

**Titre :** Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening – Opportunity or Burden?

**Journal :** Neuromuscular Diseases, 2020 ;7(2) : 109-117.doi : 10.3233/JND-200475.

**Auteur :** Wolfgang Muller-Felber *et al.*

**Lecteur :** Dr Maud MICHAUD, CHU Central Nancy

**Points Clés et Résumé**

- Screening 278970 n.nés, SMA 38 (I:1/7350), SMN2≥4copies 15 (40%)
- Suivis tous les 2 mois (clinique, ENMG, écho musculaire)
- Suivis refusés ou abandonnés pour 3/15
- 1/15 symptomatique à 8 mois, traité
- 1/15 traité sur insistance parents
- Pas de paramètre idéal parmi clinique ENMG (CMAP, MUNE, myographie) écho
- En faveur du traitement : meilleure outcome dans Nurture des 3copies vs 2 copies donc en faveur d'une encore meilleure réponse des 4 et +
- Contre : lourdeur pour enfant, famille, assurance maladie d'un ttt pas forcément nécessaire (question des asympto)
- MAIS Avis auteurs : leur incidence est proche de l'incidence des SMA diag en 2014 \* donc pour eux la grande majorité des patients seront dans tous les cas symptomatiques donc ttt à considérer dans la 1<sup>ère</sup> année de vie

**Principales Questions**

Implications du dépistage néonatal pour les SMA≥4 copies SMN2. Retour sur la cohorte allemande.

**Commentaires**

- Intérêt : projet en cours en France
- Entre 1/3 et 1/2 des bébés qu'on dépistera, donc question qui va se poser « souvent »
- Lourdeur de la surveillance et 20% abandons de suivi (stress, distance du centre...)
- Au total :
- Aucun consensus.
- Ne pas surveiller ces cas c'est une perte de chance pour quelques patients comme le cas sympto à 8 mois dans la cohorte
- Quelle surveillance ? Qd traiter ?
- Auteurs minimisent l'existence des asympto Il semble bien que les patients sympto ET ≥4copies soient autour de 38% des 3459 SMA dans étude de Calucho et al 2018 mais moindre taux dans autres cohortes. Intérêt des registres
- Questions non abordées : patients asympto avec « gene modifiers » plastin3 NCALD

**Titre :** Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study

**Journal :** Lancet Neurology, 2021 Jan ;20(1) : 49-59.doi : 10.1016/S1474-4422(20)30368-9

**Auteur :** David Adams *et al*

**Lecteur :** Dr Gorka FERNANDEZ, GH Pitié Salpêtrière

### Points Clés et Résumé

Recrutement dans le global open-label extension (OLE) des patients déjà inclus dans l'étude phase 3 APOLLO (Patisiran vs placebo) et phase 2 OLE (Patisiran étude d'extension).

**211 patients inclus** (49 APOLLO-placebo, 137 APOLLO-patisiran, 25 phase 2 OLE-patisiran).

Outcomes : modified Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7), qualité de vie (Norfolk QOL-DN), symptômes autonomiques (COMPASS-31), état nutritionnel (IMC), handicap (R-ODS), marche, fonction motrice et fonction cardiaque

