

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2025

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Analyse quantitative des images d'échographie musculaire
dans la maladie de Pompe avec une approche radiomique**

Présentée et soutenue publiquement le 21/03/2025 à 18h
au Pôle formation

Par Lucie Le Calvé

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Martin BRETZNER

Monsieur le Docteur Julien LANNOY

Madame la Docteure Céline TARD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste DAVION

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

| | |
|-----------------|--|
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| IMC | Indice de Masse Corporel |
| MFM – 32 | Mesure de la fonction motrice – 32 Items |
| D1 | Dimension 1 du score MFM-32 |
| D2 | Dimension 2 du score MFM-32 |
| D3 | Dimension 3 du score MFM-32 |
| ICC | Coefficient de Corrélacion Intraclasse |
| Del | Muscle Deltoïde |
| DtFem | Muscle Droit Fémoral |
| Bic | Muscle Biceps brachial |
| Erc | Muscle Extenseur Radial du Carpe |
| Fuc | Muscle Fléchisseur Ulnaire du Carpe |
| TibA | Muscle Tibial antérieur |
| GLCM | <i>Grey-Level Co-occurrence Matrix</i> |
| GLDM | <i>Grey-level Dependance Matrix</i> |
| CNIL | Commission Nationale Informatiques et Libertés |

Sommaire

| | |
|---|----|
| Avertissement..... | 2 |
| Sigles..... | 3 |
| Sommaire | 4 |
| 1 Introduction..... | 5 |
| 1.1 Maladie de Pompe..... | 5 |
| 1.2 Echographie musculaire quantitative..... | 8 |
| 2 Matériel et méthodes..... | 11 |
| 2.1 Population | 11 |
| 2.2 Données recueillies | 11 |
| 2.3 Acquisition des images échographiques | 13 |
| 2.4 Extraction des indicateurs quantitatifs | 15 |
| 2.5 Approche radiomique | 19 |
| 2.6 Analyse statistique..... | 20 |
| 2.7 Cadre réglementaire..... | 21 |
| 3 Résultats | 22 |
| 3.1 Population | 22 |
| 3.2 Sélection des indicateurs..... | 22 |
| 3.3 Prédiction des mesures cliniques | 25 |
| 3.3.1 Test de marche de 6 min | 25 |
| 3.3.2 Score MFM-32 | 27 |
| 4 Discussion | 35 |
| 4.1 Principaux résultats | 35 |
| 4.2 Perspectives / significativité clinique..... | 44 |
| Conclusion..... | 48 |
| Liste des tableaux..... | 49 |
| Liste des figures | 50 |
| Références | 52 |
| Annexe 1 : Score MFM-32..... | 55 |
| Annexe 2 : | 57 |

1 Introduction

1.1 Maladie de Pompe

La maladie de Pompe (ou glycogénose de type 2) est une myopathie génétique de transmission autosomique récessive liée au gène GAA. Le gène GAA code pour une enzyme appelée maltase acide, dégradant le glycogène en glucose dans les lysosomes [1,2]. Dans la maladie de Pompe, les mutations du gène GAA entraînent un défaut d'activité de la maltase acide, aboutissant à une accumulation progressive de glycogène dans les lysosomes, occasionnant à terme une destruction irréversible des fibres musculaires squelettiques, lisses et cardiaques (Figure 1).

En fonction de l'activité enzymatique résiduelle de la maltase acide [2,3], la maladie de Pompe a des phénotypes de sévérité variable, qui se distinguent par l'âge d'apparition des symptômes, les organes atteints et la vitesse d'aggravation [1,2,4]. L'abolition complète de l'activité de la maltase acide provoque une accumulation de glycogène dès les premiers mois de vie, responsable d'une cardiomyopathie précoce et sévère, d'une atteinte des muscles respiratoires et des membres (forme infantile) [2,3]. Une activité de la maltase acide très diminuée, mais pas nulle, donne une forme moins sévère qui débute dans l'enfance (forme juvénile). Enfin, une réduction d'activité moindre de la maltase acide entraîne une atteinte des muscles des ceintures et du diaphragme, responsable d'un déficit moteur proximal et d'une insuffisance respiratoire qui débutent à l'âge adulte (forme tardive).

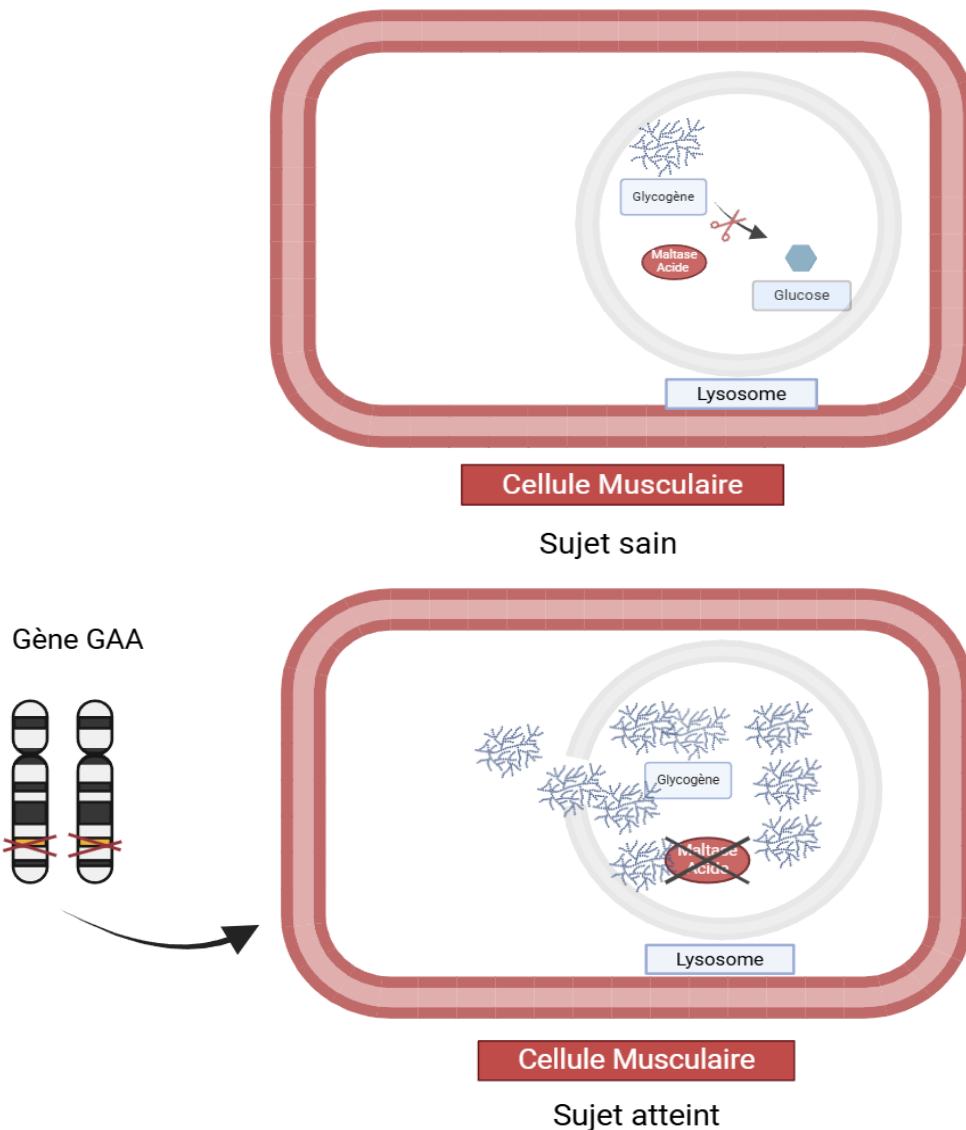


Figure 1 : Physiopathologie de la maladie de Pompe (glycogénose de type 2). En haut : chez un sujet sain, la maltase acide dégrade le glycogène dans les lysosomes musculaires. En bas : dans la maladie de Pompe, une anomalie dans les 2 allèles du gène GAA provoque une diminution de l'activité enzymatique de la maltase acide, qui aboutit à l'accumulation de glycogène dans le lysosome des cellules musculaires. Image réalisée à l'aide de l'outil numérique Biorender (<https://www.biorender.com>).

La maladie de Pompe est actuellement l'une des seules myopathies génétiques disposant de plusieurs traitements médicamenteux spécifiques, à savoir des enzymothérapies substitutives du déficit en maltase acide. L'alglucosidase alpha (MYOZYME®) a été la première enzymothérapie substitutive commercialisée dans la maladie de Pompe à partir de 2006 [3], et par conséquent celle pour laquelle nous

avons le plus de données. Les études de suivi ont montré que les effets de l'α-glucosidase (MYOZYME®) suivent trois phases successives à l'échelle du groupe : une amélioration de la fonction des muscles des membres et des muscles respiratoires durant les deux premières années de traitement, puis une stabilisation de durée variable, puis une aggravation progressive mais à un rythme plus lent que l'évolution naturelle de la maladie sans traitement [5]. L'α-glucosidase (MYOZYME®) ne permet donc pas de contrôler complètement la maladie, ce qui s'explique probablement par un faible taux de pénétrance dans le muscle (moins de 1% [2]). Afin d'avoir une meilleure pénétrance musculaire, de nouvelles enzymothérapies ont été développées [2,3] comme l'α-glucosidase (NEXVIADYME®) [6,7], ou l'association cipaglucosidase α/miglustat (POMBILITI®, OPFLODA®) [8] pour lesquelles les études suggèrent une efficacité supérieure à l'α-glucosidase (MYOZYME®) sur certains critères de jugement secondaires. D'autres approches comme la réduction de substrat [9] ou des thérapies géniques sont actuellement en développement [10].

L'existence de ces différentes thérapies justifie d'un suivi régulier pour les patients avec une maladie de Pompe, afin de déterminer le moment optimal pour initier une enzymothérapie substitutive chez les patients diagnostiqués en phase présymptomatique, ou d'adapter le traitement en cas de réponse insuffisante. Actuellement, l'évaluation de l'atteinte musculaire des membres repose surtout sur l'appréciation clinique de la force de ces muscles (plaintes du patient, testing musculaire, scores moteurs). Cependant, ces évaluations cliniques ont des limites : elles sont chronophages, nécessitent un évaluateur formé et une réalisation dans un lieu standardisé avec du matériel spécifique. De plus, elles sont influencées par la motivation du patient et par son état de fatigue, et peuvent être elles-mêmes vécues

comme fatigantes et douloureuses pour le patient. L'échographie musculaire quantitative pourrait être un mode d'évaluation complémentaire de l'atteinte musculaire liée à la maladie de Pompe, moins sensible à ces limites puisque rapide, indolore, réalisable au lit du patient sans nécessiter d'effort physique de sa part.

1.2 Echographie musculaire quantitative

L'échographie permet de détecter les altérations non spécifiques de l'architecture musculaire présentes dans de nombreuses myopathies, comme le remplacement progressif des fibres musculaires saines par de la graisse ou de la fibrose [11]. L'échographie musculaire est désormais considérée comme un élément de l'évaluation des myopathies en routine clinique [11,12], qui a l'avantage d'être utilisable en consultation ou au lit du patient grâce à la taille réduite des appareils, qui sont désormais à un coût abordable.

L'échographie d'un muscle normal en coupe transversale présente un aspect de « nuit étoilée », avec de larges plages peu échogènes (apparaissant noires sur les images) composées de fibres musculaires, entrecoupées de travées hyperéchogènes (apparaissant blanches sur les images) constituées de tissu conjonctif (Figure 2, image 1). Les muscles pathologiques ont un aspect différent en échographie, apparaissant plus hyperéchogène (plus blanc sur les images) du fait de l'augmentation de la réflexion ultrasonore par les modifications structurelles du muscle (fibrose, remaniement graisseux...). Plus le remaniement structurel est important, plus les ondes ultrasonores vont être réfléchies par le muscle, et moins elles atteindront les structures profondes (Figure 2, images 2-4)[11]. La sévérité des anomalies échographiques est donc variable, allant d'anomalies modérées (Figure 2, image 2) à sévères (Figure 2, image 4).

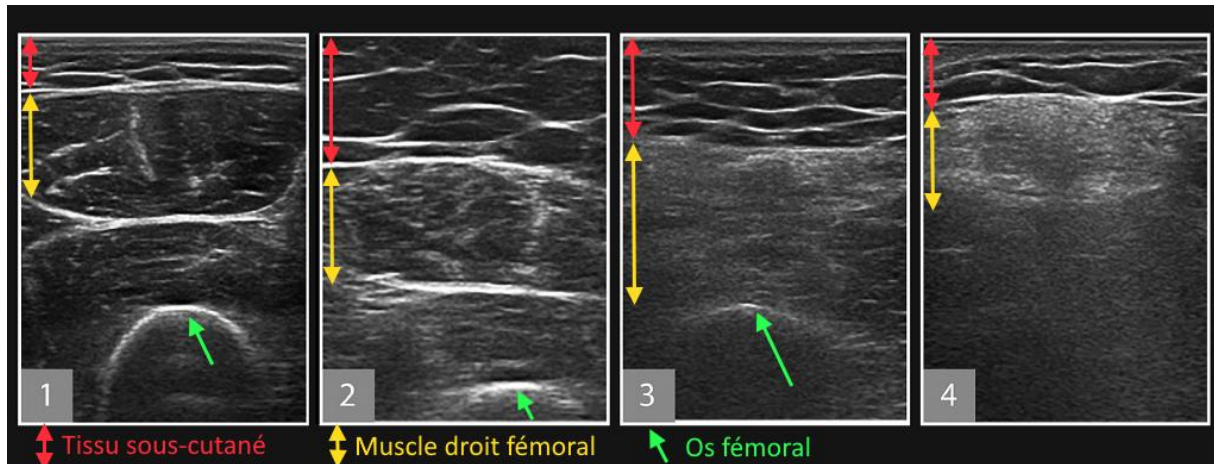


Figure 2 : Echographies normales et pathologiques du muscle droit fémoral. Image modifiée à partir de Wijntjes et al., 2021 [11].

1 - Aspect normal de « nuit étoilée » avec de larges plages hypoéchogènes (de couleur noire sur l'image, comparables à l'échogénicité du tissu sous-cutané) entrecoupées de travées hyperéchogènes (de couleur blanche sur l'image).

2 - Modifications modérées d'un muscle pathologique : Le muscle est devenu un peu plus échogène (« plus blanc », ce qui se voit bien quand on le compare au tissu sous-cutané sus-jacent), et le nombre et la taille des travées hyperéchogènes (de couleur blanche sur l'image) sont augmentés.

3 - Modifications marquées d'un muscle pathologique : Le muscle est franchement hyperéchogène, devient plus homogène avec une diminution de la visibilité des travées hyperéchogènes, et le fémur devient un peu moins visible à cause de l'atténuation des ondes ultrasonores provoquée par le tissu musculaire.

4 – Modifications majeures d'un muscle pathologique : Le muscle est très hyperéchogène, homogène, ce qui atténue tellement le faisceau échographique que le fémur n'est plus visible.

Quelques indicateurs quantitatifs calculés à partir des images échographiques de muscle ont été évalués dans la maladie de Pompe (moyenne, maximum, hétérogénéité des niveaux de gris), et sont bien corrélés avec le testing musculaire [13] ou le test de marche de 6 min [14]. Cependant, leur fiabilité inter et intra-observateur semble faible [13,15]. De très nombreux autres indicateurs quantitatifs existants n'ont pas été étudiés dans la maladie de Pompe, et pourraient constituer des

biomarqueurs de l'atteinte musculaire des membres plus performants et plus reproductibles que ceux déjà identifiés.

Notre objectif était d'étudier l'intérêt d'un grand nombre d'indicateurs quantitatifs mesurés sur les images d'échographie comme outil d'évaluation de l'atteinte musculaire des membres dans la maladie de Pompe, à l'aide d'une approche appelée radiomique [16].

2 Matériel et méthodes

2.1 Population

Nous avons mené une étude rétrospective incluant les données de patients adultes présentant une maladie de Pompe suivis au centre de référence des maladies neuromusculaires du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, et ayant eu une échographie musculaire dans le cadre de leur suivi habituel. Le diagnostic de maladie de Pompe devait avoir été établi par la mise en évidence d'une diminution de l'activité de la maltase acide dans le sang, et confirmé par la mise en évidence de mutations pathogènes dans le gène GAA [1,4]. Nous avons exclu les données de patients présentant une autre pathologie neuromusculaire ou neurologique que la maladie de Pompe.

Nous avons également inclus les données d'une population contrôle, constituée de personnes ayant bénéficié d'une échographie musculaire jugée normale au cours d'une consultation au centre de référence neuromusculaire du CHU de Lille, et pour lesquelles aucune pathologie neuromusculaire ni problématique médicale pouvant influencer significativement l'échographie n'a été retenue à l'issue des investigations (exemple : enquête familiale chez des apparentés de patients finalement sains, diagnostic de fibromyalgie ou de désadaptation à l'effort).

2.2 Données recueillies

Pour les patients porteurs d'une maladie de Pompe et les contrôles, nous avons recueilli rétrospectivement à partir des dossiers médicaux les images d'échographie musculaire réalisées selon un protocole standardisé (cf. infra), ainsi que les caractéristiques physiologiques pouvant influencer l'échogénicité musculaire [11]

telles que la latéralité, l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC) au moment de l'échographie (Figure 3).

