

Table des matières

INTRODUCTION	3
I. La polyneuropathie amyloïde familiale	3
1. Epidémiologie	3
2. Présentation clinique	4
3. Diagnostic.....	4
4. Suivi.....	5
5. Traitement	6
II. Place de l'IRM dans les pathologies neuromusculaires	7
PROBLEMATIQUE	9
Article version anglaise	10
Abstract.....	11
Introduction	12
Patients and Methods	13
Clinical assessment	13
MRI protocol.....	14
Segmentation protocol.....	14
Statistical analysis	15
Results.....	15
Fat infiltration.....	16
MTR.....	16
Correlations	17
Discussion	17
Figures and tables	20
Article version française	25
Résumé	26
Introduction	27
Patients et méthodes	28
Évaluation clinique	28
Protocole d'IRM	29
Protocole de segmentation	30

Analyse statistique	30
Résultats	31
Infiltration graisseuse	31
MTR	32
Corrélations	32
Discussion	33
Figures et tableaux	36
DISCUSSION	41
CONCLUSION	43
REFERENCES.....	44
ANNEXE	48

INTRODUCTION

Les amyloses sont des pathologies responsables du dépôt extra cellulaire de protéines capables d'adopter une conformation fibrillaire anormale. Ces pathologies peuvent être acquises ou héréditaires et sont classifiées en fonction de la nature du précurseur protéique(1). Les amyloses dites « familiales » sont dues à l'expression d'un variant très amyloïdogène d'une protéine normalement présente dans l'organisme, en lien avec une mutation ponctuelle du gène correspondant. La cause la plus fréquente des amyloses familiale est liée à une mutation du gène codant pour la transthyréline (TTR), une protéine synthétisée par le foie. Cette mutation de transmission autosomique dominante et de pénétrance incomplète, entraîne l'expression d'un variant très amyloïdogène de la TTR aboutissant à son accumulation dans les tissus, essentiellement au niveau du cœur, du rein et du système nerveux périphérique(2). Les amyloses génétiques associées à une neuropathie sont appelées polyneuropathie amyloïde familiale et représentent le sujet principal de ce travail.

I. La polyneuropathie amyloïde familiale

1. Epidémiologie

La prévalence moyenne mondiale des amyloses à TTR est estimée à $1/10^6$ habitants. Cependant elle peut être plus importante dans certaines régions considérées comme endémiques notamment au Portugal, au Japon et en Suède avec un début des symptômes vers l'âge de 30 ans et un diagnostic reposant essentiellement sur l'histoire familiale. En France, il s'agit d'une pathologie rare où il existe des cas familiaux et sporadiques à début souvent plus tardif (après 50 ans) et une évolution plus sévère. En l'absence de thérapie, la progression est rapide et aboutit au décès en une dizaine d'années(3).

2. Présentation clinique

La distribution aléatoire des dépôts amyloïdes au niveau du système nerveux périphérique peut être responsable de leur accumulation locale au niveau d'un tronc ou d'un plexus et est susceptible d'entraîner une compression nerveuse focale. Pour cette raison, le syndrome du canal carpien est une manifestation fréquente et précoce mais aspécifique de la polyneuropathie amyloïde familiale, compte tenu de sa prévalence élevée la population générale. L'atteinte neurologique correspond classiquement à une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice longueur dépendante d'évolution chronique(4). Les premiers symptômes débutant au niveau des pieds, comprennent généralement des paresthésies douloureuses et un déficit sensitif prédominant sur le mode thermo-algique. Une neuropathie autonome est fréquemment retrouvée avec la présence de signes gastro-intestinaux (alternance diarrhée-constipation, gastroparésie), génito-urinaire (dysfonction érectile, dysurie, urgenterie) ou une hypotension orthostatique. Ces premières manifestations sont en lien avec une dégénérescence initiale des fibres de petits calibres faiblement ou non myélinisées. L'atteinte progressive des fibres nerveuses de plus gros calibres est ensuite responsable d'un déficit moteur ainsi que de la sensibilité profonde et épicritique associée à une aréflexie tendineuse, d'évolution ascendante des membres inférieurs vers les membres supérieurs.

L'âge du début de la maladie, sa présentation et son évolution clinique sont très variables et dépendent notamment du type de variant du gène de la TTR et de l'origine ethnique. A ce jour, plus de 100 mutations de la TTR ont été décrites, pouvant être responsables de phénotypes cliniques différents. La mutation Val30Met (substitution d'une valine par une méthionine au codon 30) est la plus fréquemment retrouvée, notamment dans les régions considérées comme « endémique » et s'associe à la présentation clinique « classique », précédemment décrite. Néanmoins dans les régions « non – endémiques », il existe une expression génétique plus variée responsable de différents phénotypes clinique, rendant le diagnostic de la maladie difficile(4).

3. Diagnostic

Deux situations peuvent conduire au diagnostic d'amylose à TTR : dans le cadre d'un dépistage familial chez des individus asymptomatiques, soit dans le cadre

du bilan étiologique d'une neuropathie périphérique. A ce jour le diagnostic de certitude repose sur l'étude génétique attestant d'une mutation du gène codant pour la TTR(5). La réalisation d'une biopsie nerveuse à la recherche de dépôt amyloïde dans le cas du bilan étiologique d'une neuropathie avérée peut être utilisée. Cependant sa sensibilité est limitée en raison du caractère focale et aléatoire des dépôts(6), de plus celle-ci ne dispense pas de l'analyse génétique qui permet de confirmer le diagnostic et de préciser le type de mutation causale.

4. Suivi

Outils disponibles

Sur le plan clinique, des scores d'incapacité fonctionnelle comme l'Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) ou le Rasch-Built Overall Disability Scale (RODS), correspondant à des auto-questionnaires (pour le RODS) ou des hétéro-évaluations (pour l'ONLS), permettent d'évaluer la limitation fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne des patients. Ils sont importants pour évaluer l'impact de la prise en charge thérapeutique mais ne sont pas spécifique d'une atteinte neurologique. L'utilisation concomitante de scores d'invalidité comme le Neuropathy Impairment Score (NIS), réalisé par le praticien, prend en compte la présence de signes neurologique déficitaires et permet donc une mesure plus directe et plus objective du dysfonctionnement nerveux(7). Sur la base de ces différents scores clinique, des systèmes de classification ont été proposés tel que le Peripheral Neuropathy Disability score (PND, du stade I correspondant à des signes sensitifs isolés au stade IV correspondant à une perte de la marche)(8).

Sur le plan paraclinique, l'évaluation du dysfonctionnement nerveux comprend la recherche d'une atteinte du système nerveux autonome (réponse cutanée sympathique, variation de l'intervalle R-R en respiration profonde, mesure des conductances cutanée) et la mesure de la conduction des fibres nerveuses de gros calibres par l'électroneuromyogramme (ENMG).

Recommandations de suivi

Après la confirmation génétique d'une amylose à TTR, deux situations sont possibles : celle des porteurs de la mutation mais asymptomatiques sur le plan clinique et électrophysiologique et celle des patients présentant une neuropathie amyloïde avérée. Dans les deux cas, la sommation de ces différentes mesures

clinique et électrophysiologique est utilisée pour évaluer le degré d'atteinte neurologique et conditionne la prise en charge thérapeutique(9). Ces différents tests permettent également de déterminer le passage d'une forme asymptomatique vers une forme symptomatique et donc de déterminer l'initiation d'un traitement.

Néanmoins, les données disponibles sont insuffisantes pour permettre une définition de ce qui représente la preuve minimale d'une atteinte neurologique chez les porteurs asymptomatiques. Malgré l'absence de directives claires, la plupart des études recommandent de considérer comme symptomatiques les patients présentant au moins un signe clinique en rapport avec la maladie et un examen paraclinique anormal(10) (11).

5. Traitement

La transplantation hépatique, premier traitement utilisé dans la polyneuropathie amyloïde familiale, permet de supprimer la première source de TTR mutée. Cependant, malgré le ralentissement de la progression de la maladie, cette option thérapeutique est lourde et l'efficacité de ce traitement dépend de certaines caractéristiques du patient comme l'âge, la gravité de l'atteinte clinique initiale et le type de mutation de la TTR, rendant son utilisation limitée.

Depuis 2013, le Tafamidis, une molécule stabilisatrice de la TTR et permettant une diminution de la formation des dépôts amyloïdes, est reconnu comme efficace au stade précoce de la maladie(12).

Récemment des études de phase III ont démontré l'efficacité contre placebo de l'Inotersen et du Patisiran à un stade précoce de l'atteinte neurologique avec un arrêt de la progression de la maladie voire une amélioration des scores cliniques en ce qui concerne le Patisiran(13) (14). Ces thérapies innovantes permettent une diminution du taux de la protéine TTR mutée et sauvage de plus de 80% dans le sang et les tissus en ciblant son ARN messager et limitant la traduction de la protéine. Néanmoins, des études complémentaires doivent encore être réalisées notamment sur la tolérance et l'efficacité clinique à long terme.

Plusieurs autres molécules sont actuellement à l'étude et apparaissent prometteuses, telles que l'épigallocatechin-3-gallate (EGCG) ou l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés sélectivement contre la forme mutée de la protéine TTR(15) (16).

II. Place de l'IRM dans les pathologies neuromusculaires

En pathologie neuromusculaire, l'IRM est utilisée depuis plusieurs années pour aider au diagnostic par la mise en évidence d'un pattern d'atteinte musculaire qui peut non seulement orienter vers un type de maladie mais également guider une éventuelle biopsie musculaire(17). D'un point de vue physiopathologique, la dégénérescence musculaire consécutive à une neuropathie entraîne une inflammation musculaire ainsi qu'une perte en fibre responsable d'une atrophie et du remplacement chronique du muscle par du tissu adipeux. Ces différents processus sont facilement identifiables par IRM à partir de séquences anatomiques pondérées en T1, T2 ou STIR. Cette approche descriptive est semi-quantitative, en effet elle ne permet pas une quantification exacte des anomalies. Le signal visible dans chaque voxel ne dépend pas de l'intensité de l'atteinte, il s'agit d'une réponse binaire « présence » ou « absence » d'anomalie. Par exemple, en pondération T1, un voxel comprenant de la graisse apparaîtra en hypersignal indépendamment que cette infiltration soit de 10% ou de 100%. Ces séquences permettent donc une analyse visuelle et spatiale de l'atteinte musculaire, utile à des fins diagnostiques mais insuffisantes pour suivre la progression des lésions dégénératives(18).

Récemment des approches quantitatives des anomalies musculaires visibles sur l'IRM ont fait l'objet de plusieurs études(19) (20) (21). L'avènement de l'IRM musculaire quantitative, utilisant des techniques de post traitement des images, permet d'évaluer plus finement l'atteinte neuromusculaire. Ces approches reposent sur des séquences d'écho de spin rapide qui permettent d'obtenir plusieurs images avec un contraste différent sur la même coupe. En fonction du contraste il est possible d'estimer la densité des protons de l'eau et des protons de la graisse. La fraction grasseuse peut alors être calculée pour chaque voxel comme le rapport entre la densité de protons de la graisse et la somme des densités de protons de l'eau et de la graisse(22).

Une autre approche quantitative intéressante consiste à déterminer le ratio du transfert d'aimantation (MTR) d'un tissu. Le contraste des images IRM lié au transfert d'aimantation est basé sur la saturation par une onde de radiofréquence des protons liés aux macromolécules. Par un processus de transfert magnétique, le MTR reflète

alors les échanges entre les protons de l'eau et des macromolécules et permet donc de renseigner sur la composition biochimique d'un tissu(23). En effet le tissu musculaire squelettique sain est une structure riche en protéines et macromolécules. En cas de dégénérescence on observe une perte de fibre et donc une diminution du contenu macromoléculaire, ayant pour conséquence la diminution des échanges entre les protons de l'eau libre et ceux liés aux macromolécules.

Ces différentes techniques de post traitement des images d'IRM permettent une quantification plus précise des anomalies musculaire en fournissant des valeurs nominales à chaque voxel qui traduiront l'intensité de l'atteinte.

PROBLEMATIQUE

Un des enjeux majeur dans le cadre des polyneuropathies amyloïdes familiales est la nécessité d'un diagnostic précoce des altérations neurologiques afin de permettre la mise en place d'un traitement rapide, notamment chez les sujets mutés TTR mais asymptomatiques sur le plan clinique et électro-physiologique. De plus l'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement de la TTR-FAP a récemment augmenté avec le développement de nouvelles molécules qui apparaissent prometteuses.

Les outils dont nous disposons à ce jour pour la quantification des lésions neurologique manquent de sensibilité(24) (25). En effet l'ENMG permet d'étudier seulement les fibres nerveuses de gros calibres myélinisées et non les fibres de petits calibres ou non myélinisées qui sont souvent atteintes à un stade précoce de la maladie(26) (27), de plus à un stade avancé de la maladie du fait d'une perte axonale importante, les conductions nerveuses peuvent être non mesurables par l'ENMG.