- Comme attendu, lors du recrutement global-OLE, les patients du groupe APOLLO-placebo présentaient une maladie plus grave (mNIS+7, Norfolk QOL-DN, COMPASS-31, R-ODS, proBNP plus élevé) que les patients APOLLO-patisiran et OLE-patisiran.
- Les patients ont reçu le traitement pendant une durée moyenne de 20,5 mois (46% traités pendant  $\geq 3$  ans et 16% pendant  $\geq 4$  ans).
- **L'amélioration de la polyneuropathie avec le traitement** (modification négative du score mNIS+7) par rapport à APOLLO et à la phase 2 OLE, **s'est maintenue dans le global-OLE à 12 mois.**
- **La progression rapide de la polyneuropathie observée dans le groupe APOLLO-placebo s'est arrêtée** sous traitement par patisiran. Cependant, le score mNIS+7 moyen dans ce groupe de patients n'est pas revenu à la valeur initiale au début de l'étude APOLLO.
- Mêmes résultats pour la qualité de vie, la fonction autonome et l'état nutritionnel. Seulement une légère diminution du score R-ODS fut observé.
- Il n'y a eu aucune réaction grave liée à la perfusion ni aucun arrêt en raison de réactions liées à la perfusion. **Deux des 211 patients, tous deux dans le groupe APOLLO-placebo, ont présenté des événements indésirables graves considérés comme liés au traitement** : un patient a eu une gêne abdominale et un patient a présenté deux événements associés à une extravasation du médicament à l'étude (rapportés comme une phlébite, cellulite, hypotension, bactériémie et syndrome de réponse inflammatoire systémique).
- La fréquence des décès dans le global-OLE était plus élevée dans le groupe APOLLO-placebo (13/49 [27%]) que dans le groupe APOLLO-patisiran (10/137 [7%]) et le groupe OLE-patisiran de phase 2 (0/25). Les causes de décès correspondaient ceux de l'histoire naturelle de l'amylose héréditaire. Aucun des 23 décès (11%) n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

### Questions Principales

Évaluation de la sécurité et de l'efficacité à long terme du traitement par Patisiran, un ARN d'interférence qui inhibe la synthèse hépatique de TTR, chez des patients atteints des polyneuropathies en rapport avec une amylose héréditaire à transthyrétine.

### *Perspectives et Commentaires*

Cette étude d'extension montre que le traitement par patisiran permet une amélioration ou une stabilité soutenue de la polyneuropathie, la qualité de vie, de la fonction autonome, le handicap, et l'état nutritionnel.

Le profil de sécurité semble acceptable et les réactions liées à la perfusion étaient plus fréquents chez les patients patisiran-naïve (en ligne avec une diminution de la fréquence des réactions liées à la perfusion après des perfusions successives). Le taux de mortalité global sous patisiran se situe à l'extrémité inférieure du range attendue sur les données d'histoire naturelle de la maladie.

Les données actuelles soulignent l'importance du traitement précoce par patisiran afin d'arrêter ou inverser la progression de la polyneuropathie, car les patients sous placebo ne reviennent pas à la valeur initiale au début de l'étude APOLLO.

**Titre:** Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series

**Journal :** J Pediatrics. 2020 Nov 28; S0022-3476(20)31466-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054.

**Auteur :** Deepa H. Chand *et al*

**Lecteur :** Pr Isabelle DESGUERRE, Hôpital Necker

### *Points Clés*

Cet article rapporte la survenue de microangiopathie thrombotique chez 3 nourrissons dans les 15 jours qui suivent l'injection unique de Zolgensma (Onasemnogene Apeparvovec). Ces 3 cas sont extraits de la base de données de Safety de Novartis jusqu'à juillet 2020 sur 500 doses de Zolgensma délivrées. Il s'agit de SMA de type 1 âgés de 5 à 12 mois avec un poids de 6 à 12 kg (dont deux traités précédemment par Nusinersen IT) sous stéroïdes (1mg/kg/jr). Les premiers symptômes surviennent à J7-J8 post injection avec des vomissements, des nausées, une oligurie, une HTA. Sur le plan biologique, il existe une protéinurie, une anémie avec thrombopénie, une cytolyse hépatique, une élévation forte des LDH (>3000UI). Un contexte infectieux est signalé dans 2 cas (pneumopathie et infection urinaire à germes encapsulés). Dans le bilan étiologique : activité ADAMS 13 normale, absence de shigatoxine, activation de la voie alterne du complément avec diminution du C3 (3/3) et du C4 (3/3), C5B-9 augmenté (2/3), facteur H, B, I normaux (3/3), pas de critères de CIVD.

