.</p>															
48.	<p><b>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Exercise Tolerance (ns)</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/miglustat (n=61)</th> <th>ALG/placebo (n=61)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SE), m</td> <td>387.9 (11.8)</td> <td>361.9 (21.3)</td> </tr> <tr> <td>CFR at week 52, mean (SE), m</td> <td>+20.6 (4.8)</td> <td>+7.2 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFR at week 52, mean (SE), m</td> <td>+13.4 (3.3)</td> <td>+13.0 (8.0)</td> </tr> <tr> <td>P-value, primary endpoint</td> <td>0.71</td> <td>0.71</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Prespecified analysis: Overall population (ERT-experienced and ERT-naïve)</b></p>	Treatment	CIPA/miglustat (n=61)	ALG/placebo (n=61)	Baseline, mean (SE), m	387.9 (11.8)	361.9 (21.3)	CFR at week 52, mean (SE), m	+20.6 (4.8)	+7.2 (6.6)	Difference in CFR at week 52, mean (SE), m	+13.4 (3.3)	+13.0 (8.0)	P-value, primary endpoint	0.71	0.71	<p>L'analyse des données porte sur l'ensemble de la population traitée, à la fois sur les patients qui ont changé de traitement et sur ceux qui étaient initialement naïfs. En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, c'est le 6MWT qui a été choisi. On constate que, bien qu'il y ait eu une tendance à l'amélioration chez les patients traités par CIPA/miglustat, celle-ci n'a malheureusement pas atteint la valeur seuil de signification statistique.</p>
Treatment	CIPA/miglustat (n=61)	ALG/placebo (n=61)															
Baseline, mean (SE), m	387.9 (11.8)	361.9 (21.3)															
CFR at week 52, mean (SE), m	+20.6 (4.8)	+7.2 (6.6)															
Difference in CFR at week 52, mean (SE), m	+13.4 (3.3)	+13.0 (8.0)															
P-value, primary endpoint	0.71	0.71															
49.	<p><b>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Lung Function</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/miglustat (n=61)</th> <th>ALG/placebo (n=61)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SE), % predicted</td> <td>101.7 (18.0)</td> <td>88.7 (21.0)</td> </tr> <tr> <td>CFR at week 52, mean (SE), % predicted</td> <td>-0.9 (5.7)</td> <td>-4.0 (5.8)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted</td> <td>+3.0 (1.2)</td> <td>+3.5 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>P-value, secondary endpoint</td> <td>0.03</td> <td>0.03</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Prespecified analysis: Overall population (ERT-experienced and ERT-naïve)</b></p>	Treatment	CIPA/miglustat (n=61)	ALG/placebo (n=61)	Baseline, mean (SE), % predicted	101.7 (18.0)	88.7 (21.0)	CFR at week 52, mean (SE), % predicted	-0.9 (5.7)	-4.0 (5.8)	Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+3.0 (1.2)	+3.5 (1.2)	P-value, secondary endpoint	0.03	0.03	<p>En revanche, si l'on considère le critère d'évaluation secondaire, à savoir les effets sur la fonction respiratoire, on peut voir sur la courbe bleue une préservation de la CVF chez les patients traités par l'enzyme de deuxième génération par rapport à la détérioration attendue chez les patients traités par l'enzyme de première génération. Et ce résultat est statistiquement significatif.</p>
Treatment	CIPA/miglustat (n=61)	ALG/placebo (n=61)															
Baseline, mean (SE), % predicted	101.7 (18.0)	88.7 (21.0)															
CFR at week 52, mean (SE), % predicted	-0.9 (5.7)	-4.0 (5.8)															
Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+3.0 (1.2)	+3.5 (1.2)															
P-value, secondary endpoint	0.03	0.03															
50.	<p><b>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Lung Function—SWITCH Patients</b></p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/miglustat (n=61)</th> <th>ALG/placebo (n=61)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SE), % predicted</td> <td>87.9 (18.1)</td> <td>87.5 (21.0)</td> </tr> <tr> <td>CFR at week 52, mean (SE), % predicted</td> <td>+3.1 (5.7)</td> <td>-4.0 (5.8)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted</td> <td>+4.1 (1.2)</td> <td>+4.1 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>P-value, secondary endpoint</td> <td>0.08</td> <td>0.08</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Prespecified analysis: ERT-experienced</b></p>	Treatment	CIPA/miglustat (n=61)	ALG/placebo (n=61)	Baseline, mean (SE), % predicted	87.9 (18.1)	87.5 (21.0)	CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+3.1 (5.7)	-4.0 (5.8)	Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+4.1 (1.2)	+4.1 (1.2)	P-value, secondary endpoint	0.08	0.08	<p>Si l'on se concentre sur la majorité des patients qui sont passés d'une enzyme à une autre, il s'agissait de patients ayant déjà reçu des traitements par ETS; on constate que la différence de CVF entre ces patients et ceux qui sont restés sous l'ancien traitement est encore plus frappante et présente un niveau de signification plus élevé.</p>
Treatment	CIPA/miglustat (n=61)	ALG/placebo (n=61)															
Baseline, mean (SE), % predicted	87.9 (18.1)	87.5 (21.0)															
CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+3.1 (5.7)	-4.0 (5.8)															
Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+4.1 (1.2)	+4.1 (1.2)															
P-value, secondary endpoint	0.08	0.08															