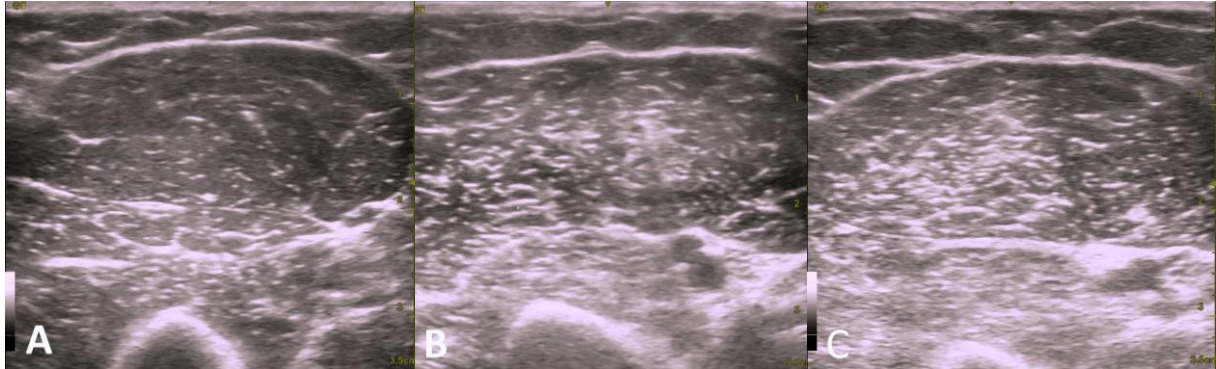


Figure 3 : Illustrations de l'effet des caractéristiques physiologiques sur l'échographie musculaire du biceps droit. Contrairement au muscle d'un sujet jeune sans pathologie (23 ans, IMC 23 kg/m²) (image A), le muscle apparaît plus hyperéchogène chez un sujet âgé et en surpoids (57 ans, IMC 28,9 kg/m²) (image B), ce qui peut s'expliquer par la sarcopénie liée à l'âge qui entraîne une diminution du volume des faisceaux musculaires (donc moins de zones hypoéchogènes), et par l'augmentation de la quantité de graisse sous-cutanée et intramusculaire qui augmente la réflexion des ultrasons (donc plus d'hyperéchogénicité) [11]. Il est difficile de faire la distinction de façon qualitative entre les anomalies liées à des variations physiologiques (image B) et celles présentes chez un sujet atteint de maladie de Pompe (57 ans, IMC 25,7 kg/m²) (image C). Images provenant de notre cohorte de sujets contrôles (image A et B) et atteints de maladie de Pompe (image C), d'où la nécessité de les prendre en compte dans notre analyse.

Pour les patients présentant une maladie de Pompe, nous avons également recueilli certaines données du suivi annuel recommandé par le protocole national de diagnostic et de soins de la maladie de Pompe [17] :

- La date du diagnostic de maladie de Pompe,
- L'historique des enzymothérapies substitutives (date d'introduction, durée du traitement)

- Les échelles motrices évaluant les membres, réalisées dans l'année précédant ou suivant la réalisation de l'échographie musculaire par un kinésithérapeute formé :
 - Mesure de la fonction motrice – 32 items (MFM-32) (Annexe 1) : échelle quantifiant en pourcentage les capacités motrices dans les maladies neuromusculaires, une valeur plus élevée témoignant de meilleures performances motrices. Elle comporte un score total et trois sous-scores :
 - Dimension 1 (D1) : station debout et les transferts,
 - Dimension 2 (D2) : motricité axiale et proximale des membres,
 - Dimension 3 (D3) : motricité distale des membres.
 - Test de marche de 6 minutes : distance parcourue en mètres en marchant 6 minutes, le patient étant invité à couvrir la plus grande distance possible.

2.3 Acquisition des images échographiques

Les patients et les sujets contrôles ont eu une échographie musculaire selon un protocole local standardisé réalisé en consultation neuromusculaire. Les données échographiques recueillies ont été acquises avec le même appareil (Venue 50, General Electric®), la même sonde linéaire (12L-SC General Electric®), et des paramètres d'acquisition fixes (gain 78 dB, fréquence 11MHz, focus au milieu de l'image), qui sont des paramètres pouvant influencer l'image [16]. Les images étaient réalisées par la même investigatrice (LLC). Les sujets étaient installés en décubitus dorsal, dossier relevé à 30°, les membres supérieurs en supination le long du corps. La liste des muscles systématiquement étudiés est dans le Tableau 1. Pour chaque

muscle, la sonde était placée pour acquérir une coupe axiale, perpendiculairement à la peau, puis inclinée jusqu'à obtenir une échogénicité maximale (Figure 4) ; l'image était alors sauvegardée, et la sonde décollée de la peau. Afin de vérifier la reproductibilité des acquisitions, ce processus était réitéré à l'identique jusqu'à obtenir 3 images du même muscle.

Tableau 1: Muscles étudiés bilatéralement dans notre protocole d'acquisition local.

| Muscle | Position de la sonde | Profondeur d'acquisition |
|---|--|---------------------------------|
| Deltoïde (Del) | Abduction de l'épaule, palpation du deltoïde, sonde positionnée au milieu du muscle | 3,5 cm |
| Biceps brachial (Bic) | 2/3 de la distance entre l'acromion et l'épicondyle latéral de l'humérus | 3,5 cm |
| Fléchisseur ulnaire du carpe (Fuc) | 1/3 supérieur entre l'olécrâne et le carpe | 3 cm |
| Extenseur radial du carpe (Erc) | 5 cm en distalité de l'épicondyle latéral de l'humérus | 3 cm |
| Droit fémoral (DtFem) | 2/5 de la ligne entre l'épine iliaque antéro-supérieure et le bord proximal de la patella | 5 cm |
| Tibial antérieur (TibA) | 1/3 supérieur de la ligne entre l'épine tibiale antérieure et la malléole interne du tibia | 3,5 cm |

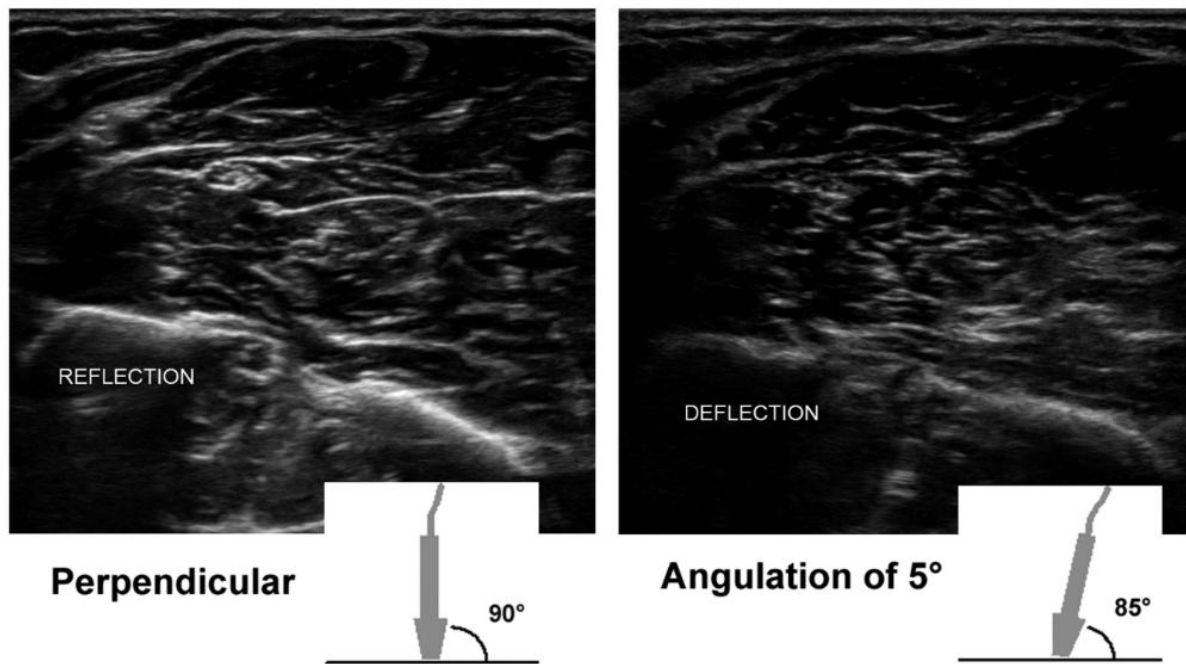


Figure 4: Illustration de l'intérêt d'avoir une sonde perpendiculaire au muscle pour avoir une échogénéicité maximale (muscle fléchisseur du carpe). La réflexion des ultrasons varie selon l'inclinaison entre leur émission et le muscle (phénomène appelé anisotropie [11]) : une sonde perpendiculaire au muscle augmente la réflexion et permet donc un meilleur signal (image de gauche). A l'inverse, une sonde inclinée limite la réflexion des ultrasons par le tissu et réduit ainsi le signal reçu, aboutissant à une image de moins bonne qualité (image de droite). L'angle précis entre la sonde et le muscle situé en profondeur n'est pas connue, la stratégie est donc de se placer perpendiculairement à la peau puis d'incliner légèrement la sonde jusqu'à obtenir une image de qualité optimale. Image extraite de Van Alfen et al., 2018 [18].

2.4 Extraction des indicateurs quantitatifs

Pour chaque image, une région d'intérêt était définie manuellement en sélectionnant la plus grande partie possible du corps du muscle à l'aide du logiciel paint.net (<https://www.getpaint.net/>), sans inclure ce qui n'était pas du tissu musculaire (l'épimysium, les fascias, le tissu sous-cutané, les structures vasculo-nerveuses et les os) (Figure 5). Seuls les pixels situés dans les régions d'intérêt étaient utilisés pour le calcul des indicateurs.

Les 3 images acquises pour chaque muscle ont été segmentées par la même investigatrice (LLC) afin d'évaluer la reproductibilité entre ces 3 acquisitions. Chez les patients atteints de la maladie de Pompe, une même image de chaque muscle (parmi les trois images disponibles) a été segmentée deux fois, à plusieurs mois d'intervalle, par la même investigatrice (LLC) pour vérifier la reproductibilité intra-observateur. Une segmentation indépendante a également été réalisée sur la même image par un autre investigateur (JBD) pour vérifier la reproductibilité inter-observateurs.

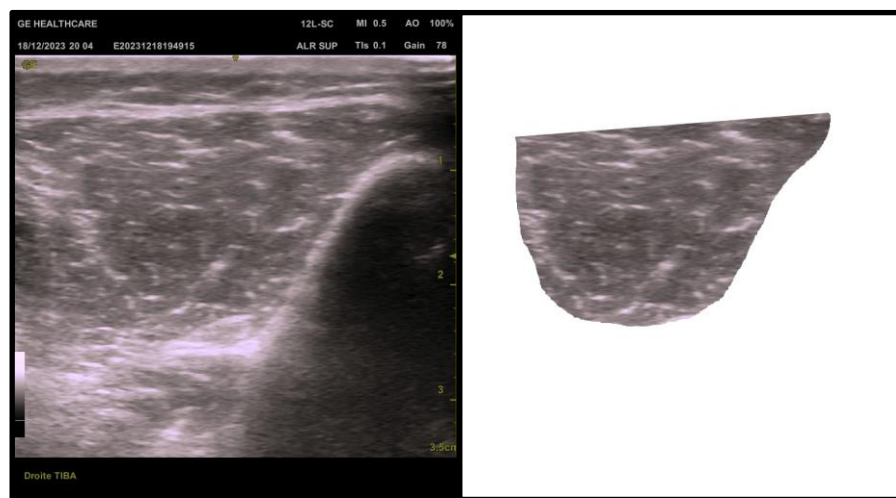


Figure 5: Exemple de sélection d'une région d'intérêt au sein d'une image échographique de muscle tibial antérieur (à gauche). Seule la région du muscle présentée sur l'image de droite était analysée. Image extraite de notre cohorte.

A partir des régions d'intérêts, nous avons extrait différents indicateurs quantitatifs, reflétant chacun des caractéristiques différentes de l'image. Les indicateurs étudiés se divisaient en deux catégories : ceux de premier ordre (statistiques), et ceux de deuxième ordre (texture). Les indicateurs de premier ordre donnent des statistiques concernant les niveaux de gris dans la région d'intérêt, traduisant l'écho-intensité. On peut ainsi par exemple mesurer la moyenne des niveaux de gris dans la région d'intérêt, ou encore sa variance, sa valeur minimale ou maximale, le 10^{ème} ou 90^{ème} percentile... Ces valeurs peuvent être visualisées sur un

histogramme de gris de la région d'intérêt (Figure 6). Ces indicateurs reflètent le contenu en pixels noirs ou blancs de la région d'intérêt, sans tenir compte de leur localisation au sein de celle-ci. Par exemple, les statistiques de premier ordre seront les mêmes pour les 2 images de la Figure 7 (puisque leur contenu en pixels blancs et gris est identique), alors même que leur aspect visuel est très différent.

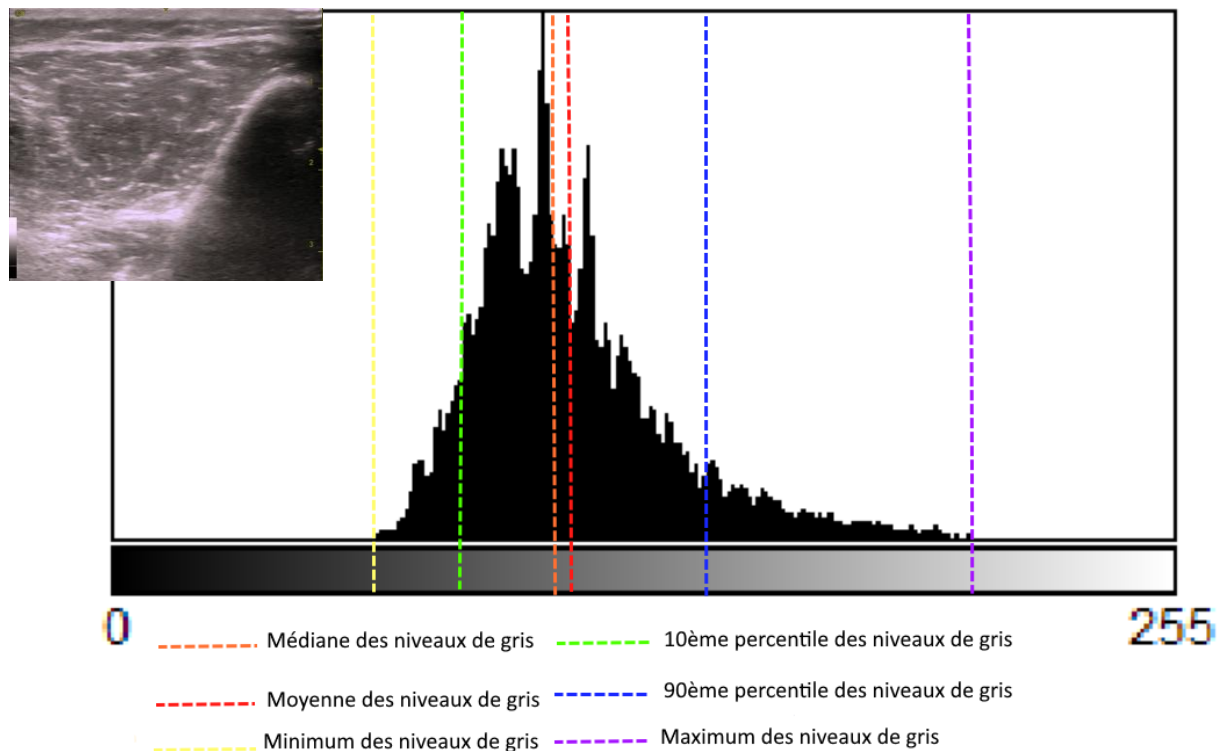


Figure 6 : Image échographique d'un muscle dans une région d'intérêt définie (en haut à gauche), et son histogramme des niveaux de gris, avec indiqués les principaux indicateurs de premier ordre. Image extraite de notre cohorte, l'histogramme a été réalisé avec le logiciel ImageJ [19].

A l'inverse, les indicateurs de second ordre évaluent la répartition spatiale des niveaux de gris des pixels, reflétant sa « texture ». Ce sont des indicateurs nettement moins étudiés que ceux de premier ordre. On peut illustrer la texture en prenant l'exemple de l'entropie [20], qui quantifie à quel point des pixels de niveaux de gris similaires sont regroupés dans l'image, reflétant son degré d'ordre ou de désordre. Par

exemple, les 2 images de la Figure 7 ont une entropie très différente : l'image de gauche est très ordonnée avec des pixels de même intensité regroupés (entropie faible), alors que les pixels de l'image de droite semblent en désordre avec des pixels de même intensité répartis sur toute l'image (entropie forte).