La mise en évidence de nouveaux biomarqueurs qui pourraient être utilisés pour le diagnostic, la surveillance des lésions neurologiques et le suivi de l'efficacité des nouvelles thérapeutiques en cours d'essai serait intéressante.

Dans ce contexte l'utilisation de l'IRM musculaire quantitative pourrait représenter un outil intéressant dans la mesure où il s'agit d'une technique fiable, non invasive et objective de la quantification de l'atteinte musculaire secondaire à la dénervation.

Nous présentons ci-après les résultats de notre étude dont l'objectif principal était de définir si les mesures quantitatives fournis par l'IRM musculaire pouvaient être considérées comme des biomarqueurs potentiels de la polyneuropathie amyloïde familiale.

Article version anglaise

Quantification of muscle involvement by MRI in familial amyloid polyneuropathy

Clémence Durelle (MSc)¹, Emilien Delmont (MD, PhD)¹, Constance Michel (MSc)², Amira Trabelsi (MSc)³, Marc-Adrien Hostin (MSc)², Augustin Ogier (PhD)⁴, David Bendahan (PhD)², Shahram Attarian (MD, PhD)¹

1 Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, hôpitaux universitaires de Marseille, AP-HM, Marseille

2 Centre de résonance magnétique biologique et médicale (Crmbm), UMR 7339, Marseille

3 Aix-Marseille Univ, CNRS, Centrale Marseille, Institute Fresnel

4 Department of Radiology, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne, Switzerland

Corresponding author: Clémence Durelle, Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, hôpitaux universitaires de Marseille, AP-HM, Marseille ; clemence.durelle@ap-hm.fr

Abstract

Objective :

To quantitatively describe the magnetic resonance imaging (MRI) fat infiltration (FF) and the magnetization transfer ratio (MTR) pattern of muscle degeneration in symptomatic and asymptomatic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) and to look for correlations with clinical and electrophysiologic variables.

Methods :

39 patients with a confirmed mutation in the TTR gene (25 symptomatic and 14 asymptomatic) and 14 healthy volunteers were included. A total of 16 muscles were semi automatically delineated on the nondominant lower limb from T1-weighted anatomical images. The corresponding masks were used to extract the FF and MTR values. Detailed neurologic and electrophysiologic examinations were conducted in each group.

Results :

MTR was decreased (42.6 AU, $p=0.001$) and FF was increased (14%, $p=0.003$) in lower limb of the symptomatic group with a preferential posterior and lateral involvement. In the asymptomatic group, an increased FF was quantified in the gastrocnemius lateralis muscle (11%, $p=0.021$). FF was significantly correlated with disease duration ($r=0.49$, $p=0.015$), NIS-LL ($r=0.42$, $p=0.041$), ONLS ($r=0.49$, $p=0.013$), PND ($r=0.57$, $p=0.03$) and the sum of CMAP ($r=0.52$, $p=0.009$). MTR was strongly correlated to FF ($r=0.78$, $p<0.0001$) and a few muscles with a FF within the normal range displayed a reduced MTR.

Conclusion :

These observations suggest that FF and MTR could be interesting biomarkers in TTR-FAP. In asymptomatic patients, the FF in gastrocnemius lateralis muscle could be used as a good indicator of the transition from an asymptomatic to a symptomatic form of the disease. Of interest, MTR could be an early biomarker of muscle alterations.

Introduction

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is a rare hereditary disease with autosomal-dominant inheritance. A rapid progressive, axonal, length-dependent polyneuropathy has been linked to TTR-FAP with an initial involvement of small fibers (26) (27) from the autonomic nervous system. Age of onset, presentation and clinical course of the disease are highly variable and depend on the type of TTR gene variant and ethnicity (4) (5). In the absence of therapy, the progression is rapid and leads to death in about ten years (3). Early diagnosis is important since many effective therapies are available (13) (14) or part of current trials and initial results appear promising (15) (16).

The diagnosis of hereditary transthyretin amyloidosis is based on the genetic study to detect amyloidogenic variants in TTR gene. Once diagnosis has been established nerve conduction measurements using electroneuromyography (EDX and other clinical scoring systems (Peripheral Neuropathy Disability score, Neuropathy Impairment Score, Medical Research Council testing, Overall Neuropathy Limitations Scale, Rasch-Built Overall Disability Scale) have been used so far in order to evaluate the disease stage of TTR-FAP, initiate a treatment in asymptomatic patients (10) and assess therapeutic efficiency (9) (28). Nevertheless it has been largely acknowledged that these tools were lacking sensitivity (7) (24).

Identification of new biomarkers able to monitor the efficacy of pharmacological treatment and the disease progression but also to make early diagnosis in asymptomatic TTR-mutated subjects would be of high interest.

More recently, MR images have been quantitatively analyzed and muscle alterations have been reported in several neuromuscular diseases (29) (30) (31) (32). This denervation-induced damage results in changes in the magnetization transfer ratio (MTR, reflecting exchanges between water and macromolecules), fatty infiltration and muscle atrophy. However, such a muscular quantitative approach has not been used so far in TTR-FAP.

The main objective of the present work was to quantify the potential MRI abnormalities in muscles of TTR-FAP patients. We intended to combine an MRI quantitative approach and a dedicated segmentation method to quantify both fat fractions and MTR values in both symptomatic and asymptomatic TTR-FAP patients and to seek for potential relationships with clinical scores.

Patients and Methods

Clinical assessment

Thirty-nine patients with a confirmed mutation within the TTR gene were included in the Reference Center for Neuromuscular Disease and ALS (Marseille-France) after informed consent was obtained.

Clinical assessment included demographic characteristics, medical history, type of TTR-mutation, disease duration (time between the first symptoms and the date of the MRI scan), previous and current therapies. Neurologic examination was performed by a neurologist specialized in neuromuscular diseases (E.D) and included testing of motor and sensory functions in each limb. Peripheral neuropathy was scored using the Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS), the Rasch-Built Overall Disability Scale (RODS) and the neuropathy impairment score – lower limb (NIS-LL). Disease severity was determined on the basis of the Polyneuropathy disability score (PND).

Patients also had electrophysiologic assessment for each limb, included measurements of distal motor latency of the peroneal, tibial, median and ulnar nerve, nerve conduction velocity in the peroneal, tibial, sural, median and ulnar nerve, sensory nerve action potentials (SNAP) amplitude of the sural, median and ulnar nerve and amplitude of the compound muscle action potential (CMAP) of the peroneal, tibial, median and ulnar nerve. we calculated the sum of CMAP amplitude in the lower limbs. Autonomic dysfunction was assessed by testing the sympathetic skin response, electrochemical skin conductance (sudoscan values) and variation of the R-R interval in deep breathing.

After this initial evaluation, patients were classified as symptomatic or asymptomatic carriers. Patients were considered asymptomatic if they had a normal clinical examination and scores (ONLS, RODS and NIS-LL) and normal electrophysiological assessment. Symptomatic patients were defined as having a functional complaint related to the disease and at least one pathological complementary exam. The control group was composed with individuals with no medical history of neuromuscular disorder.

MRI protocol

Subjects were supine within the scanner and the non-dominant lower limb was scanned at 1.5T (Avanto Siemens-Healthineers). After a set of localization images, 2D anatomical T1-weighted, 3D gradient echo multi-echo, and 3D gradient echo sequences were performed in the transverse plane over a 20-cm central area at the level of the thigh and leg. The parameters used are summarized in Table 1 in the Appendix.

As previously described (32) (33), the 3D gradient echo multi-echo dataset was used in order to generate fat fraction (FF) maps while the magnetization transfer rate (MTR) map was computed from the normalized ratio of an image acquired with and without saturation and after correction for B1 field inhomogeneities (34).

Segmentation protocol

Using FSLeves (FSL, FMRIB Software Library, Oxford, UK) 16 muscles (10 at the thigh level and 6 for the lower-leg) were semi automatically delineated in a limited number of slices (3 to 4 on average) from T1-weighted images. Rectus femoris (RF), vastus lateralis (VL), vastus medialis (VM), vastus intermedius (VI), sartorius (SA), gracilis (GR), semitendinous (ST), semimembranosus (SM), biceps femoris (BF) and long adductor (AD) were delineated at the thigh level while anterior muscle compartment (AC = tibialis anterior, extensor hallucis longus, extensor digitorum longus, and fibularis tertius), deep posterior compartment (DP = tibialis posterior, flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, and popliteus), lateral compartment (LC = fibularis longus and brevis), soleus (So), gastrocnemius lateralis (GL) and

medialis (GM) were delineated at the lower-leg level (figure 1). These masks were then automatically propagated to the remaining unsegmented slices as previously described (35) (36). Based on slice resampling, the resulting masks were propagated to the quantitative maps i.e. FF and MTR.

For anatomical standardization purposes between individuals, 18 slices were eventually selected at the thigh level for the fat infiltration and MTR maps. The proximal limit selected for the thigh was the appearance of the short head of the biceps femoris. At the lower-leg level, 20 slices were selected so that the distal limit of the ROI (region of interest) was the disappearance of the gastrocnemius medialis. Quantitative measurements were computed for each muscle and averaged for each slice over the same area of interest for each subject.

Statistical analysis

Quantitative values were compared between groups using a one-way analysis of variance (ANOVA) and the T3 Dunnett test for post hoc comparisons. The Spearman rank correlation was used to analyze the correlations between metrics (r , Spearman). Values are presented as mean \pm SD and differences were considered as significantly different for p values lower than 0.05. Analyses were performed with IBM SPSS Statistic (version 20).

The study was supported by Pfizer laboratory and was approved by the local ethics committee (number 2017-A02402-51).

Results

25 (20 male) patients were classified as symptomatic and 14 (7 male) as patients with asymptomatic TTR-FAP. The control group was composed of 14 (8 male) individuals.

Body mass index were similar between symptomatic patients (23.9 kg/m² \pm 4.6), asymptomatic patients (24.6 kg/m² \pm 2.8) and their respective matched controls

(22.1 kg/m² ±2.9). Symptomatic patients and controls had a similar age (respectively 60 and 54 years) whereas asymptomatic patients (41 years) were younger.

Electromyographic and clinical characteristics of the two groups of patients are summarized in Table 1. In symptomatic individuals, the disease stage as defined by the Polyneuropathy disability (PND), the NIS LL, the RODS and the ONLS scores were 2 (± 0.9), 23.2 (± 18.7), 71.3 (± 61.9) and 3 (± 2) respectively. Clinical scores were normal in the asymptomatic group with ONLS and NISS LL being equal to 0 and RODS score was 100. The CMAP sum in the lower limb was significantly lower in the symptomatic group as compared to the asymptomatic patients ($p < 0.0001$).

Fat infiltration

Visual analysis of FF maps illustrated a variable fatty infiltration at the leg and thigh level (figure 2). In symptomatic patients, mean FF in the lower limb (14%) was significantly higher than in controls (6.9% $p = 0.003$, figure 3). For each individual muscle except for sartorius, gracilis, rectus femoris and vastus medialis, FF was significantly larger in patients (figure 4). The most fat-infiltrated muscles were the lateral compartment (20.5%), the lateral gastrocnemius (20.3%), the medial gastrocnemius (19.3%) in the leg and the semimembranosus (15.9%), the biceps femoris (13.5%), the semitendinosus (12.3%) in the thigh.

In the asymptomatic group, FF was only significantly increased in the gastrocnemius lateralis muscle (11% $p = 0.021$).

MTR

Visual analysis of MTR maps illustrated a variable MTR values at the leg and thigh level (figure 2). In symptomatic patients, the mean MTR of the lower limb (42.6 AU) was significantly lower than in controls (49 AU $p = 0.001$, figure 3). For each muscle, a MTR decrease was systematically found in all individual muscles except for the rectus femoris (figure 4). The lowest values were identified in the lateral gastrocnemius (37.6 AU), medial gastrocnemius (37.8 AU), lateral compartment (40.2 AU) of the lower-leg, Sartorius (40.7 AU), semimembranosus (42.8 AU) and biceps femoris (43 AU) of the thigh muscles.

No MTR abnormality was found in the asymptomatic group.

Correlations

Potential correlations between quantitative fat fraction, clinical scores and electrophysiological measurements were analyzed. As indicated in table 2, FF in the lower limb was significantly correlated with age, disease duration, NIS-LL. An inverse correlation was found between FF and RODS score ONLS and the sum of CMAP. Regarding the muscle compartments identified as pathologic, a significant relationship was found between most of muscle fat fractions, all scores and electrophysiological measurements.

Of interest, a very strong correlation was identified between MTR and fat infiltration in patients and controls ($r=0.78$ $p<0.0001$, figure 5).