Sur le plan thérapeutique, des prises en charge symptomatiques ont été réalisées : augmentation des corticoïdes délivrés par voie IV, des transfusions de globules rouges et plaquettes, des plasmaphérèses (1/3), une hémodialyse (1/3), injection Eculizimab (1/3). La récupération est rapportée à 4 semaines d'évolution avec persistance d'une HTA dans un cas.

### *Commentaires*

Les auteurs concluent à une MAT secondaire à un mécanisme immun vu la temporalité d'une semaine après l'injection de Zolgensma et un facteur infectieux favorisant dans 2 cas. Ils recommandent une vigilance accrue sur les nausées et la prise incomplète des corticoïdes, la surveillance rapprochée du taux de plaquettes et de la survenue d'une protéinurie dans le premier mois.

PJ : trois autres cas sont survenus dans le monde dont un en France.

**Titre :** Covid-19–Associated Myopathy Caused by Type I Interferonopathy

**Journal :** N Engl J Med 2020 ; 383 :2389-2390

**Auteur :** Manzano GS et al

**Lecteur :** Dr Aleksandra NADAJ-PAKLEZA, CRMN NEIDF, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

### Résumé

Patient de 38 ans, sans antécédents médicaux particuliers.

Myosite induite par SARS-CoV-2 se manifestant cliniquement par :

- une faiblesse musculaire importante (prox>>dist) avec une perte de la marche,
- des myalgies,
- une fièvre.

Résultats du bilan complémentaire à l'admission à l'hôpital :

- une PCR COVID +,
- des CPK à 29800 U/l,
- CRP à 55,
- un bilan cardiaque normal,
- une biopsie musculaire (deltoïde) : présence des petits infiltrats inflammatoires péri vasculaires, absence des fibres nécrotiques / régénératives, expression membranaire de l'antigène HLA classe I dans les fibres péri fasciculaires, pas de dépôts de complément dans les capillaires, présence de la « myxovirus resistance protein A » au niveau des capillaires et des certaines fibres péri fasciculaires. PCR SARS-CoV-2 négative dans le muscle.

Traitement :

- REMDESIVIR 200 mg IV une seule fois,
- Puis : METHYLPREDNISOLONE 1g/j IV pendant 3 jours, puis PREDNISONE 60 mg pendant 2 semaines.

A la fin du traitement : nette amélioration clinique avec une reprise de la marche, CPK toujours élevées à 5130 U/l.

### Commentaires

Il s'agit clairement d'une myosite induite par le coronavirus 2 qui d'emblée aurait un tropisme musculaire (1/3 des patients COVID+ a des myalgies et une élévation des CPK). L'expression musculaire de la « myxovirus resistance protein A » en témoigne.

Il n'est pas clair s'il s'agit d'une myosite virale ou bien d'une dermatomyosite (sans atteinte cutanée) ou d'un syndrome des synthétases (pas d'info sur le DOT-myosite). Les auteurs suggèrent que cette myosite peut être induite par une augmentation de l'expression d'interféron dans le tissu musculaire et dans les capillaires. Cette conclusion paraît assez hypothétique.

**Titre :** Characterization of cannabis use by patients with myotonic dystrophy type 1 : A pilot study

**Journal :** Neuromuscular Disorders, January 2021, January 25, 2021;22:35

**Auteur :** W. Beauchesne et al

**Lecteur :** Dr Benoit DAUBAIL, CHU de Dijon

### **Point Clé et Résumé**

**Introduction :** La douleur est un symptôme très présent chez les patients atteints de dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Sa prise en charge est complexe. Le Canada a légalisé l'utilisation du cannabis depuis 2018. Certaines études semblent montrer que l'utilisation des cannabinoïdes serait efficace sur la douleur et sur la myotonie. L'objectif de cette étude était de caractériser l'utilisation du cannabis chez les patients DM1 et de comprendre le motif et l'éventuelle implication de l'utilisation sur les douleurs.

