

Résumé

La résonance magnétique nucléaire (RMN) du muscle squelettique est parfaitement adaptée à une surveillance longitudinale des patients atteints de maladies neuromusculaires. Le but de la thèse était d'étudier la sensibilité de nouveaux biomarqueurs RMN visant à quantifier les changements pathologiques dans le muscle dystrophique. La dystrophie musculaire (DM) désigne un groupe hétérogène de maladies avec une atrophie musculaire progressive associée à un état de faiblesse. Elle est caractérisée par des degrés variables de nécrose, de régénération, de troubles de l'homéostasie ionique, d'inflammation chronique et finalement par le remplacement des muscles par du tissu fibro-graisseux. Mon objectif était d'évaluer la RMN du ^{23}Na et les techniques avancées de mesure du temps de relaxation transversal ^1H (T_2) en tant que des biomarqueurs sensibles et précoces. La RMN du ^{23}Na mesure les concentrations de sodium étroitement contrôlées et donne sa distribution dans le tissu. Cette information peut être utilisée pour évaluer l'homéostasie ionique et l'intégrité cellulaire. Cependant, la concentration *in vivo* en ^{23}Na est faible, la RMN du ^{23}Na souffre donc d'une faible sensibilité par rapport à ^1H . L'altération du T_2 ^1H du muscle, communément interprétée comme un indicateur de l'activité de la maladie, est liée à une variété d'événements non-spécifiques tels que l'œdème, l'inflammation ou la nécrose, qui précèdent le remplacement musculaire par la graisse.

Des protocoles comprenant diverses méthodes de RMN du ^{23}Na et de ^1H T_2 ont été mis en œuvre pour évaluer les tissus musculaires squelettiques sains et dystrophiques sur des modèles animaux et sur patients. Tout d'abord, un protocole de RMN du ^{23}Na non localisé a été développé afin de réduire les temps d'acquisition habituellement longs de la RMN du ^{23}Na . Ce protocole a été validé sur des sujets sains sous différentes conditions de remplissage vasculaire. L'approche de la RMN du ^{23}Na était plus sensible que celle du ^1H T_2 standard pour surveiller les changements aigus importants dans les fractions de volume extracellulaire de la jambe. Notre protocole de RMN du ^{23}Na permet la surveillance du signal de ^{23}Na

total et intracellulaire pondéré en moins de 15 minutes. Ces biomarqueurs offrent de nouvelles options pour étudier les altérations des canaux ioniques/transporteurs, l'intégrité de la membrane ou même, indirectement, la formation de fibrose.

Les modèles murins représentent un outil précieux pour étudier l'avancée pathologique de la maladie. De plus, la spécificité des techniques de RMN pour le suivi de certaines pathologies peut être validée sur des modèles murins bien décrits. Ici, un nouveau modèle murin de dysferlinopathie nommé *MMex38* a été caractérisé par des techniques de RMN standard. La sévérité de l'activité de la maladie et sa progression ont été reflétées par un remplacement graisseux significatif, montrant pour la première fois chez la souris une certaine similitude avec le phénotype observé chez l'homme. Un protocole complet comprenant les biomarqueurs de ^{23}Na et $^1\text{H T}_2$ a démontré des perturbations de l'homéostasie hydro-ionique pour différents modèles murins de MD.

Dans une étude d'histoire naturelle sur des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) réalisée à Erlangen, différentes méthodes d'imagerie et de spectroscopie ont été combinées pour évaluer leur sensibilité dans la surveillance de processus pathologiques à un stade précoce de la maladie. Ces patients présentaient des concentrations élevées de sodium total et un signal pondéré intracellulaire de ^{23}Na élevé ainsi que de $^1\text{H T}_2$ élevé au stade précoce de la maladie précédant l'infiltration fibro-grasseuse. Les accumulations de sodium intracellulaire ne sont pas systématiquement parallèles aux augmentations du $^1\text{H T}_2$. Ce travail fournit des preuves que la RMN du ^{23}Na pourrait offrir un biomarqueur sensible capable de surveiller l'altération spécifique du muscle dystrophique à un stade très précoce.