Discussion

Based on quantitative MRI measurements combined with a dedicated segmentation method, we reported in the present study muscle alterations at the thigh and leg levels in 39 patients with TTR-FAP. While we identified almost systematic changes in FF and MTR, the corresponding MRI metrics were correlated with several clinical scores and electrophysiology measurements.

MTR was decreased and FF was increased in multiple muscles of the symptomatic group with a preferential involvement of posterior and lateral compartments. These results suggest that the TTR-FAP phenotype is related to a neuropathy primarily affecting the posterior muscle compartments and particularly the GL. Our results confirm those from Primiano et al (37). indicating, based on a visual analysis of T1-W images, a predominant muscular fatty infiltration in the posterior compartment. Based on a quantitative approach and taking advantage of a dedicated segmentation method, allowing a finer and more sensitive analysis of muscular alterations, our results extend this previous qualitative analysis and illustrate that muscles from the lateral and posterior compartments of the lower limb were primarily affected. Previous studies have investigated muscle fatty infiltration using quantitative

MRI in Charcot Marie Tooth disease (CMT), a genetically inherited length-dependent neuropathy. Using a similar quantitative approach, Bas et al. (33) reported a preferential involvement of the anterior and lateral compartments of the lower leg in CMT1A patients, a demyelinating neuropathic form. Of interest, in CMT2A, an axonal neuropathic form, a preferential posterior involvement (38) was reported, a pattern similar to what we report in the present study in TTR-FAP patients.

In addition to this almost systematic fatty infiltration, we identified an MTR reduction in multiple muscles of thigh and leg. MTR measurements are actually reflecting the rate of protons exchange between water and macromolecules(23). Such a MTR decrease has been already reported (39) Sinclair et al (40) reported this reduction in CMT and chronic demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), an acquired neuropathy of inflammatory nature. This reduction has been suggested as indicative of a decrease in macromolecular changes associated to the neuropathic process. Muscle degeneration consecutive to denervation results in fiber loss and leads to chronic replacement of muscle by adipose tissue. Both processes are likely to decrease the macromolecular structure and therefore affect the magnetization transfer properties of the muscle tissue. In this project we find a very strong inverse relationship ($r=-0.78$, $p<0.0001$) between the mean values of MTR and FF which could therefore suggest that fat infiltration is responsible for a decrease in MTR and that these two parameters reflect the same pathological process. However, considering individual muscles, our results clearly demonstrate some peculiarities for a few muscles i.e. Sartorius, Gracilis and Vastus medialis, for which the FF was within the normal range and MTR was reduced. For these particular muscles, the MTR could be sensitive to subtle changes in macromolecular content occurring before the onset of the fatty infiltration process. In other words, the MTR could be considered an early marker of the neuropathic process. A follow-up of these biomarkers would be of interest to assess their evolution, particularly in response to treatment.

In the asymptomatic group, MRI metrics were almost unchanged except for an increased FF in the gastrocnemius lateralis, suggesting that it could be the first muscle affected in this pathology. As MTR was normal for this muscle, further studies are warranted in order to assess the combined time-dependent changes of both MTR and FF.

In conclusion both MTR and FF were abnormal in several muscles of the thigh and leg while the corresponding biomarkers were largely correlated with clinical and electrophysiological scores. These observations strongly suggest that as previously described for other neuromuscular disorders, quantitative muscle MRI metrics could be interesting biomarkers in familial amyloid polyneuropathy. Of interest, MTR was abnormally decreased for muscles with a FF within the normal range thereby indicating that MTR could be an early biomarker of muscle alterations. Moreover, in asymptomatic patients, the fat infiltration of Gastrocnemius Lateralis muscle could be used as an early biomarker of a TTR mutation and specific monitoring of this muscle by MRI could be a good indicator of the transition from an asymptomatic to a symptomatic form of the disease.

Figures and tables

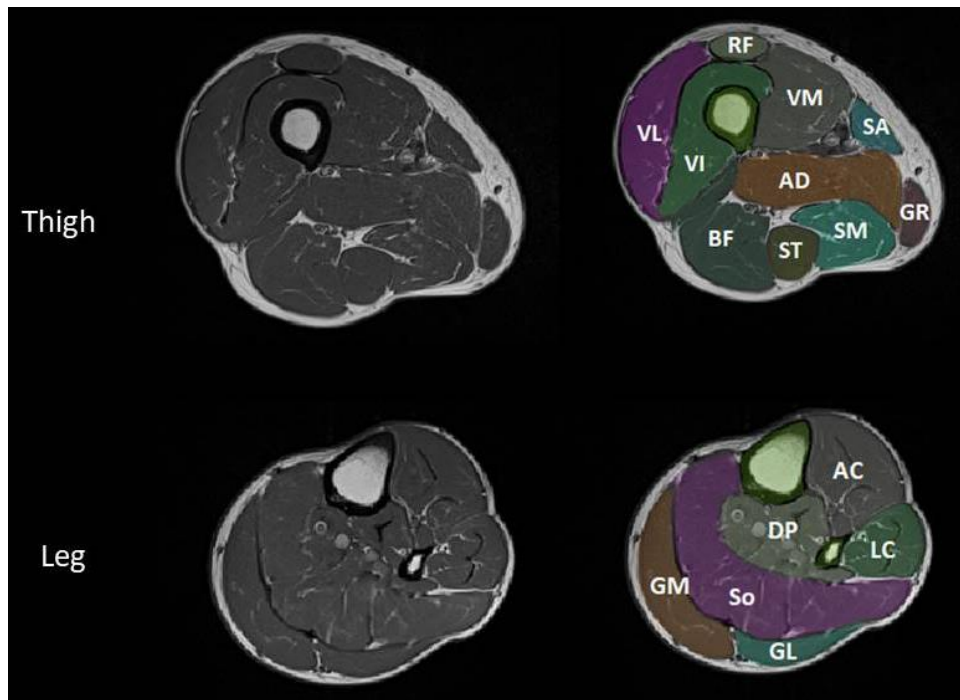


Figure 1: T1 axial images and regions of interest of control subject

VL= vastus lateralis, RF= rectus femoris, VI= vastus intermedius, VM= vastus medialis, AD= adductor, BF= biceps femoris, ST= semi tendinious, SM= semi membranous, SA= Sartorius, GR= gracilis, AC= anteriori compartment, LC= lateral compartment, DP= deep posterior compartment, So= soleus, GL= gastrocnemius lateralis, GM= gastrocnemius medialis

	Asymptomatic	Symptomatic
Number	14	25
Mutation Val30Met (%)	57%	56%
Disease duration (months)	NA	47.5 ± 43.3
PND (0 – 4)	0	2 ± 0.9
NIS-LL (0-88)	0	23.2 ± 18.7
ONLS (0-10)	0	3 ± 2
Sum of CMAP Lower limbs (mV)	35.3 ± 7.4	1.4 ± 10.6

Table 1: Electromyographic and clinical characteristics of patients

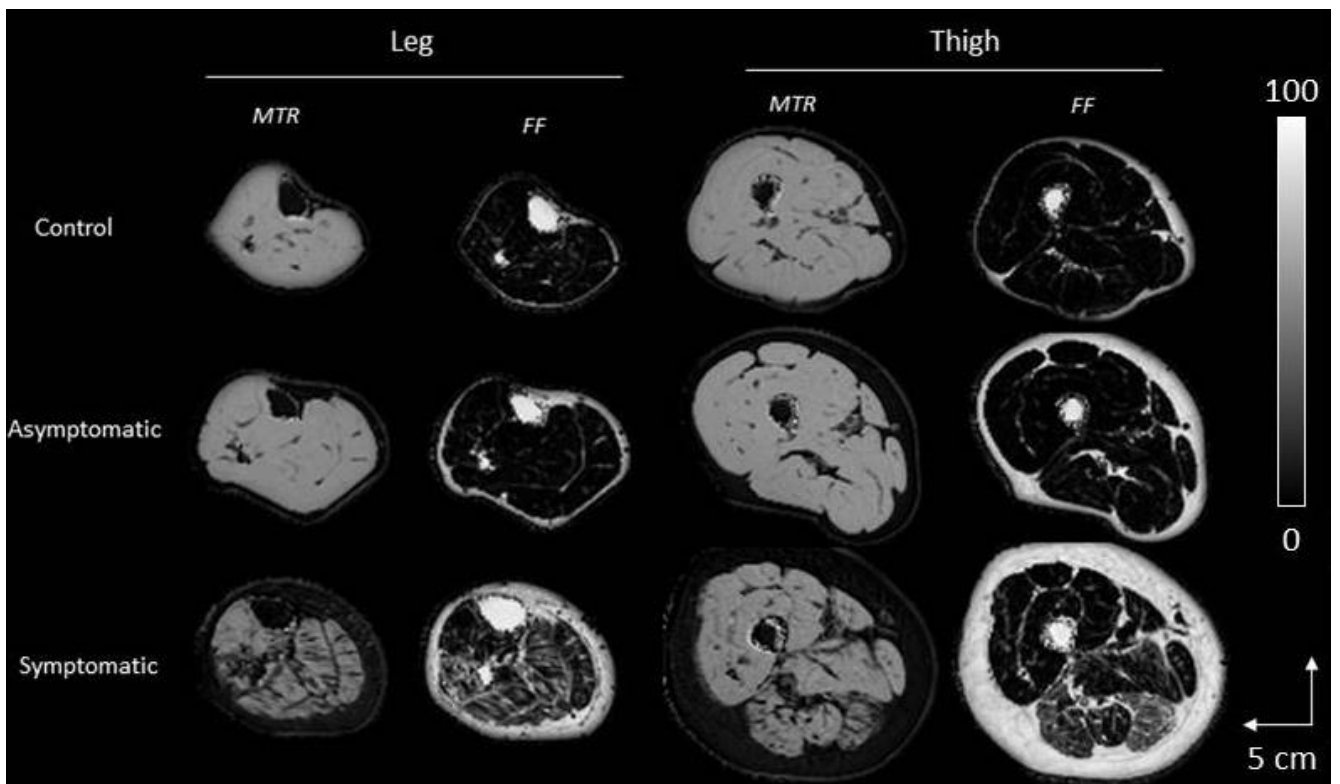


Figure 2: FF and MTR maps in control, asymptomatic and symptomatic (PND 3, NIS-LL 40 and 1 year of disease progress) patients.

One can observe a preferential involvement of posterior and lateral compartments in the symptomatic patient.

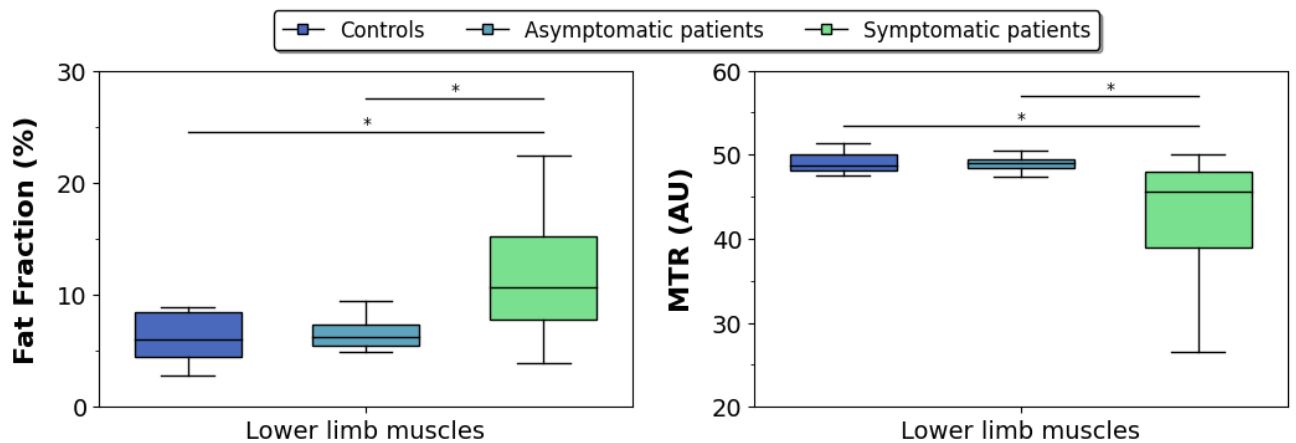


Figure 3: Mean lower limb FF (%) and MTR (AU) in control subjects, asymptomatic and symptomatic patients

*indicates a p value <0.05

FF was significantly increased and MTR was significantly decreased in symptomatic patients compared with controls.

There was no difference between asymptomatic patients and control subjects.