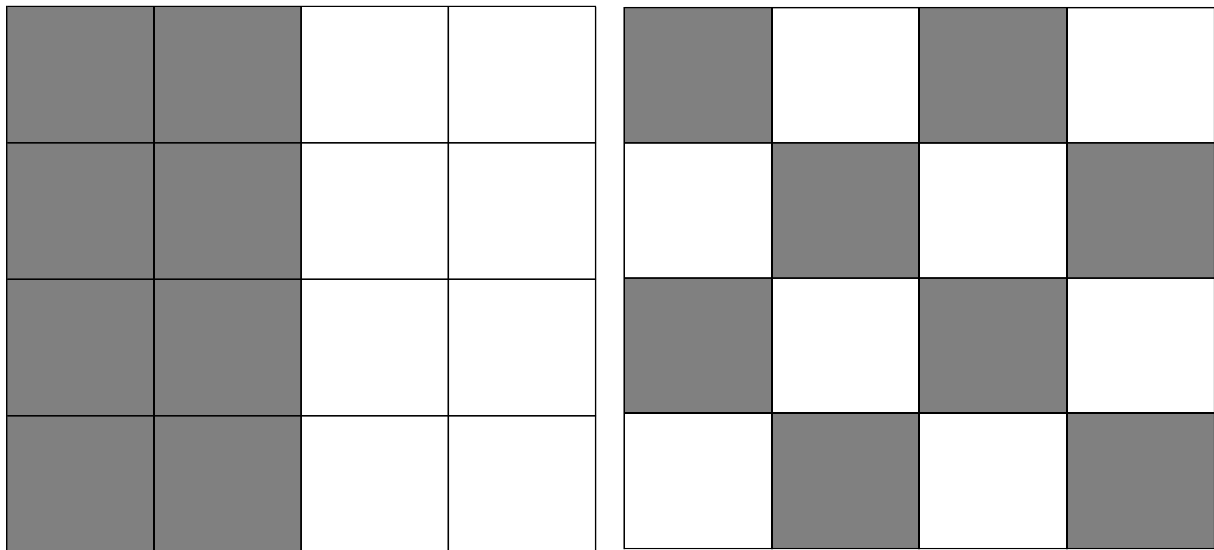


Figure 7 : *Illustration des différences entre statistiques de premier ordre et de second ordre. Ces 2 images ont des indicateurs de premier ordre identiques, car leur contenu en pixel blancs et noirs est similaire ; par exemple la moyenne de niveaux de gris sera égale pour les 2 images. En revanche, leur « texture » n'est pas du tout la même, ce qui se reflétera par des indicateurs de second-ordre différents. Si on prend l'exemple de l'entropie qui quantifie le « désordre » des pixels, l'image de gauche aura une entropie faible (les pixels blancs et gris semblent bien ordonnés), alors que l'image de droite aura une entropie élevée (les pixels blancs et gris sont en désordre, répartis sur tout l'image).*

Chaque image échographique était chargée en langage de programmation Python 3 avec la librairie sitk version 2.3.0, puis 93 indicateurs quantitatifs étaient calculés avec la librairie pyRadiomics version 3.1.0 [21] dans chaque région d'intérêt précédemment segmentée (*First Order Statistics, Gray Level Co-occurrence Matrix, Gray Level Run Length Matrix, Gray Level Size Zone Matrix, Neighbouring Gray Tone*

Difference Matrix, Gray Level Dependence Matrix). Les indicateurs étaient calculés sur l'image originale (aucun filtre), avec les paramètres par défaut de pyRadiomics hormis la largeur des classes pour la discrétisation de l'image. Nous avons utilisé une largeur de classe fixe (*fixed bin width*) plutôt qu'un nombre de classes fixe (*fixed bin count*), car c'est l'approche recommandée par pyRadiomics, et qui a montré une plus grande reproductibilité dans des études antérieures [16]. Il n'existe pas de recommandation pour fixer la largeur des classes ; nous avons donc testé plusieurs valeurs possibles (1,2,5,10,25,50).

2.5 Approche radiomique

La radiomique est une méthodologie validée permettant d'identifier des biomarqueurs parmi de très nombreux indicateurs [16]. Contrairement aux approches traditionnelles qui sont guidées par une hypothèse (approche déductive), la radiomique est guidée par l'observation des données (approche inductive) : l'idée est de chercher des associations statistiques entre de nombreux indicateurs extraits des images et une cible (diagnostique, pronostique, prédictive), sans a priori, la synthèse des résultats pouvant servir à établir une théorie [22]. Alors qu'il a longtemps été considéré comme insuffisant pour générer des résultats scientifiques, le raisonnement inductif s'est particulièrement développé ces dernières années grâce à la disponibilité de grandes quantités de données [22]. La plupart des études radiomiques suivent la démarche générale suivante : elles filtrent les indicateurs sur des critères prédéfinis (bonne reproductibilité, pas de redondance...) pour réduire leur nombre, puis testent l'association des indicateurs restants avec la cible à prédire avec des méthodes statistiques permettant un grand nombre de comparaisons. La performance de

prédiction des indicateurs restants est ensuite étudiée, puis des conclusions en sont tirées.

Suivant cette démarche, nous avons d'abord filtré les 93 indicateurs mesurés pour conserver uniquement ceux qui étaient reproductibles (sur plusieurs acquisitions, en intra- et inter-observateurs), puis ceux qui montraient des différences entre les patients Pompe et les sujets contrôles pour identifier des anomalies liées à la maladie. Cette analyse a été faite pour plusieurs largeurs de classe (1,2,5,10,25,50), en conservant la largeur de classe qui permettait de conserver le plus grand nombre d'indicateurs. Nous avons ensuite conservé les indicateurs qui étaient les plus associés avec les différentes évaluations motrices (distance parcourue en 6 minutes de marche, dimensions 1, 2 et 3 de la MFM- 32) et non-redondants entre eux avec un processus de sélection de variables par forêt d'arbres décisionnels [23].

Enfin, la performance des indicateurs restants a été évaluée en mesurant l'association entre les indicateurs sélectionnés et l'atteinte motrice des membres avec une mesure du coefficient de détermination (R^2), et leur pouvoir prédictif avec une validation croisée d'un contre tous (*leave-one-out cross-validation*) dans des modèles linéaires univariés et multivariés.

2.6 Analyse statistique

La reproductibilité était évaluée entre les 3 mesures pour chaque muscle par un calcul de coefficient de corrélation intraclass (ICC) avec un modèle bidirectionnel à effets mixtes avec accord absolu sur une mesure unique ou ICC(2,1) [24]. Un indicateur était jugé comme reproductible si la borne inférieure de l'intervalle de

confiance à 95% était supérieure à 0.75, correspondant à une reproductibilité bonne ou excellente [24].

L'existence d'une différence entre patients atteints de la maladie de Pompe et contrôles pour un indicateur était étudiée par un modèle linéaire mixte, avec un effet aléatoire patient et un effet aléatoire muscle, à intercepts variables. Etant donné que les images d'échographie musculaire sont influencées par l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle [11], les modèles étaient ajustés sur ces paramètres.

Les statistiques étaient faites avec le logiciel R version 4.2.0, en utilisant les packages psych (ICC), lmerTest (modèles linéaires mixtes) et VSURF (sélection de variables par forêt d'arbres décisionnels).

2.7 Cadre réglementaire

Tous les patients avaient donné leur accord pour la réalisation de l'échographie au cours de leur prise en charge médicale. Les données recueillies ont été déclarées à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL, déclaration n° DEC25-039).

3 Résultats

3.1 Population

Parmi les patients atteints de la maladie de Pompe suivis au CHU de Lille, 19 avaient eu une échographie musculaire entre 2023 et 2024. Nous avons également récupéré les données de 28 sujets contrôles (ayant eu une échographie au cours d'une consultation et pour lesquels il n'était pas conclu à une maladie neuromusculaire ou à une problématique médicale pouvant influencer l'échographie). Les données démographiques des patients et des contrôles sont présentées dans le [Tableau 2](#).

3.2 Sélection des indicateurs

La largeur de classe était fixée à 10, car c'était celle permettant d'obtenir le plus grand nombre d'indicateurs à la fois reproductibles et différents entre les patients Pompe et les contrôles au cours de la procédure de sélection ([Figure 8](#)). Les résultats de la procédure de sélection des variables sont illustrés dans la [Figure 9](#) et détaillés dans l'Annexe 2. Sur les 93 indicateurs extraits des images échographiques, 36 indicateurs (38.7%) avaient une bonne reproductibilité (sur 3 acquisitions chez les patients Pompe, sur 3 acquisitions chez les contrôles, en intra-observateur et inter-observateur). Sur ces 36 indicateurs reproductibles, nous avons conservé les 18 indicateurs (2.6%) significativement différents entre les patients Pompe et les contrôles en ajustant sur l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle, donc traduisant des modifications liées à la maladie de Pompe :

- 7 indicateurs de premier ordre (10^{ème} Percentile, 90^{ème} Percentile, Moyenne, Moyenne quadratique, Médiane, Energie, Energie totale)

- 11 indicateurs de texture (glcm_Contrast, glcm_DifferenceEntropy, glcm_DifferenceVariance, glcm_Imc1, gldm_DependenceVariance, gldm_SmallDependenceEmphasis, glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized, glszm_SmallAreaEmphasis, glszm_ZoneEntropy, glszm_ZonePercentage, ngtdm_Contrast).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients atteints de la maladie de Pompe et des sujets contrôles. Les variables quantitatives sont exprimées sous la forme médiane +/- intervalle interquartile [minimum - maximum], les variables qualitatives sous la forme d'effectifs (pourcentage). F = Femme ; MYOZYME® = Alglucosidase alfa ; NEXVIADYME® = Avalglucosidase alpha ; POMBILITI® = Cipaglucosidase alpha et Miglustat.

| Caractéristique | Patients avec maladie de Pompe | Contrôles |
|--|---|------------------------------|
| Sexe féminin | 12F / 19 (63.2%) | 18F / 28 (64.3%) |
| Age (années) | 58.5 +/- 20.9 [33.1-73.9] | 41.8 +/- 18.8 [21.8-69.4] |
| IMC (kg/m ²) | 25.2 +/- 7.2 [17.2-41.2] | 23.1 +/- 9 [18.1-36.3] |
| Maladie de Pompe | | |
| Forme de maladie de Pompe | Congénitale : 0 (0%) Infantile : 0 (0%) Juvénile : 3 (15.8%) Tardive : 16 (84.2%) | - |
| Enzymothérapie | Aucune : 2 (10.5%) Alglucosidase alfa (MYOZYME®) : 12 (63.2%) Alglucosidase alfa (MYOZYME®) puis Avalglucosidase alpha (NEXVIADYME®) : 4 (21.1%) Alglucosidase alfa (MYOZYME®) puis Cipaglucosidase alpha et Miglustat (POMBILITI®) : 1 (5.3%) | - |
| Age à l'introduction de l'enzymothérapie (années) | 45.8 +/- 15.8 [14.8-63.6] | - |
| Durée sous enzymothérapie (années) | 8.4 +/- 9.6 [0.3-18.3] | - |
| Test de marche de 6 minutes (mètres) | 422.5 +/- 139.8 [60-625] | - |
| Echelle MFM-32 (%) : | Total : 80.2 +/- 18.7 [14.6-99] Dimension 1 : 61.5 +/- 55.2 [0-97.4] Dimension 2 : 91.2 +/- 16.6 [11.1-100] Dimension 3 : 100 +/- 2.4 [21-100] | - |

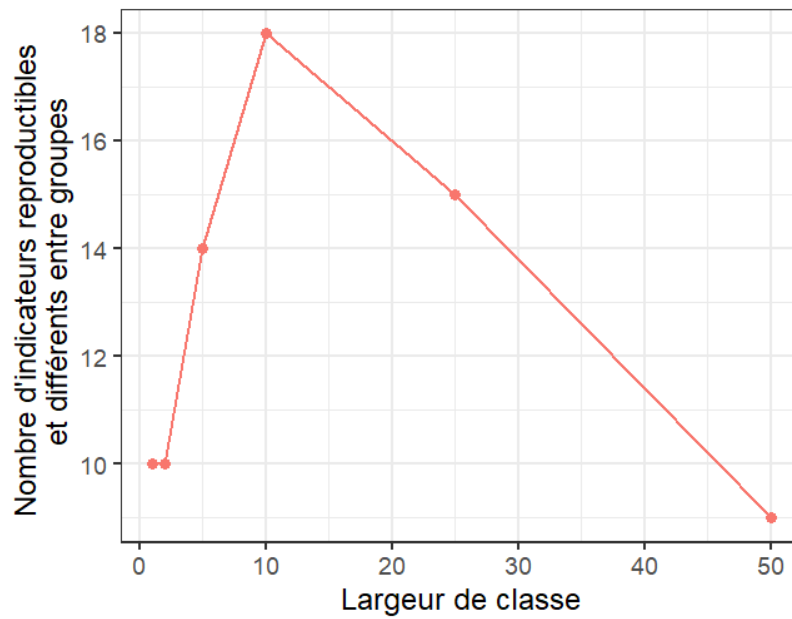


Figure 8 : Nombre d'indicateurs reproductibles et significativement différents entre patients atteints de la maladie de Pompe et contrôles en fonction de la largeur de classe.

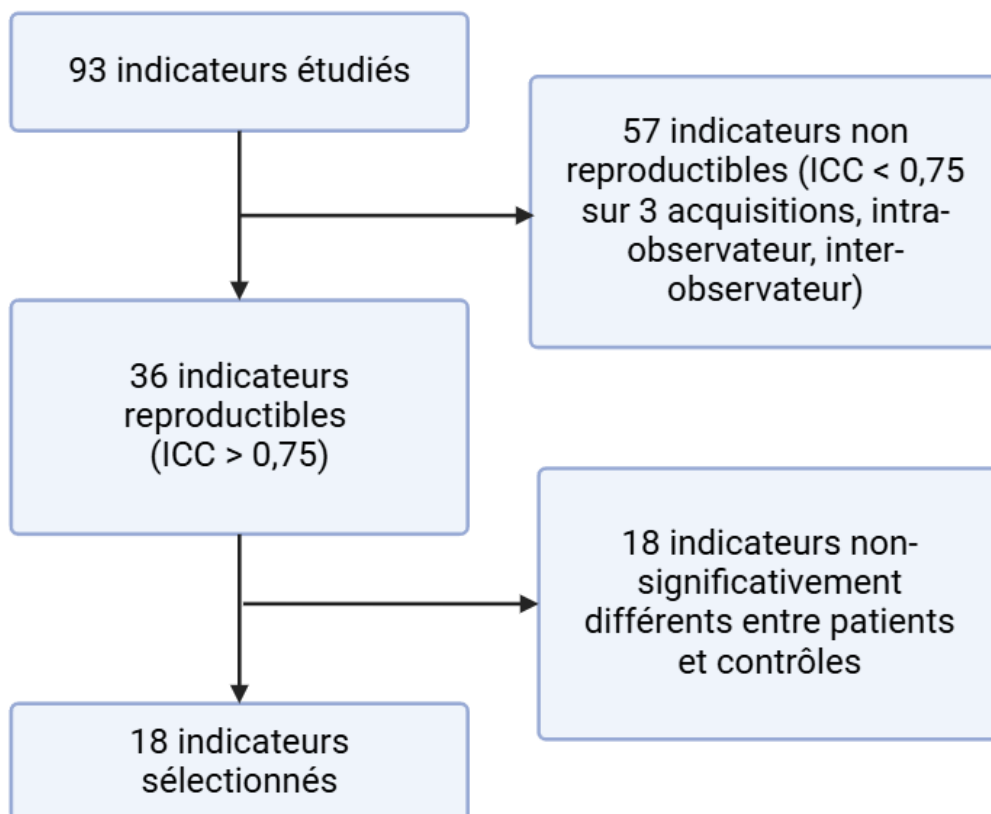


Figure 9 : Diagramme de flux représentant la sélection progressive des indicateurs échographiques par l'approche radiomique

3.3 Prédiction des mesures cliniques

3.3.1 Test de marche de 6 min

Parmi les 18 indicateurs conservés, la procédure de sélection de variables retenait 2 prédicteurs du test de marche de 6 minutes :

- Le 10ème percentile des niveaux de gris du muscle droit fémoral du côté non-dominant,
- Le 10ème percentile des niveaux de gris du muscle deltoïde du côté dominant.

Un modèle multivarié incluant ces 2 indicateurs expliquait 76% de la variance du test de marche de 6 minutes et avait un bon pouvoir prédictif (erreur absolue moyenne de ± 75.7 m) ; cependant le 10ème percentile du niveau de gris du deltoïde dominant n'avait pas d'effet significatif dans ce modèle (Tableau 3). Un modèle univarié incluant uniquement le 10ème percentile du niveau de gris du droit fémoral non-dominant expliquait une part de la variance presque aussi importante que le modèle multivarié ($R^2 = 75\%$; Tableau 3 ; Figure 10), et était plus prédictif (erreur absolue moyenne de ± 68.3 m).

Tableau 3 : Modèles univariés et multivarié prédisant le test de marche de 6 minutes en fonction des deux variables retenues (10^{ème} percentile du niveau de gris du deltoïde du côté dominant, 10^{ème} percentile du niveau de gris du droit fémoral du côté non-dominant).

| Modèle | Paramètre | beta | p | R ² | Erreur absolue moyenne de prédiction (m) |
|------------|--|--------|------------------|----------------|--|
| Univarié | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du deltoïde dominant | -6.242 | 0.001 | 0.56 | 90.68 |
| Univarié | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du droit fémoral non dominant | -5.861 | <0.001 | 0.75 | 68.3 |
| Multivarié | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du deltoïde dominant | 1.287 | 0.628 | 0.76 | 75.68 |
| | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du droit fémoral non dominant | -6.797 | 0.006 | | |

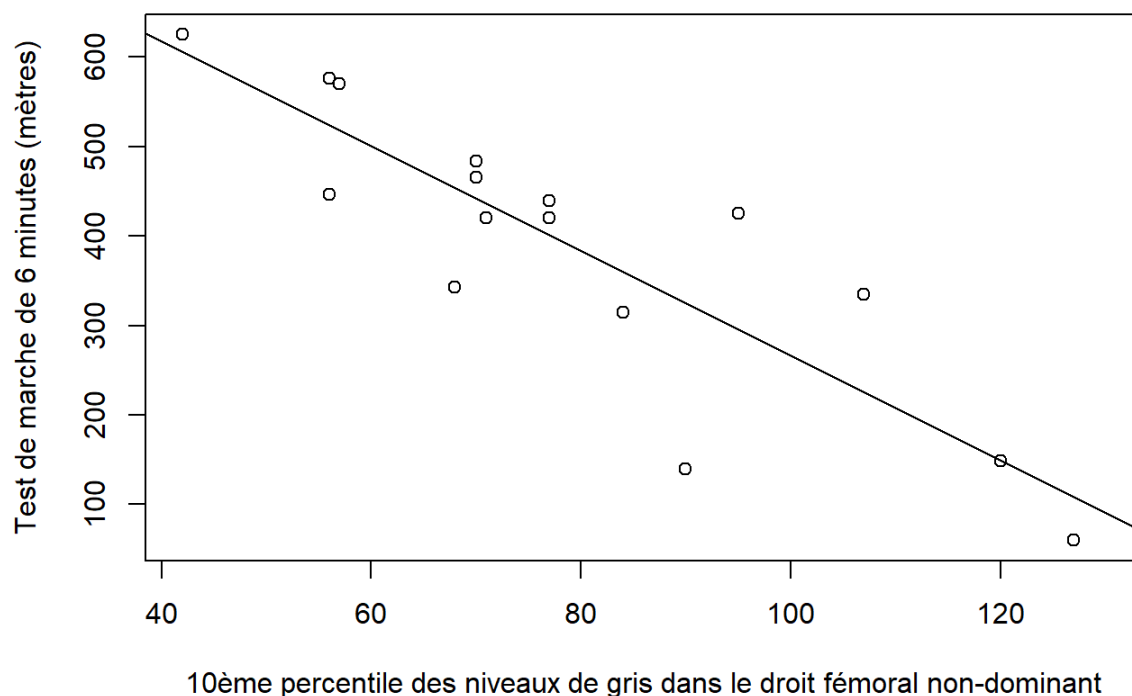


Figure 10 : Test de marche de 6 minutes en fonction du 10^{ème} percentile des niveaux de gris du quadriceps non-dominant (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié).

