## **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

Mémoire

pour l'obtention

#### de l'HABILITATION à DIRIGER les RECHERCHES

par

Hélène RATINEY

# Spectroscopie et imagerie spectroscopique *in vivo* quantitative par RMN : modélisation pour l'acquisition et l'analyse du signal

Soutenance prévue le 03 Avril 2019

## Membres du jury :

| Julien Valette,     | e, Ingénieur Chercheur, CEA-Mircen, Fontenay aux Roses            |  |
|---------------------|---|--|
| Vincent Lebon,      | Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Paris Sud      |  |
| Hervé Saint Jalmes, | Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, LTSI, Rennes 1 |  |
| Patrick Giraudeau,  | Professeur des Universités, CEISAM, Nantes                        |  |
| Fawzi Boumezbeur,   | Ingénieur Chercheur, CEA-Neurospin, Gif Sur Yvette                |  |
| Monique Bernard,    | Directrice de Recherche CNRS, CRMBM, Marseille                    |  |
| François Cotton,    | Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, CREATIS, Lyon  |  |
| Olivier Beuf,       | Directeur de Recherche CNRS, CREATIS, Lyon                        |  |

# Sommaire

| Pr | Préambule6 |  |       |
|----|------------|--|-------|
| A  | Parco      | ours Professionnel   | 8     |
| 1  | A1 Curri   | culum Vitae  | 8     |
| 1  | A2 Expé    | riences d'enseignement   | 10    |
| 1  | A3 Resp    | onsabilité d'encadrement   | 11    |
|    | A3.1       | Post-Doctorants, Doctorants  | 11    |
|    | A3.2       | Stagiaires   | 13    |
| 1  | A4 Actio   | n de valorisation  | 14    |
| 1  | A5 Aptit   | ude à l'animation de la recherche                                      | 15    |
|    | A5.1       | Contrats de recherche  | 15    |
|    | A5.2       | Autres activités liées à la recherche                                  | 16    |
| B  | Point      | de Vue général   | 18    |
| 1  | B1 Intro   | duction  | 18    |
| 1  | B2 Vues    | synoptique des travaux de recherche                                    | 19    |
| C  | S 41-      |  | 20    |
| C  | Synth      | lese des travaux de recherche  | , 22  |
| (  | C1 Méth    | ode de Quantification des signaux de SRM in vivo et ex vivo            | 23    |
|    | C1.1       | Introduction   | 23    |
|    | C1.2       | Algorithmes de quantification pour la SRM à temps d'écho court         | 24    |
|    | C1.3       | Quantification des signaux acquis par HRMAS                            | 27    |
|    | C1.4       | Imagerie Spectroscopique des altérations métaboliques dans la sclérose | en en |
|    | plaques    | 30   |       |
|    | C1.5       | Imagerie spectroscopique du cerveau de souris                          | 34    |
|    | C1.6       | Conclusion   | 39    |
| (  | C2 Spect   | roscopie 2D quantitative in vivo                                       | 42    |
|    | C2.1       | Introduction   | 42    |
|    | C2.2       | Méthodes de quantification pour la spectroscopie 2D in vivo            | 45    |
|    | C2.3       | Acquisition rapide de signaux de spectroscopie RMN 2D localisée        | 49    |
|    | C2.4       | Conclusion   | 55    |

| C.  | 3 Q1            | uantification Lipidique  | 56   |
|-----|-----------------|--|------|
|     | C3.1            | Introduction   | 56   |
|     | C3.2            | Analyse in vivo de la composition des lipides hépatiques par Spectroscopie RM    | 1N56 |
|     | C3.3            | Spectroscopie de corrélation des lipides hépatiques et sous-cutanés              | 59   |
|     | Comp            | osition lipidique par connaissance a priori du modèle spectral des triglycérides | 63   |
|     | C3.4            | Conclusion   | 66   |
| D   | Cor             | nclusion et perspectives générales   | . 68 |
| D   | 1 In            | troduction   | 68   |
| D   | 2 Co            | ontrôle optimal en RMN <i>in vivo</i>  | 69   |
| D   | 3 In            | nagerie à « contenu spectroscopique »  | 73   |
|     | D3.1            | Applications précliniques : Imagerie 'à contenu spectroscopique' de l'intestin   | 74   |
|     | D3.2            | Stratégie d'acquisition d'une information spectroscopique parcimonieuse          | 76   |
| D   | 4 Fa            | ire évoluer les méthodes de quantification                                       | 78   |
| D   | 5 Co            | onclusion  | 79   |
| E   |                 | Annexe 1 : Bases des méthodes d'acquisition et d'analys                          | se   |
| des | sign            | naux de SRM  | . 84 |
| A   | 1 Ac            | cquisition en spectroscopie monovoxel  | 84   |
| E   | 1 A <b>c</b>    | cquisition en imagerie spectroscopique   | 87   |
|     | E1.1            | Séquence d'imagerie spectroscopique conventionnelle                              | 87   |
|     | E1.2            | Séquence d'acquisition rapide  | 88   |
| E   | 2 Sir           | mulation de l'acquisition  | 91   |
| E   | 3 M             | odèles et analyse quantitative des signaux de SRM                                | 99   |
| E   | 4 Bo            | ornes de Cramér Rao  | 102  |
| F   | Réf             | érences bibliographiques   | .104 |
| F1  | l Bi            | bliographie  | 104  |
| F2  | 2 Lis           | ste exhaustive des productions scientifiques                                     | 113  |
|     | F2.1            | Revues à comité de lecture (28)  | 113  |
|     | F2.2            | Articles de conférence Internationale à comité de lecture (13)                   | 114  |
|     | F2.3            | Actes de conférence à comité de lecture(108)                                     | 115  |
|     | F2.4            | Séminaires, Workshop, Cours invité   | 122  |
|     | F2.5            | Chapitre de livre  | 122  |
|     | F2.6            | Valorisation   | 123  |
| F3  | 35 <sub>1</sub> | publications choisies  | 124  |

Préambule

## Préambule

Après une formation d'ingénieur en électronique spécialisée en traitement du signal et de l'image, et un DEA signal et image validés tous deux à Toulouse (ENSEEIHT, INPT), j'ai choisi de rechercher une thèse en imagerie médicale. Il s'agissait pour moi de concilier le goût révélé au cours de ma formation pour les méthodes de traitement du signal avec une application en lien avec le vivant. Les études m'avaient éloignée des sciences du vivant, l'imagerie médicale me permettait en quelque sorte d'y revenir.

De ma thèse à aujourd'hui, mes travaux se consacrent à des développements de méthodes d'analyse et d'acquisition pour la spectroscopie in vivo. Mes travaux de thèse (2001-2004) ont porté sur le développement de méthodes de quantification et de traitement des signaux postacquisition pour les spectres in vivo du cerveau. Mon cheminement au sein du domaine de la spectroscopie de résonance magnétique est singulier au sens où j'ai d'abord étudié l'analyse du signal, via des méthodes qui relèvent du traitement du signal et de l'optimisation mathématique avant d'intégrer dans mes recherches la physique de son acquisition. Lors de mon post-doctorat, dans un projet sur la sclérose en plaques commun aux départements de radiologie et de neurologie de l'Université de Californie San Francisco, UCSF (de 2005-2007), j'ai travaillé sur les techniques d'imagerie spectroscopique RMN du point de vue de la mise au point de protocoles et de l'analyse des données. J'ai pu alors mesurer les enjeux et réalités d'une étude ancrée dans un contexte de recherche clinique. Depuis mon recrutement en 2007 au sein du laboratoire CREATIS et l'intégration dans l'équipe 5 « Imagerie RMN et Optique », spécialisée dans les méthodes et systèmes en RMN et Optique (alors dirigée par O. Beuf), mon activité de recherche a intégré, graduellement, la mise en place de protocoles d'acquisition et le développement de séquences de spectroscopie in vivo-afin d'agir sur la génération du signal de spectroscopie et mieux intégrer les conditions expérimentales. Mon activité s'est également enrichie de nouvelles applications de la spectroscopie in vivo, notamment la spectroscopie des lipides du foie et des tissus adipeux.

Ce manuscrit détaille dans une première partie mon cursus, mes activités d'enseignement, d'encadrement, de publication et valorisation et précise les collaborations et projets développés jusqu'à présent. Une seconde partie introductive donne une vue synoptique des travaux de recherche réalisés depuis ma thèse. Un bilan détaillé est ensuite exposé. Cette période est jalonnée par mes encadrements de masters, doctorants et post-doctorants ; elle se caractérise par des développements pour les méthodes de quantification pour la spectroscopie 1D *in vivo* et *ex vivo*, pour l'imagerie spectroscopique du cerveau, puis des développements pour la spectroscopie 2D quantitative, et enfin pour la quantification lipidique par spectroscopie dans les tissus adipeux et le foie. Les principales méthodes et bases théoriques auxquelles je me réfère sont données en annexe. La dernière partie s'attache à décrire, à partir des activités actuelles et projetées dans le cadre de soumissions de projets, les directions de recherches que j'envisage dans les années à venir. Comme souvent, voire systématiquement en imagerie médicale, les recherches que j'ai menées touchent plusieurs domaines d'expertise qui rendent difficile leurs restitutions. J'ai essayé tout au long de ce manuscrit de décrire ma vision des enjeux, ce qui a orienté mes choix et les directions prises lors de mes travaux de recherche, puisque la recherche que l'on mène est alimentée à la fois par des aspirations et motivations scientifiques mais aussi par ce qui est possible concrètement d'accomplir. Cela est évident mais il me paraît utile de le souligner : ce qui se projette et s'ambitionne est en effet délimité par les moyens humains, matériels et financiers dont on dispose.

# A Parcours Professionnel

| RATINEY, Hélène  |
|--|
| Française  |
| 40 ans, pacsée, 3 enfants                                  |
| CREATIS, UMR CNRS 5220, INSERM U1206 – Université Lyon 1 – |
| INSA Lyon - Université Jean Monnet Saint-Etienne.          |
| RMN et optique : De la mesure aux biomarqueurs             |
| INSA LYON Bâtiment Blaise Pascal, 7 Avenue Jean Capelle,   |
| 69621 Villeurbanne Cedex                                   |
| 04 72 44 62 22   |
| helene.ratiney@creatis.univ-lyon1.fr                       |
| Chargée de Recherche CNRS, section 28                      |
| Responsable de l'équipe 'RMN et Optique'                   |
|  |

## Formation

| 2005-2007  | Post-Doctorat à l'Université de Californie, San Francisco, UCSF, Etats-Unis,  |  |  |
|--|---|--|--|
|  | "Center of Molecular and Functional Imaging"  |  |  |
|  | Image spectroscopique 3D, Optimisation et développement de méthodes de  |  |  |
|  | quantification pour l'imagerie spectroscopique: Application à l'étude de  |  |  |
|  | sclérose en plaques. PI: Dr. D. Pelletier (Neurology Department), collaboration   |  |  |
|  | S.J. Nelson (Radiology Department)  |  |  |
|  |   |  |  |
| 2001-2004 <b>Thèse de Doctorat</b> , UMR CNRS 5012, Université Lyon 1. |   |  |  |
| 2001-2004  | Thèse de Doctorat, UMR CNRS 5012, Université Lyon 1.  |  |  |
| 2001-2004  | <b>Thèse de Doctorat</b> , UMR CNRS 5012, Université Lyon 1.<br>Titre : Quantification automatique de Signaux de Spectrométrie et d'Imagerie  |  |  |
| 2001-2004  | <b>Thèse de Doctorat</b> , UMR CNRS 5012, Université Lyon 1.<br>Titre : Quantification automatique de Signaux de Spectrométrie et d'Imagerie<br>Spectroscopique de Résonance Magnétique fondée sur une base de métabolites.   |  |  |
| 2001-2004  | Thèse de Doctorat, UMR CNRS 5012, Université Lyon 1.<br>Titre : Quantification automatique de Signaux de Spectrométrie et d'Imagerie<br>Spectroscopique de Résonance Magnétique fondée sur une base de métabolites.<br>Une approche semi-paramétrique.  |  |  |
| 2001-2004  | <ul> <li>Thèse de Doctorat, UMR CNRS 5012, Université Lyon 1.</li> <li>Titre : Quantification automatique de Signaux de Spectrométrie et d'Imagerie</li> <li>Spectroscopique de Résonance Magnétique fondée sur une base de métabolites.</li> <li>Une approche semi-paramétrique.</li> <li>Directeur de thèse : D. Graveron-Demilly</li> </ul>        |  |  |
| 2001-2004  | Thèse de Doctorat, UMR CNRS 5012, Université Lyon 1.Titre : Quantification automatique de Signaux de Spectrométrie et d'ImagerieSpectroscopique de Résonance Magnétique fondée sur une base de métabolites.Une approche semi-paramétrique.Directeur de thèse : D. Graveron-DemillyJury : A. Briguet, S. Cavassila, D. Graveron-Demilly, G. Herigault, |  |  |

|           | Mots clés: Spectrométrie de Résonance Magnétique, Imagerie Spectroscopique    |  |  |
|-----------|---|--|--|
|           | de Résonance Magnétique, Quantification semi-paramétrique, erreur             |  |  |
|           | d'estimation, Théorie de Cramér-Rao   |  |  |
| 2001      | <b>DEA</b> , Signal, Image et Acoustique,                                     |  |  |
|           | ENSEEIHT, INPT, Toulouse (mention Bien)                                       |  |  |
|           | Stage de DEA au CNES : Amélioration de la qualité visuelle des images SAR     |  |  |
|           | Directeur de stage <u>:</u> N Pourthie, CNES, Toulouse                        |  |  |
|           | Jury : P. Marthon, M.Chabert, N. Pourthié, F. Adragna                         |  |  |
| 2001      | Diplôme d'Ingénieur, en Electronique, spécialité Traitement du Signal et de   |  |  |
|           | l'Image, Ecole Nationale Supérieure d'Electronique, Electrotechnique,         |  |  |
|           | Informatique, Hydraulique et Télécommunication de Toulouse (ENSEEIHT),        |  |  |
| 1998-2001 | Elève ingénieure, filière électronique (traitement du signal, électronique    |  |  |
|           | analogique et numérique, micro-électronique, micro-ondes,                     |  |  |
|           | télécommunication), ENSEEIHT  |  |  |
|           | Stage de 2 <sup>ème</sup> Année d'école : LAAS-CNRS: Laboratoire d'Analyse et |  |  |
|           | d'Architecture des Systèmes, direction D. Estève. Etude et proposition d'une  |  |  |
|           | architecture de télécommunication pour un projet de téléchirurgie.            |  |  |
| 1996-1998 | Mathématiques Supérieures et Spéciales, section PSI                           |  |  |
|           | Lycée Janson de Sailly, Paris   |  |  |
|           | Validation parallèle DEUG Science de la matière, Université Paris VI, Paris   |  |  |
|           |   |  |  |

### Thèmes de recherche

Développements de méthode de quantification des signaux de spectroscopie couplés à des stratégies d'acquisition de spectroscopie multidimensionnelle

Identification et quantification automatique de bio-marqueurs *in vivo* détectables par spectrométrie de résonance magnétique.

Analyse quantitative des métabolismes cérébral et hépatique dans le cadre d'études biomédicale (rats, souris) et clinique.

**Mots clefs :** Traitement du signal pour la SRM, Méthodologie RMN, Estimation paramétrique, Applications biomédicales et cliniques.

#### Expérimentation Animale (Niveau1) :

Validation de la formation à Université Claude Lyon1 (Novembre 2007) et formation continue

Co-encadrement de 6 thèses de doctorat dont 5 ont été soutenues et 11 stages de L3/M1/M2 de 2007 à 2018

#### **Publications :**

28 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture

13 articles de conférences internationales à comité de lecture

108 communications dans des conférences internationales avec comité de lecture

#### Relecteur

pour MAGMA (Magnetic Resonance Materials in Physics), NMR in Biomedicine, MRM (Magnetic Resonance in Medicine), MBEC (Medical and Biological Engineering and Computing), Magnetic Resonance in Chemistry, JMRI (Journal of Magnetic Resonance Imaging, Journal of Journal of Mathematical Chemistry

pour ISMRM (International Society of Magnetic Resonance in Medicine): congrès international de RMN

#### Sociétés savantes

Membre de la Société française de résonance magnétique en biologie et médecine (SFRMBM) Membre de l'European Society of Magnetic Resonance in Biology and Medicine (ESMRBM). Membre de l'International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM).

#### A2 Expériences d'enseignement

2010-2018 Cours Magistraux (6h eTD), « La Spectroscopie de résonance magnétique *in vivo*, Principes et applications » 5<sup>ème</sup> année INSA-Lyon, option transversale IMAVI Master 2 MISS UCBL1 et 3<sup>ème</sup> /4<sup>ème</sup> année PolyTech Lyon, filière Génie Biomédical 2011-2015 participation au workpackage formation du labex PRIMES : travaux pratiques en RMN sur la plateforme expérimentale et de simulation

2001 - 2004 **Moniteur** à l'Université Claude Bernard LYON I (01/10/01 - 01/10/04) ; Mes activités d'enseignement en tant que moniteur à l'université Claude Bernard Lyon I ont représenté un volume horaire total de 192h de TD. J'ai enseigné principalement l'électronique (bases, capteurs d'instrumentation) et le traitement du signal (bases, et méthodes avancées), en premier et second cycle universitaire.

### A3 Responsabilité d'encadrement

#### A3.1 Post-Doctorants, Doctorants

Depuis 2007, j'ai encadré 6 doctorants dont 5 ont soutenu leurs thèses, et 2 post-doctorants:

Angéline Nemeth (co-encadrement 50% avec Olivier Beuf HDR 40% et Martine Laville HDR 10%), Ecole Doctoral EDISS Université Claude Bernard Lyon1, Quantification lipidique par imagerie, spectroscopie et imagerie spectroscopique proton à 3.0T : Application à l'étude de la surnutrition et de l'obésité, Oct 2015-Nov 2018. Poursuite en post-doctorat au Centre Léon Bérard, Lyon. Production scientifique associée : 2 publications dans une revue à comité de lecture (travail sélectionné pour Young Investigators' Awards, ISMRM 2019), 7 publications dans des actes de congrès avec comité de lecture.

**Dimitri Martel** (co-encadrement 90%, HDR D. Friboulet), Ecole doctorale EEA, Université Insa-Lyon «Spectroscopie 2D de corrélation quantitative: Méthode de quantification, Études expérimentales et applications *in vivo* ». Oct 2011-Jan 2015. Poursuite en post-doctorat au NYU Langone Medical Center, New York. Production scientifique associée : 1 publication dans une revue à comité de lecture, 9 publications dans des actes de congrès avec comité de lecture.

Nirilanto Ramamonjisoa (co-encadrement 50% avec F. Pilleul HDR et S. Cavassila HDR), Ecole doctorale EEA, Université Claude Bernard Lyon1 « Spectroscopie *in vivo* des lipides hépatiques pour l'étude d'un modèle de souris de glycogénose». oct 2008-sept 2012. Soutenue le 25 mars 2013. Poursuite en post-doctorat au Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. Production scientifique associée : 1 publication dans une revue à comité de lecture, 5 publications dans des actes de congrès avec comité de lecture.

**Tangi Roussel** (co-encadrement 50% avec S. Cavassila HDR 50%), Ecole doctorale EEA, Université Claude Bernard Lyon1 « Développements de méthodes de traitement et d'acquisition du signal pour la Spectroscopie de Résonance Magnétique 2D *in vivo* » oct 2008 - juil 2012. Poursuite en post-doctorat au Weizmann institute, Israël. Production scientifique associée : 1 publication dans une revue à comité de lecture, 11 publications dans des actes de congrès avec comité de lecture. Adriana Bucur (co-encadrement 50% avec S. Cavassila HDR 50%), Ecole doctorale EEA, Université Claude Bernard Lyon1, Spectroscopie localisée *in vivo* quantitative pour des applications médicales et biomédicales. Oct 2006-Juin 2010. Poursuite en tant que research associate à l'université de Manchester, département de Neuroscience et psychiatrie. Production scientifique associée : 1 publication dans une revue à comité de lecture, 2 articles de conférence à comité de lecture, 12 publications dans des actes de congrès avec comité de lecture.

Et Deux post-doctorants :

Eric Van Reeth (2015-2018): Application de la théorie du contrôle optimal en IRM. Production scientifique associée : 5 publications dans une revue à comité de lecture, 4 publications dans des actes de congrès avec comité de lecture.

Nima Hatami (2018-2019): Développement de réseau de neurones profonds pour la quantification des signaux de spectroscopie RMN. Production scientifique associée : 1 article de conférence à comité de lecture, 1 publication dans un workshop ISMRM (MRS Workshop).

J'ai également participé activement au projet de recherche d'une autre thèse :

Dany Merhej (encadrement R. Prost) «Intégration de connaissances *a priori* dans la reconstruction des signaux parcimonieux. Cas particulier de la spectroscopie RMN multidimensionnelle», Ecole doctorale EEA, INSA-Lyon en cotutelle avec l'université Libanaise (soutenue le 10 février 2012, Soutenance pour laquelle je faisais partie de la commission d'examen). Poursuite en tant qu'Enseignant à ISAE Cnam Liban. Production scientifique associée : 1 publication dans une revue à comité de lecture, 5 publications dans des actes de congrès avec comité de lecture.

Je co-encadre actuellement un étudiant en thèse :

Jabrane Karkouri (co-encadrement 60% avec Magalie Viallon HDR), Ecole Doctoral EDISS Université Claude Bernard Lyon1, Développements méthodologiques en Imagerie Spectroscopique par Résonance Magnétique: acquisitions comprimées en phosphore 31 appliquées à l'exploration du muscle squelettique, début : Octobre 2016, soutenance prévue à l'automne 2019.

#### A3.2 Stagiaires

Depuis avril 2007, j'ai encadré 11 étudiants en stage de M1 et/ou M2 recherche et un étudiant en licence 3 d'informatique:

#### Stagiaires de Master 2 recherche :

Marion Duboc (co-encadrement 50% avec S. Cavassila 50%), Master Génie Electrique – Génie des Procédés, Université Claude Bernard Lyon1 « Développements méthodologiques (acquisition, traitement du signal) pour la spectroscopie de Résonance Magnétique in vivo du foie : Applications biomédicales et médicales.». oct. 2007 - août 2008.

**Tangi Roussel** (co-encadrement 50% avec S. Cavassila 50%), Master Génie Electrique – Génie des Procédés, Université Claude Bernard Lyon1 « Développement d'une méthode de traitement du signal pour les signaux de spectroscopie RMN 2D ». oct 2007 - août 2008.

Xu Dai (co-encadrement 50% avec S. Cavassila 50%), Master EEA -Parcours Systèmes et Images, Insa de Lyon, *«New preprocessing strategies for 2D MRS.»*; mars - août 2011

Florian Monnier (co-encadrement 50% avec O. Beuf 50%),, Master ingénierie pour la santé et le médicament, parcours instrumentation et imagerie médicale (2IM) : « *Quantification lipidique par imagerie et spectroscopie proton à 3T pour l'étude de l'obésité.* » Février-Juillet 2013

Khuram Faraz, (co-encadrement 50% avec O. Beuf 50%), Master EEAP - Parcours Systèmes et Images, Insa de Lyon, « Quantification lipidique par imagerie et spectrométrie proton à 3.0T pour l'étude de la surnutrition. » Février-Juillet 2014

**Dounia Salhi**, (co-encadrement 30% avec L. Mahieu-William 30% et Anne Laure Perrier ),, Master EEAP - Parcours Systèmes et Images, Insa de Lyon, *« Conception d'un capteur émissionréception à deux canaux pour la spectroscopie par résonance magnétique du petit animal à 4.7T »* Février-Juillet 2014

**Pierre Jury** (co-encadrement 50% avec O. Beuf): Travail de Fin d'étude Ecole Centrale Lyon, Filière : Bio-Ingénierie et Nanotechnologies. « *Quantification des graisses abdominales par imagerie et spectroscopie proton à 3.0T : de la segmentation à la quantification et l'analyse de données cliniques »*, Février-Juillet 2015.