**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

<p>51.</p>	<p><b>PROPEL: Safety of CIPA + Miglustat</b></p> <p>Safety after 52 weeks</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>CIPA + Miglustat (n=95)</th> <th>ALG (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 CIPA + miglustat arm due to infusion-associated reactions, one of which was a serious AE</li> <li>Overall, safety profile of CIPA + miglustat is similar to ALG</li> </ul>	AEs	CIPA + Miglustat (n=95)	ALG (n=38)	Treatment	95%	97%	Infusion	25%	26%	Serious	9%	3%	<p>Et qu'en est-il de l'innocuité ? Les réactions associées à la perfusion, de l'ordre de 25 %, étaient dans la norme et très similaires à celles observées avec l'enzyme de première génération. Il y a eu quelques effets secondaires graves. Cela montre que, bien que de nombreux pays disposent d'un programme de thérapie à domicile étendu et très bien établi, dans les premiers mois, ces patients doivent être évalués à l'hôpital, au cas où ces réactions graves se produiraient.</p>
AEs	CIPA + Miglustat (n=95)	ALG (n=38)												
Treatment	95%	97%												
Infusion	25%	26%												
Serious	9%	3%												
<p>52.</p>	<p><b>PROPEL EXTENSION ERT-Experienced Population: FVC Outcomes</b></p> <p>Sitting % predicted FVC ERT experienced</p> <p>Participants: CIPAmiglustat-CIPAmiglustat (n=22), CIPAmiglustat-CIPAmiglustat (n=28), ALG-CIPAmiglustat (n=28)</p>	<p>En ce qui concerne le maintien de cette réponse, dans le cas des patients ayant déjà reçu un traitement par ERT par rapport à l'ensemble de la population, on constate que chez les patients traités initialement par AVAL (en bleu), ainsi que chez ceux qui ont reçu le traitement standard (en violet), la réponse en termes de capacité vitale s'est maintenue. C'est un résultat très encourageant.</p>												
<p>53.</p>	<p><b>PROPEL EXTENSION ERT-Experienced Population: 6MWD Outcomes</b></p> <p>% Predicted 6MWD</p> <p>Participants: CIPAmiglustat-CIPAmiglustat (n=22), CIPAmiglustat-CIPAmiglustat (n=28), ALG-CIPAmiglustat (n=28)</p>	<p>Chez les patients traités avec le nouveau produit, on observe un maintien de la réponse lors du test 6MWT. Point essentiel : nous avons commencé à observer une détérioration précoce chez les patients sous traitement standard (en violet), mais il semble que leur état se soit amélioré, ou du moins stabilisé, lorsqu'ils sont passés à la nouvelle enzyme CIPA.</p>												
<p>54.</p>	<p><b>Conclusions and Discussions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fantastic to have 3 ERT choices!</li> <li>Second-generation ERTs will be important long-term bridge to definitive (gene therapy) treatments</li> <li>Other combinations, including SRT, and gene therapy may be useful</li> <li>Treatment decisions will be informed by clinical trial data, real-world data, and patient preference</li> <li>Clinical trial outcomes suggests multiple metrics, including PROs, will be important</li> </ul>	<p>Si l'on considère l'ensemble des données de ces premiers essais cliniques, y compris les études de prolongation, il est clair que le fait de disposer de trois options de traitement pour les patients est une avancée formidable. Mais nous sommes tous d'accord pour dire que les ETS de deuxième génération constitueront encore longtemps un complément essentiel, avant de pouvoir passer à la thérapie génique. Étant donné que les bénéfices pour certains patients restent relativement modestes, il serait probablement très utile d'envisager de combiner les traitements par ETS à un traitement de réduction du substrat, et même, à l'avenir, à une thérapie génique, au fur et à mesure qu'elle sera plus facilement disponible. Nous devons donc bien réfléchir à nos décisions concernant les traitements, en nous basant à la fois sur ces données d'essais, mais aussi sur les données du monde réel, qui deviennent de plus</p>												