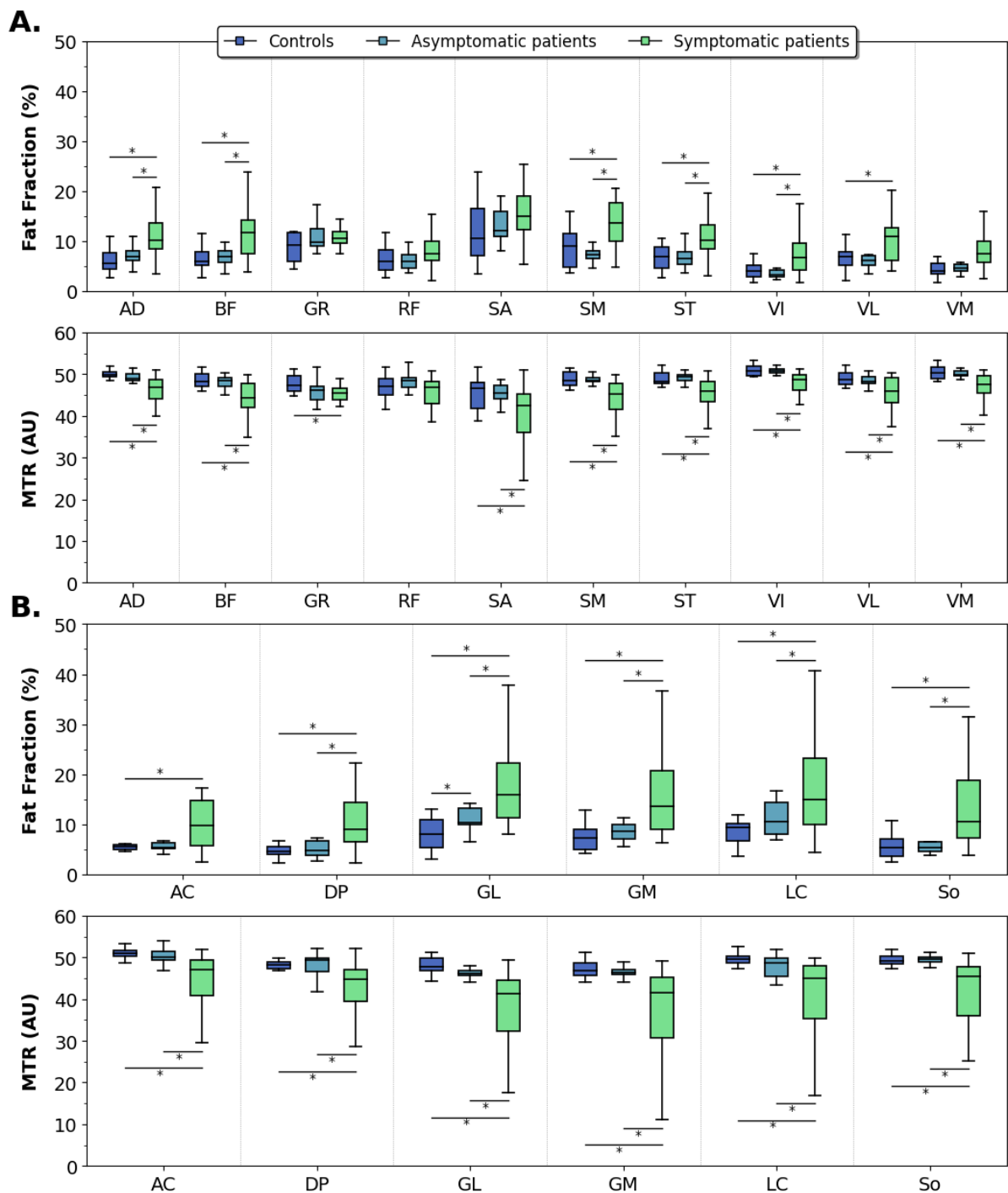


Figure 4 : FF (%) and MTR (AU) for each muscle in tight (A) and leg (B) in control subjects, asymptomatic and symptomatic patients

* indicates a p value <0.05.

VL= vastus lateralis, RF= rectus femoris, VI= vastus intermedius, VM= vastus medialis, AD= adductor, BF= biceps femoris, ST= semi tendinious, SM= semi membranous, SA= Sartorius, GR= gracilis, AC= anteriori compartiment, LC= lateral compartiment, DP= deep posterior compartiment, So= soleus, GL= gastrocnemius lateralis, GM= gastrocnemius medialis

In the symptomatic group MTR was decreased and FF was increased in multiple muscles with a preferential posterior and lateral involvement. For SA, GR and VM MTR was decreased with a FF within the normal range.

In the asymptomatic group, an increased FF was quantified only in the GL

	Age		Duration disease		PND		RODS		ONLS		NIS-LL		Sum of CMAP	
	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue
Mean Lower Limb	0.64	0.001	0.49	0.015	0.57	0.003	-0.48	0.020	0.49	0.013	0.42	0.041	-0.52	0.009
Thigh														
AD	0.63	0.001	0.37	0.07	0.70	0.00009	-0.68	0.0003	0.60	0.001	0.51	0.011	-0.46	0.024
BF	0.60	0.001	0.26	0.22	0.59	0.002	-0.55	0.007	0.52	0.008	0.45	0.028	-0.31	0.13
SM	0.70	0.00009	0.30	0.15	0.58	0.002	-0.59	0.003	0.58	0.002	0.47	0.02	-0.35	0.09
ST	0.56	0.004	0.29	0.16	0.61	0.001	-0.52	0.011	0.48	0.014	0.45	0.026	-0.28	0.18
VI	0.57	0.003	0.43	0.03	0.52	0.008	-0.49	0.019	0.43	0.031	0.30	0.15	-0.38	0.07
VL	0.56	0.003	0.40	0.053	0.57	0.003	-0.52	0.011	0.45	0.025	0.33	0.12	-0.29	0.17
Leg														
LC	0.52	0.007	0.44	0.030	0.51	0.008	-0.28	0.195	0.47	0.018	0.41	0.043	-0.56	0.004
AC	0.70	0.00008	0.42	0.037	0.47	0.016	-0.30	0.167	0.36	0.072	0.31	0.130	-0.44	0.031
DP	0.60	0.002	0.61	0.001	0.65	0.0004	-0.44	0.033	0.53	0.006	0.47	0.018	-0.62	0.001
So	0.57	0.003	0.50	0.012	0.65	0.0004	-0.42	0.047	0.53	0.006	0.51	0.010	-0.53	0.002
GM	0.62	0.001	0.59	0.002	0.59	0.002	-0.50	0.015	0.60	0.001	0.47	0.020	-0.61	0.001
GL	0.55	0.004	0.41	0.044	0.52	0.007	-0.40	0.06	0.40	0.046	0.33	0.109	-0.41	0.044

Table 2: Spearman correlation values (r) between mean FF in lower limb, muscles with pathological fatty infiltration, clinical scores and electrophysiological data.

In bold and underlined: significant correlations

AD= adductor, BF= biceps femoris, SM= semi membranous, ST= semi tendinious, VI= vastus intermediaire, VL= vastus lateralis, LC= lateral compartment, AC= anterior compartment, DP= deep posterior compartment, So= soleus, GM= gastrocnemius medialis, GL= gastrocnemius lateralis

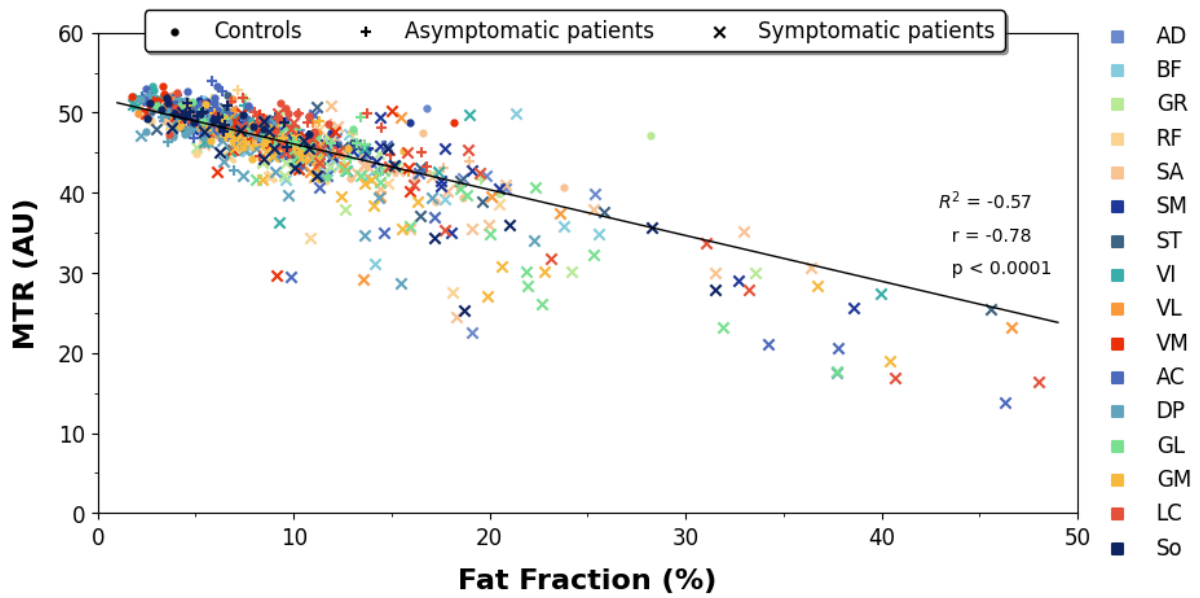


Figure 5: Significant inverse correlation between MTR and FF for each muscle in control, asymptomatic and symptomatic patients.

VL= vastus lateralis, RF= rectus femoris, VI= vastus intermedius, VM= vastus medialis, AD= adductor, BF= biceps femoris, ST= semi tendinious, SM= semi membranous, SA= Sartorius, GR= gracilis, AC= anteriori compartiment, LC= lateral compartiment, DP= deep posterior compartiment, So= soleus, GL= gastrocnemius lateralis, GM= gastrocnemius medialis

Article version française

Quantification de l'atteinte musculaire par IRM dans la polyneuropathie amyloïde familiale

Clémence Durelle (MSc)¹, Emilien Delmont (MD, PhD)¹, Constance Michel (MSc)², Amira Trabelsi (MSc)³, Marc-Adrien Hostin (MSc)², Augustin Ogier (PhD)⁴, David Bendahan (PhD)², Shahram Attarian (MD, PhD)¹

1 Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, hôpitaux universitaires de Marseille, AP-HM, Marseille

2 Centre de résonance magnétique biologique et médicale (Crmbm), UMR 7339, Marseille

3 Aix-Marseille Univ, CNRS, Centrale Marseille, Institute Fresnel

4 Department of Radiology, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne, Switzerland

Auteur correspondant : Clémence Durelle, Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, hôpitaux universitaires de Marseille, AP-HM, Marseille ; clemence.durelle@ap-hm.fr

Résumé

Objectif :

Etudier en imagerie par résonance magnétique (IRM) l'infiltration graisseuse (FG) et les modifications du transfert d'aimantation (MTR) des muscles de la cuisse et de la jambe dans la polyneuropathie amyloïde familiale à transthyrétine (TTR-FAP) et rechercher des corrélations avec les mesures cliniques et électrophysiologiques.

Méthodes :

39 patients présentant une mutation du gène de la TTR (25 symptomatiques et 14 asymptomatiques) et 14 volontaires sains ont été inclus. 16 muscles ont été délimités semi automatiquement sur le membre inférieur non dominant à partir d'image anatomique pondérée en T1. Les masques correspondants ont été utilisés pour extraire les valeurs de MTR et de FF. Une évaluation neurologique et électrophysiologique détaillée a été réalisée dans chaque groupe.

Résultats :

La MTR était diminuée (42,6 UI, $p=0,001$) et la FG était augmentée (14%, $p=0,003$) dans le membre inférieur du groupe symptomatique avec une atteinte préférentielle postérieure et latérale. Dans le groupe asymptomatique, la FG était augmentée dans le gastrocnemius lateralis (11%, $p=0,021$). La FG était corrélée avec la durée de la maladie ($r=0,49$, $p=0,015$), le NIS-LL ($r=0,42$, $p=0,041$), l'ONLS ($r=0,49$, $p=0,013$), le PND ($r=0,57$, $p=0,03$) et la somme des CMAP ($r=0,52$, $p=0,009$). Le MTR était fortement corrélée à la FF ($r=0,78$, $p<0,0001$) et quelques muscles sans IG pathologique ont montré un MTR diminué.

Conclusion :

Ces observations suggèrent que la FG et le MTR pourraient être des biomarqueurs intéressants dans la TTR-FAP. Chez les patients asymptomatiques, la FG le gastrocnemius lateralis pourrait être utilisée comme un bon indicateur de la transition d'une forme asymptomatique à une forme symptomatique de la maladie. Le MTR pourrait être un biomarqueur précoce des altérations musculaires.