Anne-Lise Lebars : Master Sciences, Technologies, Santé, Mention « Imagerie, Robotique et Ingénierie pour le Vivant » (IRIV), Université de Strasbourg, « Développement par contrôle optimal d'impulsions robustes à des inhomogénéités spatiales du champ magnétique radio-fréquence pour des applications IRM ». Poursuite en thèse au laboratoire Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle, Inserm U947. Février-Juillet 2017

Nour El Sabbagh Master2-Physique de Rayonnements, Instrumentation, Détecteurs et Imagerie (PRIDI); Co-encadrement avec Guilhem Pages (INRA Clermont Ferrand): « Méthodes de reconstruction pour l'imagerie du C13 hyperpolarisé »;« Février-Juillet 2018; Poursuite en thèse à l'INRA, plateforme Agro-résonance, Clermont-Ferrand

#### <u>Stagiaire de Master 1</u>

Andreï Ces : Stagiaire de Master 1 <u>Statistiques</u> et Probabilités appliquées, Université d'Orléans « développement d'une méthode de quantification des signaux de spectroscopie RMN par inférence bayésienne »

#### Stagiaire de Licence 3

**Timothee Chabat** Stagiaire de Licence 3 Informatique, 3 mois de stage : Développement d'une interface Python pour la mise en œuvre de la méthode cQUEST.

### A4 Action de valorisation

#### BREVET

-brevet d'invention (n° d'enregistrement national 1658938, n° de publication : 3056760) « Procédé d'imagerie par résonance magnétique incluant une phase de calibration originale »

### Logiciel

- logiciel cQUEST déposé à l'agence pour la protection des programmes IDDN.FR.001.460009.000.S.P.2016.000.10000

Les développements réalisés sur les méthodes de quantification dans le cadre de signaux de spectroscopie HR-MAS ont été intégrés dans un logiciel appelé « cQUEST » pour « customized QUEST » qui est exécutable en ligne de commande sous Linux, Windows et Mac OS. Ce logiciel est distribué après accord sur l'usage de logiciel à des partenaires académiques en France et à l'étranger. Il a été déployé sur la plateforme VIP du laboratoire CREATIS (https://www.creatis.insa-lyon.fr/vip/),

Des accords pour l'usage du logiciel cQUEST ont été signés avec :

-CNRS UMR 6612, Marseille,

-IFR1 RMN Biomédicale et Neurosciences) Grenoble

-Department of Radiology, UCSF, San Francisco

-Cancer Research Group, Medical Faculty, Norwegian University of Science and Technology

-Cancer Research UK, Cambridge Research Institute, London

#### A5 Aptitude à l'animation de la recherche

#### A5.1 Contrats de recherche

J'ai été coordinatrice -(C) ou partenaire active -(P) dans les projets de recherche financés suivants :

- PEPS CNRS (INSIS)- X-IMAC (2008-2009, 10k€) Exploration *in vivo* des Macromolécules comme marqueur de pathologie par Imagerie Spectroscopique de Résonance Magnétique dans un modèle murin de Neuro-Inflammation -(C).
- projet SpectroChem (2010-2011, 20k€) financé par l'institut fédératif des neuroscience. L'objet de ce projet est la mise en place d'un protocole d'acquisition permettant la mesure simultanée des concentrations des métabolites cérébraux (e.g. glutamate, acide gaminobutyrique) par SRM du petit animal (rat) et par technique de microdialyse (MD) intra-cérébrale.-(P).
- PEPS CNRS (INSIS, 2010-2011, 15k€) SIQMU : Spectroscopie 2D ultrarapide localisée: J'ai été fortement impliquée dans la coordination et la rédaction du Projet PEPS SiqMu qui visait à développer les techniques d'acquisition ultra rapides fondées sur l'encodage spatial de l'information spectrale sur des imageurs petit animal. Ce projet, mené en collaboration avec le laboratoire CEISAM (CNRS UMR 6230, Université de Nantes) à Nantes impliquait 4 chercheurs et 1 doctorant, -(P).
- PEPS CNRS (INSIS, 2013-2015, 15k€) –QUALIPHIS : qui a financé le développement de stratégie d'acquisition rapide de données d'imagerie spectroscopique et/ou 2D appliquées à la quantification des lipides hépatiques.-(C).
- PIA ANR Labex Primes (2011-2019, 828 k€ :): workpackage 2 "Emerging Imaging Techniques"; participation à l'écriture du projet pour le WP2. -(P).
- Le projet franco-allemand, de collaboration bilatérale ANR-DFG (2015-2018, 147k€)
   Explosys (porteur Pr D. Sugny Université de Bourgogne) et pour lequel je suis responsable d'un workpackage -(P).
- PEPS CNRS (INS2I, 2018, ) APOCS: Apprentissage Profond sous Contraintes pour le traitement des données de Santé(porteur M. S (P)

#### A5.2 Autres activités liées à la recherche

A5.2.1 Animation et management de la recherche

- Responsable adjointe de l'équipe RMN et Optique : de la mesure au biomarqueur de 2011 à 2018. Responsable depuis le 01/12/2018.
- Depuis février 2012, je suis responsable adjoint du workpackage 2 du projet Labex PRIMES. Ce workpackage a pour objectif l'acquisition des informations multidimensionnelles et multimodales (hybride) par la conception de nouveaux instruments, la mise en place de nouveaux protocoles et l'emploi de nouveaux concepts d'acquisition (imagerie optique multi-échelle, nouvelles imagerie à rayon X). L'animation de ce workpackage passe par la coordination de cinq partenaires (sur les 16 réunis dans ce labex) dont les spécialités en imagerie *in vivo* recouvrent l'ensemble des principales modalités (imagerie optique, RMN, par rayon X, ultra-sonore) et l'interaction avec les autres workpackages du labex qui portent sur l'analyse, le traitement et la simulation des signaux.

#### A5.2.2 Expertise

- Membre des jurys de concours de recrutement :
  - Concours Externe Ingénieur de recherche 2ème classe INRA, Avril-Juin 2014

- Comité de -sélection pour le recrutement de Maître de Conférence (MCU section 31, Université de Nantes, 2009 ; MCU sections 85-61 Université de Rennes1, 2009 ; MCF section 63, Université Lyon1, 2015).

#### • Membre des jurys de thèse de doctorat et de HDR:

Juin 2010, doctorat, Adriana Bucur, Université Claude Bernard Lyon 1. Février 2011, doctorat, Dany Merhej, INSA-Lyon Juillet 2012, doctorat, Tangi Roussel, Université Claude Bernard Lyon 1 Mars 2013, doctorat, Nirilanto Ramamonjisoa, Université Claude Bernard Lyon1 Décembre 2014, doctorat, Jean Marie Verret, Université Claude Bernard Lyon1 Janvier 2015, doctorat, Dimitri Martel, INSA-Lyon Juin 2015, doctorat, Alfredo Lopez-Kolkovsky, Paris XI Décembre 2017, doctorat, Maxime Donadieu, Université de Marseille Septembre 2018, HDR de Fawzi Boumezbeur, CEA Neurospin Novembre 2018, doctorat, doctorat, Angéline Nemeth, INSA-Lyon Décembre 2018, doctorat, Sudhanya Chatterjee, Université de Rennes I Janvier 2019, doctorat, Slimane Tounekti, Université Claude Bernard Lyon1

#### • Cours invité dans des sessions de formation de conférence :

Cours sur les bases de la spectroscopie RMN, 3<sup>ème</sup> congrès de la SFRMBM, Bordeaux,
 2017 (donné en commun avec Angèle Viola)

- 'Data Processing, Fitting & Quantification' educational course, ISMRM, Montréal, 2019

#### **B** Point de Vue général

#### B1 Introduction

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est un phénomène physique, qui, depuis sa découverte à la fin de 1945 à nos jours, a fait l'objet de nombreuses observations, descriptions, et interprétations. Avec des avancées technologiques et conceptuelles clefs (comme la modélisation des phénomènes de relaxation, l'utilisation de la transformée de Fourier) et l'avènement de l'informatique, la RMN est de nos jours devenue un outil largement utilisé en chimie et en médecine. La spectroscopie est la technique charnière entre ces deux grands domaines d'application.

Une grande majorité des expériences d'IRM et de spectroscopie RMN *in vivo* peut se décrire à l'aide de l'aimantation macroscopique et des équations de Bloch. Une aimantation macroscopique résulte d'un groupement de spins qui expérimentent des champs locaux équivalents et qui se comportent donc de façon similaire : les groupements de ces spins seront alors plutôt désignés par le terme d'éisochromats'. Cependant, et ceci spécifiquement pour la spectroscopie, il est souvent nécessaire, notamment pour prédire et expliquer le spectre obtenu par une séquence de RMN donnée, de revenir aux phénomènes ayant lieu au niveau microscopique et s'en référer à un formalisme quantique (voir Annexe E2).

Dans le vivant, matière où la densité atomique est forte, les spins sont tellement proches que leurs états quantiques sont très vite perturbés/influencés par leur interactions mutuelles et leurs interactions avec le milieu environnant. Si la résonance est la condition pour pouvoir observer un signal de RMN, ce sont finalement souvent les perturbations et écarts à la résonance de référence (porteuse) apportées par ces différentes interactions auxquelles nous nous intéressons. Pour comprendre les différentes interactions et phénomènes, il est souvent utile de se demander ce 'que voit' le spin nucléaire et à quoi est-il sensible.

Les interactions externes sont celles en lien avec l'application d'un champ magnétique statique  $B_0$ (généralement intense, supérieur à 1.5T) et l'application, temporaire, d'un champ radiofréquence  $B_1$  (impulsions radio fréquence). L'application de ces champs magnétiques permet de réaliser une mesure du système à étudier. Les impulsions radiofréquence associées à l'application de gradients de champ constituent les séquences RMN (voir Annexes A1, E1). Les interactions internes sont celles en lien avec les champs magnétiques et électriques locaux vus par les spins nucléaires. Ces dernières apporteront des informations sur la structure et la dynamique des noyaux des atomes étudiés. Un des phénomènes d'interaction qui confère en grande partie à la SRM le pouvoir d'être 'molécule spécifique' est le phénomène de déplacement chimique. En effet, la fréquence de résonance ne dépend pas uniquement du facteur gyromagnétique et du champ magnétique statique  $B_0$  appliqué mais aussi de l'environnement chimique du noyau. Ainsi des groupements protons dans une molécule donnée vont avoir des environnements chimiques et électroniques différents et auront des fréquences de résonance différentes. Une autre spécificité est que les interactions magnétiques entre spins voisins vont se manifester sur le spectre RMN en présentant une structure fine (multiplets) caractéristiques des groupements de noyaux voisins : les interactions spin-spin indirectes, encore appelées couplages scalaires, qui se font via les électrons de liaison.

Enfin un dernier phénomène important à citer (mais la liste est encore longue selon les points de vue), source d'une information complexe sur le milieu environnant les spins, est le phénomène de relaxation. A l'issue d'une excitation radiofréquence (qui peut être constituée de plusieurs impulsions), les spins sont excités et en phase, s'ils ne sont plus soumis à l'apport d'énergie, ils retournent à leurs états d'équilibre par des phénomènes de relaxation: on distingue classiquement (mais ces phénomènes sont complexes) la relaxation transversale ou spin-spin caractérisée par la constante de relaxation  $T_2$ , de la relaxation longitudinale ou spin-réseau, caractérisée par la constante  $T_1$ , même si les deux sont liées.

La SRM *in vivo* se distingue de l'imagerie au sens où elle s'intéressera en premier lieu à révéler au sein d'éléments de volumes de tissus excités le contenu fréquentiel du signal RMN, caractérisé par les déplacements chimiques et les couplages scalaires des molécules, et permettra de déterminer la proportion de ces molécules.

Sa force est de donner accès via le signal acquis au niveau macroscopique à des phénomènes dont les origines sont les interactions que subissent les spins enfouis dans les molécules, incluant celles entre les spins eux-mêmes, à l'échelle microscopique.

#### B2 Vue synoptique des travaux de recherche

Une expérience de RMN (IRM ou SRM) peut se décrire en trois grandes étapes : Préparation de l'aimantation / excitation, détection, traitement (reconstruction/analyse du signal). La phase de préparation constituée d'impulsions radiofréquences permet de manipuler l'aimantation. Les impulsions radiofréquence et le choix des délais entre elles permettent de préparer l'information RMN, et également de localiser la provenance du signal. La phase de détection dans sa forme la plus simple (et largement utilisée en spectroscopie RMN) correspond à recevoir le signal de RMN via l'induction d'un courant dans une bobine de réception, sans application d'aucun gradient. La phase de mesure du signal dès qu'il s'agira d' « imager » l'information prend une importance particulière, puisqu'il faudra alors agir sur un encodage spatial de l'information via les gradients d'imagerie et engager alors des stratégies d'échantillonnage. Une séquence donnée, i.e. un schéma excitation/détection, est caractérisée par un certain nombre de paramètres qui sont déterminés lors du design du protocole d'acquisition en fonction de cibles que l'on se donne (temps d'examen, résolution spatiale/spectrale, métabolite à détecter, rapport signal sur bruit). Enfin la phase d'analyse et de reconstruction du signal nécessitent une modélisation des phénomènes physiques ayant contribué à 'modeler' et 'moduler' le signal de RMN acquis afin de reconstruire un signal 'compréhensible' et d'extraire de ce signal une information quantitative renseignant sur le contenu biochimique du tissu ou de l'organe étudié.

Partie de mon doctorat sur le développement de méthodes de quantification de signaux de spectroscopie, j'ai peu à peu travaillé sur les phases d'excitation et de détection (balayage de l'espace des k), tout en y associant les méthodes d'analyse : la Figure 1 résume l'ensemble des travaux réalisés selon cette lecture.

| Excitation         Détection           Préparation de         Stratégie           l'aimantation         d'échantillonnage   | Protocole d'Acquisition Analyse  | Applications  |
|---|--|---|
| 2016-Au<br>2015-2018 – Post-doctorat Van Reeth<br>Contrôle Optimal , IRM de contraste-<br>Cerveau petit animal 4.7T<br>2015   | <i>ijourd'hui – Thèse J. Karkouri</i><br>31P ISRM spirale –Homme 3T<br>5-2018– Thèse A. Nemeth<br>EPSI tissus adipeux souris 4.7T  | Myopathie, métabolisme<br>énergétique du muscle   |
| 2008-2014 - Thèse Roussel/Martel<br>2D JPRESS/ COSY cerveau, lipides hépatique et tissu<br>4,7T, 7T, 11.7T<br>2008-2012- Thèse T. Roussel<br>2D Ultrafast 4.7T, 7T<br>2009-2012- Thèse D<br>Spectroscopie<br>multidimensionnelle<br>rapide pour les<br>spectres parcimonieu | a adipeux       2015-2018– Thèse A. Nemeth         Acquisition et Traitement<br>monovoxel lipides tissus adipeux 3T         D. Merhej       2008-2012 – Thèse N. Ramamonijson<br>Acquisition et Traitement<br>monovoxel foie petit Animal 7T         x       2007-2010 – Thèse A. Bucur<br>Acquisition et Traitement monovoxel<br>foie homme 1.5T         Acquisition et Traitement<br>d'ISRM cerveau souris 11.7T         2007-2010 – Thèse A. Bucur<br>Acquisition et Traitement<br>d'ISRM cerveau souris 11.7T         2007-2010 – Thèse A. Bucur<br>Acquisition et Traitement<br>d'ISRM cerveau petit Animal 4.7T         Post-doctorat - UCSF 2005-2007<br>Acquisition et Traitement<br>d'ISRM cerveau Homme 3T         Doctorat LRIMN 200<br>Quantification signau<br>SRM TE courts -cerve | Obésité, surnutrition glycogénose Stéatose hépatique Neuro-Inflammation Neuro-Inflammation SEP 1-2004 IX 2004 |

Figure 1 : Schéma synthétisant l'ensemble des travaux de recherche, les positionnant selon des développements concernant les phases d'excitation, de détection (encodage spectral/spatial), d'analyse des données de SRM/ISRM

### C Synthèse des travaux de recherche

La spectroscopie in vivo comme outil de mesure non invasive des concentrations de composés biochimiques (métabolites, lipides) apporte, en plus des examens d'imagerie anatomique (IRM), une information spécifique et qui apparaît potentiellement utile pour le diagnostic et suivi thérapeutique de nombres de maladies du cerveau (sclérose en plaques, cancer). Appliquée sur un système préclinique, elle permet d'aider à l'étude de modèles animaux. En proposant une analyse biochimique in vivo, elle apporte des informations essentielles à la compréhension des phénomènes physiopathologiques. Elle a bénéficié, ces trente dernières années, d'importants développements en ce qui concerne les séquences d'acquisition (e.g. séquence de localisation), le conditionnement du signal (suppression d'eau, méthode d'homogénéisation du champ statique : shim) et les procédures de traitement de signaux (méthodes de quantification). Les développements les plus notables ont porté sur l'amélioration de la qualité du signal de spectroscopie en termes de résolution spectrale et rapport signal sur bruit pour permettre la détection et la quantification d'un maximum de métabolites cérébraux. L'analyse quantitative des signaux a aussi connu des avancées importantes avec l'emploi de connaissances a priori, issues d'acquisition in vitro ou de simulations par mécanique quantique des signatures spectrales des composés biochimiques attendus. Cependant cette technique peine encore à être un outil incontournable pour le diagnostic clinique ou pour les études précliniques. En effet quel que soit l'organe étudié, la SRM in vivo reste difficile à mettre en œuvre et est contraignante autant du point de vue de l'acquisition que du point de vue de l'analyse des signaux. La spectroscopie monovoxel, à une dimension spectrale, est actuellement la plus utilisée, car la plus simple à mettre en œuvre, avec une durée d'acquisition courte, et un spectre dont la qualité peut être faiblement impactée par les inhomogénéités de champ magnétique B<sub>0</sub> et B<sub>1</sub>, à conditions de suivre certaines précautions (Öz et al., 2014). La SRM in vivo peut cependant être « multidimensionnelle » avec l'acquisition de plusieurs dimensions spatiales pour l'imagerie spectroscopique ou plusieurs dimensions spectrales pour les techniques de spectroscopie par corrélation ou J-résolue; ce qui produit de nouvelles problématiques pour les méthodes d'acquisition et de traitement du signal associées. Enfin, si le cerveau est le plus étudié, la SRM in vivo s'applique à d'autres organes comme le sein, la prostate, les muscles, le foie, les tissus adipeux. Les travaux de recherche que j'ai menés ces dernières années ont abordé ces différents aspects : exploitant dans un premier temps le savoir-faire acquis pendant ma thèse dans l'analyse paramétrique des données, je me suis intéressée aux stratégies d'acquisition afin de pouvoir jouer sur l'information spectroscopique créée. J'ai également ouvert mes recherches à d'autres applications que le cerveau avec la spectroscopie des lipides dans le foie et les tissus adipeux.

La synthèse des travaux de recherche présentée ci-dessous commence par présenter les travaux réalisés sur les méthodes de quantification en spectroscopie 1D et pour l'imagerie spectroscopique du cerveau (paragraphes C1), puis les méthodes développées pour la SRM 2D *in vivo* (paragraphe C2), pour finir sur les travaux développés pour la quantification lipidique en SRM (paragraphe C3). Le point commun de ces différents volets et que le traitement et l'analyse des données générées ont été, à chaque fois, développés en propre de façon dédiée.

#### C1 Méthode de Quantification des signaux de SRM *in vivo* et *ex vivo*

#### C1.1 Introduction

La grande majorité des développements et études cliniques et précliniques en spectroscopie RMN *in vivo* concerne le cerveau et ses pathologies. Cela s'explique par la richesse de l'information métabolique apportée par les signaux de SRM et l'importance vitale de cet organe. Le cerveau est aussi un organe qui présente des caractéristiques qui facilitent l'acquisition et l'exploitation des signaux de spectroscopie : il ne bouge pas, est assez volumineux, et donne lieu à des inhomogénéités de champ magnétique moins importantes que pour d'autres organes, ce qui permet d'obtenir des spectres suffisamment résolus.

Avec les publications de Pfeuffer (Pfeuffer et al., 1999) et Tkac (Tkáč et al., 1999) présentant les spectres *in vivo* de cerveau de rat acquis à temps d'écho très court (séquence STEAM, TE=2ms) à 9.4T, la communauté réalise que le spectre proton offre jusqu'à 18 métabolites détectables, voire même quantifiables *in vivo*. Les principaux métabolites sont: le N-acétylaspartate (NAA), la créatine/phospho créatine (tCre), les cholines (tCho), le myo-inositol, le glutamate, la glutamine, l'acide γ-amino-butyrique, le lactate, l'aspartate, le glucose, la taurine. Des lipides et macromolécules sont également présents dans le spectre. Certains de ces métabolites sont des neurotransmetteurs majeurs du système nerveux central comme le GABA ou le Glutamate ; et plusieurs de ces métabolites sont des marqueurs spécifiques de la santé neuronale, du métabolisme énergétique, de phénomènes anaérobiques, de la prolifération cellulaire en cas de cancer, de l'astrogliose, conférant à la SRM *in vivo* la qualité d'être comme une véritable biopsie non invasive (Govindaraju et al., 2000). Cependant, si un métabolite est détecté, il n'est pas pour autant « quantifié », i.e. sa proportion dans le spectre, directement proportionnel à sa concentration n'a pas encore été déterminée.

La mesure quantitative des métabolites permettra de caractériser biochimiquement les souffrances cérébrales. Elle participe à améliorer la compréhension des processus cérébraux tumoraux, métaboliques, vasculaires, inflammatoires infectieux et dégénératifs. Elle est donc utile au diagnostic mais aussi pour le suivi des traitements et la mise au point de médicaments.

#### C1.2 Algorithmes de quantification pour la SRM à temps d'écho court

Les signaux acquis à temps d'écho court dans le cerveau ont suscité et suscitent toujours un fort intérêt car un grand nombre de métabolites participent au signal. La quantification de ces signaux est difficile à cause du nombre élevé de métabolites dont la multitude de composantes spectrales se superposent, à cause également de la présence de macromolécules et du faible rapport signal/bruit des signaux (les métabolites sont présents dans des concentrations 10<sup>4</sup> fois plus petites que l'eau). Au cours de mon doctorat (débuté en 2001), j'ai développé une méthode de quantification des signaux de spectroscopie de cerveau humain, acquis à temps d'écho courts à 1.5T et qui a été appelée QUEST (pour QUantitation based on QUantum ESTimation). Cette méthode utilise la connaissance *a priori* des signaux simulés par mécanique quantification opérant dans le domaine temporel uniquement, selon une approche qualifiée de « semiparamétrique ». En effet au moment où cette méthode a été proposée, les méthodes, dont la plus connue est LCModel (Provencher, 2001), réalisaient l'ajustement dans le domaine fréquentiel. QUEST se caractérise par :

- Une base de signaux de métabolites simulables par la Mécanique Quantique 4(originellement l'implémentation dans JMRUI de NMR-SCOPE (Graveron-Demilly et al., 1993), puis les codes de simulations tel GAMMA (S. Smith et al., 1994) ou SPINACH (Hogben et al., 2011) ont été utilisés) ou établie *in vitro*.
- Un algorithme de moindres carrés non linéaires qui réalise un ajustement paramétrique d'une fonction modèle du *domaine temporel*, combinaison de signaux de métabolites de la base, aux signaux obtenus *in vivo*, présentant de faibles rapports signal sur bruit. Un rapport signal sur bruit typique se situe de 15 à 100, avec le signal du premier point et le bruit caractérisé par l'écart type des points d'échantillons pris à la fin du signal temporel, moment où le signal aura complètement relaxé.
- L'estimation ou prise en compte du signal de ligne de base liée principalement aux macromolécules et lipides par une approche dite non paramétrique. Cette approche tente de « décorréler » les signaux des métabolites aux T<sub>2</sub>\* plus longs, des signaux de ligne de base qui s'amortissent plus rapidement.

 L'évaluation des incertitudes de quantification avec extension des bornes de Cramér-Rao (CRBs) pour prendre en compte les variations liées aux signaux de ligne de base. Le calcul des incertitudes permet notamment, la planification des expériences.

L'intérêt d'opérer dans le domaine temporel, domaine de mesure est de 1) pouvoir décrire de manière directe et analytique les fonctions de pondération physique du signal dû à la perte de cohérence du signal en  $T_2^*$ , 2) de permettre la troncature du signal, notamment pour réduire la contribution d'un signal de ligne de base, 3) de permettre un échantillonnage non uniforme des données (propriété non utilisée pendant ma thèse).