**Méthodes :** Etude observationnelle déclarative dans une cohorte de DM1. 72 patients (sur une cohorte canadienne totale de 121) interrogés par téléphone sur l'été 2020. Utilisation à visée « thérapeutique » : douleur, myotonie, sommeil ou amélioration fonctionnelle ; versus usage « non-thérapeutique » ou récréatif. Utilisation du score EQ 5D et de l'EQ-VAS échelle quantitative basée sur l'évaluation subjective de leur état de santé

**Résultats :** Patients âgés de 23 à 73 ans (moyenne d'âge 51 ans). 33 (22,2%) patients avaient des douleurs chroniques et 49 une myotonie. 16 (22,2 %) patients utilisaient du cannabis : 9 à visée thérapeutique vs 7 non thérapeutique. Tous les patients qui utilisaient le cannabis à usage thérapeutique en consomment une fois ou plusieurs fois par jour. Les patients utilisant le cannabis à visée thérapeutique ont des scores EQ 5D et EQ-VAS plus bas que les patients utilisant le cannabis à visée récréative.

**Discussion :** Les patients DM1 utilisent plus fréquemment le cannabis que le reste de la population canadienne (22,2 % vs 16,8 %) et surtout plus régulièrement en particulier pour ceux qui rapportent leur utilisation à visée thérapeutique.

### **Questions Principales**

Pas de raison évoquée du refus des autres participants de la cohorte (moins de 60 % de participation).

L'utilisation du cannabis à visée thérapeutique est bien identifiée, mais on ne sait pas si cela est efficace pour les patients. On ne connaît pas non plus les autres modalités analgésiques mises en place.

### **Commentaires**

La prise en charge de la douleur chez les patients DM1 est problématique car fréquente avec peu d'alternatives efficaces. Il s'agit d'une étude observationnelle déclarative avec les biais habituels (de rappel, de déclaration)

Est-ce que l'argument de l'utilisation thérapeutique sert de justification à une consommation très régulière de cannabis (utilisation quotidienne ou pluri quotidienne chez tous les patients utilisant le cannabis à visée thérapeutique) ?

Est-ce un révélateur d'une forme de DM1 avec un retentissement fonctionnel plus sévère (du fait des scores de perception de son état de santé plus altérés) ?

**Titre :** Neurologic autoimmunity and immune checkpoint inhibitors: Autoantibody profiles and outcomes

**Journal :** J Neurology. 2020 Oct 27;95(17): e2442-e2452. Doi: 10.1212/WNL.000000000010632

**Auteur :** Elia Sechi et al.

**Lecteur :** Dr Marion BRISSET, Hôpital Raymond Poincaré AP-HP

### Résumé

- Mode d'action des ICI: augmentent l'immunité cellulaire en ciblant l'antigène 4 associé aux LT cytotoxiques (CTL4), le « programmed death-1 » (PD1) et son ligand (PDL1).
- EI : auto immunité non tumorale, notamment neurologique : 4,2% rn monothérapie, jusqu'à 14% en cas d'association CTL4 et PD1/PDL1 inhibitors.
- 2 cohortes rétrospective : 1 cohorte clinique (39 patients) avec un degré de gravité de l'EI  $\geq 2$ , 1 cohorte biologique (sg ou LCR) (24 patients)
- Dans la cohorte clinique des 39 patients, les EI survenaient dans 71% des cas dans les 3 premiers mois.
- **34 patients ont eu une présentation neuromusculaire** dont 22 une neuropathie périphérique : 2 Parsonage Turner, 2 atteintes phréniques, 3 MG, 13 myopathies (70% élévation des CPK max 13000).
- 87% de la cohorte clinique ont arrêté le traitement ICI avant ou à l'apparition des symptômes neurologiques
- Après un suivi médian de 10 mois, 36% évolution neurologique défavorable (dont 2 décès dus à des complications neurologiques)

En analyse multivariée, seul l'âge  $\geq 70$  ans est resté un facteur indépendamment de mauvais pronostic

### Questions Principales

Décrire la **survenue des EI cliniques en fonction de leur profil d'Ac anti neuronaux** chez les patients qui développent une immunité neurologique avec des thérapies anti cancéreuses « **check point inhibitors** » (ICIs).