3.3.2 Score MFM-32

3.3.2.1 MFM- 32 total

Parmi les 18 indicateurs conservés, la procédure de sélection de variables retenait 2 prédicteurs du score total de la MFM-32 :

- Le contraste de la matrice de co-occurrence des niveaux de gris (*grey-level co-occurrence matrix* ou GLCM) du biceps non-dominant, qui est un indicateur de texture traduisant la différence moyenne de niveau de gris entre 2 pixels voisins (contraste moyen entre 2 pixels voisins, reflétant le contraste local de l'image),
- Le 10ème percentile du niveau de gris du biceps dominant.

Un modèle multivarié incluant ces 2 indicateurs expliquait 84% de la variance du score total de la MFM- 32 (Tableau 4) et avait un bon pouvoir prédictif (erreur absolue moyenne de $\pm 7,67\%$). Un modèle univarié incluant uniquement le 10ème percentile du niveau de gris du biceps dominant expliquait une part de la variance proche du modèle multivarié ($R^2 = 78\%$; Tableau 4; Figure 11), et était presque aussi prédictif (erreur absolue moyenne de $\pm 8.85\%$).

Tableau 4 : Modèles univariés et multivarié prédisant le score total de la MFM- 32 en fonction des 2 variables retenues (contraste de la matrice de co-occurrence des niveaux de gris du biceps non dominant, et 10ème percentile du niveau de gris du biceps dominant).

| Modèle | Paramètre | beta | p | R ² | Erreur absolue moyenne de prédiction (%) |
|------------|---|--------|------------------|----------------|--|
| Univarié | Contraste de la matrice de co-occurrence des niveaux de gris du biceps non dominant | 59.934 | 0.001 | 0.52 | 13.76 |
| Univarié | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du biceps dominant | -0.676 | <0.001 | 0.78 | 8.85 |
| Multivarié | Contraste de la matrice de co-occurrence des niveaux de gris du biceps non dominant | 25.541 | 0.024 | 0.84 | 7.67 |
| | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du biceps dominant | -0.538 | <0.001 | | |

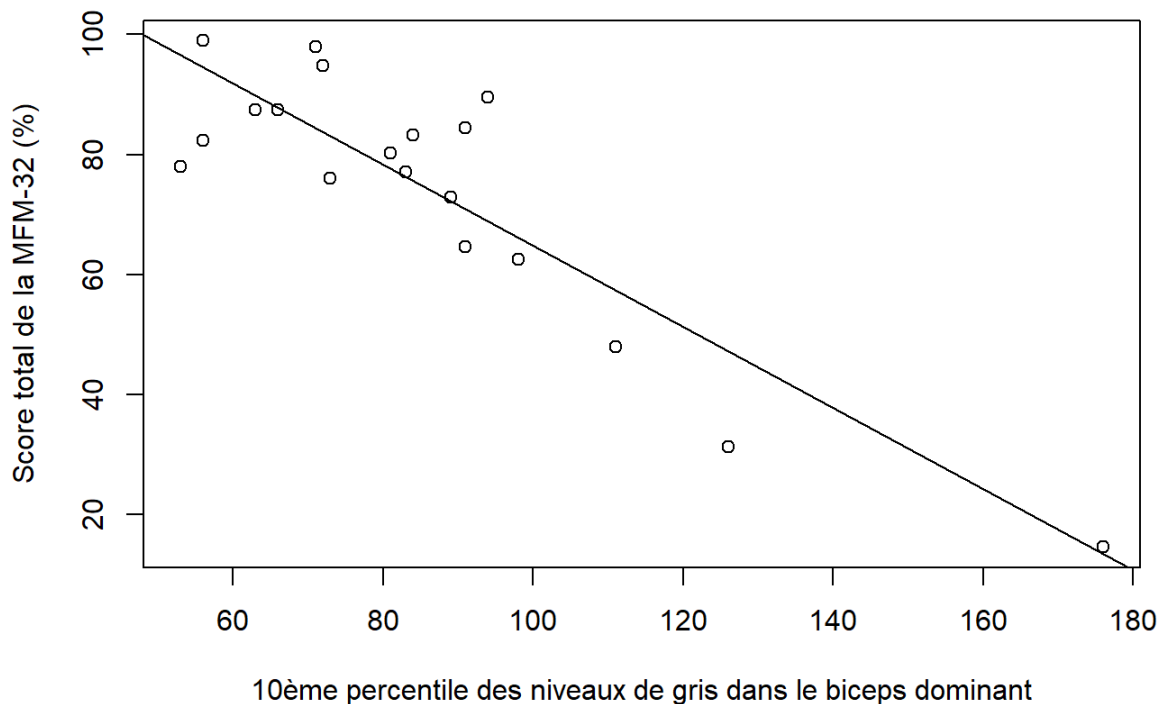


Figure 11 : MFM- 32 totale en fonction du 10ème percentile de niveau de gris du biceps dominant (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié).

3.3.2.2 Dimension 1 du score MFM- 32 (station debout et transferts)

Parmi les 18 indicateurs conservés, la procédure de sélection de variables retenait 4 prédicteurs de la dimension 1 de la MFM-32 :

- La moyenne quadratique du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant (la moyenne quadratique correspond à la racine carrée de la moyenne des carrés des valeurs. Elle est donc plus sensible aux valeurs extrêmes des niveaux de gris étant donné qu'elle porte au carré ces dernières).
- La moyenne de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant
- La médiane de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non-dominant,

- Le 10^{ème} percentile de niveau de gris du deltoïde non dominant.

Un modèle multivarié incluant ces 4 indicateurs expliquait 78% de la variance de la dimension 1 (Tableau 5) mais seul le 10^e percentile de niveau de gris du deltoïde avait un effet significatif dans ce modèle. Un modèle univarié incluant uniquement le 10^{ème} percentile de niveau de gris du deltoïde non dominant expliquait une part de la variance proche du modèle multivarié ($R^2 = 70\%$; Tableau 5 ; Figure 12), et était plus prédictif (erreur absolue moyenne de $\pm 16.03\%$ contre $\pm 17.86\%$ pour le modèle multivarié).

Tableau 5 : Modèles univariés et multivarié prédisant la dimension 1 de la MFM- 32 en fonction des 4 variables retenues (moyenne quadratique du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant, moyenne de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant, médiane de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant, 10^{ème} percentile du niveau de gris du deltoïde non dominant)

| Modèle | Paramètre | beta | p | R ² | Erreur absolue moyenne de prédiction (%) |
|------------|---|--------|------------------|----------------|--|
| Univarié | Moyenne quadratique du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant | -0.862 | <0.001 | 0.53 | 22.34 |
| Univarié | Moyenne de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant | -0.843 | <0.001 | 0.53 | 22.65 |
| Univarié | Médiane de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant | -0.779 | 0.001 | 0.49 | 24.88 |
| Univarié | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du deltoïde non dominant | -1.187 | <0.001 | 0.7 | 16.03 |
| Multivarié | Moyenne quadratique du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant | 1.682 | 0.703 | 0.78 | 17.86 |
| | Moyenne de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant | -3.01 | 0.553 | | |
| | Médiane de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant | 0.898 | 0.602 | | |
| | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du deltoïde non dominant | -0.839 | 0.004 | | |

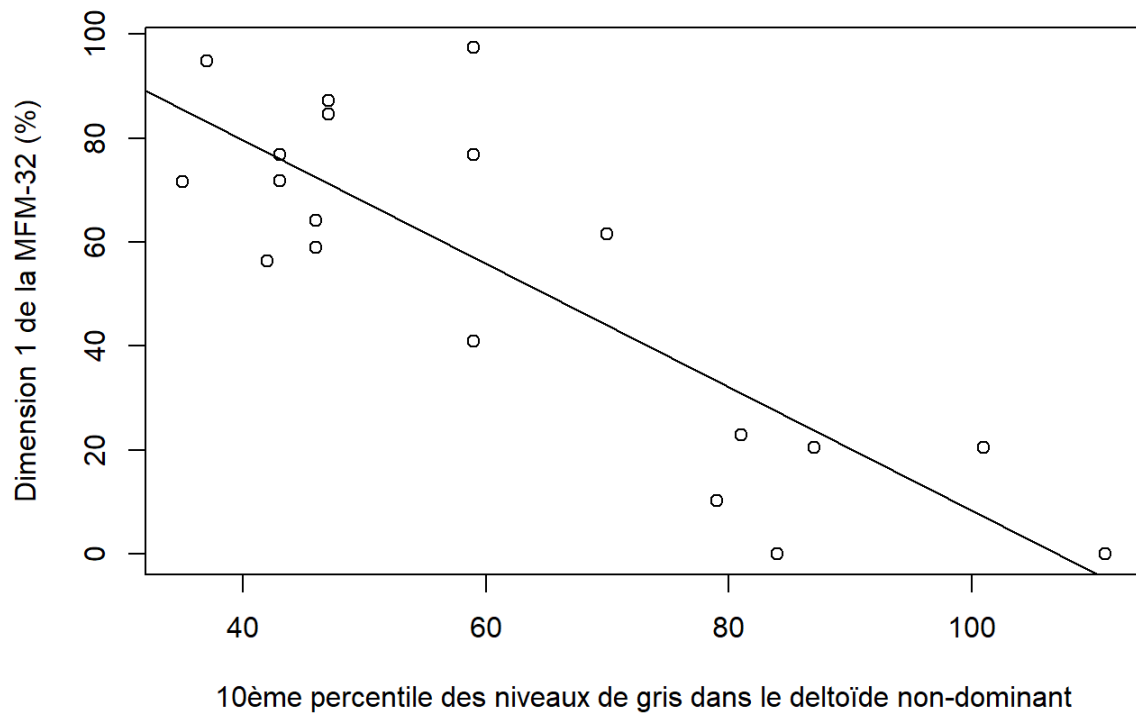


Figure 12 : Dimension 1 en fonction du 10ème percentile du niveau des gris du deltoïde non-dominant (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié)

3.3.2.3 Dimension 2 du score MFM- 32 (motricité axiale et proximale)

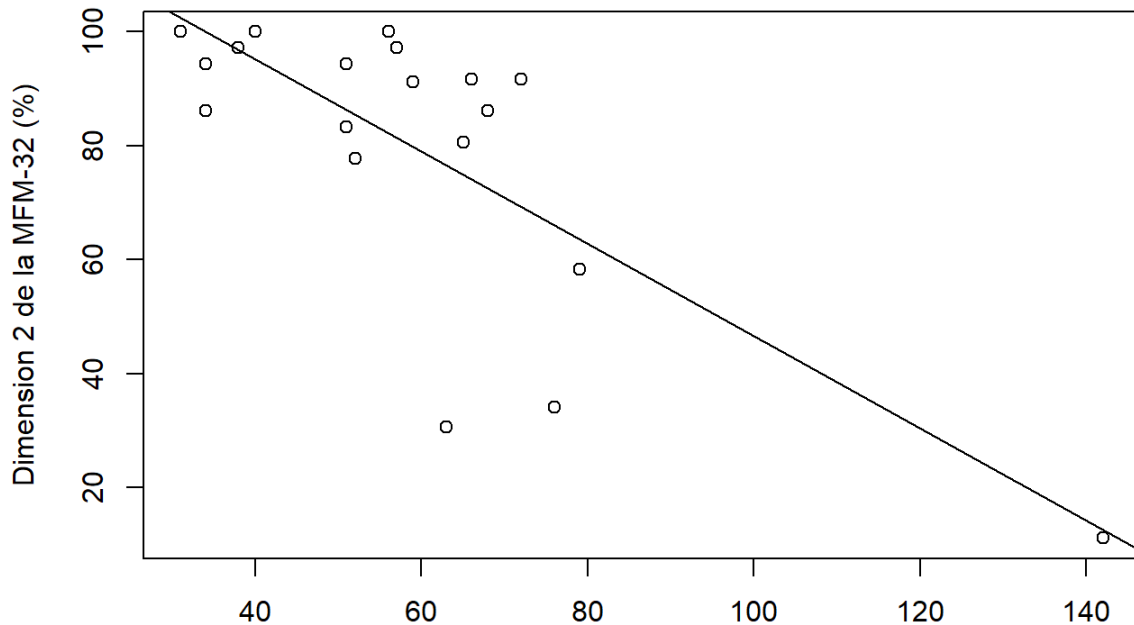
Parmi les 18 indicateurs conservés, la procédure de sélection de variables retenait 3 prédicteurs de la dimension 2 de la MFM-32 :

- La variance de la dépendance des niveaux de gris du deltoïde non dominant, qui traduit l'hétérogénéité locale des niveaux de gris,
- Le 10ème percentile du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non-dominant,
- Le contraste de la GLCM du biceps dominant, qui traduit la différence moyenne de niveau de gris entre 2 pixels voisins (contraste moyen entre 2 pixels voisins).

Un modèle multivarié incluant ces 3 indicateurs expliquait 61% de la variance de la dimension 2, cependant seul le 10ème percentile de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant restait significatif dans ce modèle (Tableau 6). Un modèle univarié incluant uniquement le 10ème percentile de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant expliquait une part de la variance proche du modèle multivarié ($R^2 = 58\%$; Tableau 6 ; Figure 13), et était plus prédictif (erreur absolue moyenne de $\pm 13.41\%$ contre $\pm 15.44\%$ pour le modèle multivarié).

Tableau 6 : Modèles univariés et multivarié prédisant la dimension 2 de la MFM-32 en fonction des 3 indicateurs retenus (Dépendance–Variance du deltoïde non dominant, 10^{ème} percentile du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant, Contraste de la GLCM du biceps dominant).

| Modèle | Paramètre | beta | p | R ² | Erreur absolue moyenne de prédiction (%) |
|------------|--|--------|------------------|----------------|--|
| Univarié | Variance de la dépendance des niveaux de gris du deltoïde non dominant | 116.55 | 0.005 | 0.37 | 17.91 |
| Univarié | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant | -0.81 | <0.001 | 0.58 | 13.41 |
| Univarié | Contraste de la GLCM du biceps dominant | 41.636 | 0.092 | 0.16 | 20.23 |
| Multivarié | Variance de la dépendance des niveaux de gris du deltoïde non dominant | 38.087 | 0.375 | 0.61 | 15.44 |
| | 10 ^{ème} percentile du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant | -0.65 | 0.01 | 0.61 | 15.44 |
| | Contraste de la GLCM du biceps dominant | 7.093 | 0.72 | 0.61 | 15.44 |



10ème percentile des niveaux de gris dans l'extenseur radial du carpe non-dominant

Figure 13 : Dimension 2 en fonction du 10ème percentile du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non-dominant (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié)

3.3.2.4 Dimension 3 (motricité distale)

Parmi les 18 indicateurs précédemment conservés, la procédure de sélection de variables retenait 2 prédicteurs de la dimension 3 de la MFM- 32 :

- La variance inverse de la GLCM du muscle droit fémoral non-dominant, qui est une mesure de l'homogénéité locale des niveaux de gris,
- La variance de la dépendance des niveaux de gris du muscle droit fémoral non-dominant (ou variance de la dépendance de la *Grey-level Dependance Matrix* GLDM)

Un modèle multivarié incluant ces 2 indicateurs expliquait seulement 25% de la variance de la dimension 3 de la MFM- 32 (Tableau 7), avec un mauvais pouvoir prédictif (Tableau 7,Figure 14).