La méthode QUEST utilise un modèle de signal de SRM décrit dans le domaine temporel et résout le problème d'identification paramétrique (cf Annexe E3) à l'aide du programme **nl2sol** développé en 1977 par Dennis, Gay et Welsch. L'algorithme implémenté dans nl2sol permet de résoudre les problèmes de moindres carrés non linéaires (i.e où le modèle est une fonction non linéaire des paramètres à estimer) selon une approche hybride : il se comporte comme un algorithme de type Gauss Newton ou Levenberg-Marquardt lorsque l'approximation de la Hessienne est suffisante (en ignorant les dérivées d'ordre supérieur à deux) mais rajoute un terme de type quasi-Newton lorsque cette approximation devient trop grossière.

Si la quantification des signaux de spectroscopie peut se voir comme une méthode statistique d'inférence paramétrique fondée sur l'estimateur du maximum de vraisemblance (Annexe E3), la résolution du problème revient à un problème d'implémentation numérique qui fait appel à des méthodes (classiques) de mathématique appliquée. Le développement de QUEST et des méthodes de quantification en SRM, en général, consiste à générer une fonction modèle adaptée et à déterminer la stratégie de quantification utilisant plusieurs appels à des algorithmes de moindres carrés linéaires ou non linéaires.

Au cours de mon doctorat, j'ai implémenté l'algorithme QUEST dans le logiciel jMRUI ce qui a permis de bénéficier d'une diffusion large auprès de la communauté scientifique (279 citations des deux publications découlant de ce travail, recensées par WOS core collection en décembre 2018). Développé pour des spectres acquis à 1.5T, QUEST a été appliqué à 3T (Li et al., 2008), (Sanaei Nezhad et al., 2017) et 7T (Otazo et al., 2006)). Certaines de ces études ont démontré les limites de l'approche « semi-paramétrique » proposée pour la prise en compte du signal de ligne de base, principalement composé de macromolécules (Cudalbu et al., 2009) (Gottschalk et al., 2008). Cette approche 'semi-paramétrique' consistait à alterner estimation paramétrique du signal des métabolites et modélisation mathématique par décomposition en valeur singulière (Pijnappel et al., 1992) du signal des macromolécules, en jouant sur la différence supposée de valeurs de  $T_2^*$  entre ce signal et celui des métabolites. En effet, lorsque l'on compare le spectre modélisé au spectre acquis par inversion récupération<sup>1</sup> des différences importantes apparaissaient (voir Figure 2). Ainsi, une des critiques qui peut être faite à la solution proposée est d'avoir pensé aborder le problème de façon « générique », pour « tous les signaux acquis à temps d'écho courts », alors qu'en pratique, une certaine spécificité du signal doit être prise en compte pour chaque valeur du champ magnétique. Lorsque le champ magnétique statique augmente, une plus grande dispersion spectrale s'opère, les résonances des macromolécules se caractérisent plus distinctement, les  $T_2^*$  des métabolites se raccourcissent, si bien que les hypothèses utilisées à 1.5T ne sont déjà plus valides à 3T encore moins pour des applications précliniques à champ supérieurs ou égales à 7T. De plus les problèmes de ligne de base ne se limitent pas à la contamination macromoléculaires : les autres variations de la ligne de base, principalement liée à un pic d'eau mal supprimé sont difficiles à modéliser dans le domaine temporel comme dans le domaine fréquentiel indépendamment des contributions métaboliques d'intérêt.



Figure 2 : Types de spectres acquis à temps d'écho courts qui illustrent l'évolution de notre connaissance et prise en compte du signal des macromolécules. a) Figure extraite de la première publication sur la méthode QUEST (Ratiney et al., 2005) ; b) extrait de la publication (Soher et al., 2001) sur la prise en compte du signal des macromolécules ; c) extrait de la publication présentant LCModel (Provencher, 2001) pour la quantification des signaux de cerveau humain à TE court. Pour ces spectres acquis à 1.5T et 2T sur cerveau humain, la contribution des macromolécules était alors décrite par des composantes spectrales larges bandes faiblement résolue. Puis d) et e) une illustration de la limite à 3T clinique (Gottschalk et al., 2008) et 7T préclinique(Cudalbu et al., 2009) et enfin f) 14T préclinique (Mlynárik et al., 2008) et g) 7T clinique(Považan et al., 2015).

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> en jouant sur la différence de T<sub>1</sub> entre les macromolécules et les métabolites, une séquence par inversion récupération permet d' « éditer » les macromolécules

Comme nous le verrons, une partie des travaux menés depuis mon post-doctorat a consisté à poursuivre le développement de QUEST afin de prendre en compte, dans sa mise en œuvre, les spécificités des signaux acquis à différents champs magnétiques, *in vivo* ou ex vivo (cf C1.3). Depuis d'autres méthodes et implémentations ont été proposées TARQUIN (Reynolds et al., 2006) (Wilson et al., 2011), AQSES (Poullet et al., 2007), et de nouvelles versions de LCModel).

#### C1.3 Quantification des signaux acquis par HRMAS

A la fin de mon post-doctorat à l'Université de San Francisco, j'ai eu l'occasion de monter une collaboration avec l'équipe de J. Kurhanewicz du département de radiologie de San Francisco. A mon retour en France, en travaillant avec les membres de cette équipe, spécialistes des méthodes d'imagerie spectroscopique *in vivo* et des techniques RMN HRMAS pour l'étude du cancer de la prostate, j'ai adapté l'algorithme QUEST pour la quantification de signaux HRMAS de la prostate acquis par une séquence impulsion-acquisition.

La techniques HRMAS (High Resolution Magic Angle Spinning) (Andrew et al., 1959) a connu un essor considérable au début des années 2000 pour l'étude de biopsies par SRM (Swanson et al., 2006) (Sitter et al., 2006) (Opstad et al., 2008). La rotation à l'angle magique permet de réduire les interactions dipolaires et l'anisotropie de déplacement chimique si bien que les spectres de tissus biologiques obtenus présentent une très bonne résolution spectrale, avec un rapport entre dispersion spectrale des déplacements chimiques et largeur de raies à mi-hauteur qui permet de réduire l'enchevêtrement spectral et augmenter l'information métabolique par rapport aux spectres acquis *in vivo*. L'analyse de ces signaux *ex vivo* a permis d'aborder des problématiques nouvelles rappelées brièvement ci-dessous

L'approche développée (Ratiney et al., 2010a) pour analyser les signaux de RMN « haute résolution» a dû être adaptée aux signaux HR-MAS contenant beaucoup plus de points de mesure (bande passante en réception 10KHz, 40 000points) que pour les signaux *in vivo*. La méthode intègre de nouvelles fonctionnalités algorithmiques (e.g modification de la fonction modèle avec la possibilité de 'lier' deux paramètres donnés) permettant de prendre en compte les variations de déplacements chimique qui peuvent être observées en haute résolution à l'intérieur même d'une molécule (dues à des variations de pH) et permettant la quantification de métabolite à  $T_2$  modéré (comme le citrate et les polyamines) en présence d'importantes contaminations issues des macromolécules. Le modèle utilisé dans l'estimation paramétrique du signal peut être décrit de façon générique suivant l'équation suivante :

$$y(n) = e^{j\phi_0} \sum_{k=1}^{M_m} \sum_{i=1}^{I_k} a_{k,i} x_{k,i}(n) e^{(-\Delta d_{k,i} + j2\pi\Delta f_{k,i})t_n} e^{j\Delta\phi_{k,i}}$$

Où *n* est l'indice de discrétisation temporelle,  $t_n$  est la variable de temps discretisé;  $M_m$ métabolites x participent au signal. Le métabolite  $x_k$  peut être sous divisé en  $I_k$  sous composants  $x_{k,i}$  avec *i* allant de 1 à  $I_k$ . A chaque sous-composante est associé, s'il le faut, un décalage fréquentiel  $\Delta f_{k,i}$  et facteur d'amortissement  $\Delta d_{k,i}$  et phase  $\Delta \phi_{k,i}$  propres. Ces paramètres, liés à un sous-groupe, peuvent être contraints de différentes manières au cours de l'optimisation : autoriser des variations déplacement chimique au sein de la molécule, des variations de T2\* différents entre les groupements chimiques d'une molécule, de phase ou d'amplitude. L'estimation de la composante macromoléculaire se fait itérativement entre estimation paramétrique du contenu métabolique et une estimation du signal macromoléculaire. Ce signal est lui-même une modélisation hybride couplant décomposition en valeurs singulières et composantes paramétrées (Annexe F3). Des études à partir de simulations Monte Carlo et d'acquisitions sur des échantillons de prostate (réalisées à l'UCSF) ont permis de valider ces développements. Pour les signaux acquis sur les biopsies de prostate, nous avons été en mesure de quantifier 16 métabolites et signaux de référence avec une précision estimée par les bornes de Cramér Rao inférieure à 5%. Ces développements sont intéressants pour la RMN HR-MAS puisqu'ils permettent une quantification automatique des concentrations des métabolites et donc l'analyse quantitative de nombreux échantillons.



Figure 3 Résultat de quantification, par la méthode HR-QUEST, de **données HRMAS d'échantillons de prostate** (A) après thérapie et (B) sur tissu sain. Une modélisation **semi-paramétrique des macromolécules (HLSVD+ ajustement de résonance paramétrée) a été comparée à une modélisation purement mathématique (via une décomposition en valeur singulière HLSVD).** Une approche, itérant plusieurs fois l'estimation paramétrique et la reconstruction a posteriori du signal de ligne de base, permet une prise en compte de composantes aux T<sub>2</sub> courts (citrate, polyamines). Les données étaient acquises sur un spectromètre Varian INOVA. Les échantillons étaient en rotation à 2250 Hz et maintenus à1°C. La base de métabolites utilisée était principalement acquises sur solutions de métabolites. Pour cette base, les paramètres de la séquence impulsion-acquisition précédée d'une impulsion de présaturation de l'eau étaient : angle d'excitation 90°, TR=10s, bande passante en réception 10 KHz, 40 000 points, 64 accumulations et inclusion d'un signal ERETIC. Pour les échantillons de tissu, les mêmes paramètres étaient utilisés avec 128 accumulations.

L'article détaillant ces résultats (Ratiney et al., 2010a) est donné en annexe F3.

# C1.4 Imagerie Spectroscopique des altérations métaboliques dans la sclérose en plaques

#### C1.4.1 Introduction

J'ai effectué mes recherches de post-doctorat à l'Université de San Francisco, USA, au 'Center of Molecular and Functional Imaging de Mars 2005 à Mars 2007. Mes travaux ont principalement porté sur des développements méthodologiques pour l'imagerie spectroscopique appliquée à la sclérose en plaques. Le choix de ce post-doctorat a été motivé par le désir de compléter ma formation, d'enrichir mon expérience en instrumentation et expérimentation en IRM, et le souhait de travailler dans un environnement en lien avec des applications cliniques.

#### C1.4.2 La sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie chronique du système nerveux central. Elle résulte d'une dégradation de la gaine de myéline, ce qui permet aux impulsions électriques de se propager rapidement le long d'une fibre nerveuse dans le cerveau. Les mécanismes régissant les diverses formes d'évolution de cette maladie sont encore inconnus. Plusieurs techniques IRM conventionnelles couplées à des traitements d'images adaptés apportent divers indicateurs (fraction d'eau dans la myéline, mesure de l'atrophie cérébrale et de la charge lésionnelle) qui sont connus pour être corrélés au handicap physique mais manquent de spécificité pour caractériser les différentes formes de progression de la maladie. La SRM permet de détecter des anomalies métaboliques chez les patients atteints de scléroses en plaques non seulement au niveau des plaques de sclérose mais aussi sur les tissus qui apparaissent normaux sur des données d'imagerie anatomique. Un des objectifs de l'étude à laquelle j'ai pris part était de déceler des marqueurs prédictifs et pronostics de l'évolution de la maladie.

#### C1.4.3 Imagerie Spectroscopique avec sélection de volume PRESS

Le projet concernait le suivi longitudinal de plus de 500 patients atteints de sclérose en plaques, examinés annuellement à partir de 2004. Le protocole incluait des données d'imagerie spectroscopique 3D acquises avec un réseau d'antennes (8 canaux) en réception, à temps d'écho court et à 3 teslas. L'utilisation de réseau d'antennes permet d'améliorer le rapport signal sur bruit par unité de temps en exploitant les cartes de sensibilité de chaque antenne comme connaissance *a priori*. La reconstruction des signaux d'imagerie spectroscopique consiste en la combinaison des

signaux acquis par chaque élément d'antenne, avec prise en compte des cartes de sensibilités de ces dernières, ainsi que plusieurs autres effets indésirables (courants de Foucault, inhomogénéités du champ statique, etc...). Les répercussions de tous ces effets sur les signaux correspondent à des déphasages, distorsions et décalages en fréquence qui doivent être corrigés automatiquement au moment de la reconstruction et puis pendant la phase de quantification. La première partie du travail a consisté à mettre en place un ensemble de traitements automatisés incluant la quantification et l'analyse tissu spécifique matière grise(MG)/matière blanche (MB) des concentrations des métabolites d'intérêt. Les traitements automatisés de 300 examens ont été réalisés par calculs distribués sur grilles (grid computing utilisant le logiciel de gestion de ressource *Sun Grid Engine*).



:

Figure 4: Ajustement linéaire 2D: en prenant en compte la valeur quantifiée de myo-Inositol (mI) et les pourcentages matière grise (GM)/matière blanche (WM) estimés pour chaque voxel de la grille MRSI, une estimation du mI dans la matière blanche, resp. matière grise, qui apparait normale est réalisée.



Figure 5 Carte métabolique du myo-Inositol (en mmol/L) obtenue après quantification, et interpolation par zero-filling, superposée à l'image anatomique pondérée en T<sub>1</sub>. Les données d'imagerie spectroscopique 3D ont été acquises sur une système 3T GE Excite (GE Healthcare, Waukesha, WI). La boîte PRESS de sélection était positionnée de façon à ce que les 4 coupes centrales couvrent le corps calleux. Avec TR=1s, TE=40ms, temps d'acquisition 15minutes.

#### C1.4.4 Estimation des T<sub>1</sub> des métabolites à partir de données ISRM

Les données spectroscopiques acquises au cours de cette étude étant pondérées en  $T_1$  (le temps de répétition utilisé était de TR= 1s), la définition et la mise en œuvre d'une méthode d'estimation des temps de relaxation longitudinaux des métabolites à partir de données d'imagerie spectroscopique ont constitué la deuxième étape de mon travail de post-doctorat. Cette prise en

compte de la pondération  $T_1$  visait à corriger les biais éventuels introduits sur les estimations de concentrations des métabolites. La mise en place de cette méthode a nécessité le choix et l'optimisation des paramètres du protocole, appliqués sur des patients atteints de sclérose en plaques ainsi que des sujets sains. L'originalité de la méthode proposée réside dans l'utilisation de données d'imagerie spectroscopique afin d'exploiter l'information de distribution spatiale et réduire les problèmes de volume partiel. La méthode permet d'estimer les temps de relaxation longitudinaux de la matière blanche (MB) et de la matière grise (MG) ( elle repose sur une moyenne sur les voxels des signaux, préservant l'information sur le contenu en MG/MB), un ajustement par moindres carrés non linéaires bi-compartimental (MG/MB) (**Figure 7**) et une estimation de l'erreur d'estimation sur les T<sub>1</sub> par bootstrap (Ratiney et al., 2007).



Figure 6 : Illustration de la segmentation matière blanche, matière grise de l'image anatomique acquise en écho de gradient avec destruction de l'aimantation résiduelle SPGR (images 1 et 3 respectovement en partant de la gauche) et des pourcentage de matière blanche/matière grise calculée en ramenant la résolution de la grille d'imagerie spectroscopique. En rouge, la boîte PRESS. Les données d'imagerie spectroscopiques étaient acquises avec les paramètres suivants : TE=35ms, matrice 12×12; 1 cm<sup>3</sup> resolution, 5′TRs avec NA=3 pour TR=0.850s, NA=2 pour TR=1s, NA=1 pour TR=2s, 4s and 8s.



**Figure 7** : Ajustement 3D des paramètres amplitude dans la MB et la MG et  $T_1$ , à partir des amplitudes quantifiées de NAA trouvées pour chaque voxel de spectroscopie et fonction du pourcentage de MB/MG et des temps de répétition (TR) utilisés.

Ce travail, exploitant des données d'imagerie spectroscopique, permet d'estimer le  $T_1$  des métabolites dans des régions d'intérêt : sur les mesures réalisées à 1.5T sur sujets sains, le  $T_1$  du NAA dans la matière blanche, a été trouvé significativement plus élevé dans la région antérieure (frontale) du cerveau par rapport à la région postérieure (occipitale/pariétale), (1.57s+/-0.11s vs 1.18s+/-0.16s p<0.01), en accord avec la littérature(Ethofer et al., 2003) (Brief et al., 2003).

#### C1.4.5 Conclusion

Les travaux développés au cours de ce post-doctorat m'ont permis de saisir quelques aspects clefs rencontrés dans des études IRM menées dans un contexte clinique. Ces enjeux concernent le traitement automatisé et robuste de large base de données, la systématisation des analyses, la définition d'un protocole d'acquisition qui ne peut être modifié au cours de l'étude, l'apport de correction pour contrecarrer les sources de biais, que l'on aura caractérisées, dans les mesures réalisées. J'ai bénéficié au cours de ce travail de toute une infrastructure informatique et logicielle mise en place à UCSF (comme la lecture, le stockage, l'affichage, des données) qui m'a permis d'avancer vite, et sensibilisée à l'usage de grilles de calcul, et la définition de scripts de lancement.

L'ensemble de ces travaux a participé à la publication d'un des tous premiers papiers, sur 220 patients, mettant en évidence le pouvoir prédictif du rapport myo-Inositol sur N-acetyl aspartate dans la matière blanche qui apparaît normal sur l'atrophie cérébrale et l'évolution du handicap, démontrant l'importance cardinale de l'astrogliose et de l'intégrité axonale dans la gravité clinique de la maladie (Llufriu et al., 2014).

#### C1.5 Imagerie spectroscopique du cerveau de souris

#### A1.1.1 Contexte

En collaboration avec Yann Le Fur du CRMBM, UMR 6612, Marseille, l'imagerie spectroscopique quantitative à temps d'écho court dans le cerveau de souris, à 11.7T (CRMBM, Marseille, système vertical) a été développée. Celle-ci est particulièrement difficile à mettre en œuvre à notamment cause d'importants effets d'inhomogénéité du champ magnétique statique (Tkáč et al., 2004) altérant la qualité de la suppression d'eau et Figure 8 : Positionnement de la souris dans la

affectant la résolution spectrale, et, à cause de la petite pour l'acquisition sur un aimant vertical 11.7T



bobine volumique en émission/réception utilisée

taille du volume d'intérêt. La séquence d'acquisition (imagerie spectroscopique 2D en écho de spin) et le protocole d'acquisition associé ont été développés par Yann Le Fur. Les acquisitions réalisées dans le cadre de ce projet n'étaient pas affectées par les problèmes d'inhomogénéités B<sub>1</sub> liés à l'usage d'une bobine de surface à l'émission puisqu'une antenne volumique en quadrature émission/réception était utilisée (Figure 8). L'usage de très hauts champs permet d'accroître le rapport signal sur bruit mais la quantification des concentrations des métabolites doit prendre en compte des variations de la ligne de base plus importantes que ce que l'on peut avoir en spectroscopie monovoxel. Ces lignes de base sont constituées du résidu important du signal de l'eau et, à temps d'écho court, comme vu précédemment, de contaminations macromoléculaires. De plus, ces deux composantes varient d'un voxel à l'autre.

#### Méthodes utilisées C1.5.1

#### Développements de séquence

Les séquences d'imagerie spectroscopiques (édition des macromolécules et acquisition à temps d'écho court) développées sont fondées sur des séquences utilisant l'apodisation à l'acquisition, expertise que possède Yann Le Fur (CRMBM). Elles sont basées sur un écho de spin, avec une sélection de tranche et un double codage de phase pour assurer la localisation

spatiale des signaux, un simple module d'inversion en amont pour l'édition des macromolécules et un module VAPOR pour la suppression d'eau.

Lors de la phase d'optimisation de la séquence sur souris saines, nous avons déterminé un temps d'inversion permettant de réduire au maximum les contributions des métabolites dans les signaux acquis tout en conservant les résonances des macromolécules. Pour un temps de répétition fixé à TR=2500ms, les acquisitions ont été réalisées pour une plage de temps d'inversion allant de 650 à 750 ms. L'analyse comparative des signaux n'a montré aucune différence significative pour une plage de temps d'inversion allant de TI=680 à 710ms. Sans pouvoir le vérifier, la saturation des signaux due à l'utilisation de TR « courts » par rapport aux T<sub>1</sub> des métabolites (entre 1.4 et 2s (de Graaf et al., 2006)pour le cerveau de rat à 11.7T) peut avoir un effet non négligeable sur la réduction des métabolites dans le signal acquis.

A cause de l'hétérogénéité des valeurs de  $T_1$  des différents métabolites, et notamment de métabolites possédant des  $T_1$  courts, des résidus de métabolites peuvent apparaître dans les signaux des macromolécules. Ainsi des gradients de diffusion ont été utilisés dans la séquence d'imagerie spectroscopique comme ce qui a été proposé pour en spectroscopie mono voxel (Kunz et al., 2010). Ces gradients de diffusion permettent de « filtrer » les contributions des métabolites. En effet la diffusivité des macromolécules est plus faible (<0.01ms/µm<sup>2</sup>) que celle des métabolites (entre 0.1 et 0.15ms/µm<sup>2</sup>), (Pfeuffer et al., 2000). Des gradients de diffusion ont été rajoutés de part et d'autre de l'impulsion de 180° de la séquence d'écho de spin utilisée en imagerie spectroscopique, superposés aux gradients de codage de phase. Une pondération en diffusion correspondant à un facteur b de 8µs/mm2 a été retenue avec les paramètres suivants :  $\delta/\Delta=1.5/4$ ms, une amplitude de gradient équivalente à 770 mT/m.

#### Modélisation des macromolécules par un mélange de Gaussiennes :

Le signal de macromolécules peut être pris en compte de différentes manières. Dans un travail, réalisé dans le cadre du projet PEPS XIMAC, (2008-2009), j'ai développé une méthode d'analyse automatique des signaux de macromolécules, acquis à partir d'une séquence d'édition (de type «metabolite nulling» ), permettant de décrire ces signaux par un mélanges de résonances de forme gaussienne. La modélisation de l'acquisition par inversion-récupération consiste après correction de la phase d'ordre zéro, à transformer le spectre réel en fonction de densité de probabilité modélisable par un mélange de gaussiennes (Gaussian *Mixture* Model en anglais) où la moyenne correspond à la fréquence, l'écart-type à la largeur de raie et la densité de probabilité à l'amplitude (voir Figure 9). L'algorithme d'Espérance Maximisation est utilisé pour retrouver un mélange de

gaussienne adapté au signal sans connaissance *a priori*. La procédure est rendue automatique par le calcul de valeurs de départs de l'algorithme EM selon une fenêtre analysante glissante le long du spectre. L'originalité de la méthode proposée est d'avoir rapproché le problème de quantification des signaux de spectroscopie à un problème de classification: à quelle 'classe' – 'massif' appartient le point, et avec quelle amplitude. La description par Gaussienne permet de remonter à des paramètres de fréquence et largeur à mi-hauteur qui ont une réalité physique.

D'après les premiers résultats obtenus sur les signaux acquis à 11.7T (voir Figure10), 3 régions fréquentielles (1.3 ppm 1.8 ppm et 3.2 ppm) pourraient varier en fonction de la structure cérébrale.



igure 9 : Analogie entre la quantification d'une résonance participant au signal de spectroscopie avec les principes de classification. Une fois le spectre transformé en fonction de densité de probabilité, avec un nombre suffisant d'occurrences, une raie de résonance correspond à une classe, dont la moyenne et l'écart type correspondent respectivement à la fréquence et largeur de la raie.



