

Avis de Soutenance

Monsieur Etienne FORTANIER

RECHERCHES BIOMEDICALES Neurologie, imagerie et santé mentale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Développement et application de l'IRM neuromusculaire quantitative dans les neuropathies héréditaires

Travaux dirigés par Monsieur Shahram ATTARIAN et Monsieur David BENDAHAN

Soutenance prévue le **vendredi 10 avril 2026** à 11h00

Lieu : CERIMED Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille

Salle : de conférence CERIMED

Composition du jury proposé

M. Shahram ATTARIAN	Professeur des universités - praticien hospitalier	AMU; AP-HM; MMG - Marseille Medical Genetic UMR 1251	Directeur de thèse
M. Jasper MORROW	Associate Professor	University College London (UCL)	Examineur
Mme Marie FARUCH-BILFELD	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Université et CHU de Toulouse,	Rapporteuse
M. David BENDAHAN	Directeur de recherche	CNRS, Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale - UMR 7339	Co-directeur de thèse
Mme Mary REILLY	Full professor	University College London (UCL)	Rapporteuse
M. Reza SEYEDSADJADI	Associate Professor	Harvard Medical School	Examineur

Mots-clés : IRM quantitative, biomarqueurs, neuropathie héréditaire, Charcot-Marie-Tooth, CMT, neuropathie amyloïde transthyrétine

Résumé :


Dans un contexte de développement important de nouvelles thérapies dans les maladies neuromusculaires, les essais cliniques récents dans les neuropathies héréditaires de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ont mis en évidence les limites des principaux scores cliniques et électrophysiologiques actuellement utilisés pour détecter des modifications précoces ou des effets thérapeutiques positifs sur des courtes durées de temps dans ces maladies à évolution lente. Depuis une dizaine d'années, l'IRM neuromusculaire quantitative ou quantifiée (IRMq) s'est développée au point de devenir un outil capable de fournir des biomarqueurs pertinents dans plusieurs pathologies neuromusculaires. La sensibilité de l'IRMq à détecter des variations longitudinales rapides n'avait été analysée jusque là chez les patients CMT que dans un nombre très limité d'études, mais elle présentait un fort

potentiel pour répondre à cette problématique difficile. La confirmation des premières études menées chez les patients CMT apparaissait donc justifiée, mais nécessitait la mise en œuvre d'études longitudinales standardisées chez des patients CMT afin de répondre à plusieurs questionnements cliniques et méthodologiques encore en suspens. L'objectif de cette thèse était d'identifier les biomarqueurs IRMq les plus sensibles pour l'évaluation longitudinale de patients CMT, afin de fournir des outils de mesure validés pouvant être utilisés comme critères de jugement dans les futurs essais thérapeutiques, tout en optimisant les pipelines d'extraction des métriques d'imagerie. Une première étude longitudinale sur un an a été menée dans une cohorte de patients CMT de type 1A (CMT1A) à l'aide d'un protocole IRMq centré sur les membres inférieurs. Cette étude a montré une progression de +1,5 % de la fraction grasseuse intramusculaire (FF) au niveau de la jambe. Ce paramètre était le seul parmi les scores cliniques et les metrics IRM à présenter une variation significative sur cette courte période de temps. Dans une deuxième étude, l'apport d'un réseau neuronal basé sur l'intelligence artificielle, entraîné pour effectuer une segmentation automatique des muscles, a été évalué dans le cadre du suivi longitudinal de patients CMT1A sur un an. Le gain de temps apporté par cet outil basé sur l'IA a montré une réduction substantielle du temps de traitement des images, estimée à un facteur 9. Cette contribution est majeure en vue de l'utilisation future de l'IRMq dans les protocoles à venir, l'un des principaux freins à son application clinique restant le temps nécessaire à la segmentation manuelle des muscles, limitant actuellement son déploiement dans des études multicentriques. Dans les travaux suivants, la méthodologie développée dans ces articles a été appliquée à une cohorte de patients atteints de neuropathie amyloïde héréditaire. Nous avons ainsi démontré la faisabilité et la pertinence du protocole de segmentation automatique dans une cohorte de patients suivis pour autre neuropathie héréditaire. L'ensemble de ces travaux a ouvert la voie à l'utilisation standardisée de l'IRMq dans les futures études longitudinales chez les patients CMT. Les conditions sont désormais réunies pour son emploi en tant que biomarqueur d'imagerie substitutif permettant d'évaluer la progression de la maladie ou l'impact des futurs traitements dans les protocoles thérapeutiques à venir. L'application de cet outil dans les neuropathies héréditaires reste un champ de recherche actif dans notre équipe, offrant des perspectives prometteuses, parmi lesquelles l'analyse des muscles intrinsèques du pied, la standardisation des procédures en vue des futures études multicentriques désormais nécessaires dans ces maladies rares, ainsi que le développement d'un protocole d'acquisition neuromusculaire en IRM à haut champ 7 Tesla pour optimiser l'analyse des structures nerveuses.