Introduction

La polyneuropathie amyloïde familiale à transthyrétine (TTR-FAP) est une pathologie héréditaire rare de transmission autosomique dominante. La présentation clinique classique correspond à une polyneuropathie axonale longueur dépendante avec une atteinte initiale des fibres de petits calibres associée à une atteinte du système nerveux autonome (14) (27). Toutefois l'âge du début de la maladie, sa présentation et son évolution clinique sont très variables et dépendent notamment du type de variant du gène de la TTR et de l'origine ethnique (4) (5). En l'absence de traitement, la progression est rapide et conduit au décès en une dizaine d'années (3). Un diagnostic précoce est primordial puisque de nombreuses thérapies efficaces sont disponibles (13) (14) ou sont en cours d'essais et les premiers résultats apparaissent prometteurs(15) (16).

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude génétique visant à détecter les variants amyloïdogènes du gène de la TTR. Une fois le diagnostic établi, l'étude des conductions nerveuses sensitive et motrice par l'électroneuromyogramme (ENMG) de même que l'utilisation de scores clinique reconnus (Peripheral Neuropathy Disability score, Neuropathy Impairment Score, Medical Research Council testing, Overall Neuropathy Limitations Scale, Rasch-Built Overall Disability Scale) permettent d'évaluer le degré d'atteinte neurologique au moment du diagnostic et au cours de l'évolution et conditionnent la prise en charge thérapeutique (9) (10) (28). Néanmoins, il a été largement reconnu que ces outils manquent de sensibilité (7) (24).

La mise en évidence de nouveaux biomarqueurs qui pourraient être utilisés pour le diagnostic précoce des porteurs asymptomatiques, la surveillance des lésions neurologiques et le suivi de l'efficacité des nouvelles thérapeutiques en cours d'essai serait intéressante.

Plus récemment, l'existence d'une atteinte musculaire quantifiable par IRM a déjà été démontrée dans le cas de plusieurs pathologies neuromusculaires (29) (30) (31) (32). Cette atteinte consécutive à la dénervation, se traduit par des modifications du ratio du transfert d'aimantation (reflet des échanges entre l'eau et les

macromolécules), une infiltration graisseuse et une atrophie musculaire. Cependant, ces paramètres n'ont jamais été étudiés dans le cadre des polyneuropathies amyloïde familiales.

L'objectif principal de ce projet était de définir si les mesures quantitatives fournis par l'IRM musculaire pouvaient être considérées comme des biomarqueurs potentiels de la polyneuropathie amyloïde familiale. Nous avons voulu combiner une approche quantitative de l'IRM et une méthode de segmentation musculaire dédiée pour quantifier à la fois l'infiltration graisseuse et les valeurs du MTR chez les patients porteur d'une mutation de la transthyrétine symptomatique ou asymptomatique sur le plan clinique et électro-physiologique et de rechercher l'existence de corrélations potentielles avec les scores cliniques et les données électromyographique.

Patients et méthodes

Évaluation clinique

Trente-neuf patients présentant une mutation confirmée dans le gène de la TTR ont été inclus dans le Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA (Marseille-France) après obtention d'un consentement éclairé.

L'évaluation clinique comprenait le recueil les caractéristiques démographiques, les antécédents médicaux, le type de mutation de la TTR, la durée d'évolution de la maladie (temps écoulé entre les premiers symptômes et la date de l'IRM), les traitements antérieurs et actuels. L'examen neurologique a été réalisé par un neurologue spécialisé dans les maladies neuromusculaires (E.D) et comprenait un examen des fonctions motrices et sensitives de chaque membre. Le degré d'atteinte neurologique a été évaluée à l'aide de l'échelle *Overall Neuropathy Limitations Scale* (ONLS), de l'échelle *Rasch-Built Overall Disability Scale* (RODS) et du *Neuropathy impairment score - lower limb* (NIS-LL). Le stade de la maladie a été déterminé sur la base du *Peripheral Neuropathy Disability score* (PND).

Une évaluation électrophysiologique a également été réalisé pour chaque membre, comprenant des mesures de la latence motrice distale du nerf péronier, du

nerf tibial, du nerf médian et du nerf cubital, de la vitesse de conduction nerveuse du nerf péronier, du nerf tibial, du nerf sural, du nerf médian et du nerf cubital, de l'amplitude des potentiels d'action sensitif (SNAP) du nerf sural, du nerf médian et du nerf cubital et de l'amplitude du potentiel d'action musculaire composé (CMAP) du nerf péronier, du nerf tibial, du nerf médian et du nerf cubital. Nous avons calculé la somme des amplitudes motrices des nerfs des membres inférieurs, comme étant le reflet du dysfonctionnement nerveux. L'atteinte du système nerveux autonome a été évaluée en testant la réponse cutanée sympathique, la conductance électrochimique de la peau (valeurs du sudoscan) et la variation de l'intervalle R-R en respiration profonde.

Après cette évaluation initiale, les patients ont été classés comme porteurs symptomatiques ou asymptomatiques. Les patients étaient considérés comme asymptomatiques s'ils présentaient un examen neurologique et des scores cliniques normaux (ONLS, RODS et NIS-LL) ainsi qu'une évaluation électrophysiologique normale. Les patients symptomatiques étaient définis comme ayant une plainte fonctionnelle liée à la maladie et au moins un examen complémentaire pathologique. Le groupe témoin était composé d'individus sans antécédents médicaux de maladie neuromusculaire.

Protocole d'IRM

Les sujets en décubitus dorsal ont été scannés au niveau de la cuisse et de la jambe du membre inférieur non dominant (IRM Avanto Siemens-Healthineers 1,5T). Après un ensemble d'image de localisation, des séquences 2D anatomiques pondérées T1, 3D d'écho gradient multi-écho et 3D d'écho de gradient ont été réalisés dans le plan transversal sur une zone centrale de 20 cm au niveau de la cuisse et de la jambe. Les paramètres utilisés sont résumés dans le tableau 1 présenté en annexe.

Selon un algorithme déjà utilisé lors d'études ultérieures (32) (33), l'ensemble des données multi-écho de gradient 3D a été utilisé afin de générer des cartes de fraction graisseuse (FG) tandis que la carte du transfert d'aimantation (MTR) a été calculée à partir du rapport normalisé entre une image acquise avec et sans saturation et après correction des inhomogénéités du champ B1 (34).

Protocole de segmentation

Nous avons utilisé le logiciel FSLeaves (FSL, FMRIB Software Library, Oxford, UK) afin de délimiter 16 muscles d'intérêt (10 au niveau de la cuisse et 6 au niveau de la jambe) manuellement sur quelques coupes (3 à 4 en moyenne) à partir d'images anatomiques de pondération T1. Le rectus femoris (RF), le vastus lateralis (VL), le vastus medialis (VM), le vastus intermedius (VI), le sartorius (SA), le gracilis (GR), le semitendineux (ST), le semimembraneux (SM), le biceps femoris (BF) et le long adducteur (AD) ont été segmentés au niveau de la cuisse ainsi que le compartiment musculaire antérieur (AC = tibialis anterior, extensor hallucis longus, extensor digitorum longus, et fibularis tertius), le compartiment postérieur profond (DP = tibialis posterior, flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, et popliteus), le compartiment latéral (LC = fibularis longus et brevis), le soleus (So), le gastrocnemius lateralis (GL) et medialis (GM) au niveau de la jambe (figure 1). Cette segmentation initiale a ensuite été propagée automatiquement sur l'ensemble des coupes de la séquence comme précédemment décrit (35) (36). Sur la base de méthodes de recalage de coupes, les « masques musculaires » ainsi créés ont été propagés sur les cartes quantitatives de fraction grasseuse et de MTR.

A des fins de standardisation de positionnement anatomique entre les individus, 18 coupes ont été sélectionnées au niveau de la cuisse pour les cartes d'infiltration grasseuse et de MTR. La limite proximale retenue pour la cuisse était l'apparition du court chef du biceps fémoris. Au niveau de la jambe, 20 coupes ont été sélectionnées, la limite distale retenue était la disparition du gastrocnemius medialis. De cette manière, les mesures quantitatives ont été générées pour chaque muscle et chaque coupe, sur une même zone d'intérêt pour chaque sujet.

Analyse statistique

L'analyse comparative entre patients symptomatiques, asymptomatiques et contrôles a été réalisée à l'aide d'un test ANOVA avec une comparaison post-hoc par un test T3 de Dunnett. L'existence de corrélations entre les paramètres cliniques, électrophysiologiques et radiologiques a été explorée par le biais du coefficient de Spearman. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type et les

différences ont été considérées comme significatives pour des valeurs p inférieures à 0,05. Les analyses ont été réalisées avec IBM SPSS Statistic (version 20).

Cette étude a été soutenue par le laboratoire Pfizer et a été approuvée par le comité d'éthique local (numéro 2017-A02402-51).

Résultats

25 patients (20 hommes) ont été classés comme symptomatiques et 14 (7 hommes) comme asymptomatiques. Le groupe témoin était composé de 14 individus (8 hommes).

L'indice de masse corporelle (IMC) était similaire entre les patients symptomatiques (23,9 kg/m² ±4,6), les patients asymptomatiques (24,6 kg/m² ±2,8) et leurs témoins respectifs (22,1 kg/m² ±2,9). Les patients symptomatiques et les témoins avaient un âge similaire (respectivement 60 et 54 ans) alors que les patients asymptomatiques (41 ans) étaient plus jeunes.

Les caractéristiques électromyographiques et cliniques des deux groupes de patients sont résumées dans le tableau 1. Chez les individus symptomatiques, les scores cliniques tels que défini par le PND, le NIS LL, le RODS et l'ONLS étaient respectivement de 2 (± 0,9), 23,2 (± 18,7), 71,3 (± 61,9) et 3 (± 2). Les scores cliniques étaient normaux dans le groupe asymptomatique, les scores ONLS et NISS LL étant égaux à 0 et le score RODS étant de 100. La somme des CMAP dans le membre inférieur était significativement inférieure dans le groupe symptomatique par rapport aux patients asymptomatiques (p<0,0001).

Infiltration graisseuse

L'analyse visuelle des cartes de FG a illustré une infiltration graisseuse variable au niveau des jambes et des cuisses (figure 2). Chez les patients symptomatiques, la fraction graisseuse (FG) moyenne du membre inférieur (14%) était significativement plus élevée que chez les témoins (6,9% p=0,003, figure 3). Pour chaque muscle individuel, à l'exception du sartorius, du gracilis, du rectus

femoris et du vastus medialis, la FG était significativement plus importante chez les patients (figure 4). Les muscles les plus infiltrés étaient le compartiment latéral (20,5%), le gastrocnémien latéral (20,3%), le gastrocnémien médial (19,3%) dans la jambe et le semi-membranosus (15,9%), le biceps femoris (13,5%), le semi-tendinosus (12,3%) dans la cuisse.

Dans le groupe asymptomatique, la FG était significativement augmentée seulement dans le gastrocnémien latéral (11% $p=0.021$).

MTR

L'analyse visuelle des cartes de MTR a illustré des valeurs de MTR variables au niveau de la jambe et de la cuisse (figure 2). Chez les patients symptomatiques, le MTR moyen du membre inférieur (42,6 UI) était significativement plus faible que chez les témoins (49 UI, $p=0.001$, figure 3). Pour chaque muscle, une diminution de la MTR a été systématiquement trouvée dans tous les muscles individuels, à l'exception du rectus femoris (figure 4). Les valeurs de MTR les plus basses ont été identifiées dans le gastrocnémien latéral (37,6 UI), le gastrocnémien médial (37,8 UI), le compartiment latéral (40,2 UI) au niveau de la jambe, le sartorius (40,7 UI), le semi-membranosus (42,8 UI) et le biceps femoris (43 UI) au niveau de la cuisse.

Aucune anomalie du MTR n'a été retrouvée dans le groupe asymptomatique.

Corrélations

Les corrélations potentielles entre la fraction grasseuse, les scores cliniques et les mesures électro-physiologiques ont été analysées. Comme indiqué dans le tableau 2, la moyenne de la FG dans le membre inférieur était significativement corrélée avec l'âge, la durée de la maladie, le NIS-LL et l'ONLS. Une corrélation inverse a été retrouvée entre la FG le score RODS et la somme des CMAP. En ce qui concerne les compartiments musculaires individuels identifiés comme pathologique, une relation significative a été trouvée entre la plupart des fractions grasseuse, tous les scores et les mesures électro-physiologiques.

Il est intéressant de noter qu'une très forte corrélation a été identifiée entre le MTR et l'infiltration graisseuse chez les patients et les témoins ($r=0,78$ $p<0,0001$, figure 5).

Discussion

Sur la base de mesures d'IRM quantitatives combinées à une méthode de segmentation dédiée, nous avons rapporté des altérations musculaires au niveau de la cuisse et de la jambe chez 39 patients porteur d'une mutation de la transthyréline. De plus ces mesures IRM ont été corrélées à plusieurs scores cliniques et mesures électro-physiologiques.