F
Figure10. Spectres originaux de macromolécules acquis à 11.7T (orange) dans une région du cerveau contenant b) 63% de cortex et c) 95% de thalamus, sur lesquels sont superposés les ajustements réalisés par l'algorithme d'espérance maximisation (noir) selon un mélange de composante gaussiennes (bleu).

Les 9 résonances référencées dans la littérature (Behar et al., 1994) sont bien retrouvées et chacune modélisée mathématiquement par 1 à 3 gaussiennes.



Figure 11: Modélisation d'un spectre de macromolécules situé au centre du cerveau de souris par l'algorithme d'expectation maximisation représentée comme une enveloppe rigide globale (en rouge) et selon 12 composantes gaussiennes individuelles (en couleurs) en superposition au signal original acquis par une séquence d'imagerie spectroscopique d'édition des macromolécules par inversion récupération(en noir).



Figure 12: Moyenne+/- écart type des estimations de concentrations des métabolites selon les 2 stratégies de mise en forme de la connaissance *a priori* sur le signal de macromolécule. Les moyenne sont obtenues sur les 8 voxels localisées au centre du cerveau de souris (voir figure 3). Des différences systématiques sont observées entre les deux stratégies pour le GABA et le NAA.

#### Prise en compte des macromolécules dans l'analyse quantitative de données d'imagerie spectroscopique

Des acquisitions d'imagerie spectroscopique à temps d'écho court (avec une excitation en écho de spin) ont été faites sur des cerveaux de souris saine à 11.7T (TE=6.5ms, TR=2.5s, NA=6, matrice spatiale 21x21, bande passante 8169 Hz, 512 points).

Deux types de connaissance a priori sur le signal des macromolécules lors de la quantification ont été étudiés : Soit un modèle « rigide » des macromolécules pour lequel les amplitudes relatives des résonances sont fixes et introduites dans la base de connaissance (comme réalisées dans des études monovoxel ou en imagerie spectroscopique ), soit un signal décrit par un ensemble de paramètres estimés sous des contraintes assurant la cohérence du signal (contraintes en amplitude et fréquence), voir Figure 11. L'algorithme de quantification QUEST a été modifié en Selon le modèle utilisé, des différences systématiques sur les mesures de conséquence. concentrations des métabolites ont été observées. Lorsque la connaissance a priori sur les macromolécules est un signal « rigide », les amplitudes estimées sur plusieurs voxels issus d'une image spectroscopique sont en moyenne plus faibles que pour un signal de macromolécules paramétrés et estimés sous contraintes. Pour les estimations des concentrations des principaux métabolites (NAA, tCre, tCho, mI et Glu), la différence moyenne entre les résultats des deux méthodes d'analyse (sur 3 souris) était de moins de 5%. Pour les autres métabolites (Gln, Tau, GABA, Lac), la différence moyenne pouvait aller jusqu'à 15%. Plus les largeurs à mi-hauteur des pics étaient importantes, plus grande étaient les différences entre les valeurs de concentration estimées avec les deux méthodes. Lorsque les largeurs à mi-hauteur excèdent 30 Hz (soit 0.06 ppm à 11.7T) aucune analyse précise ne peut être faite. Les modèles paramétrés de macromolécules permettent d'obtenir de meilleurs résidus (voir Figure 11) au détriment des valeurs de Cramér Rao utilisées comme standard de précision. Cependant les modèles paramétrés et contraints des macromolécules permettent une plus grande flexibilité d'ajustement et ont l'avantage de s'adapter aux modifications de la ligne de base macromoléculaire attendues dans le cas de pathologies (neuro-inflammation, sclérose en plaques, etc...). Les résultats ont été présentés dans un oral à la conférence ISMRM 2010 (Ratiney et al., 2010b).

Cette nouvelle méthode de prise en compte des macromolécules n'est, en l'état, pas satisfaisante : si son implémentation est réalisée et procure des résultats numériques, l'augmentation du nombre de paramètres, engendre un problème qui, selon les cas, peut être mal posé. A ceci s'ajoute également la possible convergence dans des minima locaux. A ce jour, les seules solutions apportées à la méthode est 1) de donner la possibilité à l'utilisateur, de contraindre les paramètres du modèles à être liés ou bornés (méthode cQuest pour 'customize Quest' qui permet à l'utilisateur de créer sa propre fonction modèle) 2) d'utiliser plusieurs valeurs de départ pour l'algorithme de moindres carrés non linaires.

De façon similaire aux travaux de références sur les macromolécules visibles en RMN *in vivo* (Behar et al., 1994), des rapprochements entre les observations *in vivo* et des acquisitions réalisées *ex vivo* à haute résolution (1D et 2D), sur biopsie, ou en utilisant des techniques HRMAS seraient intéressantes à mener.



Figure 13: Résultats de quantification selon deux modèles (A et B) de connaissance *a priori* pour le signal macromoléculaire pour les 8 voxels centraux d'une acquisition d'imagerie spectroscopique sur le cerveau d'une souris (coupe axiale). En noir le spectre original, en rouge le spectre estimé comme somme du spectre des métabolites plus le spectre des macromoléculaire est quantifié comme une seule et même signature spectrale. En B) il est modélisé par 9 composantes individuelles dont les amplitudes et fréquences relatives sont liées selon des contraintes douces. On remarque dans le cas B) la réduction du niveau du spectre résiduel (représenté en gris clair).

#### C1.6 Conclusion

Plusieurs travaux et collaborations ont été issus de l'expertise accumulée dans le cadre du développement de la méthode de quantification QUEST. Cette méthode a continué d'être améliorée en étendant notamment les possibilités de prise en compte des macromolécules et rendant possible des contraintes sur les paramètres à estimer. Les fonctionnalités ajoutées permettent une adaptation plus aisée à plusieurs types de signaux et apportent des solutions face à la variété des difficultés ou des qualités de signaux rencontrés *in vivo*. Par exemple, la méthode QUEST a été employée dans le cadre de collaboration avec l'équipe de S. Nelson (UCSF, San Francisco), pour la quantification de signaux moyennés en TE (« TE-average ») pour l'étude des  $T_1$  et  $T_2$  dans les gliomes et cerveaux sains (Li et al., 2008), et dans le cadre des travaux d'A. Viola

(CRMBM, Marseille) sur la maturation cérébrale de nouveau-nés prématurés (Koob et al., 2016). Le travail sur les signaux HRMAS a permis d'ouvrir les champs d'application de cette méthode de quantification. A CREATIS, les travaux menés de 2005 à 2008 dans le cadre de la thèse de Herald Rabeson encadré par Danielle Graveron, ont également montré l'intérêt de l'usage de la méthode QUEST pour l'analyse des signaux HRMAS. La poursuite de ces travaux via une collaboration avec Florence Fauvelle de l'équipe "Neuroimagerie Fonctionnelle et Perfusion Cérébrale", Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble, France ou avec Yann Le Fur au CRMBM a fait l'objet de plusieurs demandes de financement et a été soutenu par le WP2 du réseau France Life Imaging. Les travaux sur la modélisation des macromolécules ont été utilisés dans le cadre de la thèse d'Adriana Bucur (2006-2010), sur des spectres acquis dans le cerveau de souris à 4.7T.

La spectroscopie à temps d'écho court est attractive car elle promet de pouvoir mesurer les contributions d'un grand nombre de métabolites. L'accès à cette richesse d'information est certainement possible de façon fiable et quantitative à très haut champ (>9.4T) et dans des conditions d'homogénéité de champ favorable (largeur à mi-hauteur <0.08 ppm) grâce à la dispersion spectrale alors disponible. Cependant, à 3T, dans les conditions actuelles de routine clinique, pour des temps d'écho supérieurs à 20ms, la quantification fiable des contributions métaboliques se trouve confrontée à un problème mal conditionné. Ainsi, selon les stratégies de régularisation adoptées, les analyses quantitatives peuvent mener à des résultats variables d'une méthode à l'autre (voire même d'une version de logiciel à l'autre). Ceci est particulièrement vrai pour les métabolites couplés, de concentration inférieure à 5 mM (GABA, GSH, Gln, Ala). Seules les contributions des principaux métabolites cérébraux (NAA, tCho, tCre, Glx, et mI) sont quantifiables à 3T de façon fiable. Par rapport au temps d'écho long on ne 'gagne que' la quantification des résonances de Glx (Glutamate et Glutamine) et le myoInositil (mI); encore que la quantification du myo-Inositol peut également poser problème dans les données d'imagerie spectroscopique : avec une fréquence de résonance proche de celle de l'eau, lorsque l'homogénéité du champ magnétique statique ne permet pas une bonne suppression d'eau, la ligne de base sous le mI est source de variabilité lors de sa prise en compte. En considérant ces observations, d'autres solutions doivent être recherchées, et cela a constitué une des motivations qui m'ont poussée à explorer ce qu'offraient les techniques de spectroscopie à plusieurs dimensions spectrales.

# BILAN

- Collaborations liée à l'axe C1-Méthode de Quantification des signaux de SRM
  - Collaboration avec l'équipe de John Kurhanewicsz, UCSF, département of Radiology
  - o Collaboration avec l'équipe de Sarah Nelson UCSF, département of Radiology
  - o Collaboration avec Yann Le Fur, Angèle Viola UMR 7339, CRMBM, Marseille
  - Collaboration avec Laurent Lamalle ; Plateforme IRMaGE, ", Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble dans le cadre de la thèse de Mohamed Tachrount
  - Collaboration avec Florence Fauvelle, Équipe "Neuroimagerie Fonctionnelle et Perfusion Cérébrale", Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble, France avec Guy Testylier Département de Toxicologie et Risques Chimiques, IRBA-CRSSA
- **Production scientifique liée à l'axe C1**-Méthode de Quantification des signaux de SRM

Communications dans des Conférences Internationales et nationales : 9 publications dans des journaux Internationaux à comité de Lecture. [R19-R20-R21-R22-R23-

# R24-R25-R26-R27]

## C2 Spectroscopie 2D quantitative *in vivo*

#### C2.1 Introduction

La SRM proton in vivo a potentiellement le pouvoir de donner accès à la mesure de métabolites très intéressants pour la neurobiologie, comme le glutamate (principal neurotransmetteur excitateur), la glutamine (principale précurseur du glutamate), le glutathione (anti-oxydant clef pour protéger les molécules d'agression oxydante) etc... Cependant les résonances de ces métabolites s'enchevêtrent dans les spectres obtenus par des séquences de SRM 1D localisée. Cet enchevêtrement spectral est dépendant du champ statique utilisé, qui impacte la dispersion des déplacements chimiques, et des inhomogénéités de champ magnétique qui élargissent les raies spectrales. Lorsqu'on travaille à des champs clinique (1.5T, 3T) ou des champs médians pour le préclinique, 4.7T ou 7T, cette problématique est très présente et, comme nous l'avons vu, gêne la quantification fiable de métabolites pourtant présents dans le spectre Pour faire face à cette difficulté, des expériences d'édition notamment pour le GABA et le lactate ont été proposées, (de Graaf et al., 1995), (Henry et al., 2001) et sont encore des sujets de recherche active (Shungu et al., 2016). Les séquences d'édition via des impulsions Radio-Fréquence (RF) jouent sur les couplages scalaires entre les différents groupements d'une molécule pour simplifier le spectre résultant. Ces techniques ne permettent pas la détection simultanée d'un grand nombre de métabolites. L'un des principaux constructeur d'IRM a d'ailleurs rendu disponible une séquence produit MEGA-PRESS et ainsi de nombreux travaux de validation en contexte clinique sur la quantification du GABA sont apparus ces dernières année (Mullins et al., 2014) (Gaetz et al., 2014);. L'optimisation des paramètres d'acquisition des séquences de spectroscopie est un autre moyen de concentrer l'information sur les métabolites d'intérêt. Ainsi, d'autres approches ont été proposées : par exemple le 'TE-average' (Hurd et al., 2004) (Srinivasan et al., 2006) - qui consiste à acquérir plusieurs spectres à plusieurs temps d'écho et à étudier le spectre moyen- a démontré être intéressante pour différencier de façon plus préciser le Glutamate de la Glutamine à 3T. Des simulations par mécaniques quantiques de l'effet des séquences STEAM sur des systèmes de spin complexe (Glutamate, GABA) comme réalisées par le groupe Peter Allen, Alberta, permettent le design d'expérience et d'optimiser les paramètres de séquence. Cependant en pratique sur IRM clinique, sans accord avec les constructeurs, les paramètres tels que le temps de mélange (TM) de la STEAM ne peuvent pas toujours être modifiés.

La spectroscopie à deux dimensions spectrales, extensivement utilisée en RMN à haute résolution pour la caractérisation chimique des milieux complexes, offraient à mon retour de post-doctorat une alternative intéressante à explorer. Ayant travaillé sur les spectres 'TE average' et sur leurs simulations par mécanique quantique à 3T via le logiciel GAMMA (S. Smith et al., 1994), je souhaitais exploiter une deuxième dimension spectrale pour aider à réduire les enchevêtrements des signatures spectrales des métabolites, et réduire, ainsi les incertitudes de mesure. En effet, la spectroscopie 2D a été développée en chimie analytique pour lever les indéterminations liées à l'enchevêtrement spectral des signatures moléculaires présentes dans le spectre à une dimension spectrale. Les techniques de SRM 2D permettaient donc, en théorie, d'améliorer la «résolution spectrale» qui est essentielle pour la précision des analyses quantitatives. De 2008 à 2015, j'ai consacré une partie de mes recherches sur des développements méthodologiques pour la spectroscopie bidimensionnelle in vivo, dans le cadre des thèses de Tangi Roussel et Dimitri Martel, que j'ai co-encadrées. Nous avons concentré nos travaux sur deux verrous importants à son application in vivo : le manque de méthodes de quantification dédiées de ces données bidimensionnelles et le temps d'acquisition des séquences 'conventionnelles' de spectroscopie 2D, qui déploient par incrémentation de délais la deuxième direction spectrale.

#### C2.1.1 Principe

Les séquences de RMN 2D sont habituellement décrites en quatre étapes: préparation, évolution, mélange et détection. La période de préparation consiste à exciter les spins et créer l'état à mesurer : des impulsions radiofréquence réalisent une excitation du système de spins ou un découplage suivi d'une excitation ; sa forme la plus simple consiste en une impulsion 90° permettant de basculer les aimantations dans le plan transversal. Le temps qui suit l'excitation correspond à la phase d'évolution qui laisse le système de spin évoluer selon les déplacements chimiques et couplages (scalaire et dipolaire). Le système évolue donc pendant une durée  $t_1$  qui constitue la première dimension du signal RMN 2D. La période de mélange permet éventuellement de réaliser un transfert d'aimantation ou de polarisation qui permet de « lier » les spins couplés, i.e de créer un 'historique' qui permettra d'obtenir dans le signal acquis les traces de ces « interactions » entre spins. L'acquisition du signal est la phase de détection pendant le temps  $t_2$ , où les spins évoluent à nouveau de façon libre mais pendant lequel le signal RMN résultant est enregistré. Cette succession d'évènement est répété en incrémentant le temps d'évolution  $t_1$  et permet d'étaler sur deux dimensions ( $t_1$  et  $t_2$ ) les informations de déplacement chimiques et de couplages.

#### C2.1.2 Etat de l'art

L'application in vivo des techniques de RMN 2D a connu en France, à la fin des années 90début des années 2000 (notamment avec les travaux d'Anne Ziegler (Ziegler and Décorps, 1998) (Hiba et al., 2004) et JC. Beloeil (Sébrié et al., 1998), des avancées remarquables démontrant l'intérêt des approches 2D, sur des applications petit animal. A partir des années 2000, MA Thomas (UCLA, Los Angeles) commence à travailler sur les séquences 2D, avec application sur l'homme et système clinique. En 2003, M. A. Thomas réalise une étude comparative entre les séquences J-PRESS<sup>2</sup> et L-COSY<sup>3</sup> et démontre l'intérêt de la SRM J-résolue, en particulier pour sa faible durée d'acquisition (Thomas et al., 2003). Les travaux du groupe de UCLA sont ensuite régulièrement publiés intégrant au fil des années les différentes avancées méthodologiques proposées en IRM (intégration du balayage echo planar, intégration de l'imagerie parallèle, intégration du compressed sensing). Actuellement, ces techniques sont développées pour des applications sur l'homme et pour l'exploration métabolique de divers organes (cerveau, prostate, muscles) principalement et encore par ce groupe, ainsi que par le groupe de C. Mountford spécialisés dans l'application de la L-COSY<sup>4</sup> (application sein (Ramadan et al., 2015), muscle (Ramadan et al., 2010) ). Concernant les applications précliniques sur petit animal, on peut noter que la spectroscopie bidimensionnelle in vivo a marqué le pas, ces dernières années, face aux défis qu'elle présentait et aux opportunités offertes par les très hauts champs magnétiques (>9.4T).

Introduite en 2006 (Schulte and Boesiger, 2006) et revisité en 2014 (Fuchs et al., 2014), la méthode d'analyse spectrale 'ProFit' permet de réaliser la quantification automatique des signaux de spectroscopie 2D J résolu et de mesurer la concentration d'une majorité de métabolites à partir de signaux acquis sur le cerveau de l'homme à 3 T; les concentrations en Glutamine, Glycine et myo-Inositol sont encore reportées comme délicates à estimer (i.e. associées à une forte incertitude). ProFit est une méthode d'analyse quantitative des signaux 2D J résolu reposant principalement sur deux approches existantes en SRM 1D opérant dans le domaine fréquentiel et ne considère donc pas le signal RMN 2D comme un signal bidimensionnel dans son ensemble

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Séquence de type PRESS, avec 3 impulsions sélectives 90°- 180°-180° et le temps d'écho incrémenté faisant évoluer les couplages scalaires J selon la deuxième direction spectrale.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Séquence avec 3 impulsions sélectives 90°- 180°-90°, la dernière impulsions 90° est utilisé pour faire le transfert de cohérence dans les système couplé, déroulé selon la deuxième direction spectrale

mais plutôt comme une succession de signaux 1D, ainsi dans ProFit les deux dimensions sont traitées successivement. Les travaux en spectroscopie 2D qui ont commencé avec le master puis la thèse de Tangi Roussel en 2007 se positionnaient avec l'idée de développer une analyse quantitative de la nappe 2D complexe. A la même période, Kreis et Slotboom proposent la méthode FitAID (Chong et al., 2011) pour l'estimation de paramètres au sens large à partir de données de spectroscopie multidimensionnelle (JPRESS, saturation, inversion-récupération etc...).

#### C2.2 Méthodes de quantification pour la spectroscopie 2D in vivo

Mise à part les résultats publiés par le groupe de MA Thomas, peu d'études ont rapporté des résultats quantitatifs à partir d'acquisition 2D. Elles se font encore plus rares lorsque l'on considère uniquement les études sur le petit animal pour lequel l'ensemble des développements récents ont portés sur l'amélioration du pouvoir de résolution quantitative via l'utilisation de très hauts champs ( $B_0>9T$ ). Des séquences d'acquisition 2D spectrales ont été proposées pour le petit animal mais l'analyse quantitative consistait principalement à des intégrations manuelles des résonances d'intérêt, procédure « utilisateur-dépendant ».

#### A1.1.2 Développements pour la JPRESS

Dans le cadre de la thèse de Tangi Roussel un algorithme de quantification à deux dimensions spectrales fondé sur une base de connaissance 2D JPRESS (voir Figure 14) a été développé et implémenté sous MATLAB. Le principe de cet algorithme reprend la même approche que l'algorithme de quantification de signaux 1D – QUEST en réalisant l'ajustement paramétrique d'une fonction modèle qui combine des signaux 2D de métabolites. Cette base de forte connaissance *a priori* 2D a été simulée à l'aide de la librairie GAMMA à partir des paramètres du système de spin de chacun des métabolites (déplacement chimique et couplage scalaire) attendus dans le spectre à quantifier (voir Figure 14).



Figure 14: Exemple de base de connaissance de signaux de métabolites 2D simulés via le formalisme de l'opérateur densité à l'aide de l'Hamiltonien de spins associé (voir Annexe E2)

De plus, de nouvelles stratégies d'acquisition de signaux J-PRESS, jouant sur le nombre d'accumulation et le nombre de pas dans la direction des temps d'écho, ont été simulées et testées à l'aide de simulation Monte Carlo. L'objectif était de réduire le temps d'acquisition sans pénaliser les estimations en termes de précision et de fiabilité. Nous avons cherché à débuter l'acquisition à des temps d'écho courts afin de profiter du rapport signal sur bruit non encore atténué par les effets T<sub>2</sub> mais cela implique une nouvelle fois une prise en compte des macromolécules qui rend plus difficile l'analyse quantitative, puisque le comportement des macromolécules au cours de l'incrément des temps d'écho n'est pas connu *a priori*. Les résultats obtenus par simulation n'ont pas pu être vérifiés *in vivo*.



Figure 15 : Figure 16: En haut représentation 2D de signaux JPRESS acquis *in vivo*, en bas résultats de la quantification 2D des signaux de métabolites avec la représentation 2D du signal estimé

#### <u>Résultats</u>

Un nouvel algorithme de quantification associé à une séquence d'acquisition de signaux de SRM 2D J-résolue *in vivo* supportant l'échantillonnage irrégulier ont été développés.

L'acquisition de signaux dont l'échantillonnage suivant la dimension  $t_1$  est optimisé constitue une approche originale en SRM 2D J-résolue mais ne permet pas, pour le moment, une réduction significative de la durée d'acquisition.

La contamination du signal de spectroscopie par des composantes spectrales macromoléculaire reste l'un des facteurs le plus limitant de la spectroscopie J-Résolue *in vivo* quantitative.

L'algorithme développé pour l'optimisation de l'échantillonnage suivant la dimension t<sub>1</sub>, ne prend pas en compte la notion de nombre d'accumulations. Cette fonctionnalité, déjà implémentée dans la séquence 2D J-PRESS, permettrait de pondérer l'acquisition du signal RMN 2D en termes de rapport signal sur bruit suivant la dimension t<sub>1</sub>. Une stratégie permettant de déterminer ce nombre d'accumulation par incrément pourrait encore être développée. La procédure de quantification a été appliquée avec succès sur des signaux expérimentaux de SRM 2D J-résolue *in vivo* (cf Figure 16). Toutefois il reste un certain nombre de limitations en pratique. La prise en compte du signal 2D des macromolécules et la procédure de minimisation devraient encore faire l'objet de travaux.

#### C2.2.1 Quantification des signaux LCOSY

Alors que de nombreuses séquences 2D et leurs différentes variantes sont utilisées en spectroscopie RMN haute résolution des liquides, on peut trouver, *in vivo*, principalement, seulement deux types de séquences : les séquences J-Résolue abordées au paragraphe précédent via son implémentation en JPRESS et les séquences dites de corrélation reprenant le modèle de la séquence COSY issue de la RMN haute résolution. Les deux types de séquence ont été proposés pour des applications *in vivo*, avec des résultats et développements plus nombreux pour les séquences fondées sur la J-résolution (évaluation unique des couplages scalaires selon la deuxième dimension). En chimie analytique, chaque séquence est utilisée pour des objectifs différents : avec la spectroscopie J-résolue, les constantes de couplage scalaire des molécules peuvent être déterminées, avec la séquence COSY, les corrélations par couplages scalaires homonucléaires sont obtenues (information de connectivité entre noyaux par l'intermédiaire des liaisons). Au cours de la thèse de Dimitri Martel (2011-2014, soutenue le 19 janvier 2015), que j'ai encadrée, la question posée originellement était de savoir si les séquences LCOSY pouvaient présenter un

intérêt quantitatif, applicatif par rapport aux séquences JPRESS et de comprendre quand et pourquoi utiliser l'une plutôt que l'autre.