Recherche d'Ac anti AChR et des protéines sarcomériques (les autoanticorps striés [STR] pour patients avec des troubles de la jonction neuromusculaire ou une myopathie.

Une minorité de patients atteints de myopathie ont subi des tests Ac anti- HMGR et les anticorps de particules de reconnaissance de signal (SRP)

Evaluation paranéoplasique (sérum ou LCR) avec les anti AChR musculaire et ganglionnaire, STR, VGKC, GAD65, VGCC, (type P / Q ou type N) et criblage par immunofluorescence indirecte sur un composite de tissus de souris qui détecte les autoanticorps classiques ( anticorps nucléaire antineuronale [ANNA] 1, ANNA2, ANNA3, anticorps anti-cellule de Purkinje [PCA] 1, PCA2 / MAP1B, PCA-Tr, amphiphysine, CRMP5 et anticorps nucléaire anti-glial 1 / SOX1) , des autoanticorps neuronaux récemment décrits (spécifiques de la phosphodiesterase 10A [PDE10A], des filaments neuronaux intermédiés [NIF]) ainsi que des autoanticorps neuronaux spécifiques non encore identifiés au niveau moléculaire (UNA) .

### Perspectives et Commentaires

Article difficile à résumer car beaucoup d'informations malgré la petite cohorte. J'ai volontairement supprimé tout ce qui concerne le SNC.

- Résultats ->

Suggèrent que les autoAc neuronaux ne sont pas rares chez ces patients et représentent un outil diagnostique utile pour confirmer l'auto-immunité neurologique.

- Comme pour les Sd paranéoplasiques spontanés, la clinique est très hétérogène.

- La majorité des Ac neuronaux détectés dans cette étude sont spécifiques des antigènes intracellulaires et ne sont pas directement pathogènes, mais représentent plutôt des biomarqueurs d'une réponse des lymphocytes T cytotoxiques de même spécificité

- Une association paranéoplasique classique (c.-à-d. Profils cliniques, oncologiques et auto-anticorps typiques de ce qui est classiquement reconnu comme paranéoplasique) a été observée chez 6 patients, ce qui correspond à une réponse immunitaire anticancéreuse augmentée contre les antigènes onconeuronaux mais les tumeurs rencontrées dans la majorité des patients séropositifs ne sont généralement pas accompagnés de syndromes neurologiques paranéoplasiques (p. ex., cancer des cellules rénales, mélanome), ce qui suggère une augmentation / modification de l'expression de néoantigène par la tumeur sous attaque immunitaire.

Les patients atteints de myopathie avaient surtout une présentation oculo-bulbaire et 4 étaient séropositifs pour les IgG AChR musculaire mais des EMG normaux.



**Titre :** Mexiletine in Myotonic Dystrophy Type 1: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

**Journal :** Neurology® 2021;96:e228-e240. doi:10.1212/WNL.0000000000011002

**Auteur :** Chad Heatwole. *et al*

**Lecteur :** Dr Claire LEFEUVRE, Hôpital Raymond Poincaré, Garches

### **Objectifs**

Etude de l'efficacité de la Mexilitine sur la marche (critère principal) et sur sa tolérance cardiaque à long terme (un des critères secondaires) chez les DM marchants pendant 6 mois

### **Méthodes**

Etude randomisée en double aveugle placebo/mexilitine (150mg x3/jour)  
Population : 42 patients sur une période de 6 ans (21 mexilitine et 21 placebo), avec myotonie des mains > 1sec, marchant plus de 6 minutes, plus de 30 pas, entre 100m et 500m. Changement des critères en cours d'étude : > 500m et sans confirmation génétique accepté si symptomatique et apparenté confirmé au 1<sup>er</sup> degré.