Le MTR était diminuée et la FG était augmentée pour plusieurs muscles du groupe symptomatique avec une atteinte préférentielle des compartiments postérieurs et latéraux. Ces résultats suggèrent que le phénotype d'atteinte de la TTR-FAP affectent principalement les compartiments musculaires postérieurs et notamment le GL. Nos résultats confirment ceux de Primiano et al (37). indiquant, sur la base d'une analyse visuelle des images pondérées en T1, une infiltration graisseuse prédominante dans le compartiment postérieur. Basés sur une approche quantitative et tirant profit d'une méthode de segmentation dédiée, permettant une analyse plus fine et plus sensible des altérations musculaire, nos résultats étendent cette précédente approche qualitative et illustrent que les muscles des compartiments latéraux et postérieurs du membre inférieur étaient principalement affectés. De précédentes études ont examiné l'infiltration graisseuse des muscles à l'aide de l'IRM quantitative dans la maladie de Charcot Marie Tooth (CMT), une neuropathie également longueur dépendante et de transmission génétique. En utilisant une approche quantitative similaire, Bas et al. (33) ont rapporté une atteinte préférentielle des compartiments antérieurs et latéraux de la jambe chez des patients atteint de CMT1A, une forme démyélinisante de cette neuropathie. Il est intéressant de noter que dans la CMT2A, une forme axonale de la neuropathie, une dégénérescence préférentiellement postérieure (38) a été rapportée, une atteinte similaire à celle que nous rapportons dans la présente étude chez les patients TTR-FAP.

En plus de cette infiltration graisseuse quasi systématique, nous avons identifié une réduction du MTR dans plusieurs muscles de la cuisse et de la jambe. Les mesures du MTR reflètent le taux d'échange entre les protons de l'eau et des macromolécules(23). Une telle diminution du MTR a déjà été signalée (39). Sinclair et al (41) l'ont également mis en évidence dans la CMT et la polyradiculoneuropathie démyélinisante chronique (PIDC), une neuropathie acquise de nature inflammatoire. Cette réduction a été suggérée comme reflétant des modifications du contenu macromoléculaire associées au processus neuropathique. En effet la dégénérescence musculaire consécutive à la dénervation entraîne une perte de fibres et conduit au remplacement chronique du muscle par du tissu adipeux. Ces deux processus sont susceptibles de diminuer la structure macromoléculaire et donc d'affecter les propriétés de transfert d'aimantation du tissu musculaire. Dans ce projet, nous trouvons une relation inverse très forte ($r = -0.78$, $p < 0.0001$) entre les valeurs moyennes de MTR et FG ce qui pourrait donc suggérer que l'infiltration graisseuse est responsable d'une diminution du MTR et que ces deux paramètres reflètent en fait le même processus pathologique. Cependant, si l'on considère les muscles individuels, nos résultats montrent clairement certaines particularités pour quelques muscles, à savoir le Sartorius, le Gracilis et le Vastus medialis, pour lesquels la FG était dans la plage normale et le MTR était diminué. Pour ces muscles particuliers, le MTR pourrait être plus sensible à des changements subtils du contenu macromoléculaire, survenant avant le début du processus d'infiltration graisseuse. En d'autres termes, le MTR pourrait être considéré comme un marqueur précoce du processus neuropathique. Un suivi de ces biomarqueurs serait intéressant afin d'évaluer leur évolution, notamment en réponse au traitement.

Dans le groupe asymptomatique, les mesures d'IRM quantitative étaient presque inchangées à l'exception d'une augmentation de la FG dans le gastrocnémus latéralis, suggérant qu'il pourrait s'agir du premier muscle atteint dans cette pathologie. Etant donné que le MTR était normal pour ce muscle, des études supplémentaires sont justifiées afin d'évaluer les changements combinés dans le temps du MTR et de la FG en comparaison avec des sujets contrôles.

En conclusion, le MTR et la FG étaient pathologiques dans plusieurs muscles de la cuisse et de la jambe avec une forte corrélation aux scores cliniques et électrophysiologiques pour la FG. Ces observations suggèrent fortement, comme cela a été décrit précédemment pour d'autres maladies neuromusculaires, que les mesures quantitatives de l'IRM musculaire pourraient être des biomarqueurs intéressants dans la polyneuropathie amyloïde familiale. Il est intéressant de noter que le MTR était anormalement diminuée pour les muscles dont la FG se situait dans la plage normale, ce qui indique que le MTR pourrait être un biomarqueur précoce des altérations musculaires. De plus, chez les patients asymptomatiques, l'infiltration graisseuse du gastrocnemius lateralis pourrait être utilisée comme un biomarqueur précoce la polyneuropathie amyloïde familiale et la surveillance spécifique de ce muscle par IRM pourrait être un bon indicateur du passage d'une forme asymptomatique vers une forme symptomatique de la maladie.

Figures et tableaux

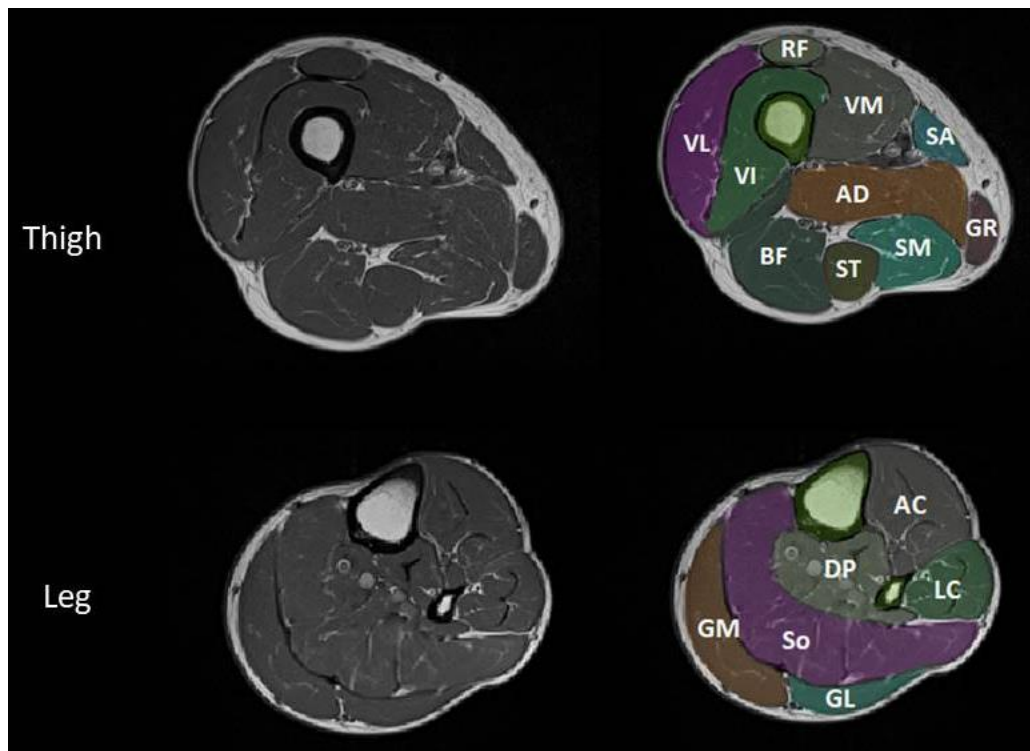


Figure 1 : Image anatomique de pondération T1 et les regions musculaire d'intérêt chez un sujet contrôle.

VL= vastus lateralis, RF= rectus femoris, VI= vastus intermedius, VM= vastus medialis, AD= adductor, BF= biceps femoris, ST= semi tendiniosus, SM= semi membranous, SA= Sartorius, GR= gracilis, AC= anteriori compartiment, LC= lateral compartiment, DP= deep posterior compartiment, So= soleus, GL= gastrocnemius lateralis, GM= gastrocnemius medialis

	Asymptomatic	Symptomatic
Number	14	25
Mutation Val30Met (%)	57%	56%
Disease duration (months)	NA	47.5 ± 43.3
PND (0 – 4)	0	2 ± 0.9
NIS-LL (0-88)	0	23.2 ± 18.7
ONLS (0-10)	0	3 ± 2
Sum of CMAP Lower limbs (mV)	35.3 ± 7.4	1.4 ± 10.6

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et électrophysiologiques des patients

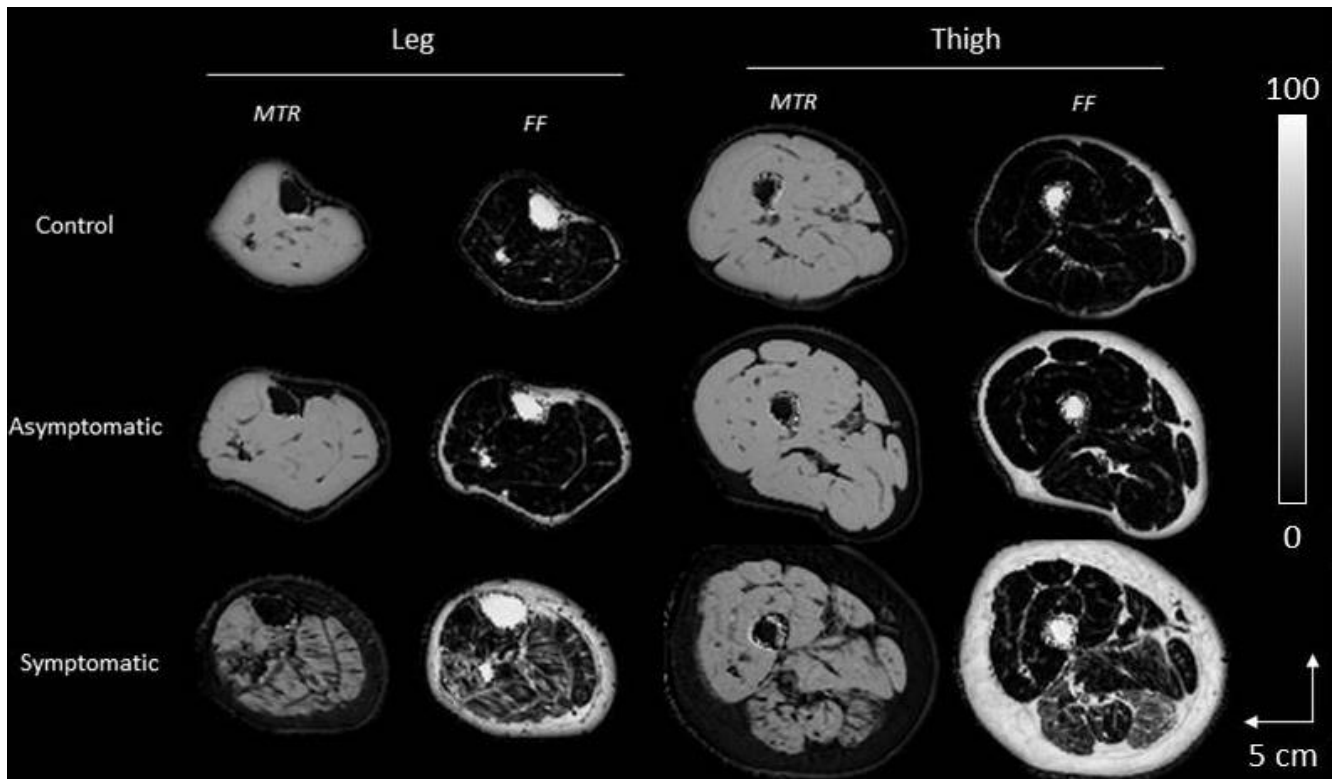


Figure 2: Carte de FG et de MTR chez un sujet contrôle, un patient asymptomatique et un patient symptomatique (PND 3, NIS-LL 40, 1 an d'évolution de la maladie)

Chez le patient symptomatique, nous pouvons voir une atteinte préférentielle postérieure et laterale dans la cuisse et dans la jambe. Les muscles qui apparaissent visuellement atteint en FG apparaissent également atteint en MTR.