Le spectre de corrélation est assuré par l'usage de deux impulsions 90° qui réalisent un transfert de cohérence entre groupement de spins couplés. Cependant, l'usage de cette seconde impulsion 90° fait perdre théoriquement la moitié de l'aimantation par rapport à une séquence fondée sur l'écho de spin (telle que celle utilisée en J-résolution). De plus nous avons développé une stratégie de quantification fondée sur une modélisation similaire à ce qui avait été développé pour la quantification des signaux JPRESS, en s'appuyant sur une base de connaissance de signaux simulés de métabolites présents *in vivo*. Cette fois, les simulations ont été réalisées sous le logiciel SPINACH (Hogben et al., 2011). SPINACH présente des intérêts pratiques par rapport aux autres logiciels de simulation par mécanique quantique des effets des séquences RMN sur un groupement de spins donné : définition des métabolites semblable à GAMMA, mais a l'avantage de proposer une utilisation sous MATLAB, une rapidité d'exécution, et d'avoir un support et communauté actifs. SPINACH se présente comme une bibliothèque de fonction et permet l'exécution de la simulation.

Le signal 2D LCOSY est exprimé comme une combinaison linéaire de signaux 2D simulés avec les valeurs des déplacements chimiques et constantes de couplages J issus de la littérature et pondérés par des facteurs linéaires liés à la concentration et paramètres non linéaires permettant de prendre en compte des décalages en fréquence et amortissements. Ce modèle paramétrique, fonction complexe des deux dimensions temporelles, est ajusté au signal acquis par moindres carrés non linéaires. La définition d'une fonction modèle paramétrée permet de dériver pour chaque paramètre leurs bornes de Cramér Rao (cf Annexe E4).

#### Résultats

Forts de ces modélisations du signal 2D RMN que ce soit pour la JPRESS, la LCOSY ou une de ses variantes la LCTOSY, nécessaires pour la quantification de ces signaux, il nous a été possible d'estimer la précision des estimateurs dans des cas *in vivo* similaires pour chacune des séquences i.e en utilisant des valeurs de paramètres de relaxation et de concentrations proches de ce qu'on peut attendre *in vivo* et pour un même temps d'acquisition (Martel et al., 2015). Selon cette analyse, nous avons montré que des différences importantes sur les bornes de Cramér Rao (voir Annexe E4) peuvent avoir lieu, en fonction de la séquence utilisée mais aussi de la fréquence d'échantillonnage de la dimension indirecte pour la JPRESS. Pour la LCOSY, malgré une perte de signal sur bruit en théorie de 50% par rapport à la JPRESS, les bornes de Cramér Rao pour le

paramètre amplitude, sont dans le même ordre de grandeur que celles associées aux différentes variantes étudiées de la séquence JPRESS (voir Figure 17)



Figure 17: Comparaison des bornes de Cramér Rao, calculées à 7T dans des conditions *in vivo* ( $T_2$  des métabolites 200ms,  $T_2$ inh=10ms), tc=70ms pour la LCTCOSY

La modélisation et quantification des signaux LCOSY ont été étudiées sur des solutions de métabolites. Une acquisition *in vivo* à 11.7T (aimant vertical CRMBM) a été réalisée afin d'étudier la possibilité d'appliquer la LCOSY sur le cerveau de souris, et de quantifier  $T_2$  et  $T_2$  inh (composante de  $T_2^*$  liée aux inhomogénéités). Cette acquisition a été réalisée sur un « gros » voxel, de 3.5x3.5x3.5mm3 couvrant principalement le thalamus, avec 16 accumulations par pas d'encodage et 128 pas dans la dimension indirecte, TR=2500ms, soit plus de 1h25 d'acquisition. Les largeurs à mi-hauteur ont été évaluées autour de 38Hz, ce qui est beaucoup trop important et empêche de discriminer les signaux de corrélation. Les valeurs des  $T_2$  (apparent) des métabolites mesurés sont plus faibles que ceux reportées dans la littérature pour le cerveau de rat pour le NAA (reportée entre 140 et 200 ms, mesurée à 64ms), et les cholines tCho (reportée 150-170ms, mesurée à 85ms),

#### C2.3 Acquisition rapide de signaux de spectroscopie RMN 2D localisée

Malgré leurs intérêts, le temps d'examen des techniques RMN multidimensionnelles est trop important. Ainsi, les durées d'acquisition restent un facteur très limitant aussi bien pour les études *in vitro* (quelques minutes à quelques heures) qu'*in vivo* (de l'ordre d'une heure pour les études chez le petit animal). L'objectif des développements qui suivent était de réduire significativement cette durée d'acquisition.

#### C2.3.1 Nouvelle séquence RMN 2D J-resolue ULTRA-RAPIDE localisée

La spectroscopie RMN 2D est basée sur l'acquisition d'une seconde dimension spectrale qui se traduit par une forte augmentation de la durée d'acquisition. Réduire cette durée d' acquisition en conservant un certain nombre d'incréments se traduit souvent par la diminution du nombre d'accumulations des signaux ce qui a pour résultat une chute du rapport signal sur bruit (RSB). Peu d'approches permettent un réel gain en temps d'acquisition et les techniques développées dans le domaine de la spectroscopie RMN haute-résolution sont souvent peu appliquées *in vivo*.

En 2002, l'équipe du Weizmann Institute (Pr. L. Frydman) met au point le concept de RMN ultrarapide (Frydman et al., 2002). Cette méthode d'acquisition apparaissait comme prometteuse et a été appliquée à de nombreux cas en spectroscopie haute-résolution. Les résultats sont nombreux et sont tous caractérisés par l'obtention de spectres RMN 2D avec une durée d'acquisition très courte. Cette méthode utilise un gradient de codage spatial qui remplace le codage temporel et séquentiel en t<sub>1</sub>, en excitant par un motif de champ radiofréquence différentes tranches de l'échantillon (supposé homogène du point de vue de sa composition chimique), chacune d'entre elles se chargeant d'encoder l'information d'un temps d'évolution t<sub>1</sub> (voir Figure 18). Il est alors possible en une excitation radiofréquence, i.e en un seul scan, d'acquérir un jeu de données complet à 2 dimensions spectrales ; ce qui permet de réduire les durées d'acquisition à une fraction de seconde (Frydman et al., 2003). L'encodage par impulsion sélective spatiale de l'information spectroscopique est couplé à une détection utilisant des gradients de lecture de type echo-planar, i.e appliqués en permanence avec des alternances positives et négatives : cela revient à réaliser la transformée de Fourier « physique » de l'information spectroscopique encodée au moment de l'excitation. Le schéma d'excitation discrète permet une introduction compréhensible de la méthode d'acquisition ultrarapide en attribuant une coupe spatiale à 'un pas d'échantillonnage dans la dimension indirecte' mais en pratique cette méthode présente plusieurs inconvénients : profil imparfait des impulsions rectangulaires, effets d'off résonance, dispersion de phase. Ces derniers sont contournés grâce à l'usage d'impulsion à balayage continu en fréquence (« chirp ») en présence de gradient (cf Thèse de P. Giraudeau, 2008).



Figure 18 : Schéma d'excitation ultrarapide avec encodage spatial discret de l'information tel que décrit par L. Frydman .Le motif d'excitation à gauche, contenant une impulsion sélective d'offset  $O_j$  sélectionnant une coupe selon z est répété N fois. A la fin du module d'excitation, la première coupe sélectionnée a vu ses aimantations évoluer pendant un temps  $N\Delta t$  alors que pour la dernière coupe, les aimantations n'ont évoluées que de  $\Delta t$  (figure de droite).

Une large partie des travaux de thèse de Tangi Roussel (2008-2012) a porté sur les développements requis afin d'appliquer l'acquisition ultrarapide à la spectroscopie *in vivo*. Il était notamment nécessaire de permettre la localisation du signal spectroscopique dans les trois dimensions spatiales. Les travaux relatifs au développement de séquences ont été réalisés sur les imageurs Bruker Biospin 4,7 T du laboratoire et 7 T de la plateforme Animage, en bénéficiant de toute l'expertise apportée par Patrick Giraudeau et Serge Akoka du laboratoire CEISAM (Chimie Et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation, UMR-CNRS 6230). La séquence d'impulsions obtenue, permettant l'acquisition de spectres RMN 2D J-résolus ultrarapides localisés est décrite Figure 19. Pour la mise en œuvre de cette technique, plusieurs étapes d'optimisation des paramètres d'acquisition ont été nécessaires et une procédure dédiée de reconstruction des spectres RMN 2D J-résolus ultrarapides a été créée.



Figure 19: Chronogramme de la séquence ufJPRESS dédiée à l'acquisition de spectres RMN 2D J-résolus ultrarapides. Suite à l'étape de préparation, une première impulsion sélective 90° appliquée en présence d'un gradient G1 réalise une première sélection spatiale suivant la direction x. L'excitation continue, qui se compose de deux

La première séquence de SRM 2D J résolue ultrarapide localisée (baptisée ufJPRESS) a été obtenue et publiée (Roussel et al., 2012).

#### Limitations et perspectives

La faible sensibilité des acquisitions, comparée à la spectroscopie conventionnelle, demeure un obstacle majeur à l'application *in vivo* de la séquence ufJPRESS. Nous n'avons pas réussi, dans le cadre de la thèse de Tangi Roussel à appliquer une séquence ultra rapide *in vivo* sur l'IRM préclinique 4.7T du laboratoire. Cette limitation en sensibilité trouve en partie son origine dans la nature des motifs d'excitation employés en RMN ultrarapide et la faible quantité de proton qui participe à chaque 'tranche' d'encodage. D'autres motifs d'excitation, permettant entre autres une meilleure localisation du signal, peuvent être envisagés. Les profils de sélection des impulsions sélectives de type hermite sont également, d'après nos observations, à l'origine de la diminution de la sensibilité. Aussi, le motif de détection est non encore optimisé. La poursuite de ce travail original n'a pas (encore) eu lieu, du fait, principalement d'un manque de financement de ces travaux, et des résultats *in vivo* qui n'ont pas été obtenus dans le cadre de la thèse.

Le principe d'une impulsion à balayage continu en fréquence en présence de gradient constant peut être utilisé pour réaliser un encodage spatio-temporel (SPEN) de l'information spatiale, et, combiné à une détection en écho de gradient permet d'acquérir une image (Tal et Frydman 2006). En exploitant la phase d'une telle acquisition avec un traitement post-acquisition dédié, il est possible de récupérer l'information spectroscopique et obtenir des données d'imagerie spectroscopique comme l'ont démontré plusieurs travaux du Weizmann Institute (Tal and Frydman, 2007; Dumez and Frydman, 2013; Schmidt and Frydman, 2013). La phase de l'aimantation obtenue par l'application de cette impulsion suit une fonction quadratique, où les termes d'encodage de l'information spatiale liés à l'application du gradient et les termes encodant liés au déplacement chimique sont reconnaissables et distingués dans une écriture analytique. En se fondant sur la connaissance de paramètres caractéristiques (amplitude du gradient d'encodage et du gradient de décodage, de leur temps d'application, du champ de vue) il est démontré qu'il est possible de reconstruire des données d'imagerie spectroscopique de façon plus robuste que l'EPSI aux inhomogénéités du champ magnétique. Cette approche pourrait être une piste intéressante à suivre, et a démontré son applicabilité à l'imagerie de C13 hyperpolarisé (Schmidt et al., 2014).

C2.3.2 Spectroscopie n-dimensionnelle rapide pour un contenu spectral « parcimonieux» : Sous-échantillonnage et reconstruction optimale

Toujours dans l'optique de réduire les temps d'acquisition pour la spectroscopie bidimensionnelle, et au cours de l'évaluation d'une approche par échantillonnage compressé (compressed sensing) pour l'acquisition des données d'imagerie spectroscopique, j'ai travaillé en collaboration avec l'équipe Image et Modèle de CREATIS (thèse de D. Merhej, encadrant R. Prost) sur une reconstruction efficace de données de spectroscopie de corrélation sous échantillonnées (voir Figure 21) à condition que les spectres à reconstruire soient intrinsèquement parcimonieux. Cette approche utilise la connaissance *a priori* sur les « zéros » du signal multi dimensionnel (imagerie spectroscopique ou spectroscopie 2D) pour lever l'indétermination inhérente à un sous échantillonnage (i.e se placer en dessous du critère de Nyquist). Via une écriture matricielle de la formation des spectres 2D et l'exploitation des propriétés de séparabilité des signaux 2D, nous avons défini un cadre mathématique qui revient à la résolution d'une succession de systèmes surdéterminés par moindres carrés (voir Figure 20). En reprenant les travaux de Reeves et de Gao, nous avons déterminé une méthode de sélection de choix des incréments  $t_1$  ('SBS' pour Séquential Backward Selection) qui minimise l'erreur de reconstruction (Merhej et al., 2014).



Figure 20 : Écriture matricielle du problème: y représente les signaux acquis en chaque incrément  $T_1$  concaténé, F est la matrice de Fourier (produit de Kronecker de deux matrice de Fourier pour deux dimensions spectrales, x les spectres 2D concaténés. En réduisant le support spectral de x (i.e en exploitant ses propriétés de parcimonie, on peut se permettre de réduire le nombre d'incrément dans y, et échantillonner irrégulièrement la dimension indirecte, tant que l'on garde le système surdéterminé.

#### Résultats :

Nous avons comparé cette technique de sous-échantillonnage associée à une reconstruction par moindres carrés aux techniques de compressed sensing procédant par échantillonnage aléatoire de la dimension indirecte et avons démontré une plus grande performance pour la reconstruction des spectres 2D avec notre méthode.



Figure 21: Données expérimentales de dimensions  $256 \times 1024$ . HH-TOCSY de la d-Alanine. (http://www.bmrb.wisc.edu/). (a) Reconstruction NMR-2D à partir d'un échantillonnage complet. La région délimitée en rouge définit le signal d'intérêt. (b) Région pointée par « \*b\*» dans(a) reconstruite à partir d'un échantillonnage complet du domaine temporel. (c) Masque d'échantillonnage dans le domaine temporel-2D avec un facteur d'accélération R= 2.5. Les lignes bleues correspondent aux lignes acquises, 103 des 256 lignes dans cette expérience. (d) Reconstruction, de la région présentée dans (b), à partir de données temporelles sous-échantillonnées. *RSBrec* (SI) = 19.75 dB. Temps de reconstruction : 3.6 sec., avec Matlab R2009a sur un PC portable équipé d'un AMD Turion, X2 Dual Core, 2.1 GHz et 4GO de RAM.

#### BILAN

#### - Collaborations liée à cet axe C2

- Collaboration au sein du laboratoire avec l'équipe Images et Modèle (Remy Prost, Michaël Sdika, Fabien Millioz) et avec le CNAM Liban (Chaouki Diab)
- o Collaboration avec Serge Akoka, Patrick Giraudeau, CNRS, CEISAM, Nantes)

#### - Production scientifique liée à cet axe C2

- 3 publications dans des journaux Internationaux à comité de Lecture ......[R11-R13-R18]
- communications dans des Conférences Internationales et nationales :

4 oraux dans des conférences internationales ......[C30- C32 -C44-C46] 5 posters dans des conférences nationales et internationales......[C31-C37-C43-C50-C53]

#### C2.4 Conclusion

Le développement des techniques de spectroscopie in vivo se nourrit des séquences multi impulsionnelle de la RMN haute résolution (pour la préparation de l'aimantation) ainsi que des stratégies de lecture utilisées dans les séquences IRM. Avec des techniques comme la SRM 2D ultrarapide ou l'imagerie spectroscopique des macromolécules, on comprend que des solutions entre ces deux communautés sont à explorer. L'enjeu est de tirer profit de chacun des deux savoir-faire accumulés tout en intégrant les caractéristiques propres de la SRM in vivo. Les développements en spectroscopie 2D in vivo ont principalement été menés et financés dans le cadre des thèses de Tangi Roussel et Dimitri Martel. Ces thèses ont proposé des approches couplant acquisition et quantification dédiées. Elles ont également été confrontées à des limitations fortes issues des conditions in vivo. Les techniques dites de haute résolution font, de façon générale, face à des gammes de variations des inhomogénéités du champ statique bien plus favorables que celles in vivo (largeur à mi -hauteur de l'ordre de 1Hz en RMN haute résolution pour des champs >4.7T, de 5 à 15Hz in vivo à 3T). De même, les problématiques liées au rapport signal sur bruit et à la localisation sont moins limitantes en RMN haute résolution que pour des applications in vivo. Le savoir-faire acquis grâce à ces travaux devrait permettre pour les projets à venir de réfléchir à des approches qui « s'émancipent » d'une vision « 2D » pour proposer des séquences avec des excitations radiofréquences jouant sur les systèmes de spins mais ne cherchant pas nécessairement à déployer complètement les dimensions spectrales.

# C3 Quantification Lipidique

#### C3.1 Introduction

Cet axe de recherche s'intègre dans une thématique médicale importante de l'équipe RMN et Optique qui est de développer des méthodes pour l'aide au diagnostic des pathologies digestives et hépatiques chez l'homme et le petit animal.

L'étude des lipides hépatiques et sous-cutanés par spectroscopie de résonance magnétique participe aux efforts de la recherche sur la définition de marqueurs non invasifs des maladies chroniques du foie, en particulier la stéatose non alcoolique qui se caractérise par l'accumulation de triglycérides dans les hépatocytes.

La mesure de référence pour l'évaluation du degré de stéatose hépatique reste l'analyse histologique (par comptage de gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes) de biopsies du foie. L'usage de biopsies présente d'importants inconvénients comme l'occurrence de faux négatifs et son caractère invasif qui exclut de réaliser des suivis longitudinaux. Ces vingt dernières années ont vu se développer des techniques d'imagerie et de spectroscopie de résonance magnétique pour la quantification de la stéatose. Dans les années 2000, la spectroscopie proton de RMN in vivo a connu un regain d'intérêt et est devenue une technique fiable, de référence, pour la quantification non invasive de la stéatose hépatique. La charge lipidique est déterminée, par la mesure de la résonance du groupe fonctionnel du méthylène présent dans tout acide gras constitutif des triglycérides et est rapportée à la quantification de la résonance de l'eau. Mais le spectre de triglycérides présente plusieurs autres résonances caractéristiques de groupements protons spécifiques de leur place/rôle dans les chaines d'acides gras. Dans les travaux réalisés, en partie, notamment dans le cadre des thèses d'Adriana Bucur et Nirilanto Ramamonjisoa (co encadrée avec S. Cavassila), la spectroscopie proton a été utilisée d'une part pour développer et valider une méthode de quantification de la graisse par imagerie et d'autre part dans le but de quantifier et caractériser la composition des lipides accumulés dans les hépatocytes (lipides mobiles visibles en RMN).

# C3.2 Analyse *in vivo* de la composition des lipides hépatiques par Spectroscopie RMN

Les glycogénoses de type I (GSD I) sont des maladies autosomales récessives donnant lieu à de sévères dysfonctionnements de la production de glucose ainsi qu'à une accumulation importante des acides gras dans le foie. Elles sont dues à un dysfonctionnement du système de la glucose-6-phosphatase, étape clef de la régulation de la glycémie. Malgré un traitement diététique strict, les patients atteints de cette maladie développent, avec l'âge, de nombreux foyers d'adénomes hépatiques qui peuvent au final se transformer en carcinomes hépatiques. Ces pathologies se révèlent être liées au degré de stéatose dans le foie. L'équipe INSERM (U1213, Nutrition et cerveau) avec laquelle nous collaborons a développé un modèle murin de glycogénose en utilisant des souris invalidées pour le gène g6pc spécifiquement au niveau du foie (souris g6pc-/-). Le modèle animal développe une hépatomégalie et une stéatose avec accumulation de glycogène et de triglycérides similaires à ce qui est observé dans la pathologie humaine. Ainsi, une méthodologie incluant un protocole d'acquisition et une méthode de traitement pour l'étude *in vivo* du contenu et de la composition lipidique dans ce modèle murin de glycogénose de type I a été mise au point et éprouvée au travers de deux études :

- Etude de l'influence d'un régime alimentaire hyperlipidique sur la quantité et la composition lipidique hépatique dans ce modèle murin de glycogénose. Deux autres techniques de mesures complémentaires ont également été utilisées lors de cette étude : la chromatographie gazeuse et le dosage des lipides hépatiques pratiqués sur des extraits de foie.
- Etude longitudinale de l'influence d'un changement de régime alimentaire sur la quantité et la composition lipidique hépatique chez ce modèle murin de glycogénose par spectroscopie de résonance magnétique.



Figure 22: Spectre avec une suppression d'eau acquis dans le lobe droit du foie chez une souris g6pc -/- soumis à un régime hyper lipidique (séquence PRESS TE/TR :16/3000 ms, voxel : 27 mm3 , NA=128, à 7T) original (bleu), spectre estimé( rouge), composantes élémentaires (vert) et le résidu (noir)

Dans ce projet, réalisé dans le cadre de la thèse de Nirilanto Ramamonjisoa (2008-2012), l'analyse quantitative des données met en œuvre la méthode de quantification 'MSV' (Multiple Starting Values) que j'ai développée spécialement pour analyser les signaux de spectroscopie proton du foie. Cette méthode, entièrement automatique, permet d'ajuster un modèle Voigt aux données selon une technique de ré-échantillonnage des solutions testant différentes valeurs de départs générées de façon aléatoire autour de valeurs cohérentes (Ratiney et al., 2008). Je démontre à travers des simulations, que dans le cas de modélisations des pics de résonance de type Voigt (cf Annexe E3), la recherche du meilleur ajustement (au sens du signal résiduel de plus faible écart type) parmi un tirage de solutions permet de réduire le biais de mesure. La difficulté d'une telle approche est de déterminer le nombre de tirages aléatoires de valeurs de départ et les intervalles de valeurs que l'on se donne, notamment concernant les facteurs d'amortissement Lorentzien et Gaussien.

#### <u>Résultats :</u>

Les acquisitions ont été réalisées sur l'imageur 7T (BioSpec BRUKER) de la plateforme Animage. Des signaux de spectroscopie localisés ont été obtenus avec une séquence PRESS à temps d'écho courts (TR/TE: 3000ms/16ms, 2048 points, 4kHz de bande passante) synchronisée sur la respiration. Le temps d'écho est court (TE=16ms) et le temps de répétition effectif, dépendant de la période respiratoire de la souris, a été fixé de telle sorte qu'il ne soit pas inférieur à 3s. Les signaux ont été analysés avec la méthode MSV et les amplitudes des 9 principaux groupes de résonances s'exprimant dans le spectre ont été quantifiées (voir Figure 22). Les valeurs ont été corrigées avec les temps de relaxation T<sub>2</sub>, estimés sur des sous-groupes de souris. Les fractions d'insaturation, et de saturation ont été calculées (Strobel et al., 2008) à partir de ces valeurs quantifiées et comparées à des mesures faites par chromatographie gazeuse.

- Le régime alimentaire hyperlipidique induit une forte élévation des lipides hépatiques comparé au régime alimentaire standard. Ceci a également été observé chez d'autres modèles soumis à deux régimes alimentaires différents (voir Figure 23)
- Une corrélation statistiquement significative (p<0,01) de 0,62 entre les valeurs obtenues par SRM et celles obtenues par CG est retrouvée dans cette étude pour la fraction d'insaturation (voir Figure 24)



Figure 23 : Profil lipidique des différents groupes (HL régime hyper-lipidique STD : régime standard) à 9 mois (moyenne et erreur moyenne) (\*p<0,05, \*\*p<0,01) Les souris sous régime alimentaire hyperlipidique présentent un profil lipidique beaucoup plus élevé (cf amplitude des résonances des groupes méthylène et méthyle à 1.3ppm et 0.9ppm) que les souris sous régime alimentaire standard.



Figure 24: Représentation de la fraction d'insaturation  $\frac{3}{4} \cdot \frac{2ppm'}{0,9ppm'}$  par chromatographie gazeuse (noir) et en

SRM (en gris) pour chaque groupe : La même tendance est observée entre les deux techniques, bien que l'une ou l'autre des deux techniques surestime ou sous-estime cette fraction d'insaturation, pour chaque groupe (rho=0,62, p<0,01).

L'analyse des spectres du foie a permis de donner des informations sur la composition des lipides et non plus seulement le contenu lipidique global comme ce qui est généralement mesuré. L'ensemble de cette étude a fait l'objet d'une publication (Ramamonjisoa et al., 2013).

#### C3.3 Spectroscopie de corrélation des lipides hépatiques et sous-cutanés

Dans le cadre de la thèse de Dimitri Martel et du projet PEPS QUALIPHIS (2013-2014), l'application *in vivo* de la séquence LCOSY a été étudiée sur des foies présentant une surcharge en graisse et sur les tissus adipeux ; Une analyse paramétrique dédiée à ces spectres est proposée. Une des attentes était de pouvoir aider à discriminer des résonances proches en déplacement chimique, mais différentes du point de vue de leurs couplages scalaires.