Summary:

In a context of significant development of new therapies in neuromuscular disorders, the latest clinical trials in hereditary neuropathies, such as Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMT), have revealed the inadequacy of the current clinical and electrophysiological scores to detect early changes or a positive therapeutic effect in these slowly progressive diseases. Over the past decade, quantitative neuromuscular MRI (qMRI) has been developed to the point where it can now provide relevant biomarkers for several neuromuscular disorders. The sensitivity of qMRI in identifying rapid longitudinal variations has only been analyzed in a small number of studies in CMT patients, but it has the potential to provide a reliable tool for solving this problem. Confirmation of these results was therefore justified, but required the implementation of standardized longitudinal studies in patients with hereditary neuropathy to answer several ongoing clinical and technical issues. The objective of this thesis was to identify the most sensitive qMRI biomarkers for the longitudinal assessment of patients suffering from CMT neuropathy in order to provide validated measurement tools that can be used as judgment criteria in future therapeutic trials while optimizing the imaging metric extraction pipelines to move forward toward the implementation of qMRI in a clinical environment. A one-year longitudinal study was first conducted in a cohort of CMT type 1A patients (CMT1A) using a qMRI protocol focused on the lower limbs. This study confirmed a +1.5% progression of intramuscular FF at the leg level. This parameter was the only one among various

clinical and qMRI metrics to show a significant difference over this short time scale. In a second study, the contribution of an artificial intelligence-based neural network, trained for automatic muscle segmentation was applied to the longitudinal assessment of CMT1A patients over a one year period. Similar significant FF increase was identified in the lower limbs, while we revealed a substantial time saving, estimated at a factor of 9, resulting from the use of the AI-based segmentation tool. This contribution is significant for the future use of qMRI in the incoming protocols, as one of the obstacles to the clinical application of qMRI remains the time and technical expertise required to extract the imaging metrics, which currently limits its deployment in multicentric studies. In the following work, the methodology from previous articles was applied to a cohort of patients with hereditary transthyretin amyloid neuropathy. We provided a successful application of the AI-based automatic segmentation protocol to extract qMRI data in an additional cohort of patients with another type of hereditary neuropathy. A final paper was focused on quantitative MRI neurography in patients with symptomatic and presymptomatic hereditary transthyretin amyloidosis neuropathy, highlighting a significant intraepineurial fat fraction increase that had never been reported before and that was strongly correlated with the main clinical scores. These various studies have paved the way for the standardized use of qMRI in future CMT longitudinal studies. The conditions are now in place for its use to provide surrogate imaging biomarkers to assess disease progression or the impact of future treatments in the upcoming therapeutic protocols. The application of this tool in hereditary neuropathies is still a subject of ongoing research, with promising prospects. This includes among others the analysis of intrinsic foot muscles as a new distal region of interest, the technical procedures for protocol standardization in future international multicentric trials, and the design of an ultra-high field 7T neuromuscular protocol to optimize structural nerve assessment.

LE DOYEN

Georges LEONETTI