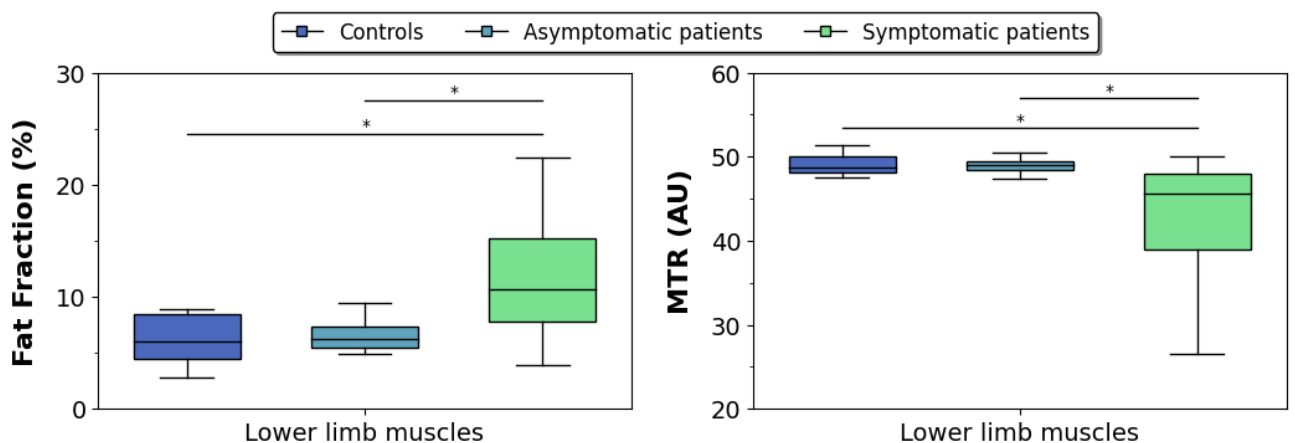


Figure 3: FG (%) et MTR (AU) moyen du membre inférieur dans le groupe contrôle, asymptomatique et symptomatique

*indique une p value <0.05

La FG était significativement augmentée et le MTR diminué chez les patients symptomatiques en comparaison avec les contrôles.

Il n'y avait pas de différence significative chez les patients asymptomatiques.

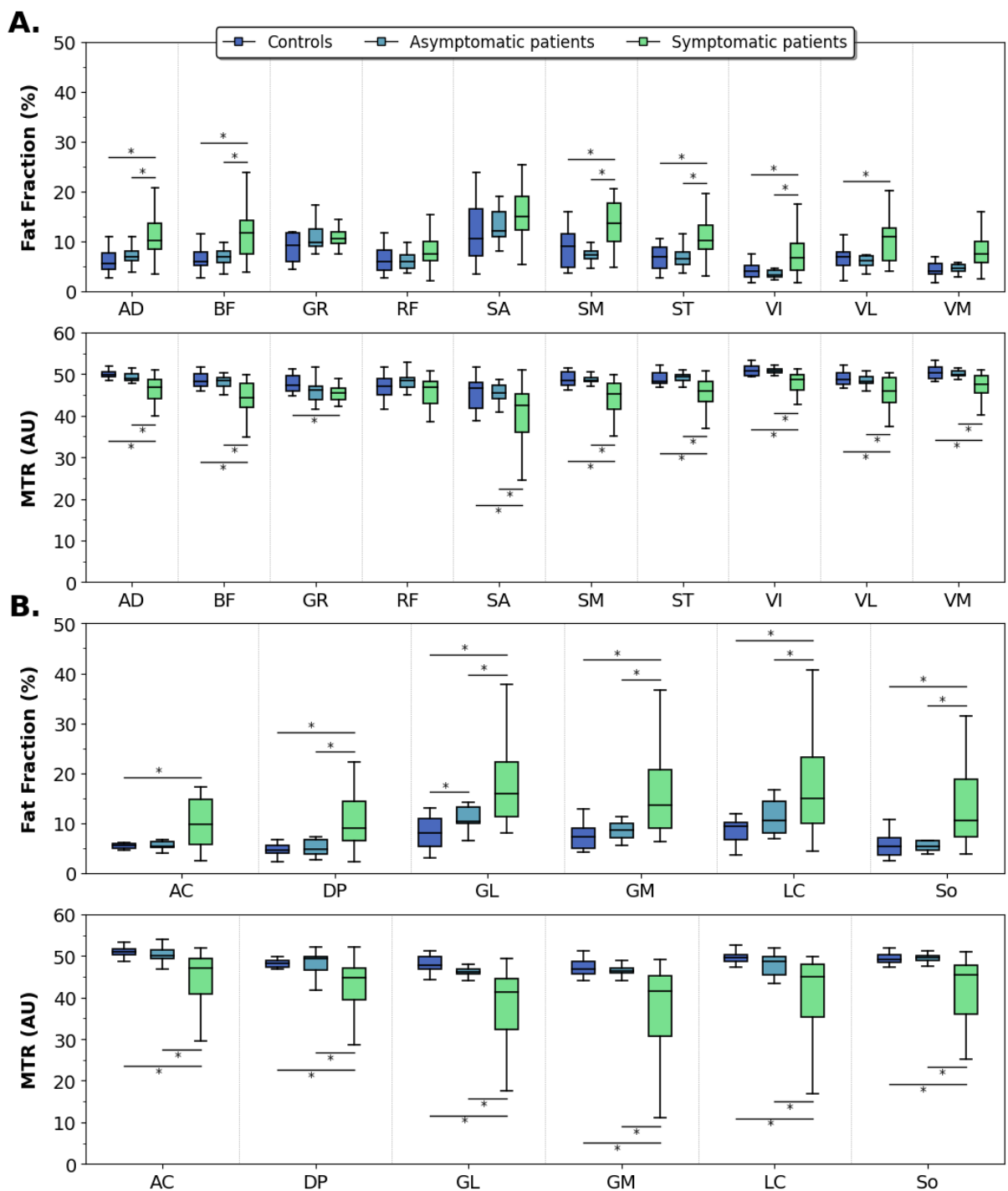


Figure 4 : FG (%) et MTR(AU)moyen pour chaque muscle dans la cuisse (A) et la jambe (B) pour le groupe contrôle, les patients asymptomatiques et symptomatiques

* indique une p value < 0.05.

VL= vastus lateralis, RF= rectus femoris, VI= vastus intermedius, VM= vastus medialis, AD= adductor, BF= biceps femoris, ST= semi tendinious, SM= semi membranous, SA= Sartorius, GR= gracilis, AC= anteriori compartiment, LC= lateral compartiment, DP= deep posterior compartiment, So= soleus, GL= gastrocnemius lateralis, GM= gastrocnemius medialis

Dans le groupe symptomatique le MTR était diminué et la FG était augmentée pour plusieurs muscles avec une atteinte préférentielle postérieure et latérale. Pour la SA, le GR et le VM le MTR était diminué alors que la FG était normale.

Dans le groupe asymptomatique, nous avons constaté une augmentation de la FG seulement pour le GL.

	Age		Durée d'évolution		PND		RODS		ONLS		NIS-LL		Sum of CMAP	
	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue	r	pvalue
Membre inférieur	0.64	0.001	0.49	0.015	0.57	0.003	- 0.48	0.020	0.49	0.013	0.42	0.041	- 0.52	0.009
Cuisse														
AD	0.63	0.001	0.37	0.07	0.70	0.00009	- 0.68	0.0003	0.60	0.001	0.51	0.011	- 0.46	0.024
BF	0.60	0.001	0.26	0.22	0.59	0.002	- 0.55	0.007	0.52	0.008	0.45	0.028	- 0.31	0.13
SM	0.70	0.00009	0.30	0.15	0.58	0.002	- 0.59	0.003	0.58	0.002	0.47	0.02	- 0.35	0.09
ST	0.56	0.004	0.29	0.16	0.61	0.001	- 0.52	0.011	0.48	0.014	0.45	0.026	- 0.28	0.18
VI	0.57	0.003	0.43	0.03	0.52	0.008	- 0.49	0.019	0.43	0.031	0.30	0.15	- 0.38	0.07
VL	0.56	0.003	0.40	0.053	0.57	0.003	- 0.52	0.011	0.45	0.025	0.33	0.12	- 0.29	0.17
Jambe														
LC	0.52	0.007	0.44	0.030	0.51	0.008	- 0.28	0.195	0.47	0.018	0.41	0.043	- 0.56	0.004
AC	0.70	0.00008	0.42	0.037	0.47	0.016	- 0.30	0.167	0.36	0.072	0.31	0.130	- 0.44	0.031
DP	0.60	0.002	0.61	0.001	0.65	0.0004	- 0.44	0.033	0.53	0.006	0.47	0.018	- 0.62	0.001
So	0.57	0.003	0.50	0.012	0.65	0.0004	- 0.42	0.047	0.53	0.006	0.51	0.010	- 0.53	0.002
GM	0.62	0.001	0.59	0.002	0.59	0.002	- 0.50	0.015	0.60	0.001	0.47	0.020	- 0.61	0.001
GL	0.55	0.004	0.41	0.044	0.52	0.007	- 0.40	0.06	0.40	0.046	0.33	0.109	- 0.41	0.044

Tableau 2: Valeurs des corrélations de Spearman (r) entre la FG du membre inférieur, les muscles présentant une FG pathologique, les scores cliniques et les données électrophysiologiques.

En gras et surligné: les corrélations significatives

AD= adductor, BF= biceps femoris, SM= semi membranous, ST= semi tendinious, VI= vastus intermediaire, VL= vastus lateralis, LC= lateral compartment, AC= anterior compartment, DP= deep posterior compartment, So= soleus, GM= gastrocnemius medialis, GL= gastrocnemius lateralis

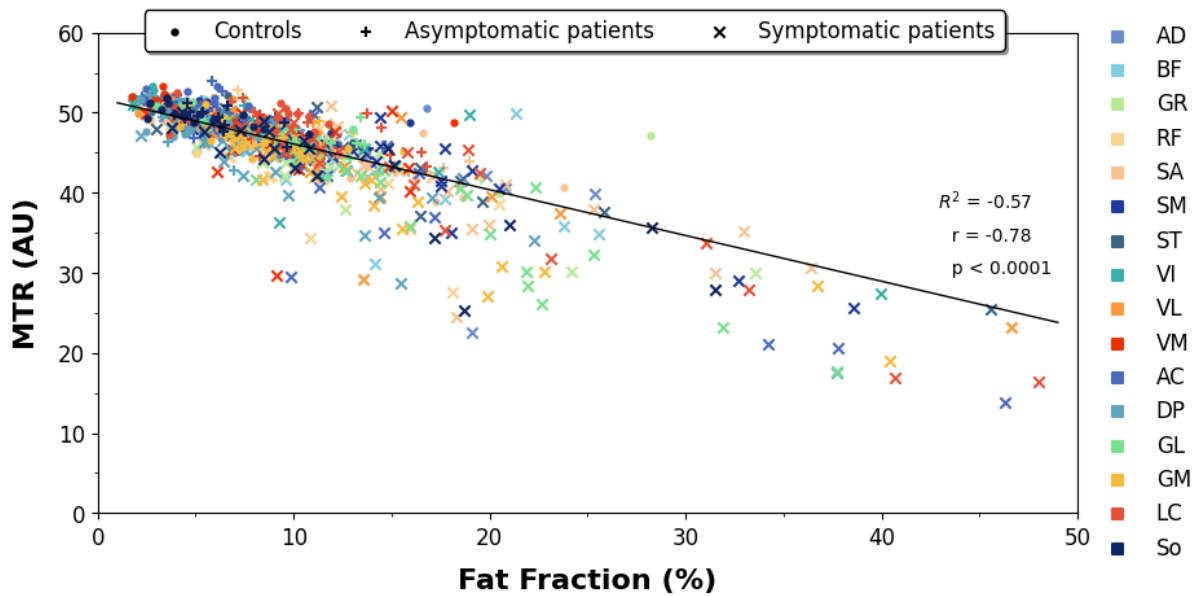


Figure 5: Corrélation inverse significative entre le MTR et la FG de chaque muscle chez les sujets contrôles, les patients symptomatiques et asymptomatiques.

VL= vastus lateralis, RF= rectus femoris, VI= vastus intermedius, VM= vastus medialis, AD= adductor, BF= biceps femoris, ST= semi tendinious, SM= semi membranous, SA= Sartorius, GR= gracilis, AC= anteriori compartiment, LC= lateral compartiment, DP= deep posterior compartiment, So= soleus, GL= gastrocnemius lateralis, GM= gastrocnemius medialis

DISCUSSION

La combinaison de séquences d'imagerie spécifique et une technique de segmentation semi-automatique des images nous a permis d'étudier, de façon exhaustive, plusieurs muscles de la cuisse et de la jambe.

Cependant la segmentation musculaire nécessaire au préalable est un processus long puisqu'il nécessite 2 heures par individu, ce qui limite son utilisation en routine. Avec nos premiers résultats, il est possible d'identifier certains muscles qui paraissent plus intéressants pour le suivi de la maladie. Le gastrocnémien médial correspond notamment à un des muscles les plus atteints à la fois sur l'infiltration graisseuse ainsi que sur le MTR. Il s'agit également du muscle présentant les plus fortes corrélations avec les scores cliniques et la somme des CMAP. Il s'agit en outre d'une structure musculaire facilement identifiable en IRM, facilitant ainsi sa segmentation. Du fait de son atteinte préférentielle et du caractère longévité dépendant de la neuropathie amyloïde, nous pouvons imaginer qu'il s'agisse d'un des premiers muscles atteint dans l'évolution naturelle de la TTR-FAP, ce qui permettrait de suivre la progression des altérations dès le début des symptômes cliniques.