C3.3.1 Génération d'une base de connaissance *a priori* 2D COSY des triglycérides

L'originalité de la démarche développée par Dimitri Martel a été de proposer une base de connaissance fondée sur les différents groupes de spins présents dans une molécule de triglycéride (en simplifiant le système) afin de pouvoir analyser quantitativement les spectres 2D COSY de lipides. Cette fois le modèle utilisé pour décrire le signal complexe LCOSY est une

somme de signaux correspondant à des systèmes de spins simples (AX,  $AX_2$  ou  $AX_3$ ) plutôt qu'à une somme de signaux de molécules comme cela est fait pour la spectroscopie du cerveau. En effet la simulation des longues chaînes de lipides n'est pas aisée. Ainsi une nouvelle fonction modèle a été utilisée pour les deux dimensions spectroscopique t1 et t2 :

$$S_{2D}(t_1, t_2) = \sum_m a_m \hat{x}_{Tri_m}(t_1, t_2) R_m(t_1, t_2, T_{2inh}, T_{2m}) f_m(t_1, t_2, \Delta \omega_m, \phi_0)$$

Avec  $a_m$  l'amplitude de  $\hat{x}_{Trim}$ , groupe de spins correspondant au groupement du triglycéride modélisé,  $R_m$  le modèle de relaxation et  $f_m$  les termes de fréquence et de phase. Ici les influences du couplage scalaire intramoléculaire ne sont pas prises en compte. Cependant, les valeurs des constantes de couplage scalaires des sous-systèmes de spins sont des connaissances *a priori* qui ont été déterminées en partie à partir de la littérature mais également ajustées empiriquement sur nos données. La Figure 25 illustre la base de triglycérides pour la LCOSY. En SRM 1D *in vivo*, l'élargissement des pics de résonance dû à la relaxation transversale  $T_2^*$  va entraîner le recouvrement partiel des pics de résonances à 2ppm et 2.25ppm et ceux à 5.2ppm et 5.3ppm ; si bien que la quantification de ces pics pris individuellement ne sera pas possible. Sur le spectre de corrélation, ces résonance à 5.3 ppm (notée 2.0x5.3 sur la Figure 25) et le groupement à 2.25 ppm a une corrélation avec le groupement à 1.6 ppm (1.6x2.25).



Figure 25 : Base de triglycérides simulée en LCOSY. Les signaux simulés ont été multipliés par une fonction d' « apodisation » et normalisés à la même intensité. Les résonances d'un même groupement ont la même couleur de contour.

| Table 1 : Tableau 3 : Groupements chimique associés    |
|--|
| à une molécule de triglycéride et valeurs de couplages |
| scalaires utilisés dans la simulation de la base de    |
| connaissance 2D.                                       |

|  |   | Résonance | Groupement  | PPM  | J (Hz)                                      |
|--|---|-----------|---|------|---|
|  | Α | Tri09     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -CH <sub>3</sub>                 | 0.9  | A-B = 8Hz                                   |
|  | В | Tri13     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -                                | 1.3  | B-D = 7Hz                                   |
|  | с | Tri16     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -                                | 1.6  | C-E = 7Hz                                   |
|  | D | Tri20     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -                                | 2.0  | D-H = 6Hz                                   |
|  | E | Tri23     | -CO-CH2-CH2-  | 2.25 | -   |
|  | F | Tri28     | -CH=CH-CH <sub>2</sub> -  | 2.8  | F-H = 4Hz                                   |
|  | G | Tri42     | -C <b>H</b> 2-COO   | 4.2  | Tri42-Tri45 =<br>12Hz<br>Tri42-Tri52 = 7 Hz |
|  |   | Tri45     | CO-CH <sub>2</sub> -C <b>H<sub>2</sub>-</b><br>CO <sub>2</sub> -R | 4.45 | Tri45-Tri52 = 5Hz                           |
|  |   | Tri52     | -CH-O-CO-   | 5.19 |   |
|  | н | Tri53     | -CH=CH-   | 5.29 | -   |

La Figure 26 montre un exemple de spectre acquis sur le foie de souris obèses à 7T. Les résultats obtenus par quantification sont représentés en 2D et selon des extractions pour quelques pas en dimension indirecte. Afin d'obtenir les résultats de quantification proposés, l'ajustement paramétrique 2D a restreint le domaine de recherche pour les paramètres  $T_2$  et  $T_2$ inh. Les valeurs de  $T_2$  ont été contraintes par rapport aux  $T_2$  de la littérature, qui sont à 9.4T inférieurs à 45 ms pour ce modèle de souris (valeurs plus élevées).



Figure 26 : (haut) Résultats de quantification sur un spectre LCOSY du foie à 7T. (bas) Différentes extractions, en partie réelle, sont présentées pour différents  $t_1$  (n1 étant le numéro d'incrément) ; dans le domaine temporel sur la ligne du haut, et dans le domaine fréquentiel en dessous (en rouge : fit, en noir : acquisition : en bleu : résidus, en pointillé :  $\pm 20\%$  du signal temporel maximum). Le résidu moyen est inférieur à 15% de l'intensité maximale du signal temporel acquis (Extrait de la thèse de Dimitri Martel).

La modélisation du signal LCOSY des triglycérides du tissu sous cutané est plus complexe par rapport à celle du foie : l'homogénéité du champ magnétique est meilleure, les pics croisés se distinguent et plus de déplacements chimiques doivent être pris en compte pour décrire correctement le spectre. Par exemple le pic des groupes méthyle à 1.3 ppm devrait être décomposé en plusieurs groupements ayant des résonances entre 1.24 et 1.32 ppm.



Figure 27 : Quantification d'un spectre LCOSY des triglycérides du tissus adipeux à 7T. (bas) Différentes extractions sont présentées pour différents  $t_1$  (n1 étant le numéro d'incrément) ; dans le domaine temporel sur la ligne du haut, et dans le domaine fréquentiel en dessous (en rouge : fit, en noir : acquisition : en bleu : résidus, en pointillé :  $\pm 20\%$  du signal temporel maximum). Le résidu moyen est inférieur à 15% de l'intensité maximale du signal temporel acquis (Extrait de la thèse de Dimitri Martel).

C3.3.2 Spectroscopie et imagerie de déplacement chimique en contraste de phase et opposition de phase.

#### Quantification de la stéatose hépatique

Les techniques d'imagerie de type Dixon, multi-écho de gradient, ont montré la possibilité d'identifier les grades de stéatose via l'imagerie par IRM des triglycérides du foie (Leporq et al., 2014) cependant ces techniques se heurtaient au problème d'ambiguïté de composante dominante dû à l'exploitation unique du module de l'image et non des images complexes et devaient prendre en compte la composition multi spectrale des triglycérides. J'ai accompagné les travaux de thèse de Benjamin Leporq afin d'utiliser la spectroscopie comme référence pour valider une nouvelle méthode de quantification de la stéatose par imagerie. La méthode développée dans le cadre de la thèse de Benjamin Leporq permet de prendre en compte la majeure partie des effets pouvant biaiser la mesure : temps de relaxation  $T_1$ ,  $T_2^*$ , inhomogénéités de  $B_0$ , inhomogénéités  $B_1$  et résonances multiples de la graisse.



Figure 28: A gauche, une cartographie de la fraction de graisse obtenue avec la méthode proposée et qui tient compte des temps de relaxation  $T_1$ ,  $T_2^*$ , des inhomogénéités du champ  $B_1$  et  $B_0$  et des multi-composantes spectrales de la graisse. La confrontation de ces mesures à la quantification du taux de graisse obtenu par spectroscopie (spectre à droite) montre une parfaite corrélation.

#### Composition lipidique par connaissance a priori du modèle spectral des triglycérides

Depuis ces travaux, des avancées en imagerie quantitative, notamment portées par Benjamin Leporq (récemment recruté en tant que chercheur dans l'équipe), nous ont amenés à améliorer les méthodes de quantification développées jusqu'alors pour les rendre plus robustes et fiables. Ainsi dans le cadre de la thèse d'Angeline Nemeth qui vient de se terminer (Novembre 2018) et que j'ai co-encadrée avec Olivier Beuf (DR CNRS et alors responsable de l'équipe) et Martine Laville (directrice du Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes) nous avons poursuivi les développements sur les méthodes quantitatives d'analyse des lipides *in vivo*. Il s'agissait également d'étudier l'apport des outils d'imagerie et de spectroscopie dans un contexte d'étude clinique sur la phase de prise de poids lors d'un protocole de surnutrition entrepris dans l'étude POLY-NUT.

L'étude POLY-NUT était promue par les hospices civils de Lyon. Le Professeur Martine Laville, en est l'investigatrice principale et coordinatrice. Cette étude vise à démontrer qu'en période de surnutrition, les sujets recevant des polyphénols, sont ceux qui ont la plus faible altération de leur sensibilité à l'insuline. En effet les polyphénols, qui sont déjà utilisés comme additifs par l'industrie alimentaire, pharmaceutique et cosmétique, et sont des molécules présentes à l'état naturel dans notre alimentation comme dans les peaux de raisin, permettraient, selon des recherches antérieures, de protéger le foie et le tissu musculaire de l'accumulation de triglycérides en stimulant l'oxydation lipidique. Ainsi les modifications de la composition corporelle (masse maigre/masse grasse, répartition et qualité de la masse grasse abdominale) figurent parmi les nombreux marqueurs biologiques à suivre.

Le protocole de surnutrition consiste à faire consommer +50% des besoins énergétiques journaliers (DEJ) à des hommes volontaires sains pendant un mois en plus de leur alimentation habituelle et sans activité physique supplémentaire (le régime se compose de chips, sodas, pains au chocolat et barres chocolatées). La spectroscopie est résolue en fréquence et permet la distinction de tous les pics. Elle est donc, a priori plus adaptée pour donner une information qualitative de la graisse (polyinsaturé, mono-insaturé et saturé). L'imagerie (en multi écho de gradient) a une meilleure résolution spatiale et permet de connaître la localisation et distribution des volumes de graisse (viscéraux : VAT et sous-cutanés : SAT) voir Figure 29. De plus, en employant des connaissances a priori sur les composantes multi spectrales de la graisse, Benjamin Leporg a amélioré la méthode de quantification lipidique publiée pendant sa thèse en proposant, à partir des données d'imagerie acquises par multi écho de gradient, de cartographier des indices directement liés à la composition lipidique (Leporq et al., 2014) à savoir le nombre de double liaison, 'ndb', et le nombre de doubles liaisons interrompues par un groupement méthylène, 'nmidb'. Ainsi un protocole d'acquisition a été mis en place pour réaliser un examen d'IRM (multi écho de gradient 3D) couvrant l'abdomen avec des mesures en spectroscopie monovoxel pour chaque patient avant (IRM 1) et à la fin du protocole de surnutrition (IRM 2). Les examens ont eu lieu au Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS) et les acquisitions ont été effectuées sur un système 3T Ingénia Philips.



Figure 29 : Segmentation des tissus de graisses sous-cutanée et viscérale

Les analyses ont permis de mettre en évidence la faisabilité de l'imagerie et de la spectroscopie pour détecter des changements métaboliques dus à la surnutrition(Nemeth et al., 2018b). Ces deux techniques ont démontré une accumulation significative de la graisse dans le foie malgré des valeurs quantitatives différentes. De plus l'imagerie permet de distinguer le tissu adipeux sous-cutané (SAT) du tissu viscéral (VAT) afin de calculer leur volume séparément. Il a été mis en évidence une augmentation significative du volume de graisse due à la surnutrition. Le rapport en volume VAT sur le volume SAT augmente de façon significative pour le groupe placebo et non significative pour le groupe polyphenol. La différence de ce rapport entre le groupe placebo et polyphenol (p=0.051) s'interprète comme une tendance des polyphenol à avoir un effet sur le stockage des graisses : les polyphenols favoriseraient l'accumulation des graisses dans le SAT plutôt que dans le VAT, ce qui aurait un effet protecteur vis-à-vis de différentes anomalies participant au syndrome métabolique. Enfin au niveau de la composition lipidique, une baisse significative de l'indice 'nmidb', marqueur de la polyinsaturation des acides gras, a été trouvé dans le VAT en IRM (mais pas observé en SRM), sans diminution de l'indice 'ndb', et aucune différence entre le groupe placebo et le groupe polyphenol. Spectroscopie et IRM sont concordantes en ce qui concerne les variations de composition lipidique mesurées entre VAT et SAT.

L'analyse de spectres des lipides acquis dans cette étude a été améliorée via un travail qui a rapproché les algorithmes d'ajustement paramétrique utilisés en imagerie des lipides de ceux utilisés en spectroscopie. Cette amélioration s'est révélée nécessaire de façon à ce que les mesures obtenues par l'analyse des données de SRM soient suffisamment robustes et précises pour pouvoir détecter des variations métaboliques. Actuellement différentes méthodes de quantification des résonances de lipides sont utilisées (e.g. LCModel, AMARES). Cependant, il a été démontré dans une publication récente (E. Mosconi et al., 2014) que ces méthodes pouvaient donner des résultats quantitatifs différents, allant même jusqu'à pouvoir obtenir des conclusions différentes pour une étude biologique donnée selon la méthode de quantification utilisée. Comme nous l'avons mentionné plus haut, à côté de cette approche utilisant la spectroscopie localisée, de nouvelles approches en imagerie quantitative fondée sur l'analyse de l'acquisition par multi-écho de gradient (MEG-IRM) ont vu le jour (Peterson and Månsson, 2013; Leporq et al., 2014), permettant également de remonter à la composition lipidique. Par comparaison aux méthodes de quantification classiquement utilisée en SRM, l'ajustement paramétrique réalisé en imagerie quantitative se fait sur beaucoup moins de points spectroscopiques, en utilisant des pas d'échantillonnage plus grand (puisqu'ils correspondent au nombre d'échos acquis), et il emploie une fonction paramétrée simplifiée et beaucoup plus de connaissance a priori. La fonction à ajuster est directement paramétrée par les paramètres 'ndb' et 'nmidb' caractérisant les chaînes de triglycérides. Dans les analyses de SRM habituellement utilisées, ces paramètres sont déduits des paramètres amplitudes estimés lors des ajustements des pics de résonance. Nous avons étudié les performances statistiques (précision, biais) et répétabilité, sur acquisition *in vivo*, d'une méthode adaptant l'algorithme utilisée en MEG-IRM quantitative à l'analyse de spectres RMN de lipides du tissu adipeux. L'étude réalisée montre qu'estimer directement les paramètres caractérisant les triglycérides, avec l'usage de beaucoup de connaissance *a priori* offre une solution simple et robuste à un problème d'analyse spectroscopique qui peut être très mal conditionné (Nemeth et al., 2018a).

#### C3.4 Conclusion

Le travail sur la quantification des spectres de lipides a abordé de nouvelles problématiques de traitement et de modélisation. Les groupements chimiques des chaines lipidiques sont des multiplets qui apparaissent in vivo faiblement résolus si bien que la modélisation mathématique de leur résonance s'écarte d'une fonction de type Lorentzienne ou Gaussienne, et remonter aux valeurs de T2 et à une idée de la composante liées aux inhomogénéités de champ magnétique (T2) n'est pas facile. Jusqu'au travail réalisé dans le cadre de la thèse d'Angéline, je m'attachais à développer des méthodes d'ajustement de spectres, avec comme critère de qualité le faible signal résiduel résultant de la différence entre spectre/signal acquis et spectre/signal modélisé. Il s'agissait de décrire parfaitement le signal de spectroscopie, selon des paramètres physiques interprétables. Il en résultait une complexité et un nombre de paramètres à quantifier trop importants, ce qui menait à une variabilité des résultats. L'approche utilisée pour analyser les données d'imagerie privilégie la robustesse de l'ajustement, contraint et lie fortement les paramètres selon des connaissances a priori données. Cette approche procure des résultats à faibles variances au détriment d'un possible biais. Cette dernière configuration est finalement celle qui me semble la plus adaptée à une étude en clinique ou préclinique, où le nombre de sujets/patients est limité. La priorité est de réduire la variance car on ne peut compter sur de larges échantillons de population pour pouvoir être sensible à une variation. J'étais à la recherche d'un estimateur sans biais de variance minimale...Le travail sur le rapprochement entre l'ajustement paramétrique des séquences MGE et celui des spectres monovoxel, a montré que l'on pouvait trouver des estimateurs biaisés plus précis (i.e de plus faible variance) que le meilleur estimateur sans biais. Enfin, dans le cadre de la thèse d'Angéline Nemeth, nous avons entamé des analyses rapprochant les acquisitions par MGE et les séquences d'imagerie spectroscopique de type EPSI qui sont finalement très similaires : l'une met l'accent sur la résolution spatiale au détriment de la résolution spectroscopique et pour l'autre c'est l'inverse : l'échantillonnage irrégulier de la dimension spectroscopique tel que proposé dans mon projet de recherche (section D3) pourrait être un bon compromis.

- Collaborations liée à l'axe C3-Quantification Lipidique
  - Collaboration avec Martine Laville, Responsable du Centre de Recherche en Nutrition Humaine de Rhône-Alpes, Laboratoire Carmen, Inserm U1060
  - o Collaboration avec Fabienne Rajas, Inserm U1213, « Nutrition et Cerveau »

# - Production scientifique liée à l'axe C3-Quantification Lipidique

27 Poster dans conférences nationales et internationales [C9-C12-C14-C15-C16-C19-C20-C21-C22-C23-C24-C25-C26-C34-C35-C38-C39-C40-C48-C49-C52-C54-C55-C58-C64-C68-C71]

# D Conclusion et perspectives générales

## D1 Introduction

Depuis mon recrutement en tant que chargée de recherche, j'ai cherché à consolider et enrichir mon expertise en acquisition des données de spectroscopie *in vivo*, tout en développant de plus en plus d'interactions et de collaborations avec les chercheurs de mon équipe, et de mon unité ainsi que d'étendre mes collaborations aux niveaux national et international. En effet la spectroscopie de résonance magnétique est indissociable de l'IRM, est fortement interdisciplinaire, et nécessite des interactions avec des spécialistes de différents horizons. Mes objectifs à court terme s'inscrivent dans cette dynamique en essayant d'accroître un champ de compétences aux croisements de l'analyse du signal, de la physique de la RMN et des applications précliniques et éventuellement cliniques. Il s'agit de faire émerger des techniques spectroscopiques quantitatives *in vivo* qui s'imposent du fait de leur intérêt pour leur application en clinique (mesure de biomarqueurs intrinsèques) et de leur facilité de mise en œuvre.

Les projets entrepris au cours de ces dernières années trouvent leurs continuations dans le projet de l'équipe « RMN et Optique : de la mesure au biomarqueur » pour la prochaine évaluation HCERES. Mes recherches futures s'intégreront dans les axes de recherches de l'équipe qui mettent à la fois l'accent sur des développements ancrés dans le pragmatisme clinique et des développements dit 'amont', exploratoires et plus à risque. Mes activités de recherche ont vocation à continuer de participer- en apportant de nouvelles méthodes - aux projets transversaux de l'unité « Imagerie des dommages musculaires et myocardiques » (porteur : P. Croisille), « Imagerie pour la Sclérose en plaques » (porteur F. Cotton), et « Imagerie Virtuelle et Simulation » (porteur : S. Pop).

Les développements méthodologiques que j'envisage apporteront des contributions sur trois axes, qui caressent l'idée à long terme, de s'associer en synergie :

- Le contrôle optimal pour l'IRM/la SRM/l'ISRM, afin de préparer l'aimantation de façon 'optimale'

- L'Imagerie 'à contenu spectroscopique', afin de trouver des stratégies de codage de l'information spatial/spectral qui soient efficaces dans le cadre d'applications cliniques et précliniques.

- Analyse quantitative des données dont les méthodes seront renouvelées au regard des avancées récentes des approches d'apprentissage profond (deep learning).

Ces trois actions s'intègrent dans les axes de recherches de l'équipe à savoir :

- « Nouveaux contrastes et stratégies d'acquisitions - Imagerie innovante guidée par la physique du signal » qui inclut les développements sur le contrôle optimale en RMN *in vivo* pour encoder l'information via de nouvelles impulsions radiofréquence.

- « Méthodes multiparamétriques pour le diagnostic- Développements guidés par le questionnement diagnostic », qui inclut les méthodes d'estimation paramétrique du signal RMN et stratégie de lecture de l'espace k-t.

#### D2 Contrôle optimal en RMN *in vivo*

Au cours de la période janvier 2015-Octobre 2018, j'ai pris la coordination, au niveau de notre équipe partenaire, d'un nouveau projet portant sur l'application de la théorie du contrôle optimal (CO) en IRM. Ce projet est un projet franco-allemand, de collaboration bilatérale ANR-DFG. Le porteur Pr D. Sugny de l'Université de Bourgogne avait contacté notre équipe (et principalement Olivier Beuf, Denis Grenier et moi-même) dès 2011 afin d'associer à ses projets notre expertise en développement de séquences, protocoles et acquisition in vivo en IRM. Le porteur en Allemagne est le professeur S. Glaser de l'Université de Münich, un des pionniers de l'application du contrôle optimal pour le design d'impulsion RF en RMN haute résolution (Khaneja et al., 2001). Après plusieurs demandes de financement (initiées dès 2012), le projet Explosys a finalement été financé et débuta en 2015, et, plus précisément pour nous, en Avril 2015 avec le recrutement d'Eric Van Reeth, post doctorant que j'ai supervisé de 2015 à 2018. Le but principal de ce projet est d'utiliser le contrôle optimal (CO), outil mathématique innovant de résolution de problèmes de minimisation, pour améliorer théoriquement et expérimentalement les techniques de RMN et d'IRM. La démarche est d'explorer et d'atteindre, si possible, les limites physiques de la dynamique des spins en présence d'imperfections et de limitations expérimentales. Un des premiers résultats attendus par ce projet était de réaliser une démonstration de principe de l'utilisation du contrôle optimal en IRM in vivo. En particulier, l'amélioration du contraste et de la sensibilité en IRM étaient ciblées. Alors que nous n'avions aucune base dans le domaine du contrôle optimal, nous sommes rapidement devenus opérationnels. Nous avons apporté notre expertise en IRM, et sommes à présent suffisamment experts pour proposer de nouvelles voies exploitant cette approche, comme le démontre le dépôt d'un brevet. En deux ans, ce projet a pris une dynamique d'équipe et peut apporter une approche méthodologique nouvelle dans plusieurs de nos thématiques de recherche: IRM de contraste, élastographie de RM, spectroscopie etc...

Le problème de contrôle optimal, via la résolution du Principe du Maximum de Pontryagin (PMP), consiste à calculer le contrôle qui optimise une fonction de coût, connaissant la dynamique du système à optimiser (Van Reeth et al., 2017). En RMN du liquide et du solide, le système dynamique à optimiser est un système de spins, caractérisé par l'équation d'évolution de Liouville-Von-Neumann de l'opérateur densité correspondant (voir Annexe E2) et la commande est caractérisée par un champ radiofréquence composé de plusieurs impulsions d'amplitude et phase variables. Appliqué à l'IRM, le système de spins est simplifié en population d'isochromats caractérisés par leurs densités de proton et leurs constantes de relaxation longitudinale  $T_1$  et transversales  $T_2$ . Il s'agit alors de calculer les composantes réelles et imaginaires du champ RF qui amène l'aimantation, dont l'évolution est régie par les équations de Bloch, dans un état souhaité. L'intérêt principal de cette méthode réside dans la garantie théorique de l'optimalité du champ RF  $B_1$  produit au regarde d'un critère donné (temps minimal, énergie minimale). L'application du CO aux design d'impulsions RF en IRM a récemment donné lieu à de nouveaux travaux et a été principalement dédiée au problème d'optimisation des impulsions RF en transmission parallèle (Massire et al., 2015; Sbrizzi et al., 2017) ou l'excitation multi-coupes (Aigner et al., 2016).