Tableau 7: Modèles univariés et multivarié prédisant la dimension 3 de la MFM- 32 en fonction des 2 indicateurs retenus : Variance inverse de la GLCM du muscle droit fémoral non-dominant et Dépendance variance de la GLDM du muscle droit fémoral non-dominant). GLCM = Gray Level Co-occurrence Matrix; GLDM = Gray Level Dependency Matrix.

| Modèle | Paramètre | beta | p | R ² | Erreur absolue moyenne du leave-one-out |
|------------|--|---------|-------|----------------|---|
| Univarié | Variance inverse de la GLCM du muscle droit fémoral non-dominant | -1118.7 | 0.038 | 0.23 | 14.81 |
| Univarié | Variance de la dépendance des niveaux de gris du muscle droit fémoral non-dominant | 57.3 | 0.03 | 0.25 | 14.74 |
| Multivarié | Variance inverse de la GLCM du muscle droit fémoral non-dominant | -330.7 | 0.79 | 0.25 | 15.77 |
| | Variance de la dépendance des niveaux de gris du muscle droit fémoral non-dominant | 42.5 | 0.488 | 0.25 | 15.77 |

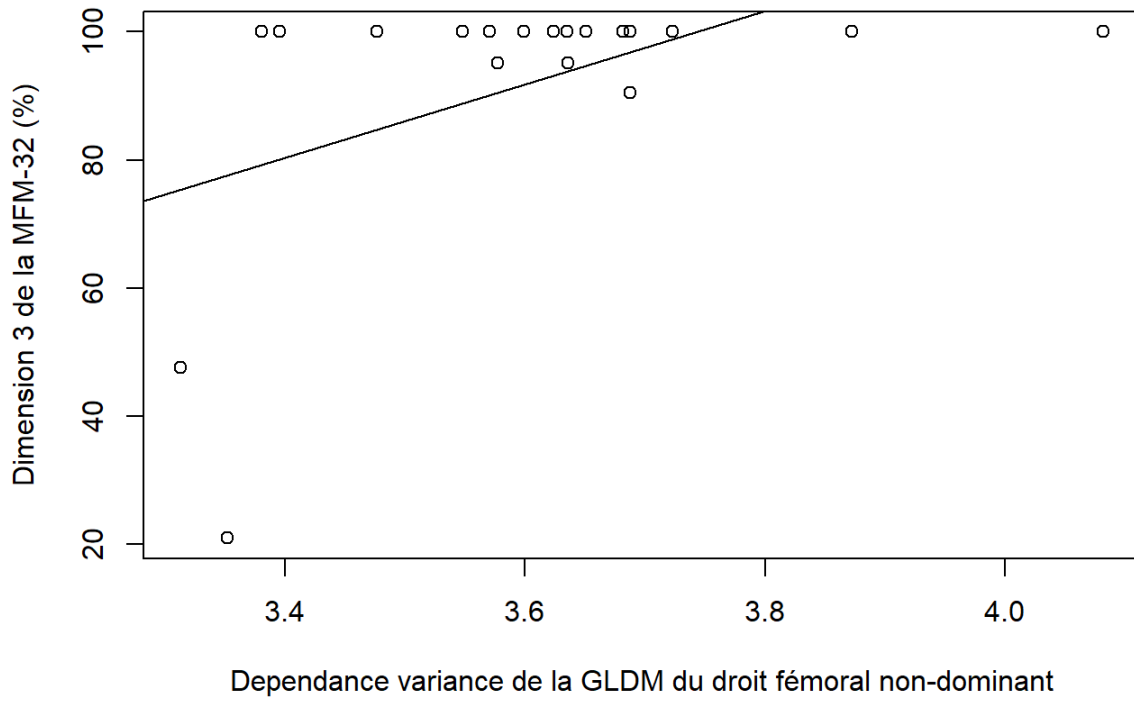


Figure 14 : Dimension 3 en fonction de la dépendance variance de la matrice de dépendance des niveaux de gris (GLDM) (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié)

4 Discussion

4.1 Principaux résultats

A l'aide d'une approche radiomique, nous avons pu identifier des indicateurs quantitatifs calculés à partir d'images d'échographie musculaire qui avaient un bon pouvoir prédictif de l'atteinte motrice des membres dans la maladie de Pompe. Ainsi :

- Le 10ème percentile des niveaux de gris dans le muscle droit fémoral du côté non-dominant était prédictif du test de marche de 6 minutes,
- Le 10ème percentile des niveaux de gris dans le muscle biceps dominant était prédictif du score MFM- 32 total,
- Le 10ème percentile des niveaux de gris dans le deltoïde non dominant était prédictif de la dimension 1 du score MFM- 32 (station debout et transferts),
- Le 10ème percentile des niveaux de gris dans le muscle extenseur radial du carpe non dominant était prédictif de la dimension 2 du score MFM- 32 (motricité axiale et proximale).

Nous n'avons pas réussi à identifier de marqueur prédictif de la dimension 3 du score MFM-32 (motricité distale).

Des travaux précédents ([Tableau 8](#)) avaient montré des corrélations entre certains scores cliniques et paramètres quantitatifs mesurés sur des images d'échographie dans la maladie de Pompe [12–15,25]. Cependant, ces travaux étudiaient un nombre limité d'indicateurs échographiques différents (entre 1 et 4) [13–15,26], uniquement de premier ordre (moyenne [13–15,25], maximum [26]) ou alors semi-quantitatifs [13–15]. La reproductibilité était étudiée dans peu d'études, avec une reproductibilité inter-observateur limitée pour les évaluations semi-quantitatives

[15,25] et modérée pour le maximum de niveaux de gris [26]. Les études précédentes avaient uniquement étudié des corrélations entre certaines mesures échographiques d'un muscle et sa fonction motrice (Tableau 8), mais jamais le pouvoir prédictif de l'échographie [13–15,26].

Tableau 8 : Synthèse des articles ayant retrouvé des liens entre l'analyse quantitative d'images d'échographie musculaire et l'atteinte des membres dans la maladie de Pompe

| Article | Corrélations /associations | Reproductibilité |
|-----------------------------|--|--|
| Zaidman et al. 2011 [13] | <p>Corrélation négative entre la moyenne des niveaux de gris moyen du muscle biceps brachial et la force de flexion du coude (coefficient de corrélation de Spearman $r=-0,8$, $p=0,008$).</p> <p>Pas de corrélation significative entre moyenne des niveaux de gris du droit fémoral et de la force d'extension du genou ($r= -0,4$, $p = 0,2$).</p> <p>Corrélation négative entre l'évaluation semi quantitative du muscle biceps brachial et la force de flexion du coude ($r= - 0,8$, $p = 0,004$).</p> <p>Corrélation négative entre l'évaluation semi quantitative du droit fémoral et la force d'extension du genou ($r = - 0,9$, $p = 0,001$).</p> | Non évaluée |
| Vill et al, 2015 [15] | Corrélation faible entre la moyenne des niveaux de gris et le testing musculaire (score MRC) pour tous les muscles étudiés ($R = 0,2$), | Faible reproductibilité intra observateur (index kappa non renseigné) et |

| | | |
|------------------------------|---|--|
| | mais hétérogène car variant de 0,53 pour le vaste intermédiaire à 0,02 pour le tibial antérieur. | inter observateur (coefficient kappa de 0,45 à 0,55) pour les scores semi-quantitatifs. |
| Hobson-Webb et al, 2021 [26] | Corrélation significative mais modérée entre le maximum des niveaux de gris du biceps brachial et l'indice de Barthel évaluant l'autonomie fonctionnelle (coefficient de corrélation intraclass R = - 0,51, p = 0,0086). Corrélation significative entre l'échogénicité maximale du muscle deltoïde et le score clinique du Hand-grip test (r = - 0.83, p = 0.0001) | Fiabilité inter-observateur pour le maximum des niveaux de gris modérée pour les muscles deltoïde, triceps brachial, fléchisseur du carpe, vaste latéral, tibial antérieur et biceps brachial (coefficient de kappa allant de 0,55 à 0,77) |
| Chiu et al, 2023 [14] | Corrélation modérée entre le test de marche de 6 minutes et le coefficient de variation des muscles tibial antérieur (r = 0,689 p = 0,008) et gastrocnémien médial (r = 0,615 p = 0,025). Corrélation entre la durée pour monter un escalier et le coefficient de variant des muscles droit fémoral (r = - 0,556, p = 0,048), biceps fémoral (r = - 0,744, p = 0,004), tibial antérieur (r = - 0,799, p = 0,001) et gastrocnémien médial (r = - 0,586, p = 0,035). | Non évaluée |

A notre connaissance, nous sommes les premiers à avoir étudié un grand nombre d'indicateurs échographiques quantitatifs grâce à une approche radiomique dans une pathologie neuromusculaire, ce qui nous a permis d'identifier des prédicteurs reproductibles qui n'avaient jamais été étudiés. A la différence des études antérieures qui étudiaient uniquement des corrélations (Tableau 8), nous avons étudié le caractère prédictif des indicateurs échographiques concernant l'atteinte des membres.

L'étude d'un grand nombre d'indicateurs permet également de mettre en avant certains indicateurs plutôt que d'autres. Dans notre population, les indicateurs de premier ordre (10^{ème} percentile, moyenne...) semblaient plus performants que les indicateurs de second ordre (quantifiant la texture), ce qui suggère que la valeur des niveaux des gris des pixels de l'image reflète mieux l'atteinte du muscle que leur organisation spatiale. Il est important de noter que ce résultat pourrait dépendre de paramètres liés à l'acquisition, telle que la résolution de l'image qui est connue pour influencer les paramètres de texture en échographie musculaire [27]. De plus, un résultat différent pourrait être obtenu dans d'autres myopathies que la maladie de Pompe.

Parmi les indicateurs de premier ordre testés, le 10^{ème} percentile des niveaux de gris était l'indicateur le plus souvent associé à nos scores cliniques, alors que cet indicateur de premier ordre est très peu utilisé dans les autres études, contrairement à la moyenne des niveaux de gris qui est classique. On peut apporter plusieurs explications à cette meilleure performance prédictive du 10^{ème} percentile. Tout d'abord, le 10^{ème} percentile est moins sensible que la moyenne aux valeurs extrêmes (minimum, maximum), qui sont non reproductibles sur les 3 acquisitions successives

du même muscle dans notre population (Tableau). Le 10^{ème} percentile des niveaux de gris quantifiant l'échogénicité des pixels les moins échogènes du muscle, il pourrait mieux refléter la persistance de faisceaux de cellules musculaires intacts dans le muscle. Certains muscles pourraient avoir des régions hyperéchogènes pour des raisons physiologiques (tendon intramusculaire, sarcopénie) qui augmenteraient la moyenne des niveaux de gris, alors que des faisceaux musculaires intacts permettraient la génération d'une force motrice normale du muscle. Ce n'est que lorsque ces faisceaux deviendraient altérés que la force motrice diminuerait et que leur aspect échographique deviendrait progressivement hyperéchogène, augmentant le 10^{ème} percentile des niveaux de gris. Il se pourrait également que certains artefacts rendent l'image plus hyperéchogène et influencent les valeurs de premier ordre comme la variable et la médiane, mais peu le 10^{ème} percentile. Le 10^{ème} percentile des niveaux de gris pourrait donc être un indicateur plus performant pour de nouvelles études d'échographie musculaire quantitative que la moyenne des niveaux de gris.

Dans nos résultats, on peut noter une cohérence anatomique entre certains muscles sélectionnés par l'approche radiomique et les scores moteurs auxquels ils étaient associés. Ainsi, le test de marche de 6 minutes est particulièrement bien prédit par un indicateur calculé sur l'échographie du muscle droit fémoral du côté non dominant, or le quadriceps (dont fait partie le droit fémoral) est un muscle essentiel pour la marche ([28]), et sa force a déjà été associée au test de marche de 6 minutes ([29,30]). Le 10^e percentile de l'échographie du muscle biceps brachial était prédictif du score total de la MFM-32. Les biceps sont des muscles proximaux fréquemment atteints dans les myopathies, leur atteinte pourrait être représentative de l'atteinte globale du patient. Une étude antérieure avait d'ailleurs mis en évidence une

corrélation entre la force musculaire des muscles des membres supérieurs, comprenant les muscles biceps brachial et deltoïde, avec le score MFM- 32 total [31].

La dimension 1 de la MFM-32, qui évalue la motricité axiale, était associée à un indicateur mesuré sur le muscle le plus proche de l'axe étudié (deltoïde). L'association entre la dimension 1 de la MFM- 32 et le muscle deltoïde avait déjà été mise en évidence dans une étude antérieure retrouvant une corrélation entre la force musculaire des muscles des membres supérieurs, comprenant les muscles biceps brachial et deltoïde, et la dimension D1 du score MFM-32 [31], sans qu'il y ait d'analyse muscle par muscle. Certains items de la dimension 1 (Annexe 1) peuvent requérir l'utilisation des muscles proximaux des membres supérieurs. Ainsi, le deltoïde pourrait être impliqué de façon directe, en raison de ses fonctions d'abduction, de flexion et d'extension de l'épaule (*Item 27 – D1 : touche le sol avec une main puis se relève en position debout*), ou de façon indirecte dans un rôle de stabilisateur de l'épaule pour compenser des mouvements déficients d'autres groupes musculaire (*Item 12 – D1 : sans appui des membres supérieurs, s'assied sur la chaise en gardant les pieds légèrement écartés, Item 24 – D1 : se met debout pieds rapprochés, Item 25 – D1 : maintien la position debout pieds légèrement écartés, Item 26 – D1 : lève un pied 10 secondes en position debout et sans appui*).

Cependant, il ne semblait pas y avoir de cohérence anatomique pour la dimension 2 du score MFM-32, évaluant les muscles proximaux, qui était surtout associée avec un indicateur mesuré sur l'extenseur radial du carpe, qui est un muscle distal. Ceci pourrait s'expliquer par une association non-linéaire entre l'atteinte structurelle et fonctionnelle de certains muscles dans les maladies musculaires. En effet, l'atteinte échographique du muscle peut rester longtemps asymptomatique et

précéder sa perte de fonction [15], expliquant une possible absence d'association entre échographie musculaire et déficit moteur à ce stade. Un muscle pourrait ainsi présenter un déficit moteur uniquement à un stade où son atteinte échographique devient sévère, avec des indicateurs échographiques pouvant plafonner en raison de l'altération structurelle importante. Ainsi, le déficit moteur proximal pourrait apparaître seulement au moment où les muscles distaux commencent à avoir une atteinte structurelle, expliquant l'association entre déficit moteur proximal et échographie des muscles distaux.

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence d'indicateur corrélé à la dimension 3 du score MFM- 32. Ceci peut s'expliquer par une faible variabilité du score dans notre population, avec une majorité des patients ayant un score de 100%. De plus, la dimension 3 ne reflète pas l'atteinte clinique des patients atteints d'une maladie de Pompe, qui est une myopathie atteignant principalement les muscles proximaux [32].

Notre étude bénéficiait de plusieurs forces. Contrairement à d'autres études [13–15,26], nous avons cherché à contrôler l'impact de facteurs techniques ou indépendants de la maladie dans notre analyse. En effet, les paramètres d'acquisition des images échographiques (fréquence, gain, focale, position du patient et de la sonde d'échographie, profondeur d'acquisition...) étaient identiques pour chacun des patients et muscles, ces paramètres pouvant influencer les indicateurs calculés [27]. Contrairement aux études précédentes [13–15,26], nous avons également limité l'impact de facteurs de confusion potentiels en ajustant nos analyses sur l'âge, le sexe, l'IMC, et en comparant notre population à un groupe contrôle pour pouvoir considérer

des modifications liées à la maladie de Pompe et non pas à d'autres facteurs sans rapport. Cette démarche renforce la robustesse des résultats. Les scores moteurs utilisés (test de marche de 6 minutes, MFM- 32) étaient des scores validés pour le suivi de la maladie de Pompe en France et utilisés dans les essais cliniques [14,26] ou études sur cette pathologie [5,33]. Grâce à l'approche radiomique, nous avons étudié un grand nombre d'indicateurs échographiques, notamment des indicateurs de texture qui n'avaient jamais été étudiés précédemment. Ceci nous a permis d'identifier des indicateurs comme le 10^{ème} percentile des niveaux de gris, qui pourrait avoir des avantages sur ceux classiquement utilisés comme la moyenne.

Notre étude présentait plusieurs limites. La principale réside dans le faible effectif, expliqué notamment par la rareté de la maladie, mais qui reste cependant comparable à celui des études précédentes qui incluaient de 10 à 25 patients atteints de maladie de Pompe [13–15,25,26]. Nous avons étudié des muscles identiques aux travaux précédents (deltoïde [15,26], biceps brachial [13–15,26], fléchisseur ulnaire du carpe [26], muscle extenseur radial du carpe [13], droit fémoral [13–15], tibial antérieur [13,15,26]) ; toutefois, il serait intéressant d'obtenir des données d'autres muscles plus proximaux (ex : fessiers) ou axiaux (ex : muscles paravertébraux) qui sont atteints précocement dans la maladie de Pompe [32] comme démontré en IRM musculaire [34] et qui pourraient être davantage associés aux dimensions 1 (station debout et transferts) et 2 (motricité axiale et proximale) de la MFM-32. Une étude de muscles axiaux comme les muscles paravertébraux lombaires et droits de l'abdomen est possible en échographie [15], et pourrait être corrélée à l'atteinte motrice, même si elle ne semblait pas associée avec la présence d'une atteinte respiratoire ou d'une scoliose. Nous n'avons pas étudié la reproductibilité de l'acquisition des images

échographiques par différents opérateurs, cependant les conditions d'acquisitions fixes limitent ce biais. L'échographie n'était pas réalisée le même jour que les scores moteurs, mais dans un intervalle maximal d'un an. Néanmoins, la maladie de Pompe évoluant lentement, cet écart temporel est peu susceptible d'avoir occasionné des variations majeures. Les valeurs des scores moteurs pourraient être influencées par des facteurs non-contrôlables, comme la fatigue. Pour certains patients, nous avons pu rencontrer des difficultés à évaluer entièrement le muscle, en raison de l'atténuation des ultrasons. En effet, dans les atteintes sévères du muscle, une grande partie des ultrasons est reflétée par les couches superficielles du muscle, empêchant ainsi la propagation des ultrasons dans les couches plus profondes du muscle, qui apparaissent, en conséquence, davantage hypoéchogènes et rendent difficile l'étude de ces zones [11] (Figure 15). Pour tenir compte de ces situations particulières, il pourrait être intéressant d'étudier uniquement les couches superficielles des zones d'intérêt sélectionnées chez tous les sujets. Enfin, le groupe contrôle était sélectionné à partir de la consultation du centre neuromusculaire et non pas dans la population saine, on ne peut donc exclure des anomalies de l'échographie musculaire en rapport avec leur plainte.