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		<p>en plus disponibles. Les préférences des patients sont également très importantes. Enfin, nous devons tenir compte de plusieurs paramètres, notamment les résultats rapportés par les patients, lorsque nous décidons d'un traitement ou d'un changement de traitement. Merci de votre attention. Je passe maintenant la parole au professeur Schoser.</p>
55.		<p>Merci. Bonjour donc. Que puis-je ajouter après ces brillantes présentations ? Tout d'abord, je voudrais vous remercier de votre présence si tôt dans la journée. Je pense qu'il s'agit là d'un point essentiel. J'aimerais vous présenter le cas d'une de mes patientes, que je suis depuis longtemps.</p>
56.		<p>Il s'agit d'une patiente qui vit avec la maladie de Pompe depuis au moins 30 ans et que j'ai rencontrée il y a 22 ans. Il s'agit donc d'une très longue relation patient-médecin traitant. Tout a commencé il y a très longtemps, 20 ans donc, en 2004. À l'époque, ma patiente avait 32 ans et s'est présentée au service des urgences avec un engourdissement du côté gauche du visage et du bras qui a duré 3 heures. Ces symptômes ont été suivis d'une céphalée frontale. Ces épisodes s'étaient répétés trois fois en l'espace de deux mois. C'est donc pour cela qu'elle a été admise aux urgences. Et bien sûr, nous avons cherché à établir un diagnostic différentiel. S'agissait-il d'un accident vasculaire cérébral ? S'agissait-il d'une migraine ou même d'une crise d'épilepsie ?</p>
57.		<p>Le personnel du service des urgences a donc procédé en première intention, dans la nuit, à une tomodensitométrie, qui a permis de constater une dilatation de l'artère basilaire et une calcification. Le matin, ils ont décidé de réaliser une IRM du cerveau et une angiographie. Ils ont constaté des modifications de la substance blanche, des lésions minuscules. Il s'agissait bien sûr d'une dilatation du tronc basilaire, ce que nous appelons le phénotype dolicho-méga tronc basilaire. Le débit sanguin était très faible. Telle était la situation de cette patiente.</p>





## Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

59.	<p><b>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Confirmed late-onset Pompe disease</b> — Start ERT 20 mg/kg EOW in January 2007</li> <li>• <b>January 2007</b> — 6MWD: 385 m — TUG: 27 — WGMS: 3 — FVC: spare and lung; MEP: MEP: normal</li> <li>• <b>July 2023 (16 years on standard ERT)</b> — 6MWD: 65 m on a walker — QMFT: 11 — WGMS: 6 — TUG: 99 s — FVC: sitting 1.47 predicted 48% — R-PAct: 8</li> </ul>  <p><small>6MWD: 6-minute walk distance; ERT: enzyme replacement therapy; FVC: forced vital capacity; MEP: maximal expiratory pressure; QMFT: quality of movement function; TUG: Timed Up-and-Go; WGMS: Walking Gait and Speed Measure; Scale: 0-100 (higher scores) © UC Davies, UK</small></p>	<p>Et que s'est-il passé depuis ? Jusqu'en 2023, cette patiente a reçu 400 perfusions dans le cadre du traitement standard. Rien que pour l'enzyme, sur la période, cela représente environ 7 millions de dollars US pour cette patiente. Et on voit ici la dégradation de son état de santé. En 2007, elle était capable de marcher 385 mètres en 6 minutes et le résultat au Timed up-and-go test était de 27. Son score WGMS était de 3, mais la fonction pulmonaire était préservée, donc tout allait bien. Par la suite, on voit qu'elle restait principalement assise dans un fauteuil roulant, qu'avec un déambulateur, elle ne pouvait marcher que 60 mètres et que toutes les autres fonctions motrices étaient en déclin constant. En outre, sa fonction pulmonaire s'était fortement dégradée.</p>
60.	<p><b>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)</b></p> <p><b>Since October 2023 on next-generation ERT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Patient:</b> — <i>Let's try this new therapy doctor, as I could not embark on any clinical trial!</i></li> <li>• <b>Follow-up after 4 months</b></li> <li>• <b>Patient:</b> — <i>All fine doctor. This gave me back some energy. My fatigue is better. I try to walk more, and I have lost weight! AND I can do the infusion now at my home!</i></li> <li>• <b>Follow-up after 6 months</b></li> <li>• 6MWD, QMFT, WGMS, FVC: unchanged from July 2023</li> <li>• TUG: 56 s (normal &lt;10 sec: July 2023: 99 s)</li> <li>• R-PAct: 12 (July 2023: 8)</li> </ul>	<p>Même en ce qui concerne la marche, vous avez pu constater que la maladie s'est étendue et qu'elle est désormais à un stade très grave. Ce type de patiente ne pourra jamais faire l'objet d'un essai clinique, elle n'a jamais été en mesure, sur la base des critères d'exclusion, de participer à l'un de ces essais de phase 2 ou même de phase 3. Nous avons donc entretenu une relation à long terme et avons discuté à plusieurs reprises de ce qu'il fallait faire et ne pas faire. En octobre, elle est venue me voir et m'a dit : « Allez, docteur, il faut vraiment essayer l'un des nouveaux traitements. Je n'ai jamais pu participer aux essais cliniques, et maintenant que nous disposons de médicaments homologués, pourquoi ne pas essayer ? » Et finalement, j'ai dit : « Oui, pourquoi pas ? » Il était donc temps de passer à autre chose. Et si un tissu fonctionnellement préservé était menacé, il était possible de le traiter. Alors pourquoi ne pas faire passer la patiente au traitement par l'une des nouvelles enzymes ? C'est très important. Et c'est ce que nous avons fait. Il s'agit bien sûr d'un suivi à très court terme. Il n'y a évidemment aucun nouveau changement, mais pas non plus de nouveaux effets secondaires, et ma patiente disait déjà - et c'est le point que j'aimerais souligner ici - « Cela m'a redonné de l'énergie », « Ma fatigue s'est atténuée, donc je me sens mieux. Je pense même que je peux marcher quelques pas de plus ». En outre, tous ces patients déclarent la même chose : « J'ai à nouveau perdu un peu de poids ». En effet, si votre alimentation reste la</p>

## Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

	<p>même, mais que votre capacité musculaire à marcher et à faire de l'exercice diminue, vous prenez facilement du poids et vous accumulez beaucoup de kilos en trop. C'est l'un des problèmes qui se posent ici. Dans le cas de ma patiente, c'était la première fois qu'elle disait : « Eh bien, quelque chose est en train de changer ». Et le message à retenir, c'était : « vous avez redonné de l'espoir ». Et cet espoir s'est transformé en un engagement concret : elle se soumet à nouveau à tous les tests que nous réalisons et elle est déterminée à suivre très régulièrement le nouveau traitement. Nous verrons ce qu'il adviendra de cette patiente sur le long terme. Mais tout cela est vraiment important. Le passage à une ETSS de deuxième génération est donc une décision très importante que vous partagez avec votre patient. Quelles sont donc vos attentes ? Que pouvons-nous espérer si je vous prescris un nouveau traitement ? Et j'ai eu la chance de pouvoir collaborer avec un médecin traitant de la deuxième génération. Stefan Wenninger, un de mes chers collègues, ici présent, travaille désormais avec cette patiente. Cette collaboration constitue un atout supplémentaire. La relation personnelle est donc très importante dans le cas des maladies chroniques. N'hésitez pas à parler encore et encore à votre patient. Quel est le bon moment pour changer de traitement ? Bien sûr, vous disposez de toutes les connaissances, mais ne négligez pas la communauté des patients dans le cas de la maladie de Pompe. Ils sont parfaitement au courant de nos données cliniques et ils les consultent immédiatement. Nous devons donc les tenir informés et essayer de faire passer ce message ensemble. Il ne s'agit pas seulement d'apporter de l'espoir ou un soutien émotionnel, mais aussi d'offrir une nouvelle perspective de traitement sur une base très individualisée, ce qui est très important.</p>
--	--

## Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

61.	 <p><b>What Are We Learning From This Patient's Comments?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• We face a shift in Pompe disease therapy decision-making<ul style="list-style-type: none"><li>— Availability of several therapy options and early diagnoses via NBS</li><li>— Growing role for SDM</li><li>— With a need for:<ul style="list-style-type: none"><li>• Lay language material on the different therapeutic options</li><li>• Multidisciplinary team member input, including a physiotherapist, etc.</li><li>• Practical tools/PROs/digital devices</li><li>• Home infusion setting and monitoring</li><li>• Communication strategies to enhance SDM</li></ul></li></ul></li></ul>	<p>Ainsi, d'une certaine manière, nous assistons à un changement dans la prise de décision concernant la maladie de Pompe. Beaucoup de nos patients sont engagés. Beaucoup de médecins de la première, de la deuxième et, nous l'espérons, de la troisième génération travaillent avec nous. Et bien sûr, le secteur industriel est indispensable à cette démarche. Nous bénéficions aujourd'hui d'un diagnostic précoce, en particulier ici aux États-Unis, grâce au dépistage chez les nouveau-nés. Cela change aussi, en partie, notre façon de penser. Nous jouons un rôle de plus en plus important dans la prise de décision, et nous devons élaborer ensemble des documents vulgarisés pour présenter de manière objective les différents traitements dont nous disposons. Nous devons également intégrer une équipe multidisciplinaire dotée d'une vision très holistique du patient. Voilà ce que je souhaite. Et vous l'avez entendu hier matin, nous devons passer à l'étape suivante : la numérisation de nos résultats rapportés par les patients, et de toutes nos conceptions d'essais cliniques... nous sommes encore coincés au siècle dernier en ce qui concerne la manière dont nous rapportons les résultats. Ainsi, le test 6MWT et tout le reste appartiennent vraiment au passé. Nous devons aller de l'avant dans nos essais cliniques, avec de nouvelles méthodes, et c'est le but de cet exposé. Autre point qui n'est peut-être pas très important aux États-Unis, mais qui l'est en Europe pour tous ces traitements, il est possible d'opter pour la perfusion à domicile. Nous connaissons un peu les risques que cela comporte, mais quoi qu'il en soit, cela constitue vraiment une révolution pour les patients. Ils doivent toutefois faire l'objet d'une surveillance très rigoureuse. Ceci fait partie des choses à ne pas négliger sur le long terme. Nous devons donc assurer un suivi avec eux et établir une stratégie de communication afin de développer tous ces éléments.</p>
-----	---	---



## Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

62.	 <p><b>Polling Question</b></p> <p>Which of the following do you desire MOST to improve the treatment of your patients with Pompe disease?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Patient education materials on the different therapeutic options</li><li>2. Methods for incorporating multidisciplinary team member input</li><li>3. Digital devices for patient monitoring</li><li>4. Methods for monitoring home infusions by the patient</li></ol>	<p>J'ai enfin une question à vous poser. Parmi les éléments suivants, lequel préférez-vous pour améliorer le traitement de vos patients atteints de la maladie de Pompe ? Il y a 4 réponses possibles. Du matériel d'éducation destiné aux patients sur les différentes options thérapeutiques ; des méthodes pour intégrer les membres de l'équipe multidisciplinaire ; des dispositifs numériques d'entrée pour la surveillance des patients ; ou des méthodes de surveillance de la perfusion à domicile par le patient lui-même. Alors, qui vote pour le numéro 1 ? OK. Qui vote pour le numéro 2 ? D'accord. Numéro 3 ? Très bien. Et méthodes de surveillance, surveillance à domicile.</p>
63.	 <p><b>Summary</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Many advances are occurring in Pompe disease<ul style="list-style-type: none"><li>— Earlier diagnosis</li><li>— Next-generation treatments with better targeting to the skeletal muscles</li><li>— More treatment choices for patients</li><li>— Better tools for evaluating patients<ul style="list-style-type: none"><li>• Eg. patient voice, PROs, imaging</li></ul></li></ul></li><li>• Limitations<ul style="list-style-type: none"><li>— Clinical trial designs do not represent the real world<ul style="list-style-type: none"><li>• Eg. limited information on patients who are wheelchair or vent dependent</li></ul></li><li>— No head-to-head studies of next-generation ERTs</li></ul></li></ul>	<p>Permettez-moi de conclure notre symposium. Nous avons reçu deux conférenciers hors pair. Ils ont parfaitement présenté les nouvelles idées que nous avons pour cette maladie. C'est excellent. Le diagnostic est plus précoce. Nous disposons aujourd'hui de deux types de traitements de nouvelle génération qui ciblent mieux les muscles squelettiques. Il reste cependant encore la réserve du CNS. Nous avons besoin de plus d'options de traitement pour les patients, et nous en avons au moins désormais 3. C'est donc une très bonne chose. Mais je pense qu'à l'avenir, nous n'aurons plus que deux de ces ETS. Quoi qu'il en soit, il est indispensable que nous disposions de meilleurs outils pour l'évaluation de nos patients. Nous devons donc permettre une meilleure intégration, solliciter l'avis des patients (DRP) et mieux utiliser l'imagerie. Je pense que ce point est négligé. Nous devons en faire plus dans ce domaine, et nous avons encore quelques petites lacunes. J'ai le sentiment que la conception des essais cliniques n'est pas parfaitement transposable dans le monde réel. Il convient donc, d'une certaine manière, de faire le lien entre les ensembles de données précliniques et les essais cliniques, puis entre les essais cliniques et la situation réelle. Malheureusement, cela entraîne toujours une baisse de l'efficacité de notre travail et nous devons revoir notre façon de faire. Quelle est donc la partie sur laquelle nous devons travailler davantage et pour laquelle une réflexion supplémentaire est nécessaire ? C'est là que nous avons besoin d'esprits jeunes et dynamiques. Et bien sûr, nous ne disposons pas de telles études directes</p>

**Optimisation des résultats dans la forme tardive de la maladie de Pompe :**

Intégrer dans la pratique de nouvelles thérapies, des marqueurs globaux pour le suivi de la maladie et une prise de décision partagée

		avec nos ETS nouvelle génération. Mais je pense qu'une partie de ce travail peut être réalisée dans le cadre de recherches qui pourraient être menées sur les deux nouvelles enzymes. Nous disposerons alors de plus amples informations et nous pourrons peut-être même présenter l'année prochaine les premiers résultats sur ce sujet.
--	--	---