#### Contrôle optimal en IRM de Contraste

Pour l'optimisation du contraste, l'état d'aimantation souhaité dépend du contraste désiré. Soient Ma(t) et Mb(t) l'aimantation des spins a et b. L'optimisation du contraste (maximisation du signal du spin b et minimisation de a), revient à minimiser  $C(w) = \left\| M_a(tf) \right\|^2 - \left\| M_b(tf) \right\|^2 \text{ avec } w = (wx, wy) \text{ le champ RF et } tf \text{ la durée du champ RF au}$ bout de laquelle le contraste souhaité est atteint (voir Figure 30). Cette durée est généralement assez longue pour permettre la combinaison des phénomènes d'excitation et de relaxation (centaine de ms). Jusqu'à nos travaux, l'utilisation de tel champ RF avait été validée théoriquement et in vitro. Nous avons démontré leurs applications in vivo, à condition de prendre en compte, dans l'algorithme d'optimisation générant les impulsions, des conditions plus contraignantes en termes notamment d'uniformité de champ B<sub>0</sub>. Les acquisitions in vivo ont été implémentées sur un IRM Bruker petit animal 4.7T et réalisées sur cerveaux de rat et souris (voir Figure 30)



Figure 30: Résultats *in vitro* comparant le contraste obtenu pour un fantôme avec des constantes de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  différentes par compartiments par a) une pondération  $T_2$  b) une préparation de l'aimantation par une impulsion générée par contrôle optimal en amont d'une détection RARE classique. c) présente le module du champ radiofréquence obtenu par CO qui est donc la commande optimale, d) les trajectoires des aimantations correspondantes projetées dans le plan Mz/Mxy ie de l'aimantation longitudinale et transversale pour chacune des deux populations de spins a et b contrôlées, Ma étant maximisée et Mb saturée.



Figure 31: Image de cerveau de rat obtenu par une impulsion de préparation générée par contrôle optimal suivi d'un schéma de détection de type écho de spin. Le champ radio fréquence a été optimisé pour rehausser la matière blanche et saturer la matière grise. Ainsi le corps calleux (CC) apparaît en hypersignal. Ce contraste ne peut pas être obtenu par les techniques de pondération  $T_1$  et  $T_2$  classique.

Ainsi la compréhension théorique, l'élaboration de l'algorithme de convergence, la génération des champ RF  $B_i$ , ont permis de réaliser les premières images RM de contraste *in vivo* fondées sur le contraste optimal. Un cadre théorique simplifié pour la génération rapide de champs RF  $B_i$  décomposés selon une succession optimisée d'impulsions de type block pulse et de délais a été élaborée et appliquée avec succès *in vivo* sur le cerveau de rat (Van Reeth et al., 2018b). Il est prévu, de poursuivre ces développements avec des implémentations sur imageur clinique dans le cadre de l'application à l'IRM de contraste pour la sclérose en plaques (soumission d'un projet ANR) et en oncologie (thèse CIFRE avec Siemens et le centre Léon Bérard).

#### Contrôle optimal dans les applications de l'équipe

Plusieurs programmes Matlab de génération d'impulsions par contrôle optimal ainsi que de simulation de l'effet des impulsions radiofréquence sur une population d'isochromats ont été développés dans le cadre du post-doctorat d'Eric Van Reeth. L'application à d'autres encodages de l'information exploitant notamment la phase du signal RMN est envisageable. La théorie du contrôle optimal peut être utilisée afin de générer des impulsions RF optimisées pour atteindre des motifs de phase préalablement définis (Lefebvre et al., 2017). Le concept a fait l'objet d'un dépôt de brevet (F2.6 ) dont une première preuve de concept a été publiée récemment appliqué au cas de l'élastographie (Van Reeth et al., 2018a). La poursuite de ces travaux dans la recherche par contrôle optimal de l'encodage de la diffusion a fait l'objet d'une demande projet ANR déposé par Eric Van Reeth, nouvellement recruté en tant qu'enseignant chercheur à CPE (Ecole d'ingénieurs en Chimie et Sciences du Numérique). Nous avons également engagé en 2017 et 2018, au cours de stages de Master, des travaux étudiant la faisabilité de la génération d'impulsions par contrôle optimal robustes aux inhomogénéités du champ B<sub>1</sub> - dans le contexte de l'utilisation d'antennes produisant des champs B1 inhomogènes (antenne de surface ou endoluminale en Emission/Réception). Ces travaux ont permis de générer des impulsions immunes aux variations de champ radiofréquence et ne nécessitant en moyenne une intensité de champ B<sub>1</sub> plus faible que les impulsions adiabatiques, ce qui est intéressant du point de vue du Taux d'Absorption Spécifique (TAS).

#### Contrôle optimal pour les séquences de spectroscopie RMN in vivo

Dans le cadre de l'arrivée du nouvel IRM 11.7T Bruker, je projette de reprendre des développements et l'implémentation de séquences RMN pour des applications cerveau et du tube digestif. Le potentiel quantitatif des séquences de type JPRESS et COSY sur le petit animal est fortement altéré par les inhomogénéités du champ magnétique rencontrées *in vivo*. Ces inhomogénéités magnétiques sont dues aux inhomogénéités du champ magnétique externe et, à celles intrinsèques, du milieu étudié, liées aux effets de variations de susceptibilités magnétiques à l'échelle microscopique. Les premières sont corrigées à l'aide de bobines additionnelles qui viennent produire des variations de champs contrecarrant les imperfections de B<sub>0</sub> liées à l'aimant et à l'objet ou tissus étudiés. Cependant, *in vivo*, même après corrections, les inhomogénéités de champ résiduelles restent importantes et augmentent avec l'intensité du champ magnétique statique. En RMN haute résolution, les expériences multi-quanta sont de plus en plus utilisées pour simplifier les spectres car l'évolution temporelle des cohérences multi-quanta n'est pas touchée par les inhomogénéités de champ magnétique et l'information spectrale est simplifiée. Quelques articles ont réalisé des études *in vivo* qui montrent l'intérêt de ces approches, avec la
spectroscopie 2D à détection indirecte des cohérences zero-quantum (de Graaf et al., 2007). Le design par contrôle optimal de séquences multi-impulsionnelle pour la RMN multi-quantum a été proposé récemment par le groupe de S. Glaser (Köcher et al., 2016). Des solutions s'inspirant de ces derniers travaux peuvent être envisagées. Le travail sur la quantification 2D et la simulation par mécanique quantique de séquences 2D (via le logiciel Spinach) permet de concevoir des excitations multi-impulsionnelle qui tenteraient de fournir 1) une information spectrale simplifiée i.e parcimonieuses afin de permettre des stratégies de détection rapide (cf paragraphe D2) et 2) insensibles aux inhomogénéités de champs magnétiques.

#### D3 Imagerie à « contenu spectroscopique »

Cet axe de recherche de mon projet concerne les développements et l'implémentation de stratégie d'échantillonnage de l'espace k-t pour l'imagerie à « contenu spectroscopique ». L'imagerie spectroscopique telle que connue et développée jusqu' à aujourd'hui s'attache à acquérir une grille de spectres spatialement distribués. Dans ces techniques (double encodage de phase, spirale, EPSI...), les spectres doivent être complètement reconstruits, ce qui entraîne des conditions d'échantillonnage contraignantes (pas d'échantillonnage suffisamment fin en temporel pour couvrir toute la zone spectrale d'intérêt en fréquentiel, nombres de points suffisant pour être suffisamment résolu en fréquence). Cet objectif est difficile à atteindre dans des temps d'examen compatibles avec les contraintes d'un contexte clinique. D'un autre côté, les méthodes d'imagerie telles que IDEAL (Reeder et al., 2005), ou celles proposées ensuite (Leporq et al., 2014) et (Peterson and Månsson, 2013), s'appuient sur un *a priori* fort sur les fréquences de résonances et le contenu spectral des données pour pouvoir remonter à des informations spécifiques : fraction de graisse et composition lipidique en proton, mais aussi carte métabolique en C13 hyperpolarisé (Wiesinger et al., 2012).

Les développements projetés dans ce cadre auraient deux versants :

-un versant préclinique, qui présente l'intérêt de pouvoir développer et implémenter des stratégies d'acquisition de façon plus aisée, dans l'environnement actuel du laboratoire. Il est attendu que ces développements seront confrontés aux difficultés liées aux inhomogénéités du champ  $B_0$ , et la petitesse du volume nominal d'un voxel ce qui délimitera les possibilités. Il est projeté de travailler sur le futur système d'imagerie et de spectroscopie à champ magnétique de 11.7T. Cet équipement, cofinancé par la Délégation Régionale à la Recherche et à la Technologie, la région Auvergne-Rhône-Alpes et le Centre National de la Recherche Scientifique, sera opéré par la plateforme PILoT du laboratoire CREATIS située sur le campus LyonTech-La Doua.

-un versant clinique : les développements de séquence sont plus longs et difficiles à réaliser dans l'environnement actuel de l'équipe. Cependant notre expertise s'est considérablement amplifiée du fait de travaux de plus en plus nombreux en partenariat avec les constructeurs d'IRM (principalement Siemens) dans le cadre de thèses CIFRE financées au sein de l'équipe portant sur le développement de séquence sur imageur clinique.

# D3.1 Applications précliniques : Imagerie 'à contenu spectroscopique' de l'intestin

L'équipe RMN et Optique a développé depuis plusieurs année une expertise dans le développement de capteurs Magnétiques endoluminaux (C.Mag.E) afin d'améliorer le diagnostic et la caractérisation des maladies de l'intestin, notamment les maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) incluant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Tandis que des travaux continuent, visant à surmonter le verrou de sécurité posé par les C.Mag.E (Ayde et al., 2013; Saniour et al., 2017), une version miniaturisée du C.Mag.E (Hugo Dorez et al. 2016) , dédiée à l'imagerie du petit animal modèle a été proposée dans le cadre de la thèse de Hugo Dorez encadrée par Olivier Beuf et Raphaël Sablong. Grâce à cette instrumentation, nous avons été les premiers à réaliser des spectres RMN *in vivo* sur le côlon du petit animal (voir Figure 32). Nous avons démontré la possibilité de réaliser *in vivo* la spectroscopie RMN de la paroi colique et des tissus viscéraux environnants (Dorez et al., 2017).



Figure 32 : Image pondérée en  $T_1$  acquises avec un Capteur Magnétique Endoluminal (a) pour une souris saine et spectre acquis dans les graisses viscérales (jaune) et la paroi du côlon (vert). (b) pour un modèle de colite induite chimiquement dans une phase inflammatoire avec spectre associé (encadré marron) et sur (c) une tumeur (encadré rouge). Figure issue du travail de thèse de H. Dorez

La table indique les déplacements chimiques et les principaux groupements chimiques visibles sur le spectre encadré en vert.

Ces spectres présentent dans les tissus sains, de façon remarquable, des largeurs à mi-hauteur de l'ordre de 15 à 20Hz ce qui témoigne d'une bonne homogénéité du champ  $B_0$ .

Nous projetons de développer des stratégies d'échantillonnage permettant d'exploiter l'information spectrale (résonance de lipides, présence ou non d'un pic de choline), tout en préservant une couverture et résolution spatiale permettant de distinguer les différentes couches de la paroi colique. Ces développements pourront s'intégrer dans un protocole multiparamétrique dont l'équipe à l'expertise. En effet, la thèse de Hugo Dorez a démontré que dans le cas particulier des antennes endoluminales, le fort SNR accessible permet de disposer de cartographies multi-paramétriques ( $T_2$ ,  $T_1$ ) hautement résolues spatialement qui accroît la sensibilité de détection et de caractérisation des lésions coloréctales. Y associer une information biochimique procurée par l'exploitation du contenu spectral devrait encore améliorer la caractérisation des tissus et des lésions colorectales. A notre connaissance les seules études en spectroscopie RMN ont été réalisées *ex vivo* et jamais sur des stades pré-néoplasiques. Des études récentes réalisées *ex vivo* sur pièces opératoires de cancer colique (Elisa Mosconi et al., 2014) et à partir de biopsies de cancer rectal (analyses par HRMAS,(Jordan et al., 2009)) encouragent à développer cette technique *in vivo* pour son apport de biomarqueurs de cancer (composés de Choline) et analyse du rôle des lipides stockés dans les tissus adipeux environnant les lésions. Il a été mis en évidence une interaction entre le tissu péri-graisseux et l'épithélium colique et notamment le cancer colique avec sécrétion de cytokines pro-oncogènes.

# D3.2 Stratégie d'acquisition d'une information spectroscopique parcimonieuse

Un exemple de développement qui peut être envisagé en IRM clinique est donné ici. Dans le but de réduire le temps d'acquisition, une nouvelle méthode d'acquisition rapide d'imagerie spectroscopique par résonance magnétique fondée sur un échantillonnage spiral de l'espace k-t est développée dans la thèse de Jabrane Karkouri (débutée en 2016) que je co-encadre avec Magalie Viallon. .Cette méthode s'appuie sur les travaux présentés au paragraphe C2.3.2 qui proposent une reconstruction efficace de données de spectroscopie de corrélation sous échantillonnées à condition que les spectres à reconstruire soient intrinsèquement parcimonieux.

La méthode proposée s'apparente à une nouvelle approche du Compressed Sensing (CS) pour l'imagerie spectroscopique puisque par définition le CS permet de réduire le nombre d'échantillons acquis comparé au critère de Nyquist-Shannon. La parcimonie du signal est obligatoire pour une reconstruction avec le CS. En spectroscopie du 31P, les déplacements chimiques des métabolites sont a priori connus. Ici encore, les pics correspondants aux valeurs non nulles du spectre sont reconstruits à l'aide d'un problème de moindres carrés surdéterminé. En pratique, avec du bruit, l'erreur sur le spectre reconstruit dépend fortement des échantillons acquis. Cette erreur est minimisée en choisissant irrégulièrement les échantillons à acquérir avec l'algorithme Sequential Backward Selection (SBS). Cet échantillonnage irrégulier de la direction spectroscopique est ensuite exploité pour réduire le nombre d'entrelacements temporels requis par un encodage spiral. En effet lors d'une acquisition spirale pour l'ISRM, il faut appliquer des gradients successifs variant au cours du temps pendant le temps d'acquisition, et il est souvent nécessaire de recourir à des entrelacements temporels afin d'échantillonner suffisamment finement le signal spectroscopique. En réduisant le nombre d'entrelacement, nous avons démontré la possibilité d'un facteur 2 le temps d'acquisition.(Karkouri et al., 2017). Dans le courant 2018, nous avons également travaillé sur la possibilité de gagner en temps d'acquisition en exploitant l'échantillonnage irrégulier de la dimension temporelle pour entrelacer plusieurs

partitions de l'espace k ; entrelacements spatiaux souvent nécessaires pour gagner en résolution spatiale (abstract ISMRM 2018 et article en cours de rédaction).

Afin de démontrer la faisabilité de cette méthode, celle-ci a été appliquée sur des données d'acquisitions d'ISRM spirales simulées à partir de données 31P acquises *in vivo* (Siemens 3T) sur les quadriceps d'un homme, avec la technique conventionnelle d'encodage de phase-phase selon une grille cartésienne. Cette faisabilité ayant été démontrée, il s'agit à présent de coder la séquence, l'implanter sur imageur et de réaliser des acquisitions *in vivo*.

Ces développements sont destinés à être appliqués à l'étude clinique de la maigreur extrême, obésité et de la récupération fonctionnelle, en collaboration avec les services cliniques de rééducation fonctionnelle, physiologie de l'effort et de l'équipe d'accueil TAPE du CHU de Saint-Etienne. D'autres projets d'applications pourraient s'appuyer sur une telle séquence. De plus, cette stratégie pourrait être mise à profit pour des applications précliniques en imagerie spectroscopique du C13 hyperpolarisé, qui voit le jour via une collaboration avec la plateforme AgroResonance/unité QUapa du Centre INRA Auvergne-Rhône-Alpes (JM Bonny, G. Pages du site de Theix) et Sami Janin professeur à l'institut de sciences analytique (ISA) qui développe de nouvelles méthodes d'hyperpolarisation des spins nucléaire.

Enfin le balayage spiral a plusieurs intérêts : 1) en imagerie, commencer à échantillonner très tôt permet de cibler les composant aux  $T_2$  courts.2) le fait de sur-échantillonner le centre de l'espace k permettra de faciliter la correction de mouvement par écho navigateur et ouvrira la porte vers des séquences d'acquisition en respiration libre, par exemple en imagerie quantitative des lipides.

#### D4 Faire évoluer les méthodes de quantification

Depuis ma thèse, la méthode de quantification QUEST a évolué, intégrant peu à peu plusieurs fonctionnalités, et options qui l'ont rendue 'agile', c'est-à-dire capable de s'adapter à différentes situations. La version 'agile' dite customize QUEST ou cQUEST est disponible sur le sur la plateforme VIP du laboratoire CREATIS (https://www.creatis.insa-lyon.fr/vip/). Elle va également être connectée et interfacée avec l'outil CSIapo, dans sa version en python développée par Yann Le Fur (laboratoire CRMBM, Marseille).

Du point de vue méthodologique, les problèmes de quantification rencontrés tout au long de mon expérience étaient souvent mal posés. Les solutions apportées par la méthode cQUEST ont principalement été de restreindre l'espace des solutions en permettant d'appliquer des bornes sur les paramètres à estimer et en facilitant l'application de connaissances a priori sur les paramètres à estimer. Contraindre les amplitudes à être positives, contraindre les largeurs à mi-hauteur et décalage en fréquence à être dans des intervalles de valeurs restreints permet d'améliorer la convergence vers des solutions physiquement et physiologiquement réalistes. cQUEST devrait se doter d'outils permettant de réduire automatiquement le nombre de paramètres, quel que soit le problème de quantification posé, ou de proposer suite à l'analyse de la fonction modèle, des possibilités de réduire le nombre de paramètres. Jusqu'à présent, aucune méthode de régularisation n'a été intégrée à cQUEST alors que plusieurs méthodes intègrent dans leur procédure d'optimisation des termes de régularisation principalement pour prendre en compte les variations de ligne de base et de forme de raie (e.g.LCModel, AQSES). La piste envisagée pour la suite de cette thématique n'est pas d'intégrer de tels termes de régularisation mais plutôt, en collaboration avec Michaël Sdika de l'équipe 2 Image et Modèle de CREATIS, d'utiliser les approches de types apprentissage statistique et profond (deep learning) pour estimer les paramètres. En effet, les contraintes et termes de régularisation varient d'une méthode à une autre, peuvent être implémentés de différentes façons, et doivent être choisis au moment de la quantification d'un signal donné par l'utilisateur auquel il sera demandé une certaine expertise. Il en résulte des différences de résultats quantitatifs que l'on peut observer entre les méthodes. Pour les approches par apprentissage, les modèles utilisés jusqu'à présent pour décrire les données de spectroscopie et réaliser un ajustement paramétrique sur les données acquises sont utilisés pour générer la base d'apprentissage (générateur de signaux). Ce générateur intègre plusieurs artefacts (variations de phase et de fréquences, formes de raies, courants de Foucault) qu'il a fallu modéliser. La difficulté est de savoir si cette modélisation couvre suffisamment l'ensemble des spectres que l'on peut rencontrer in vivo. Les architectures mises en œuvre jusqu'à présent sont standards (simple suite de couche de convolution, maxpool et fonction d'activation CRELU) et l'objectif est d'apprendre le processus de quantification avec une régularisation qui atteindrait un degré de généralisation compétitif voire meilleur que les méthodes existantes fondées sur des moindres carrés non linéaires. Nous avons commencé des travaux dans cette voie et une preuve de concept sur données simulées a été publiée(Hatami et al., 2018). Des solutions hybrides (fondées sur le deep learning pour déterminer les variations de fréquences et de phases couplées à une minimisation par moindres carrés) ou de simple prétraitement par deep learning corrigeant pour divers artefacts ou complexité du signal peuvent s'envisager. Une des ambitions est de proposer une analyse ne nécessitant pas d'expertise.

Différentes problématiques de quantification pourront être abordées dans ce cadre, avec, notamment l'analyse du module du signal temporel ('méthode FID Modulus' ) qui permet de résoudre facilement et automatiquement les problèmes de phases et de décalage en fréquence sur les spectres(Le Fur and Cozzone, 2014) dans les données d'imagerie spectroscopique acquises à 7T. Nous avons également soumis un projet porté par Florence Fauvelle (GIN, "Neuroimagerie Fonctionnelle et Perfusion Cérébrale" Equipe Grenoble), comportant un volet sur l'analyse des données HRMAS, et SRM *in vivo* par deep learning pour l'aide à l'identification des zones epileptogènes. Un projet de collaboration France-Berkeley avec le département de Neurologie de l'UCSF, sur l'analyse de spectres du cerveau, doit également être soumis fin Janvier.

#### D5 Conclusion

Si l'imagerie spectroscopique peine à s'intégrer dans les applications cliniques, peut-être faut-il exploiter différemment l'information spectroscopique contenu dans le signal RMN. Je projette dans me travaux de continuer à chercher des solutions qui résultent d'un positionnement charnière à plusieurs égards : 1) en lien avec les techniques de la RMN de la chimie analytique, 2) en lien avec les techniques rapides d'imagerie 3) en s'appuyant sur une modélisation des phénomènes au niveau macroscopique et microscopique afin d'optimiser l'acquisition et l'analyse des signaux. Les méthodes employées sont typiques des sciences pour l'ingénieur (simulation, expérimentation, traitement du signal) avec des applications pour la santé. Les applications qui bénéficieraient des développements proposées dans mon projet de recherche sont celles menées dans l'équipe ou le laboratoire (cancer, sclérose en plaques, maladies métaboliques,...)

Mon travail de recherche s'appuie sur des méthodes d'optimisation mathématique (contrôle optimal, moindres carrés non linéaires). Utilisatrice de ces méthodes, la programmation

informatique et l'intelligence artificielle vont possiblement innerver mes travaux, et une difficulté sera de trouver un positionnement efficace par rapport à des évolutions qui tournent en révolution. De même, intégrer graduellement un savoir-faire utile sur les méthodes de RMN multi impulsionnelle est une tâche, en soi, et d'envergure. Enfin, expérimenter sur le vivant n'est pas chose aisée et nécessite de l'expérience que seuls le temps et la pratique peuvent apporter.

Et puis, il y a, de façon fondamentale, l'activité des doctorants et post-doctorants, que l'on emporte dans ces aventures. Former une personne à la recherche, c'est, tout en lui préservant ses aspirations, l'initier à plusieurs aspects : la démarche scientifique, la rigueur d'analyse, la sérénité à adopter face à un non résultat (dans un monde de productions de résultats 'positifs' où tout marche, l'activité de recherche, qui ne peut donner les résultats escomptés et a souvent des moments de déception, est difficile à tenir) ; la conduite de projet, savoir « s'accrocher », persévérer, mais aussi les caractéristiques des différents systèmes et attendus de la recherche. Ces aspects, comme toute personne en position d'enseigner et de former, je continue de les mûrir aux fils de mes rencontres et discussions avec mes collègues et étudiants et ai à cœur de les transmettre.

Conclusion et perspectives générales

### ANNEXES

# E Annexe 1: Bases des méthodes d'acquisition et d'analyse des signaux de SRM

#### A1Acquisition en spectroscopie monovoxel

Aux débuts de la spectroscopie *in vivo*, la localisation de la provenance du signal de SRM était réalisée en se reposant sur le profil de sensibilité d'une antenne radiofréquence de surface utilisée en émission/réception. Cette méthode se trouve rapidement limitée, dès que l'on souhaite étudier des régions en profondeur, ou exciter un volume bien délimité.

Au milieu des années 80, plusieurs stratégies de localisation ont été proposées et utilisent l'intersection de trois coupes, sélectionnées par trois impulsions sélectives. Les deux méthodes les plus connues sont les séquences PRESS (Bottomley, 1987) et STEAM (Frahm et al., 1987) qui sont généralement implémentées sur les systèmes IRM cliniques et précliniques.



 $t \xrightarrow{TE/2} TM \xrightarrow{TE/2} 90^{\circ} 90^{\circ} 90^{\circ}$ 

Figure 33 : Chronogramme de la séquence PRESS permettant via un double echo de spin la localisation d'un voxel de spectroscopie. Les gradients dits 'crushers' de part et d'autres des impulsions de refocalisation assurent la sélection de la cohérence désirée et de la destruction de celles que l'on ne souhaite pas

Figure 34 : Chronogramme de la séquence STEAM permettant d'atteindre des temps d'échos plus court comparé à la séquence PRESS.