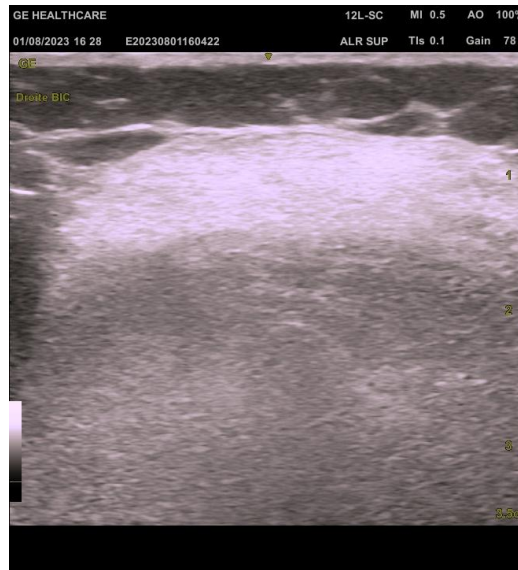


Figure 15: Echographie du biceps brachial d'une patiente présentant une maladie de Pompe avec une atteinte musculaire avancée. L'atteinte musculaire est telle que la majorité des ultrasons sont réfléchis dès les couches superficielles du muscles, responsable d'un aspect plus hypoéchogène des couches profondes. Image issue de notre cohorte.

4.2 Perspectives / significativité clinique

L'échographie musculaire semble être associée à l'atteinte motrice de la maladie de Pompe, et pourrait ainsi constituer un outil supplémentaire de suivi des patients. Néanmoins, notre étude était uniquement transversale, raison pour laquelle il serait intéressant de suivre de façon longitudinale l'évolution des indicateurs échographiques, notamment le 10^e percentile du niveau de gris, afin d'évaluer si l'atteinte échographique reste corrélée à l'atteinte clinique. Ceci permettrait de valider la pertinence de ce biomarqueur pour les muscles identifiés dans cette étude, dans le suivi de la progression de la maladie.

Dans notre étude, nous avons étudié uniquement des indicateurs extraits de l'image d'échographie. Néanmoins, d'autres mesures seraient possibles avec un échographe, et ont déjà été étudiées dans la maladie de Pompe tels que :

- l'élastographie pour laquelle il n'avait pas été mis en évidence de corrélations avec les scores cliniques fonctionnels [14] ou
- l'impédance musculaire [26] : une corrélation avait été retrouvée entre l'impédance des muscles deltoïdes, triceps brachial, fléchisseurs des avant-bras d'une part, et le test de marche de 6 min et la durée pour se lever d'une chaise d'autre part. Il était également retrouvé une corrélation négative forte entre le pourcentage de graisse des muscles deltoïdes ($r=-0,74$), triceps brachial ($r=-0,82$) et la force de préhension par dynamométrie.

L'étude échographique d'autres muscles pourrait également être intéressante. L'étude des muscles très proximaux, atteints précocement dans la maladie de Pompe comme les muscles fléchisseurs, extenseurs, adducteurs et abducteurs de hanche [32], pourrait être associée avec l'atteinte des membres ; cependant ce sont des muscles assez profonds donc plus difficiles à évaluer. Une atteinte musculaire précoce de la langue a été mise en évidence chez les patients atteints de la maladie de Pompe [34,35], comparativement à des sujets contrôles ou à d'autres pathologies neuromusculaires. L'échographie de la langue a ainsi montré un intérêt pour différencier les sujets sains des patients atteints de maladie de Pompe ou d'autres pathologies neuromusculaires [36] comme la myopathie de Duchenne [37]. Il serait intéressant de comparer l'atteinte échographique de la langue à l'atteinte de la déglutition.

Le suivi de l'échographie musculaire pourrait même avoir des avantages sur les scores moteurs pour le suivi de la maladie de Pompe. Dans notre expérience personnelle, une échographie quantitative avec notre protocole d'acquisition prend

entre 20 et 30 minutes, là où la réalisation d'un score MFM-32 requiert en moyenne 45 minutes chez un patient avec une maladie de Pompe. L'atteinte échographique des muscles semble précéder l'atteinte clinique et pourrait donc être plus sensible, notamment lorsque les plaintes initiales sont aspécifiques et d'installation insidieuse. Contrairement aux scores cliniques, l'échographie musculaire n'est pas influencée par la fatigue et la motivation du patient, et est indolore. L'échographie peut se faire quelle que soit la sévérité de l'atteinte du patient, y compris chez des patients non-marchants et avec des déficits moteurs très sévères, là où les scores moteurs sont difficiles à réaliser chez ces patients. Les scores moteurs peuvent également être très difficiles à réaliser dans certaines situations spécifiques, notamment chez les jeunes enfants ou les patients avec une atteinte cognitive, alors qu'une échographie musculaire serait réalisable.

Par ailleurs, cette technique d'imagerie ne présente pas de contre-indication au contraire de l'IRM musculaire, qui est l'examen de référence pour le suivi des patients atteints de la myopathie [17]. En effet, l'IRM n'est pas réalisable lorsque les patients sont porteurs de certains dispositifs médicaux implantables, souffrant de claustrophobie, mais également de façon plus spécifique, lorsqu'il existe une insuffisance respiratoire restrictive du fait de la myopathie, limitant la position en décubitus dorsal prolongée. L'échographie pourrait donc représenter une alternative dans ces situations. De ce fait, il serait intéressant de réaliser des études ultérieures afin de comparer ces deux techniques d'imagerie. Néanmoins, afin de réaliser un suivi échographique fiable, il faudrait le réaliser avec le même appareil d'échographie.

Enfin, plusieurs pays comme les Etats-Unis ont mis en place des programmes de dépistage néonatal de la maladie de Pompe, détectant également des formes tardives

qui ne nécessitent pas d'instauration immédiate de traitements mais uniquement à l'apparition de signes d'atteinte musculaire [38]. L'échographie musculaire, pourrait permettre de détecter une atteinte musculaire structurelle avant l'atteinte clinique, afin de déterminer le moment idéal pour la mise en place d'un traitement.

Conclusion

L'échographie musculaire quantitative, semble être très associée à l'atteinte musculaire clinique des patients atteints de la maladie de Pompe. Le 10^e percentile des niveaux de gris des muscles droit fémoral, biceps brachial et deltoïde semblent être particulièrement prédictifs respectivement de l'atteinte de la marche, de l'atteinte musculaire globale et de l'atteinte axiale. Les paramètres de texture semblent quant à eux peu pertinents dans cette situation précise. Ces données nécessitent une validation sur d'autres cohortes de patients atteints de la maladie de Pompe, avec d'autres appareils d'échographie, et d'autres réglages, ainsi que sur des données longitudinales.

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1: Muscles étudiés bilatéralement dans notre protocole d'acquisition local. | 14 |
| Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients atteints de la maladie de Pompe et des sujets contrôles. Les variables quantitatives sont exprimées sous la forme médiane +/- intervalle interquartile [minimum - maximum], les variables qualitatives sous la forme d'effectifs (pourcentage). F = Femme ; MYOZYME® = Alglucosidase alfa ; NEXVIADYME® = Avalglucosidase alpha ; POMBILITI® = Cipaglucosidase alpha et Miglustat. | 23 |
| Tableau 3 : Modèles univariés et multivarié prédisant le test de marche de 6 minutes en fonction des 2 variables retenues (10 ^{ème} percentile du niveau de gris du deltoïde du côté dominant, 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du droit fémoral du côté non-dominant)..... | 26 |
| Tableau 4 : Modèles univariés et multivarié prédisant le score total de la MFM- 32 en fonction des 2 variables retenues (contraste de la matrice de co-occurrence des niveaux de gris du biceps non dominant, et 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du biceps dominant)..... | 27 |
| Tableau 5 : Modèles univariés et multivarié prédisant la dimension 1 de la MFM- 32 en fonction des 4 variables retenues (moyenne quadratique du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant, moyenne de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant, médiane de niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant, 10 ^{ème} percentile du niveau de gris du deltoïde non dominant) | 29 |
| Tableau 6 : Modèles univariés et multivarié prédisant la dimension 2 de la MFM-32 en fonction des 3 indicateurs retenus (Dépendance–Variance du deltoïde non dominant, 10 ^{ème} percentile du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non dominant, Contraste de la GLCM du biceps dominant). | 31 |
| Tableau 7 : Modèles univariés et multivarié prédisant la dimension 3 de la MFM- 32 en fonction des 2 indicateurs retenus : Variance inverse de la GLCM du muscle droit fémoral non-dominant et Dépendance variance de la GLDM du muscle droit fémoral non-dominant). GLCM = Gray Level Co-occurrence Matrix ; GLDM = Gray Level Dependency Matrix. | 33 |
| Tableau 8 : Synthèse des articles ayant retrouvé des liens entre l'analyse quantitative d'images d'échographie musculaire et l'atteinte des membres dans la maladie de Pompe..... | 36 |

Liste des figures

- Figure 1 : Physiopathologie de la maladie de Pompe (glycogénose de type 2). En haut : chez un sujet sain, la maltase acide dégrade le glycogène dans les lysosomes musculaires. En bas : dans la maladie de Pompe, une anomalie dans les 2 allèles du gène GAA provoque une diminution de l'activité enzymatique de la maltase acide, qui aboutit à l'accumulation de glycogène dans le lysosome des cellules musculaires. Image réalisée à l'aide de l'outil numérique Biorender (<https://www.biorender.com>)..... 6
- Figure 2 : Echographies normales et pathologiques du muscle droit fémoral. Image modifiée à partir de Wijntjes et al., 2021 [11]. 1 - Aspect normal de « nuit étoilée » avec de larges plages hypoéchogènes (de couleur noire sur l'image, comparables à l'échogénicité du tissu sous-cutané) entrecoupées de travées hyperéchogènes (de couleur blanche sur l'image)..... 9
- Figure 3 : Illustrations de l'effet des caractéristiques physiologiques sur l'échographie musculaire du biceps droit. Contrairement au muscle d'un sujet jeune sans pathologie (23 ans, IMC 23 kg/m²) (image A), le muscle apparaît plus hyperéchogène chez un sujet âgé et en surpoids (57 ans, IMC 28,9 kg/m²) (image B), ce qui peut s'expliquer par la sarcopénie lié à l'âge qui entraîne une diminution du volume des faisceaux musculaires (donc moins de zones hypoéchogènes), et par l'augmentation de la quantité de graisse sous-cutanée et intramusculaire qui augmente la réflexion des ultrasons (donc plus d'hyperéchogénicité) [11]. Il est difficile de faire la distinction de façon qualitative entre les anomalies liées à des variations physiologiques (image B) et celles présentes chez un sujet atteint de maladie de Pompe (57 ans, IMC 25,7 kg/m²) (image C). Images provenant de notre cohorte de sujets contrôles (image A et B) et atteints de maladie de Pompe (image C), d'où la nécessité de les prendre en compte dans notre analyse. 12
- Figure 4: Illustration de l'intérêt d'avoir une sonde perpendiculaire au muscle pour avoir une échogénicité maximale (muscle fléchisseur du carpe). La réflexion des ultrasons varie selon l'inclinaison entre leur émission et le muscle (phénomène appelé anisotropie [11]) : une sonde perpendiculaire au muscle augmente la réflexion et permet donc un meilleur signal (image de gauche). A l'inverse, une sonde inclinée limite la réflexion des ultrasons par le tissu et donc le signal reçu, aboutissant à une image de moins bonne qualité (image de droite). L'angle précis entre la sonde et le muscle situé en profondeur n'est pas connue, la stratégie est donc de se placer perpendiculairement à la peau puis d'incliner légèrement la sonde jusqu'à obtenir une image de qualité optimale. Image extraite de Van Alfen et al., 2018 [18]..... 15
- Figure 5: Exemple de sélection d'une région d'intérêt au sein d'une image échographique de muscle tibial antérieur (à gauche). Seule la région du muscle présentée sur l'image de droite était analysée. Image extraite de notre cohorte..... 16
- Figure 6 : Image échographique d'un muscle dans une région d'intérêt définie (en haut à gauche), et son histogramme des niveaux de gris, avec indiqués les

| | | |
|-------------|--|----|
| | principaux indicateurs de premier ordre. Image extraite de notre cohorte, l'histogramme a été réalisé avec le logiciel ImageJ [19]. | 17 |
| Figure 7 : | Illustration des différences entre statistiques de premier ordre et de second ordre. Ces 2 images ont des indicateurs de premier ordre identiques, car leur contenu en pixel blancs et noirs est similaire ; par exemple la moyenne de niveaux de gris sera égale pour les 2 images. En revanche, leur « texture » n'est pas du tout la même, ce qui se reflétera par des indicateurs de second-ordre différents. Si on prend l'exemple de l'entropie qui quantifie le « désordre » des pixels, l'image de gauche aura une entropie faible (les pixels blancs et gris semblent bien ordonnés), alors que l'image de droite aura une entropie élevée (les pixels blancs et gris sont en désordre, répartis sur tout l'image). | 18 |
| Figure 8 : | Nombre d'indicateurs reproductibles et significativement différents entre patients atteints de la maladie de Pompe et contrôles en fonction de la largeur de classe. | 24 |
| Figure 9 : | Diagramme de flux représentant la sélection progressive des indicateurs échographiques par l'approche radiomique | 24 |
| Figure 10 : | Test de marche de 6 minutes en fonction du 10ème percentile des niveaux de gris du quadriceps non-dominant (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié). | 26 |
| Figure 11 : | MFM- 32 totale en fonction du 10ème percentile de niveau de gris du biceps dominant (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié). | 28 |
| Figure 12 : | Dimension 1 en fonction du 10ème percentile du niveau des gris du deltoïde non-dominant (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié) | 30 |
| Figure 13 : | Dimension 2 en fonction du 10ème percentile du niveau de gris de l'extenseur radial du carpe non-dominant (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié) | 32 |
| Figure 14 : | Dimension 3 en fonction de la dépendance variance de la matrice de dépendance des niveaux de gris (GLDM) (la ligne représente la prédiction du modèle linéaire univarié) | 34 |
| Figure 15: | Echographie du biceps brachial d'une patiente présentant une maladie de Pompe avec une atteinte musculaire avancée. L'atteinte musculaire est telle que la majorité des ultrasons sont réfléchis dès les couches superficielles du muscles, responsable d'un aspect plus hypoéchogène des couches profondes. Image issue de notre cohorte. | 44 |

Références

- [1] Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarrino S, Zizzo C, Francofonte D, et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging* 2020;12:15856–74. <https://doi.org/10.18632/aging.103794>.
- [2] Meena NK, Raben N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. *Biomolecules* 2020;10:1339. <https://doi.org/10.3390/biom10091339>.
- [3] Labella B, Cotti Piccinelli S, Risi B, Caria F, Damioli S, Bertella E, et al. A Comprehensive Update on Late-Onset Pompe Disease. *Biomolecules* 2023;13:1279. <https://doi.org/10.3390/biom13091279>.
- [4] Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics* 2018;15:928–42. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>.
- [5] Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, De Vries JM, Favejee MM, Van Der Meijden JC, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. *Neurology* 2017;89:2365–73. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004711>.
- [6] Boentert M, Campana ES, Attarian S, Diaz-Manera J, Dimachkie MM, Periquet M, et al. Post-hoc Nonparametric Analysis of Forced Vital Capacity in the COMET Trial Demonstrates Superiority of Avalglucosidase Alfa vs Alglucosidase Alfa. *J Neuromuscul Dis* 2024;11:369–74. <https://doi.org/10.3233/JND-230175>.
- [7] Carter C, Boggs T, Case LE, Kishnani P. Real-world outcomes from a series of patients with late onset Pompe disease who switched from alglucosidase alfa to avalglucosidase alfa. *Front Genet* 2024;15:1309146. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1309146>.
- [8] Byrne BJ, Schoser B, Kishnani PS, Bratkovic D, Clemens PR, Goker-Alpan O, et al. Long-term safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat in individuals living with Pompe disease: an open-label phase I/II study (ATB200-02). *J Neurol* 2024;271:1787–801. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12096-0>.
- [9] Coutinho M, Santos J, Matos L, Alves S. Genetic Substrate Reduction Therapy: A Promising Approach for Lysosomal Storage Disorders. *Diseases* 2016;4:33. <https://doi.org/10.3390/diseases4040033>.
- [10] Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, Mason C, Van Til NP. Gene Therapy Developments for Pompe Disease. *Biomedicines* 2022;10:302. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020302>.
- [11] Wijntjes J, Van Alfen N. Muscle ultrasound: Present state and future opportunities. *Muscle Nerve* 2021;63:455–66. <https://doi.org/10.1002/mus.27081>.
- [12] Gonzalez NL, Hobson-Webb LD. Neuromuscular ultrasound in clinical practice: A review. *Clin Neurophysiol Pract* 2019;4:148–63. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2019.04.006>.
- [13] Zaidman CM, Malkus EC, Siener C, Florence J, Pestronk A, Al - Lozi M. Qualitative and quantitative skeletal muscle ultrasound in late - onset acid