### **Résultats**

Pas de changement du test de marche à 6 mois  
Tolérance cardiaque :

- Pas de différence des ECG et holter ECG dans les 2 groupes concernant la survenue de trouble de la conduction à 3 ou 6 mois
- A noter, un arrêt de ttt dans le groupe mexilitine pour ESV prématurées mais description seulement quantitative (critères ESV péjoratives ? phénomène R/T ? morphologies ?)
- Observance / absorption dans le groupe mexilitine : 90% à 3mois, 65% à 6 mois

### **Commentaires**

- Choix du critère principal du test de marche surprenant sachant que c'est le traitement symptomatique de la myotonie qui prédomine sur les mains et la mâchoire.
- Intéressant de noter la discordance rapportée entre l'amélioration du temps de relaxation du grip et le ressenti patient.
- Limites : changement de critère en cours d'étude car trop restrictif notamment sur les caractéristiques de marche, le taux sanguin de mexilitine d'observance à 6 mois est faible ce qui diminue la puissance des résultats.
- Sur le plan cardiaque, la question se pose de la suffisance d'un suivi de 6 mois. De plus, les critères d'analyse sont majoritairement sur la conduction cardiaque alors qu'un des risques est l'augmentation de l'hyperexcitabilité cardiaque, comme le montre l'aggravation de la fréquence des extrasystoles ventriculaires pour un patient.

**Titre : STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa**

**Journal : J Neurol. 2021 Feb 5:1–11. doi: 10.1007/s00415-021-10409-9.**

**Auteur : Gutschmidt K *et al.***

**Lecteur : Pr Pascal LAFORÊT, Hôpital Raymond Poincaré, Garches**

### Points Clés et Résumé

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique décrivant l'évolution dans la « vraie vie » de trois paramètres : le test de marche de 6 mn (6MWT %prédit), la CV assise en %prédite, et un score composite du testing manuel (MRC sum score).

4 pays ont contribué à cette étude : Allemagne, Espagne, Italie et Taiwan.

68 patients sur 112 potentiellement incluables ont été inclus dans l'étude, faute de données de suivi pour les autres patients (33 pts en Allemagne, 15 en Italie, 14 en Espagne, et 6 à Taiwan).

Age médian à l'initiation de l'ERT = 45,5 ans

#### Résultats :

- Cette étude a montré une stabilité du 6MWT dans les 5 premières années (mais 35 patients seulement avec des données de suivi), et une stabilité de la CV à 1 an suivie d'une détérioration (57 patients avec données de suivi).

- 20 patients étaient sous VNI a baseline. L'instauration d'une ventilation mécanique a été nécessaire chez 21 autres patients malgré le traitement (VNI pour 18 et VI pour 3).

- 9 patients ont perdu la marche au cours du suivi (3 autres avaient déjà recours au FR au début du traitement).

### Questions principales

**Etude de l'efficacité à long terme de l'enzymothérapie substitutive par alglucosidase alfa (Myozyme®) dans la forme adulte de maladie de Pompe (LOPD)**

Rationnel : Trois publications seulement ont fait état des bénéfices à long terme de l'ERT (au-delà de 5 ans), rapportant un bénéfice dans les 3 premières années surtout. Deux de ces publications ont été effectuées avec des données de la cohorte Française (Semplicini *et al.*, JIMD ; Haarlal *et al.*, Neurology)

### Commentaires

Cette étude confirme les résultats publiés sur la cohorte Française (Semplicini *et al.*, JIMD), avec une efficacité initiale meilleure sur le 6MWT, comparativement à la CV qui décline au-delà d'un an de traitement.

L'efficacité à long terme du Myozyme est donc décevante pour de nombreux patients qui doivent recourir à la ventilation non invasive malgré le traitement.

Il est frappant que cette étude reposant sur 3 grands pays Européens n'ait pas permis d'inclure plus de patients en Europe, en raison d'un nombre très important de patients perdus de vue. Ceci montre la qualité du suivi des patients en France et l'importance des collaborations au sein de FILNEMUS ayant permis d'avoir l'une des cohortes les plus importantes et les mieux suivies, adossée au registre Français de la maladie de Pompe.