Néanmoins concernant les patients asymptomatiques, le gastrocnémien latéral pourrait être un muscle plus intéressant puisqu'il est le seul à présenter une infiltration graisseuse précoce. Nous pouvons également noter qu'il présente moins de corrélations avec les scores et notamment le score de déficience NIS-LL, prenant en compte des signes déficitaires neurologiques. Ceci n'est pas étonnant dans la mesure où ces anomalies musculaires ont été quantifiées chez des patients asymptomatiques, avec un examen clinique et un ENMG normaux. Nous pouvons donc nous demander si l'infiltration graisseuse du GL ne serait pas plus sensible que les outils cliniques et paracliniques dont nous disposons à ce jour pour évaluer l'atteinte neurologique. Notre projet avait pour vocation de comparer 3 groupes d'individus (contrôles, symptomatiques et asymptomatiques), il pourrait cependant être intéressant de réaliser une étude spécifique comparant seulement des sujets contrôles avec des patients TTR asymptomatiques, dans le but de rechercher plus précisément, avec une analyse adaptée des altérations musculaires infra-cliniques. En effet l'un des enjeux dans la TTR-FAP est de réaliser un diagnostic précoce des

lésions neurologiques et donc d'identifier un biomarqueur capable de différencier les patients mutés TTR et asymptomatiques d'une population contrôle.

Dans ce projet nous avons identifié plusieurs muscles présentant une diminution du MTR sans infiltration graisseuse pathologique. Le MTR est une mesure composite qui reflète les échanges entre les protons libre (de l'eau) et les protons liés aux macromolécules. De ce fait une diminution du MTR peut être expliquée soit par une diminution du contenu macromoléculaire, traduisant une perte en fibre musculaire, soit par une augmentation du pool de proton libre dans le tissu. Un œdème consécutif à de l'inflammation peut donc influencer le MTR (42) (43). Afin de déterminer l'implication de ces deux processus dans la modification du MTR, il pourrait être intéressant d'étudier par IRM quantitative le temps de relaxation T2 water (dépendant fortement de la mobilité des protons de l'eau sans être influencé par l'infiltration graisseuse) des muscles avec un MTR diminué (44). En effet la mise en évidence que ces modifications du MTR soient en lien avec de l'inflammation pourrait suggérer que le MTR illustre un processus potentiellement réversible et donc accessible au traitement.

Les corrélations significatives entre les altérations musculaires mises en évidence, les scores cliniques et la somme des CMAP nous permettent de considérer l'IG et le MTR comme des biomarqueurs potentiels dans la polyneuropathie amyloïde familiale. Afin de confirmer l'intérêt de leur utilisation, il serait nécessaire de réaliser une étude longitudinale dans le but de déterminer si ces métriques IRM représentent des biomarqueurs de suivi fiables et plus sensibles que les outils dont nous disposons à ce jour. L'analyse longitudinale de l'IG et du MTR nous permettrait également d'en suivre la cinétique et notamment leur évolution en fonction des traitements reçus par les patients.

CONCLUSION

Ce travail est le premier à rapporter des anomalies musculaires quantifiables par IRM dans la polyneuropathie amyloïde familiale. Nous avons mis en évidence une diminution du MTR et une majoration de l'infiltration graisseuse de plusieurs muscles de la cuisse et de la jambe et l'existence de nombreuses corrélations avec les scores cliniques et électro-physiologiques. Ces observations nous permettent de considérer ces métriques d'IRM musculaire quantitative comme des biomarqueurs intéressants dans la polyneuropathie amyloïde familiale. Notre projet a également permis la mise en évidence d'anomalies infra clinique quantifiables dans le gastrocnémien latéral chez les porteurs asymptomatiques d'une mutation de la TTR. De futurs travaux devront être entrepris afin de confirmer et de préciser l'intérêt de l'utilisation de ces biomarqueurs dans le suivi dans la polyneuropathie amyloïde familiale.

REFERENCES

1. Jaccard A, Femand JP. Amyloses. EMC - Hématologie. juin 2004;1(2):46-58.
2. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>
3. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*. juill 2019;15(7):387-404.
4. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*. déc 2011;10(12):1086-97.
5. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* [Internet]. 6 janv 2020 [cité 31 mars 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-019-09688-0>
6. Simmons Z, Blaivas M, Aguilera AJ, Feldman EL, Bromberg MB, Towfighi J. Low diagnostic yield of sural nerve biopsy in patients with peripheral neuropathy and primary amyloidosis. *Journal of the Neurological Sciences*. déc 1993;120(1):60-3.
7. Dyck PJ. Polyneuropathy dysfunction scores. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 18 mai 2006;77(8):899-900.
8. Coutinho P, Silva AL, Lopes J, Resende PA, Silva A, Resende L, et al. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. undefined [Internet]. 1980 [cité 16 mai 2021]; Disponible sur: </paper/Forty-years-of-experience-with-type-I-amyloid-of-Coutinho-Silva/2309cea564d1bb8bdb034165e6ce9205615a3da1>
9. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy: *Current Opinion in Neurology*. févr 2016;29:S14-26.
10. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Current Opinion in Neurology*. févr 2016;29(Supplement 1):S27-35.
11. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *TCRM*. févr 2020;Volume 16:109-23.
12. Vita G, Vita GL, Stancanelli C, Gentile L, Russo M, Mazzeo A. Genetic neuromuscular disorders: living the era of a therapeutic revolution. Part 1: peripheral neuropathies. *Neurological Sciences*. avr 2019;40(4):661-9.

13. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 5 juill 2018;379(1):11-21.
14. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 5 juill 2018;379(1):22-31.
15. Ferreira N, Saraiva MJ, Almeida MR. Epigallocatechin-3-Gallate as a Potential Therapeutic Drug for TTR-Related Amyloidosis: “In Vivo” Evidence from FAP Mice Models. Ferreira ST, éditeur. *PLoS ONE*. 10 janv 2012;7(1):e29933.
16. Higaki JN, Chakrabartty A, Galant NJ, Hadley KC, Hammerson B, Nijjar T, et al. Novel conformation-specific monoclonal antibodies against amyloidogenic forms of transthyretin. *Amyloid*. 2 avr 2016;23(2):86-97.
17. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: Past, present, and future - Mercuri - 2007 - *Journal of Magnetic Resonance Imaging - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmri.20804>
18. Mattei JP, d’Agostino MA, Le Fur Y, Guis S, Cozzone P, Bendahan D. Apport du scanner, de l’échographie et de l’IRM dans la pathologie musculaire de l’adulte. *Revue du Rhumatisme*. févr 2008;75(2):118-25.
19. Maggi L, Moscatelli M, Frangiamore R, Mazzi F, Verri M, De Luca A, et al. Quantitative Muscle MRI Protocol as Possible Biomarker in Becker Muscular Dystrophy. *Clin Neuroradiol*. mars 2021;31(1):257-66.
20. Fischmann A, Hafner P, Fasler S, Gloor M, Bieri O, Studler U, et al. Quantitative MRI can detect subclinical disease progression in muscular dystrophy. *J Neurol*. août 2012;259(8):1648-54.
21. Kouton L, Salort-Campana E, Amira T, David B, Attarian S. Pattern de l’atteinte musculaire et suivi longitudinal en IRM musculaire quantitative de patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 (FSHD1). *Revue Neurologique*. avr 2021;177:S73.
22. Leporq B, Lambert SA, Ronot M, Vilgrain V, Van Beers BE. Simultaneous MR quantification of hepatic fat content, fatty acid composition, transverse relaxation time and magnetic susceptibility for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. *NMR in Biomedicine*. oct 2017;30(10):e3766.
23. Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed*. avr 2001;14(2):57-64.
24. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Early Data on Long-Term Efficacy and Safety of Inotersen in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis: A 2-Year Update From the Open-Label Extension of the NEURO-TTR Trial. *Eur J Neurol*. 28 avr 2020;ene.14285.

25. Deroide N, Bousson V, Lévy BI, Laredo JD, Kubis N. L'imagerie du nerf et du muscle dans les atteintes nerveuses périphériques associée à l'électroneuromyographie : le couple idéal ? *La Revue de Médecine Interne*. avr 2010;31(4):287-94.
26. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve*. oct 2007;36(4):411-23.
27. Said G, Ropert A, Faux N. Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. *Neurology*. août 1984;34(8):1025-32.
28. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S ichi, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 20 févr 2013;8:31.
29. Moore CW, Allen MD, Kimpinski K, Doherty TJ, Rice CL. Reduced skeletal muscle quantity and quality in patients with diabetic polyneuropathy assessed by magnetic resonance imaging: Muscle Quality in Diabetes. *Muscle Nerve*. mai 2016;53(5):726-32.
30. Leporq B, Le Troter A, Le Fur Y, Salort-Campana E, Guye M, Beuf O, et al. Combined quantification of fatty infiltration, T1-relaxation times and T2*-relaxation times in normal-appearing skeletal muscle of controls and dystrophic patients. *Magn Reson Mater Phy*. 1 août 2017;30(4):407-15.
31. Lareau-Trudel E, Le Troter A, Ghattas B, Pouget J, Attarian S, Bendahan D, et al. Muscle Quantitative MR Imaging and Clustering Analysis in Patients with Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Type 1. *Fan Y, éditeur. PLoS ONE*. 16 juill 2015;10(7):e0132717.
32. Ansari B, Salort-Campana E, Ogier A, Le Troter PhD A, De Sainte Marie B, Guye M, et al. Quantitative muscle MRI study of patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. avr 2020;61(4):496-503.
33. Bas J, Ogier AC, Le Troter A, Delmont E, Leporq B, Pini L, et al. Fat fraction distribution in lower limb muscles of patients with CMT1A: A quantitative MRI study. *Neurology*. 7 avr 2020;94(14):e1480-7.
34. Sinclair CDJ, Morrow JM, Hanna MG, Reilly MM, Yousry TA, Golay X, et al. Correcting radiofrequency inhomogeneity effects in skeletal muscle magnetisation transfer maps: CORRECTION OF MUSCLE MTR MAPS. *NMR Biomed*. févr 2012;25(2):262-70.
35. Ogier A, Sdika M, Foure A, Le Troter A, Bendahan D. Individual muscle segmentation in MR images: A 3D propagation through 2D non-linear registration approaches. In: 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) [Internet]. Seogwipo: IEEE; 2017 [cité 2 juin 2022]. p. 317-20. Disponible sur: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8036826/>
36. Ogier AC, Heskamp L, Michel CP, Fouré A, Bellemare M, Le Troter A, et al. A novel segmentation framework dedicated to the follow-up of fat infiltration in individual

muscles of patients with neuromuscular disorders. *Magn Reson Med.* mai 2020;83(5):1825-36.

37. Primiano G, Verdolotti T, D'Apolito G, Di Paolantonio A, Guglielmino V, Romano A, et al. Muscle MRI as a Useful Biomarker in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: A Pilot Study. *Genes.* 11 nov 2021;12(11):1786.
38. Chung KW, Suh BC, Shy ME, Cho SY, Yoo JH, Park SW, et al. Different clinical and magnetic resonance imaging features between Charcot–Marie–Tooth disease type 1A and 2A. *Neuromuscular Disorders.* 1 août 2008;18(8):610-8.
39. Morrow JM, Sinclair CDJ, Fischmann A, Machado PM, Reilly MM, Yousry TA, et al. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. *The Lancet Neurology.* janv 2016;15(1):65-77.
40. Sinclair CDJ, Morrow JM, Miranda MA, Davagnanam I, Cowley PC, Mehta H, et al. Skeletal muscle MRI magnetisation transfer ratio reflects clinical severity in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2012;83(1):29-32.
41. Sinclair CDJ, Morrow JM, Miranda MA, Davagnanam I, Cowley PC, Mehta H, et al. Skeletal muscle MRI magnetisation transfer ratio reflects clinical severity in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2012;83(1):29-32.
42. Vavasour IM, Laule C, Li DKB, Trabousee AL, MacKay AL. Is the magnetization transfer ratio a marker for myelin in multiple sclerosis? *J Magn Reson Imaging.* mars 2011;33(3):710-8.
43. Dortch R, Roth A, Murphy R. 136 Assessment of Peripheral Nerve Damage with a Myelin Specific MRI Method. *Neurosurgery.* avr 2022;68(Supplement_1):40-40.
44. Carlier PG. Global T2 versus water T2 in NMR imaging of fatty infiltrated muscles: Different methodology, different information and different implications. *Neuromuscular Disorders.* mai 2014;24(5):390-2.

ANNEXE

	TR (ms)	TE (ms)	Voxel size (mm * mm)
2D T1	549	11	0,7 * 0,7
3D GR	22	2.38-19,6	1,7 * 1,7
3D GRE _{MTR}	3§	3.5	1,7 * 1,7

Table 1: *MRI sequences*