- maltase deficiency. *Muscle Nerve* 2011;44:418–23. <https://doi.org/10.1002/mus.22088>.
- [14] Chiu Y-H, Liao C-L, Chien Y-H, Wu C-H, Özçakar L. Sonographic evaluations of the skeletal muscles in patients with Pompe disease. *Eur J Paediatr Neurol* 2023;42:22–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.12.002>.
- [15] Vill K, Schessl J, Teusch V, Schroeder S, Blaschek A, Schooser B, et al. Muscle ultrasound in classic infantile and adult Pompe disease: A useful screening tool in adults but not in infants. *Neuromuscul Disord* 2015;25:120–6. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.09.016>.
- [16] Duron L, Savatovsky J, Fournier L, Lecler A. Can we use radiomics in ultrasound imaging? Impact of preprocessing on feature repeatability. *Diagn Interv Imaging* 2021;102:659–67. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2021.10.004>.
- [17] Protocole National de Diagnostic et de Soins de la maladie de pompe n.d.
- [18] Van Alfen N, Mah JK. Neuromuscular Ultrasound: A New Tool in Your Toolbox. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2018;45:504–15. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.269>.
- [19] Rueden CT, Schindelin J, Hiner MC, DeZonia BE, Walter AE, Arena ET, et al. ImageJ2: ImageJ for the next generation of scientific image data. *BMC Bioinformatics* 2017;18:529. <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1934-z>.
- [20] Paris MT, Mourtzakis M. Muscle Composition Analysis of Ultrasound Images: A Narrative Review of Texture Analysis. *Ultrasound Med Biol* 2021;47:880–95. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.12.012>.
- [21] Van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* 2017;77:e104–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0339>.
- [22] Duron PL. appliquées à l'imagerie médicale : n.d.
- [23] Genuer R, Poggi J-M, Tuleau-Malot C. VSURF: An R Package for Variable Selection Using Random Forests. *R J* 2015;7:19. <https://doi.org/10.32614/RJ-2015-018>.
- [24] Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016;15:155–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>.
- [25] Lee Y-H, Chiou H-J, Bau D-T, Niu D-M, Hsu T-R, Huang H-E, et al. Ultrasonography-Based Qualitative and Quantitative Evaluation Approaches for Pompe Disease. *J Med Biol Eng* 2020;40:189–203. <https://doi.org/10.1007/s40846-019-00502-w>.
- [26] Hobson-Webb LD, Zwelling PJ, Raja SS, Pifer AN, Kishnani PS. Quantitative muscle ultrasound and electrical impedance myography in late onset Pompe disease: A pilot study of reliability, longitudinal change and correlation with function. *Mol Genet Metab Rep* 2021;28:100785. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100785>.
- [27] Paris MT, Bell KE, Avrutin E, Mourtzakis M. Ultrasound image resolution influences analysis of skeletal muscle composition. *Clin Physiol Funct Imaging* 2020;40:277–83. <https://doi.org/10.1111/cpf.12636>.
- [28] Guadagnin EC, Priario LAA, Carpes FP, Vaz MA. Correlation between lower limb isometric strength and muscle structure with normal and challenged gait performance in older adults. *Gait Posture* 2019;73:101–7. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2019.07.131>.

- [29] Rausch-Osthoff A-K, Kohler M, Sievi NA, Clarenbach CF, van Gestel AJ. Association between peripheral muscle strength, exercise performance, and physical activity in daily life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014.
- [30] Sánchez-Martínez MP, Bernabeu-Mora R, Martínez-González M, Gacto-Sánchez M, Martín San Agustín R, Medina-Mirapeix F. Stability and Predictors of Poor 6-min Walking Test Performance over 2 Years in Patients with COPD. *J Clin Med* 2020;9:1155. <https://doi.org/10.3390/jcm9041155>.
- [31] Benaïm C, Sacconi S, Fournier-Mehouas M, Tanant V, Desnuelle C. Analyse de validité de la « Mesure de la fonction motrice » (MFM) en pratique de consultation adulte d'un centre de référence pour maladies neuromusculaires. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:49–53. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.05.005>.
- [32] Lefeuvre C, De Antonio M, Bouhour F, Tard C, Salort-Campana E, Lagrange E, et al. Characteristics of Patients With Late-Onset Pompe Disease in France: Insights From the French Pompe Registry in 2022. *Neurology* 2023;101. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207547>.
- [33] Nuñez - Peralta C, Alonso - Pérez J, Llauger J, Segovia S, Montesinos P, Belmonte I, et al. Follow - up of late - onset Pompe disease patients with muscle magnetic resonance imaging reveals increase in fat replacement in skeletal muscles. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11:1032–46. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12555>.
- [34] Díaz - Manera J, Walter G, Straub V. Skeletal muscle magnetic resonance imaging in POMPE disease. *Muscle Nerve* 2021;63:640–50. <https://doi.org/10.1002/mus.27099>.
- [35] Retailleau E, Lefeuvre C, De Antonio M, Bouhour F, Tard C, Salort-Campana E, et al. Bulbar muscle impairment in patients with late onset Pompe disease: Insight from the French Pompe registry. *Eur J Neurol* 2024;31:e16428. <https://doi.org/10.1111/ene.16428>.
- [36] Jones HN, Hobson-Webb LD, Kuchibhatla M, Crisp KD, Whyte-Rayson A, Batten MT, et al. Tongue weakness and atrophy differentiates late-onset Pompe disease from other forms of acquired/hereditary myopathy. *Mol Genet Metab* 2021;133:261–8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.05.005>.
- [37] Engel - Hoek LVD, Van Alfen N, De Swart BJM, De Groot IJM, Pillen S. Quantitative ultrasound of the tongue and submental muscles in children and young adults. *Muscle Nerve* 2012;46:31–7. <https://doi.org/10.1002/mus.23277>.
- [38] Colburn R, Lapidus D. An analysis of Pompe newborn screening data: a new prevalence at birth, insight and discussion. *Front Pediatr* 2024;11:1221140. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1221140>.
- [39] Bérard C, Payan C, Fermanian J, Girardot F, Girardot F. La mesure de fonction motrice, outil d'évaluation clinique des maladies neuromusculaires. Étude de validation. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:485–93. [https://doi.org/10.1016/s0035-3787\(06\)75039-1](https://doi.org/10.1016/s0035-3787(06)75039-1).

Annexe 1 : Score MFM-32

Présentation des différents items décomposant le score MFM-32 [39].

| | Position de départ | Item | Cotation maximale de l'item |
|----------------------------------|--|-------------------|---|
| D1 = station debout et transfert | Couché sur le dos | 6 | Membres inférieurs demi-fléchis, rotules au zénith, et pieds reposant sur le tapis : soulève le bassin, colonne lombaire, bassin et cuisses alignés et pieds légèrement écartés |
| | | 8 | Sans appui des membres supérieurs s'assied sur le tapis |
| | Assis sur le tapis | 11 | Se met debout sans appui des membres supérieurs |
| | Debout | 12 | Sans appui des membres supérieurs, s'assied sur la chaise en gardant les pieds légèrement écartés |
| | Assis sur la chaise | 24 | Se met debout, sans appui des membres supérieurs, les pieds légèrement écartés |
| | Debout avec appui des membres supérieurs sur un matériel | 25 | Se lâche puis maintient la station debout pieds légèrement écartés, tête, tronc et membres dans l'axe |
| | | 26 | Sans appui des membres supérieurs lève un pied, 10 secondes |
| | Debout | 27 | Sans appui, se baisse ou se penche, touche le sol avec une main puis se relève |
| | Debout sans appui | 28 | Fait 10 pas en avant sur les 2 talons |
| | | 29 | Fait 10 pas en avant sur une ligne droite |
| | | 30 | Court sur 10 mètres |
| | | 31 | Sur un pied saute sur place 10 fois de suite |
| | | 32 | Sans appui des membres supérieurs atteint la position accroupie puis se relève, 2 fois de suite |
| | D2 = motricité axiale et proximale | Couché sur le dos | 1 |
| 2 | | | Soulève la tête et la maintient soulevée 5 secondes |
| 3 | | | Fléchit la hanche et le genou de plus de 90° en décollant le pied du tapis |
| 5 | | | Soulève une main du tapis et la porte jusqu'à l'épaule opposée |
| 7 | | | Se retourne sur le ventre et dégage les membres supérieurs de dessous le corps |
| Assis sur le tapis | | 9 | Sans appui des membres supérieurs maintient la station assise puis est capable de maintenir un contact entre les 2 mains |
| | | 10 | La balle de tennis placée devant le sujet : sans appui des membres supérieurs se penche en avant, |

| | | | |
|------------------------|--|----|--|
| | | | touche la balle puis se redresse |
| | Assis sur la chaise | 13 | Sans appui des membres supérieurs et sans appui contre le dossier de la chaise maintient la position assise, tête et tronc dans l'axe |
| | Assis sur la chaise ou dans son fauteuil | 14 | Tête positionnée en flexion : de la position tête fléchie complètement, relève la tête puis la maintient relevée, le mouvement et le maintien se faisant tête dans l'axe |
| | | 15 | Avant-bras posés sur la table, coudes en dehors de la table : porte en même temps les 2 mains sur le sommet du crâne, la tête et le tronc restant dans l'axe |
| | | 16 | Le crayon posé sur la table : atteint le crayon avec une main, coude en extension complète en fin de mouvement |
| | | 23 | Membres supérieurs le long du corps : pose en même temps les 2 avant-bras et/ou les mains sur la table |
| D3 = motricité distale | Couché sur le dos | 4 | Jambe soutenue par l'examineur : de la position pied relâché en flexion plantaire, réalise une flexion dorsale du pied à 90° par rapport à la jambe |
| | Assis sur la chaise ou dans son fauteuil | 17 | 10 pièces de monnaie placées sur la table : prend successivement et stocke 10 pièces de 10 centimes dans une main au bout de 20 secondes |
| | | 18 | Un doigt posé au centre d'un CD fixe : fait le tour complet du CD avec un doigt, sans appui de la main |
| | | 19 | Le crayon placé sur la table : prend le crayon placé à côté de sa main puis dessine une série continue de boucles de 1 cm de hauteur dans un cadre de 4 cm de longueur |
| | | 20 | La feuille de papier placée dans les mains : déchire la feuille pliée en 4 en commençant par le pli (|
| | | 21 | La balle de tennis placée sur la table : prend la balle puis retourne sa main complètement en tenant la balle |
| | | 22 | Un doigt posé au centre d'un carré fixe : soulève le doigt puis le pose successivement au centre des 8 cases du carré sans toucher le quadrillage |

Annexe 2 :

Tableau représentant le coefficient de corrélation intraclass (ICC) des indicateurs chez les patients atteints de la maladie de Pompe et les contrôles. Les noms des indicateurs ont été conservés en anglais, selon la dénomination utilisée par pyRadiomics. Lorsqu'un indicateur était reproductible (ICC > 0.75, en gras) chez les patients atteints de la maladie de Pompe, chez les contrôles ainsi qu'en inter- et intra-observateurs, sa moyenne +/- écart-type était présentée pour chaque groupe ainsi que la p-value de leur comparaison avec un ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle et la latéralité.

| Indicateur | ICC sur 3 acquisitions | | ICC intra-observateur | ICC inter-observateurs | Moyenne Pompe | Moyenne Contrôles | p |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|--|------------------|
| | Pompe | Contrôles | | | | | |
| firstorder 10Percentile | 0.894 [0.871-0.915] | 0.810 [0.777-0.84] | 0.971 [0.962-0.977] | 0.922 [0.893-0.942] | 72.8 +/- 24.4 | 58.0 +/- 16.2 | 0.002 |
| firstorder 90Percentile | 0.89 [0.866-0.912] | 0.889 [0.869-0.908] | 0.95 [0.931-0.964] | 0.941 [0.924-0.954] | 153.5 +/- 30.2 | 135.4 +/- 27.3 | <0.001 |
| firstorder Energy | 0.900 [0.878-0.92] | 0.908 [0.89-0.923] | 0.859 [0.804-0.897] | 0.859 [0.821-0.89] | 1718x10 ⁶ +/- 1180 x10 ⁶ | 1237 x10 ⁶ +/- 775 x10 ⁶ . | <0.001 |
| firstorder Entropy | 0.798 [0.756-0.835] | 0.811 [0.778-0.84] | 0.863 [0.822-0.894] | 0.768 [0.697-0.822] | - | - | - |
| firstorder Interquartile Range | 0.805 [0.764-0.841] | 0.757 [0.717-0.794] | 0.858 [0.813-0.892] | 0.795 [0.740-0.839] | - | - | - |
| firstorder Kurtosis | 0.764 [0.716-0.806] | 0.714 [0.668-0.756] | 0.881 [0.845-0.909] | 0.794 [0.74-0.837] | - | - | - |
| firstorder Maximum | 0.664 [0.603-0.72] | 0.635 [0.581-0.686] | 0.911 [0.885-0.93] | 0.726 [0.655-0.784] | - | - | - |
| firstorder Mean Absolute Deviation | 0.817 [0.778-0.851] | 0.806 [0.773-0.837] | 0.864 [0.822-0.896] | 0.799 [0.741-0.844] | - | - | - |
| firstorder Mean | 0.91 [0.89-0.928] | 0.877 [0.854-0.897] | 0.972 [0.962-0.979] | 0.952 [0.938-0.963] | 110.4 +/- 25.9 | 94.0 +/- 19.3 | 0.001 |
| firstorder Median | 0.91 [0.889-0.927] | 0.871 [0.847-0.892] | 0.97 [0.96-0.977] | 0.949 [0.934-0.961] | 106.9 +/- 26.8 | 90.1 +/- 18.6 | 0.001 |
| firstorder Minimum | 0.792 [0.749-0.83] | 0.674 [0.624-0.72] | 0.896 [0.867-0.919] | 0.771 [0.7-0.825] | - | - | - |
| firstorder Range | 0.723 [0.669-0.771] | 0.536 [0.474-0.595] | 0.873 [0.838-0.901] | 0.679 [0.579-0.755] | - | - | - |
| firstorder Robust Mean Absolute Deviation | 0.814 [0.775-0.848] | 0.78 [0.743-0.814] | 0.859 [0.815-0.892] | 0.797 [0.742-0.841] | - | - | - |
| firstorder Root Mean Squared | 0.908 [0.887-0.926] | 0.883 [0.861-0.902] | 0.969 [0.959-0.977] | 0.953 [0.939-0.963] | 115.1 +/- 25.4 | 99.2 +/- 19.5 | <0.001 |

| Indicateur | ICC sur 3 acquisitions | | ICC intra-observateur | ICC inter-observateurs | Moyenne Pompe | Moyenne Contrôles | p |
|--------------------------|--|--|--|--|---|---|------------------|
| | Pompe | Contrôles | | | | | |
| firstorder Skewness | 0.771 [0.725-0.812] | 0.683 [0.634-0.728] | 0.913 [0.888-0.933] | 0.855 [0.815-0.887] | - | - | - |
| firstorder Total Energy | 0.905 [0.883-0.923] | 0.905 [0.888-0.921] | 0.863 [0.805-0.901] | 0.842 [0.799-0.876] | 6.6 x10 ⁶ .225 +/- 4.5 x10 ⁶ | 4.7 x10 ⁶ +/- 2.8 x10 ⁶ | <0.001 |
| firstorder Uniformity | 0.789 [0.745-0.827] | 0.782 [0.745-0.815] | 0.853 [0.811-0.886] | 0.759 [0.689-0.814] | - | - | - |
| firstorder Variance | 0.807 [0.767-0.843] | 0.801 [0.767-0.832] | 0.872 [0.831-0.903] | 0.808 [0.752-0.852] | 1035.8 +/- 396.8 | 997.7 +/- 352.9 | 0.631 |
| glcm Auto-correlation | 0.682 [0.623-0.736] | 0.813 [0.78-0.842] | 0.797 [0.741-0.842] | 0.654 [0.569-0.724] | - | - | - |
| glcm Cluster Prominence | 0.771 [0.724-0.812] | 0.742 [0.7-0.781] | 0.887 [0.853-0.913] | 0.829 [0.773-0.87] | - | - | - |
| glcm Cluster Shade | 0.739 [0.688-0.785] | 0.721 [0.676-0.762] | 0.853 [0.813-0.884] | 0.843 [0.801-0.877] | - | - | - |
| glcm Cluster Tendency | 0.805 [0.764-0.841] | 0.795 [0.759-0.826] | 0.871 [0.83-0.902] | 0.805 [0.748-0.85] | - | - | - |
| glcm Contrast | 0.887 [0.861-0.909] | 0.891 [0.871-0.909] | 0.975 [0.968-0.981] | 0.971 [0.963-0.978] | 0.979 +/- 0.296 | 1.020 +/- 0.340 | 0.006 |
| glcm Correlation | 0.757 [0.709-0.801] | 0.729 [0.685-0.769] | 0.827 [0.781-0.864] | 0.72 [0.642-0.781] | - | - | - |
| glcm Difference Average | 0.886 [0.86-0.908] | 0.906 [0.888-0.921] | 0.975 [0.967-0.981] | 0.969 [0.959-0.976] | 0.621 +/- 0.104 | 0.625 +/- 0.118 | 0.067 |
| glcm Difference Entropy | 0.887 [0.861-0.908] | 0.907 [0.889-0.922] | 0.973 [0.964-0.979] | 0.968 [0.959-0.976] | 1.358 +/- 0.136 | 1.370 +/- 0.154 | 0.025 |
| glcm Difference Variance | 0.881 [0.855-0.904] | 0.88 [0.858-0.9] | 0.975 [0.967-0.981] | 0.972 [0.963-0.978] | 0.528 +/- 0.143 | 0.560 +/- 0.165 | 0.001 |
| glcm Id | 0.88 [0.853-0.903] | 0.907 [0.889-0.922] | 0.974 [0.966-0.98] | 0.966 [0.956-0.974] | 0.737 +/- 0.03 | 0.738 +/- 0.034 | 0.299 |
| glcm Idm | 0.882 [0.856-0.905] | 0.908 [0.891-0.923] | 0.974 [0.966-0.98] | 0.967 [0.957-0.974] | 0.723 +/- 0.035 | 0.724 +/- 0.04 | 0.251 |
| glcm Idmn | 0.75 [0.701-0.795] | 0.83 [0.8-0.857] | 0.9 [0.872-0.922] | 0.809 [0.75-0.854] | - | - | - |
| glcm Idn | 0.789 [0.746-0.827] | 0.856 [0.829-0.879] | 0.926 [0.905-0.942] | 0.854 [0.799-0.892] | - | - | - |
| glcm lmc1 | 0.797 [0.755-0.834] | 0.803 [0.769-0.834] | 0.906 [0.88-0.927] | 0.83 [0.768-0.874] | -0.500 +/- 0.043 | -0.497 +/- 0.044 | 0.020 |
| glcm lmc2 | 0.73 [0.678-0.778] | 0.718 [0.673-0.759] | 0.808 [0.757-0.849] | 0.677 [0.591-0.746] | - | - | - |
| glcm Inverse Variance | 0.811 [0.772-0.846] | 0.838 [0.809-0.864] | 0.969 [0.96-0.976] | 0.954 [0.94-0.965] | 0.410 +/- 0.019 | 0.405 +/- 0.020 | 0.159 |
| GlcM Joint Average | 0.699 [0.642-0.75] | 0.804 [0.77-0.834] | 0.806 [0.751-0.849] | 0.656 [0.572-0.725] | - | - | - |
| glcm Joint Energy | 0.809 [0.769-0.844] | 0.836 [0.806-0.862] | 0.894 [0.862-0.918] | 0.838 [0.79-0.875] | 0.040 +/- 0.012 | 0.042 +/- 0.012 | 0.489 |
| glcm Joint Entropy | 0.846 [0.813-0.875] | 0.876 [0.853-0.896] | 0.912 [0.883-0.934] | 0.867 [0.827-0.898] | 5.371 +/- 0.397 | 5.336 +/- 0.416 | 0.779 |