**Titre :** Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start.

**Journal :** J Neurol. 2020 Oct;267(10):3038-3053. doi: 10.1007/s00415-020-09936-8.

**Auteur :** Stockton DW *et al.*

**Lecteur :** Pr Pascal LAFORÊT, Hôpital Raymond Poincaré AP-HP

### **Points Clés et Résumé**

Cette étude repose sur l'analyse longitudinale de la capacité vitale forcée (CVF) des patients traités par enzymothérapie substitutive (ERT) et suivis dans le registre international de la maladie de Pompe du laboratoire Genzyme-Sanofi.

396 patients ont été inclus dans cette étude, avec une CVF médiane de 66,9 % au début du traitement.

Age médian au début du traitement = 45 ans

Les analyses ont montré une stabilité de la FVC sur un suivi de 5 ans, ce qui est en faveur d'une stabilisation de la fonction respiratoire par l'ERT

### **Question Principale**

**Etude de l'efficacité à long terme de l'enzymothérapie substitutive par alglucosidase alfa (Myozyme®) sur la fonction respiratoire dans la forme adulte de maladie de Pompe (LOPD).**

### **Commentaires**

Le principal atout de cette étude est qu'elle repose sur une très grande cohorte de patients issue du registre international de la maladie de Pompe.

Ces résultats sont différents de ceux qui ont été publiés dans les autres études sur les effets de l'ERT, et notamment celle issue du registre Français, qui montrent toutes un déclin progressif de la CVF. A noter que l'âge de début du traitement est plus tardif dans la population Française (50 ans) ce qui explique peut-être la moindre efficacité du traitement en raison d'un stade plus avancé de la maladie lors de l'instauration du traitement.

Les limites de cette étude sont que les analyses de la CVF ne sont pas associées aux données du 6MWT et aux autres évaluations musculaires, comme c'est le cas dans les autres études publiées sur les effets à long terme de l'ERT. Il n'y a malheureusement pas non plus de données concernant les autres paramètres explorant la fonction respiratoire : CV couchée, MIP et MEP.

**On regrette enfin que les nombreux centres contributeurs à ce registre (et notamment les centres Français) n'aient pas été cités et remerciés sous la forme d'un « study group ».**

**Points Clés et Résumé**

Analyse rétrospective de tous les tests diagnostiques de FSHD réalisés au laboratoire de l'Université de l'Iowa entre 2015 et 2019.

Sur **1716 tests réalisés**, 76 ont été exclus pour difficultés techniques (et 46 pour étude incomplète).

Sur les 1594 tests analysés :

- **703 (44.1%) FSHD :**
  - 664 (94.5%) FSHD1 (1-10 répétitions D4Z4)
  - 39 (5.5%) FSHD2 (hypométhylation D4Z4 + variant SMCHD1)
- 20 cas borderline FSHD1 (11 répétitions D4Z4)
- 4 cas FSHD1 + FSHD2
- 867 (54%) : ni FSHD1 ni FSHD2

A cette complexité, s'ajoutent :

- La nécessité d'établir l'haplotype : 4q35A (64.6% des cas, signal de polyadénylation nécessaire pour FSHD) ou 4q35B
- La fréquence de réarrangements chromosomiques : translocations 4q35/10q26 (20.9% des cas)
- 23 cas de mosaïques somatiques.

Par ailleurs, les auteurs comparent 2 résultats moléculaires entre 3 groupes (FSHD1, FSHD2, non-FSHD) :

- **Répétitions D4Z4 : différence significative** entre les 3 groupes (FSHD1 < FSHD2 < non-FSHD)

**Méthylation D4Z4 : différence significative** (FSHD2 < FSHD1 < non-FSHD).

**Question Posée**

**Performances diagnostiques des tests moléculaires utilisés pour la FSHD et ses sous-types dans un laboratoire universitaire certifié ?**