| Indicateur | ICC sur 3 acquisitions | | ICC intra-observateur | ICC inter-observateurs | Moyenne Pompe | Moyenne Contrôles | p |
|--|--|--|--|--|-----------------------|-----------------------|--------------|
| | Pompe | Contrôles | | | | | |
| glcm MCC | 0.73 [0.678-0.777] | 0.712 [0.666-0.754] | 0.802 [0.751-0.844] | 0.663 [0.575-0.735] | - | - | - |
| glcm Maximum Probability | 0.735 [0.683-0.781] | 0.773 [0.735-0.808] | 0.897 [0.867-0.921] | 0.836 [0.792-0.872] | - | - | - |
| glcm Sum Average | 0.699 [0.642-0.75] | 0.804 [0.77-0.834] | 0.806 [0.751-0.849] | 0.656 [0.572-0.725] | - | - | - |
| glcm Sum Entropy | 0.802 [0.761-0.838] | 0.82 [0.788-0.848] | 0.869 [0.829-0.899] | 0.779 [0.712-0.831] | - | - | - |
| glcm Sum Squares | 0.806 [0.766-0.842] | 0.798 [0.763-0.829] | 0.872 [0.831-0.903] | 0.807 [0.75-0.851] | 10.426 +/- 3.948 | 10.100 +/- 3.503 | 0.709 |
| gldm Dependence Entropy | 0.788 [0.744-0.826] | 0.812 [0.78-0.842] | 0.861 [0.819-0.893] | 0.771 [0.703-0.824] | - | - | - |
| gldm Dependence Non Uniformity | 0.885 [0.859-0.907] | 0.891 [0.871-0.909] | 0.85 [0.799-0.887] | 0.785 [0.722-0.834] | - | - | - |
| gldm Dependence Non Uniformity Normalized | 0.781 [0.736-0.821] | 0.781 [0.744-0.814] | 0.971 [0.963-0.978] | 0.939 [0.921-0.953] | - | - | - |
| gldm Dependence Variance | 0.847 [0.813-0.876] | 0.842 [0.814-0.867] | 0.978 [0.972-0.983] | 0.955 [0.941-0.965] | 4.033 +/- 0.264 | 4.123 +/- 0.256 | 0.009 |
| gldm Gray Level Non Uniformity | 0.874 [0.846-0.898] | 0.858 [0.832-0.88] | 0.896 [0.864-0.921] | 0.847 [0.803-0.881] | 11601.6 +/- 5194.1 | 11961.3 +/- 5129.4 | 0.535 |
| gldm Gray Level Variance | 0.806 [0.766-0.842] | 0.798 [0.764-0.83] | 0.872 [0.831-0.903] | 0.807 [0.75-0.851] | 10.437 +/- 3.945 | 10.108 +/- 3.501 | 0.703 |
| gldm High Gray Level Emphasis | 0.683 [0.624-0.736] | 0.814 [0.781-0.843] | 0.798 [0.741-0.842] | 0.654 [0.569-0.725] | - | - | - |
| gldm Large Dependence Emphasis | 0.867 [0.838-0.892] | 0.897 [0.877-0.914] | 0.975 [0.967-0.981] | 0.964 [0.953-0.972] | 29.858 +/- 3.868 | 30.297 +/- 4.363 | 0.754 |
| gldm Large Dependence High Gray Level Emphasis | 0.685 [0.626-0.738] | 0.741 [0.699-0.78] | 0.809 [0.756-0.851] | 0.679 [0.598-0.745] | - | - | - |
| gldm Large Dependence Low Gray Level Emphasis | 0.686 [0.627-0.739] | 0.678 [0.628-0.724] | 0.835 [0.789-0.872] | 0.618 [0.531-0.692] | - | - | - |
| gldm Low Gray Level Emphasis | 0.651 [0.588-0.709] | 0.622 [0.567-0.674] | 0.804 [0.75-0.846] | 0.542 [0.444-0.628] | - | - | - |
| gldm Small Dependence Emphasis | 0.887 [0.861-0.908] | 0.905 [0.887-0.921] | 0.976 [0.968-0.981] | 0.97 [0.961-0.977] | 0.078 +/- 0.015 | 0.079 +/- 0.017 | 0.034 |
| gldm Small Dependence High Gray | 0.772 [0.726-0.813] | 0.863 [0.838-0.885] | 0.887 [0.852-0.914] | 0.792 [0.736-0.837] | - | - | - |

| Indicateur | ICC sur 3 acquisitions | | ICC intra-observateur | ICC inter-observateurs | Moyenne Pompe | Moyenne Contrôles | p |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | Pompe | Contrôles | | | | | |
| Level Emphasis | | | | | | | |
| gldm Small Dependence | 0.560 | 0.479 | 0.755 | 0.450 | - | - | - |
| Low Gray Level Emphasis | [0.488-0.628] | [0.414-0.542] | [0.692-0.807] | [0.341-0.548] | | | |
| gIrm Gray Level Non Uniformity | 0.878 [0.85-0.901] | 0.854 [0.828-0.878] | 0.889 [0.851-0.916] | 0.837 [0.792-0.872] | 5435.4 +/- 2405.4 | 5396.5 +/- 2067.7 | 0.939 |
| gIrm Gray Level Non Uniformity Normalized | 0.802 [0.76-0.838] | 0.795 [0.76-0.827] | 0.855 [0.814-0.887] | 0.770 [0.701-0.824] | - | - | - |
| gIrm Gray Level Variance | 0.799 [0.757-0.836] | 0.789 [0.753-0.821] | 0.878 [0.841-0.907] | 0.809 [0.75-0.854] | - | - | - |
| gIrm High Gray Level Run Emphasis | 0.657 [0.595-0.714] | 0.812 [0.78-0.842] | 0.784 [0.725-0.831] | 0.624 [0.532-0.701] | - | - | - |
| gIrm Long Run Emphasis | 0.828 [0.791-0.86] | 0.870 [0.847-0.891] | 0.968 [0.959-0.975] | 0.962 [0.951-0.971] | 13.208 +/- 4.166 | 13.743 +/- 4.721 | 0.848 |
| gIrm Long Run High Gray Level Emphasis | 0.674 [0.614-0.729] | 0.689 [0.641-0.734] | 0.899 [0.87-0.922] | 0.821 [0.771-0.86] | - | - | - |
| gIrm Long Run Low Gray Level Emphasis | 0.707 [0.651-0.757] | 0.717 [0.672-0.758] | 0.802 [0.75-0.844] | 0.691 [0.617-0.753] | - | - | - |
| gIrm Low Gray Level Run Emphasis | 0.638 [0.574-0.698] | 0.623 [0.568-0.674] | 0.776 [0.716-0.825] | 0.497 [0.393-0.589] | - | - | - |
| gIrm Run Entropy | 0.761 [0.713-0.803] | 0.738 [0.695-0.777] | 0.86 [0.822-0.891] | 0.751 [0.666-0.814] | - | - | - |
| gIrm Run Length Non Uniformity | 0.876 [0.848-0.9] | 0.899 [0.88-0.916] | 0.855 [0.794-0.895] | 0.804 [0.75-0.847] | - | - | - |
| gIrm Run Length Non Uniformity Normalized | 0.882 [0.856-0.905] | 0.91 [0.893-0.925] | 0.972 [0.963-0.979] | 0.965 [0.954-0.973] | 0.351 +/- 0.043 | 0.349 +/- 0.048 | 0.325 |
| gIrm Run Percentage | 0.873 [0.845-0.898] | 0.902 [0.884-0.918] | 0.975 [0.967-0.981] | 0.965 [0.954-0.973] | 0.491 +/- 0.046 | 0.488 +/- 0.051 | 0.544 |
| gIrm Run Variance | 0.767 [0.719-0.808] | 0.852 [0.825-0.876] | 0.966 [0.956-0.973] | 0.963 [0.952-0.972] | - | - | - |
| gIrm Short Run Emphasis | 0.878 [0.851-0.901] | 0.906 [0.888-0.922] | 0.971 [0.962-0.978] | 0.965 [0.955-0.973] | 0.568 +/- 0.045 | 0.568 +/- 0.051 | 0.158 |
| gIrm Short Run High Gray Level Emphasis | 0.705 [0.649-0.756] | 0.843 [0.815-0.868] | 0.827 [0.777-0.866] | 0.688 [0.607-0.753] | - | - | - |

| Indicateur | ICC sur 3 acquisitions | | ICC intra-observateur | ICC inter-observateurs | Moyenne Pompe | Moyenne Contrôles | p |
|--|--|--|--|--|--------------------|--------------------|--------------|
| | Pompe | Contrôles | | | | | |
| gIrm Short Run Low Gray Level Emphasis | 0.583 [0.513-0.648] | 0.549 [0.488-0.607] | 0.747 [0.681-0.801] | 0.431 [0.32-0.531] | - | - | - |
| glszm Gray Level Non Uniformity | 0.871 [0.842-0.895] | 0.892 [0.871-0.91] | 0.879 [0.823-0.915] | 0.85 [0.81-0.883] | 627.1 +/- 317.6 | 602.7 +/- 277.5 | 0.795 |
| glszm Gray Level Non Uniformity Normalized | 0.805 [0.764-0.841] | 0.755 [0.714-0.792] | 0.881 [0.848-0.907] | 0.794 [0.733-0.842] | - | - | - |
| glszm Gray Level Variance | 0.767 [0.72-0.808] | 0.695 [0.648-0.739] | 0.888 [0.857-0.913] | 0.789 [0.719-0.841] | - | - | - |
| glszm High Gray Level Zone Emphasis | 0.63 [0.565-0.69] | 0.802 [0.768-0.833] | 0.787 [0.728-0.833] | 0.598 [0.498-0.68] | - | - | - |
| glszm Large Area Emphasis | 0.589 [0.52-0.654] | 0.618 [0.563-0.67] | 0.946 [0.931-0.958] | 0.948 [0.932-0.96] | - | - | - |
| glszm Large Area High Gray Level Emphasis | 0.55 [0.478-0.619] | 0.636 [0.582-0.686] | 0.99 [0.986-0.992] | 0.973 [0.965-0.979] | - | - | - |
| glszm Large Area Low Gray Level Emphasis | 0.667 [0.606-0.723] | 0.548 [0.487-0.606] | 0.491 [0.386-0.583] | 0.821 [0.773-0.86] | - | - | - |
| glszm Low Gray Level Zone Emphasis | 0.596 [0.527-0.66] | 0.625 [0.57-0.676] | 0.749 [0.683-0.802] | 0.463 [0.355-0.559] | - | - | - |
| glszm Size Zone Non Uniformity | 0.861 [0.83-0.887] | 0.893 [0.873-0.911] | 0.902 [0.849-0.933] | 0.881 [0.847-0.907] | 637.5 +/- 425.8 | 698.5 +/- 462.1 | 0.096 |
| glszm Size Zone Non Uniformity Normalized | 0.858 [0.827-0.885] | 0.865 [0.84-0.886] | 0.971 [0.963-0.978] | 0.96 [0.949-0.969] | 0.080 +/- 0.019 | 0.087 +/- 0.021 | <0.001 |
| glszm Small Area Emphasis | 0.812 [0.772-0.847] | 0.822 [0.79-0.85] | 0.963 [0.952-0.971] | 0.945 [0.929-0.957] | 0.232 +/- 0.039 | 0.249 +/- 0.045 | <0.001 |
| glszm Small Area High Gray Level Emphasis | 0.738 [0.686-0.784] | 0.822 [0.79-0.85] | 0.895 [0.863-0.919] | 0.769 [0.701-0.821] | - | - | - |
| glszm Small Area Low Gray Level Emphasis | 0.519 [0.444-0.591] | 0.513 [0.45-0.574] | 0.727 [0.659-0.783] | 0.435 [0.324-0.535] | - | - | - |
| glszm Zone Entropy | 0.831 [0.795-0.863] | 0.828 [0.798-0.855] | 0.924 [0.902-0.941] | 0.859 [0.808-0.896] | 8.215 +/- 0.296 | 8.16 +/- 0.288 | 0.005 |
| glszm Zone Percentage | 0.894 [0.869-0.914] | 0.909 [0.891-0.924] | 0.976 [0.968-0.982] | 0.971 [0.963-0.978] | 0.064 +/- 0.022 | 0.065 +/- 0.024 | 0.027 |
| glszm Zone Variance | 0.583 [0.513-0.649] | 0.613 [0.557-0.666] | 0.946 [0.93-0.958] | 0.948 [0.931-0.96] | - | - | - |

| Indicateur | ICC sur 3 acquisitions | | ICC intra-observateur | ICC inter-observateurs | Moyenne Pompe | Moyenne Contrôles | p |
|------------------|--|--|--|--|--------------------|--------------------|--------------|
| | Pompe | Contrôles | | | | | |
| ngtdm Busyness | 0.779 [0.734-0.819] | 0.74 [0.698-0.779] | 0.848 [0.806-0.881] | 0.794 [0.741-0.837] | - | - | - |
| ngtdm Coarseness | 0.838 [0.803-0.868] | 0.827 [0.796-0.854] | 0.854 [0.81-0.888] | 0.725 [0.655-0.782] | - | - | - |
| ngtdm Complexity | 0.746 [0.695-0.791] | 0.628 [0.574-0.679] | 0.923 [0.902-0.94] | 0.814 [0.752-0.86] | - | - | - |
| ngtdm Contrast | 0.811 [0.771-0.845] | 0.820 [0.788-0.848] | 0.904 [0.874-0.926] | 0.880 [0.847-0.906] | 0.021 +/- 0.007 | 0.018 +/- 0.007 | 0.015 |
| ngtdm Strength | 0.865 [0.835-0.891] | 0.820 [0.789-0.848] | 0.809 [0.758-0.85] | 0.757 [0.695-0.808] | - | - | - |

AUTEUR : Nom : LE CALVE **Prénom :** Lucie

Date de Soutenance : 21/03/2025

Titre de la Thèse : Analyse quantitative des images d'échographie musculaire dans la maladie de Pompe avec une approche radiomique

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Neurologie

DES : Neurologie

Mots-clés : Maladie de Pompe, glycogénose de type II, échographie musculaire quantitative, radiomique

Résumé :

Contexte : La maladie de Pompe est une myopathie génétique pour laquelle nous disposons de plusieurs traitements. Son évaluation repose surtout sur des scores cliniques (test de marche de 6 minutes, MFM-32) qui peuvent être longs à réaliser et parfois biaisés. L'échographie musculaire quantitative pourrait constituer un biomarqueur de suivi complémentaire. Notre objectif était d'étudier un grand nombre d'indicateurs quantitatifs issus de l'échographie musculaire pour évaluer l'atteinte musculaire dans la maladie de Pompe.

Matériel et Méthodes : Nous avons recueilli rétrospectivement les images d'échographie de 19 patients atteints de maladie de Pompe et 28 contrôles, et calculé pour chacune 93 indicateurs quantitatifs. A l'aide d'une approche radiomique, nous avons sélectionné les indicateurs reproductibles et différents entre patients et contrôle, puis avons étudié leur pouvoir prédictif sur le test de marche de 6 min et le score MFM-32.

Résultats : Le 10^e percentile des niveaux de gris des muscles droit fémoral, biceps, deltoïde et extenseur radial du carpe étaient prédictifs du test de marche de 6 min, du score MFM-32 total, de sa dimension 1 et 2 respectivement.

Conclusion : L'échographie musculaire quantitative semble être prédictive de l'atteinte clinique des membres dans la maladie de Pompe.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Asseseurs : Monsieur le Docteur Martin BRETZNER
Monsieur le Docteur Julien LANNOY
Madame la Docteure Céline TARD

Directeur : Monsieur le Docteur Jean-Baptiste DAVION