#### La séquence PRESS est donnée

Figure 33. Une impulsion sélective d'excitation (90°) est suivie de deux impulsions sélectives de refocalisation. Le signal obtenu en réception est issu de l'intersection des trois coupes, et a été refocalisé alors que les spins à l'extérieur de cette intersection se déphasent. Le temps d'écho minimal est conditionné par la longueur des impulsions radiofréquence et est généralement de l'ordre de 20 à 30 ms. Cette séquence et le code de son implémentation étaient disponibles sur l'IRM Biospec Bruker 4.7T (logiciel d'acquisition Parivision 4, puis Paravision 5.0 et 5.1) et ont constitué la base de la plupart des travaux de développement de séquence qui vont être cités dans la section C.

Dans la séquence STEAM (cf Figure 34), les trois impulsions sélectives sont des impulsions à 90°, et donnent lieu à plusieurs échos dont un écho stimulé, qui est sélectionné parmi tous les échos possibles grâce à l'usage de gradients 'crushers'. Cette séquence permet d'atteindre des temps d'écho sensiblement plus courts que la PRESS ; en effet pendant la deuxième et la troisième impulsions, les spins sont alignés selon +/-z et cette durée TM ne contribue pas au temps d'écho. L'utilisation d'impulsions 90°, pour une même durée d'application, demande des intensités de champ B<sub>1</sub> moins fortes que pour les impulsions 180°, il est alors possible d'augmenter la bande passante des impulsions et réduire l'artefact de déplacement chimique (cf Figure 34).

Quelques limitations connues concernant ces séquences monovoxel peuvent être citées :

a) les impulsions sélectives peuvent être imparfaites et entrainer la contamination du signal par des contributions provenant de régions spatiales non sélectionnées ; 2) l'artéfact de déplacement chimique (cf Figure 35) est une limitation, souvent négligée en contexte clinique mais rapidement rencontrée notamment dès que l'intensité du champ magnétique  $B_0$  croît (puisque la dispersion spectrale croît proportionnellement) 3) un unique petit volume d'intérêt est exploré, conférant à ces techniques une limitation propre à une biopsie, à savoir le biais d'échantillonnage.



Figure 35 : Principe de l'artefact de déplacement chimique lié à l'application d'une impulsion sélective de bande passante BW. L'application du gradient G selon la direction z lie la fréquence de résonance d'un composant biochimique à sa position en z ; l'erreur de déplacement chimique ( $\Delta z$ ) est directement proportionnelle à l'écart en déplacement chimique entre deux composant et inversement proportionnelle à la largeur de la bande passante

d'excitation : 
$$\Delta z = \frac{\Omega}{BW} \times Ls$$
.

Ainsi, la séquence LASER (Garwood and DelaBarre, 2001) (Figure 36) a été introduite afin de proposer une excitation qui permette d'utiliser des antennes en émission/réception et/ou d'être robuste aux inhomogénéités du champ radiofréquence  $B_1$  tels que rencontrés lorsque l'intensité du champ magnétique statique croît. Cette séquence et sa version hybride 'semi LASER' (Scheenen et al., 2008) connaissent un succès remarqué en recherche pour les applications à 3'T et 7T chez l'homme ou à très haut champ pour le petit animal ( $\geq$ 9.4T) mais n'est toutefois pas largement répandue. Cette séquence peut se voir comme la version 'adiabatique' de la séquence PRESS. Une amélioration supplémentaire qui fait ses preuves ces dernières années est l'usage d'impulsion modulée en amplitude et fréquence alors que l'amplitude du gradient de sélection est elle-même modulée tels que GOIA(Tannús and Garwood, 1997; Near et al., 2009). Ces dernières permettent d'obtenir une bande passante d'excitation supérieure aux impulsions adiabatiques, sans demander des intensités de champ  $B_1$  trop élevées, ce qui constitue une solution intéressante pour réduire les artefacts de déplacement chimique (cf. Figure 35) ainsi que le TAS.



Figure 36 : Chronogramme de la séquence LASER. L'impulsion adiabatique initiale de 90° est suivie de trois paires d'impulsions de type 'sécante hyperbolique' de sélection de coupe. Ces impulsions sont dites adiabatiques ; basées sur de la modulation de fréquence et non d'amplitude ces impulsions sont insensibles aux inhomogénéités de champ radiofréquence ; figure extraite de Garwood M. et al., J Magn Reson, 2001, 153:155-177

#### E1 Acquisition en imagerie spectroscopique

#### E1.1 Séquence d'imagerie spectroscopique conventionnelle

Pour remédier au manque d'information sur la distribution spatiale des séquences 'monovoxel', on peut se tourner vers les séquences d'imagerie spectroscopique de résonance magnétique (ISRM). L'imagerie spectroscopique combine les principes de la spectroscopie RMN et ceux de l'imagerie pour ce qui est de l'encodage de l'information spatiale. La séquence d'ISRM de base, qui permet l'acquisition de plusieurs voxels de spectroscopie spatialement distribués repose sur l'utilisation de gradient d'encodage de phase (dans deux directions pour 2D, 3 directions pour du 3D), pour encoder l'information spatiale, alors que l'information spectroscopique est recueille, simplement, en l'absence de gradient lors de la phase de lecture. Il s'agit de la méthode la plus ancienne (Brown et al., 1982), la plus largement répandue et qui est proposée sur la plupart des imageurs cliniques et précliniques. Le gradient d'encodage de phase permet de générer des déphasages différenciés selon la direction selon laquelle il a été appliqué. L'encodage de phase correspond donc à l'application d'impulsions de gradient selon une ou plusieurs directions juste après qu'une impulsion radio fréquence ait créé un signal cohérent dans le plan transversal.

Ce type d'encodage se combine avec n'importe quelle excitation qu'elle soit sélective ou non sélective. Une sélection d'une large boîte PRESS peut par exemple être employée afin de concentrer l'excitation sur le cerveau et réduit la contamination lipidique provenant des lipides extracrâniens (méthode utilisée en C1.4.2). Un des avantages de cet encodage est qu'il n'engendre pas de problèmes de localisation liés à l'artefact de déplacement chimique ou des problèmes d'effets d'off résonance. Les gradients d'encodage sont bien plus grands que les champs locaux des effets d'off résonance. Les artefacts de déplacement chimique sont négligeables car la variation de phase due au déplacement chimique est très faible par rapport à l'encodage de phase par le gradient.

La taille nominale des voxels, dans une direction donnée est égale à la taille du champ de vue divisée par le nombre de pas d'encodage de phase. La résolution réelle d'une image doit cependant prendre en compte 'la fonction d'étalement du point' (aussi connue comme point spread fonction PSF). En effet du fait d'une durée d'acquisition nécessairement limitée dans le temps, l'espace k (espace des fréquences spatiales du signal RMN, domaine d'acquisition) est aussi nécessairement tronqué : La PSF est la transformée de Fourier de la grille des échantillons de l'espace des k : l'image acquise est l'image 'idéale', (très haute résolution spatiale) convoluée par cette PSF.

Si on ignore les effets des inhomogénéités du champ magnétique  $B_0$  sur l'ensemble du volume d'imagerie spectroscopique et que l'on compare à une séquence monovoxel : un voxel nominal de volume V acquis avec  $N_{EP}$  pas d'encodage de phase aura le même rapport signal sur bruit (RSB) qu'un simple voxel de volume V acquis avec  $N_{EP}$  accumulation.

#### E1.2 Séquence d'acquisition rapide

L'imagerie spectroscopique par encodage de phase est une méthode « lente » qui nécessite une acquisition par pas d'encodage. Dès que l'on souhaite réaliser une acquisition volumétrique (par opposition à une coupe), améliorer la résolution spatiale, le rapport signal sur bruit ou rajouter une dimension spectrale, le temps d'acquisition de cette méthode d'encodage devient prohibitif. De nombreux travaux ont mené à la proposition de nouvelles méthodes d'acquisition rapides permettant de réduire le temps d'acquisition tout en préservant une bonne sensibilité (travaux notamment de Dreher et Leibfritz, (Dreher and Leibfritz, 2002) ). Nous nous limiterons ici la présentation aux deux méthodes qui sont d'intérêt pour la suite du manuscrit. Ces méthodes se concentrent sur les stratégies de détection de l'information spectroscopique spatialement distribuées et réalisent un encodage spatial/spectral simultané : les méthodes fondées sur les techniques 'écho planar' (ou technique écho planaires) et les méthodes fondées sur l'échantillonnage spiral de l'espace des k.

Le principe utilisant les techniques 'écho planar pour l'imagerie spectroscopique a été introduit dès les années 80 par Peter Mansfield (Mansfield, 1984) mais il a fallu attendre de lever des verrous concernant les performances de commutation du système de gradient et le milieu des années 90 pour voir les premières implémentations sur imageur clinique (Posse et al., 1994, 1995). Quelques années après Adalsteinsson (Adalsteinsson et al., 1998) proposait un encodage spatial/spectral via l'application d'un balayage spiral de l'espace des k. Encore aujourd'hui que ce soit pour l'une ou l'autre méthode, leur distribution et utilisation sur imageur de routine clinique ne sont pas largement adoptées et restent réservées aux centres de recherche.

# Imagerie spectroscopique Echo Planaire (PEPSI «Proton Echo Planar Spectroscopic Imaging»)

Dans cette approche, des gradients alternant leur polarité sont utilisés au moment de la lecture du signal, réalisant selon une série d'écho de gradient l'encodage spatial dans la direction où le gradient est appliqué tout en encodant temporellement l'information spectroscopique (e.g espace kx-t pour un gradient selon x). Contrairement à l'imagerie, une seule ligne de l'espace des k est acquise par train de gradient, les alternances de gradient étant réservées à l'acquisition de la dimension spectroscopique. Le délai  $\Delta t$  entre deux polarités de gradient détermine la bande passante de réception  $(1/\Delta t)$ . La bande passante utile en proton n'excède pas 8 ppm, si bien qu'un délai  $\Delta t$  de 0.5ms à 1 ms est suffisamment court pour les champs cliniques 1,5T et 3T et la dimension spectroscopique est suffisamment bien échantillonnée au cours d'un train de gradient (voir Figure 37). Cette méthode permet, par rapport à la méthode conventionnelle, d'accélérer l'encodage de l'espace d'un nombre  $n_y$  égale au nombre de pas d'encodage dans une direction.



Figure 37. Chronogramme d'une séquence EPSI 2D, avec excitation par echo de spin, sélection de coupe en z, encodage de phase par Gx, train de gradients trapezoïdaux pour Gy encodant à la fois ky et t. Le pas d'échantillonnage dans le dimension spectroscopique est  $\Delta t$ .

L'étape de reconstruction de ces données est complexe et nécessite plusieurs corrections pour obtenir des spectres non entachés d'artefacts. En effet plusieurs artefacts – replications fantôme dûs à l'asymétrie des gradients bipolaires ou distorsions liées aux courants de Foucault induits par les commutations de gradient- peuvent se produire. Une autre solution pour contrecarrer les problèmes liés à l'acquisition d'écho pairs et impairs et le schéma d'acquisition avec gradient de flyback : dans cette version particulière, l'acquisition (et l'encodage spatial) ne se fait que sur les échos impairs et une impulsion de gradient brève dans l'autre polarité est appliquée avec la vitesse de commutation maximale ayant pour rôle de rephaser le signal.

La fonction d'étalement du point et la sensibilité aux inhomogénéités du champ magnétique  $B_0$  sont identiques à la méthode conventionnelle par encodage de phase.

#### Imagerie spectroscopique par balayage spiral de l'espace des k

Dans cette méthode, l'encodage spatial-spectral est réalisé en appliquant des gradients variables dans le temps, tout au long de l'acquisition. La forme d'ondes des gradients est telle qu'une trajectoire spirale, partant du centre de l'espace des k, est parcourue. L'échantillonnage de l'évolution temporelle (spectroscopique) du signal est réalisé en répétant plusieurs fois le motif spiral. A la fin de chaque spirale, une trajectoire de retour est appliquée afin d'assurer que chaque spirale appliquée parte bien du centre. Le temps mis pour l'application d'une spirale et pour le retour au centre de l'espace k donne le pas d'échantillonnage dans la dimension spectroscopique. Si on utilise des enchevêtrements spatiaux, la trajectoire spirale peut être raccourcie pour réduire le pas d'échantillonnage.



Figure 38 : Chronogramme d'une séquence d'ISRM 2D, par balayage spirale et excitation par écho de spin

#### E2 Simulation de l'acquisition

La simulation du processus d'acquisition RMN est un élément important pour les développements en SRM *in vivo* quantitative puisqu'elle lie la théorie et l'expérience. La simulation permet à la fois d'aider à comprendre et à concevoir ou améliorer une séquence d'acquisition ; si elle est suffisamment réaliste, elle peut correspondre à une modélisation du signal acquis qui pourra être reprise dans l'étape d'analyse du signal SRM (cf paragraphe E3).

Au fondement du phénomène de RMN se trouve la notion de spin nucléaire qui est une propriété quantique, aussi appelée moment magnétique intrinsèque, caractérisé par un nombre quantique de spin. Au niveau microscopique, l'interaction d'un champ magnétique statique  $B_0$ avec un spin nucléaire, permet une levée de dégénérescence des niveaux d'énergie (effet Zeeman). L'envoi d'un champ radiofréquence ( $B_1$ ) à la fréquence de Larmor (excitation radiofréquence) se traduira au niveau microscopique par une transition entre les deux niveaux d'énergie et correspondra au niveau macroscopique à écarter l'aimantation macroscopique de sa position d'équilibre.

#### En IRM

Plusieurs logiciels de simulation IRM ont été proposés et se fondent sur l'implémentation des équations de Bloch. Ils incluent à des degrés plus ou moins importants les spécificités des acquisitions IRM (artefact de déplacement chimique, inhomogénéité de champ  $B_0$ , inhomogénéité de champ  $B_1$ , courants de Foucault, trajectoire de balayage de l'espace des k etc...). Nous citerons en premiers lieu les deux logiciels rendus disponible sur la plateforme VIP (Virtual Imaging Plateforme) supportée par le laboratoire : le logiciel SIMRI (Benoit-Cattin et al., 2005) et le logiciel Odin (Jochimsen and von Mengershausen, 2004).

#### En SRM

Ces logiciels, bien que pouvant intégrer la simulation du comportement d'isochromats résonants à des fréquences différentes, ne permettent pas de simuler l'effet des impulsions radio fréquence sur un ensemble de spins « couplés ». Notamment, l'effet des couplages scalaires sur la signature spectrale ne peut se décrire que via un formalisme quantique.

La simulation par mécanique quantique de la RMN étant un domaine à part entière, nous nous efforçons de donner les éléments clefs nécessaires à la compréhension des logiciels de simulation qui ont été utilisés dans les travaux exposés.

La description de l'effet d'une séquence RMN sur un système de spin par mécanique quantique suppose de l'utilisateur non initié la prise en main d'un certain vocabulaire, de règles d'écriture et concepts de base. Le **formalisme de l'opérateur densité** est certainement le formalisme le plus adéquat pour nos besoins.

Deux grandes notions sont introduites pour décrire les phénomènes : les observables et les opérateurs.

#### Les observables

Les observables correspondent à des objets que l'on a l'habitude de manipuler en mécanique classique à savoir les grandeurs physiques mesurables sur un système donné. En mécanique quantique, il a été démontré que l'action de mesurer perturbe le système : le système, lors de la mesure va évoluer de façon irréversible. Aussi il faut distinguer **l'état d'un système** et les **mesures** que l'on fait sur ce système. L'état d'un système peut se voir comme regroupant toutes les formes possibles que peut prendre les observables, avec, associée, une probabilité d'occurrence. Le concept de fonction d'onde est utilisé pour représenter l'état. Cette fonction

d'onde se représente comme un vecteur (au sens mathématique) dans un espace de Hilbert<sup>5</sup>. Nous opterons par la suite pour la notation de Dirac, avec les symboles «  $|\rangle$  » et «  $\langle$  |» appelé respectivement «bra » et «ket ». Le bra est le conjugué transposé du ket. Une fonction d'onde notée  $|\psi\rangle$  résulte de la somme vectoriel (superposition, ou combinaison linéaire) de vecteurs unités (état) de base appartenant à une base orthonormée :  $|\psi\rangle = \sum c_n |\phi_n\rangle$ 

#### Les opérateurs

Toutes les informations sur un système de spins donné sont contenues dans la fonction d'onde : l'extraction de cette information va se faire via des **opérateurs** qui sont des objets mathématiques (par exemple fonction dérivée) qui agissent sur la fonction d'onde pour donner une autre fonction. Il s'agit plus précisément d'une application linéaire d'un espace de Hilbert dans luimême : ils transforment un vecteur en un autre vecteur du même espace. Les opérateurs qui nous intéressent sont : 1) l'hamiltonien **H** qui est associé à l'énergie 2) les opérateurs associés au moment cinétique intrinsèque des particules 3) l'opérateur densité

A chaque observable (correspond un opérateur. A chaque grandeur mesurable A, un opérateur A est associé. Les valeurs propres de A seront les seules valeurs qui pourraient être mesurées pour A. Réaliser une mesure, correspond à observer une valeur moyenne (quantique) pour la propriété A et correspondra à la formule suivante :

$$\langle \hat{A} \rangle = \langle \phi | \hat{A} | \phi \rangle = \sum_{n} A_{nn'} c_{n}^{*} c_{n'}$$

#### l'Hamiltonien

L'opérateur Hamiltonien est utilisé dans l'équation de Schrödinger dépendante du temps (cf cidessous) qui est l'équation de mouvement permettant de prédire l'évolution de l'état d'un système en fonction du temps, si l' état initial est connu.

Pour un système donné les niveaux d'énergie sont donnés par :

 $\hat{H}|\phi_n\rangle = E_n|\phi_n\rangle$  où  $|\phi_n\rangle$  sont les vecteurs propres de l'Hamiltonien,  $E_n$  les valeurs propres et donc niveaux d'énergie possible pour le système. Une raie de résonance correspond à une transition entre ces niveaux d'énergie.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Espace de Hilbert : espace vectoriel à valeur complexes muni d'une produit scalaire hermitien

Opérateurs associés au moment cinétique intrinsèque

Le moment cinétique intrinsèque de spin se décrit comme un vecteur décomposé selon trois composantes (opérateurs):  $\hat{I}_x, \hat{I}_y, \hat{I}_z$ . Ces opérateurs répondent à des règles qui traduisent les éléments fondamentaux de la mécanique quantique.

Un spin 1/2 placé dans un champ magnétique (effet Zeeman) ne peut être que dans deux états, de basse  $|\alpha\rangle$  et plus haute  $|\beta\rangle$  énergie, et l'observation de la composante z le long du champ magnétique s'écrit :

- si deux opérateurs ne commutent pas les deux propriétés qu'ils représentent ne peuvent être mesurées simultanément Les règles de commutation sont:

$$\hat{I}_x \hat{I}_y - \hat{I}_y \hat{I}_x = i\hat{I}_z$$
$$\hat{I}_y \hat{I}_z - \hat{I}_z \hat{I}_y = i\hat{I}_x$$
$$\hat{I}_z \hat{I}_x - \hat{I}_x \hat{I}_z = i\hat{I}_y$$

- l'action de mesurer modifie le système et les spins partant d'un état, au moment de la mesure changent d'état. Pour un spin  $\frac{1}{2}$ 

$$\hat{I}_{x} |\alpha\rangle = 1/2 |\beta\rangle$$
 et  $\hat{I}_{x} |\beta\rangle = 1/2 |\alpha\rangle$ 

Ainsi lorsque l'on s'intéresse (observe) à la composante en z, les deux autres sont indéterminées.

Lorsque l'on s'intéresse à la composante en x, on change l'état du spin.

#### Opérateur densité

L'opérateur densité, ou matrice densité, est un objet mathématique défini par John von Neuman en 1927 permettant de regrouper dans une seule matrice tout l'ensemble statistiquement possible des états quantiques : cette écriture permet de relier approche statistique et approche quantique. La fonction d'onde décrite plus haut se décomposait sur une base orthonormée d'états purs. De façon générale, un système de spins peut se décrire comme un mélange statistique d'état purs  $\Psi_i$ , pour lequel chaque état a une probabilité statistique  $p_i$ :

$$\left|\phi\right\rangle = \sum_{i} p_{i} \psi_{i}$$

La matrice densité est définie par la matrice dont les éléments sont :

$$\sigma_{nn'} = \sum_{i} p_i c_{ni}^* c_{n'i} \text{ et l'opérateur densité } \sigma = \sum_{i} p_i |\psi_i\rangle \langle \psi_i |$$

Les éléments diagonaux de la matrice densité  $\sigma_{ii}$  correspondent aux probabilités qu'un système soit dans un état (pur) ; ainsi  $\sigma_{ii}$  représentent les populations des différents niveaux d'énergie. Les

termes anti-diagonaux  $\sigma_{ij}$  lient deux états ; à l'équilibre thermique ces éléments anti-diagonaux sont nuls mais une onde radio fréquence peut faire apparaître une cohérence entre les deux états.

Dans le cas d'un état mélangé, la valeur moyenne quantique d'un opérateur A s'écrit :

$$\left\langle \hat{A} \right\rangle = \left\langle \phi \,|\, \hat{A} \,|\, \phi \right\rangle = \sum_{i} p_{i} \sum_{nn'} A_{nn'} c_{ni}^{*} c_{n'i} = \sum_{nn'} A_{nn'} \sum_{i} p_{i} c_{ni}^{*} c_{n'i} = \sum_{nn'} A_{nn'} \sigma_{nn'} = Trace(A\sigma)$$
Équation E-1

Réaliser la mesure de A, dans le formalisme de l'opérateur densité, revient à prendre la trace du produit de la matrice densité avec l'opérateur associé à A.

#### Evolution d'un système dans le temps

L'évolution au cours du temps de l'opérateur densité est décrite pas l'équation de Liouville von Neuman (cf **Tableau 1**). Cette équation est équivalente à l'équation de Schrödinger pour les fonctions d'onde.

Un tableau récapitulatif des équivalences de notations (issues du cours de Daniel Spielman, distribué sur internet (<u>http://web.stanford.Edu/class/rad226a</u>)) est très utile:

| Tab  | leau   | <b>1</b> :Equivalence de | es notations | entre une   | représentation  | des phe  | noménes | via de | s tonctions | d'onde | dans | un |
|------|--------|--------------------------|--------------|-------------|-----------------|----------|---------|--------|-------------|--------|------|----|
| espa | .ce de | Hilbert et via l'op      | pérateur den | sité dans u | n espace de Lic | ouville. |         |        |             |        |      |    |

| Propriété Quantique      | Espace de Hilbert  | Espace de Liouville  |
|--------------------------|--|--|
| Système                  | Fonction d'onde $ \psi\rangle$   | Opérateur densité $\hat{\sigma}(t)$  |
|                          | Métrique : produit scalaire  | Métrique : la trace  |
| Evolution au cours du    | Equation de Schrödinger  | Equation de Liouville von  |
| temps                    | $\frac{\partial}{\partial  u_{\lambda}i\hat{H} u_{\lambda}}$                                       | Neuman,  |
|                          | $\frac{\partial t}{\partial t}   \Psi \rangle = -i \Pi   \Psi \rangle$                             | $\frac{\partial}{\partial t}\hat{\sigma} = -i\hat{\hat{H}}\hat{\sigma}$                |
| Hamiltonien indépendant  | $\left \psi(t)\right\rangle = \exp(-i\hat{H}t)\left \psi(0)\right\rangle$                          | Équation E-2   |
| du temps                 |  | $\hat{\sigma}(t) = \exp(-i\hat{H}t)\hat{\sigma}(0)$                                    |
|                          |  | $=\exp(-i\hat{H}t)\hat{\sigma}(0)\exp(i\hat{H}t)$                                      |
| Observables pour         | $\left\langle \hat{A} \right\rangle = \left\langle \psi \left  \hat{A} \right  \psi \right\rangle$ | $\left\langle \hat{A} \right\rangle = Tr\left\{ \hat{\sigma}_{\psi} \hat{A} \right\}$  |
| un opérateur $\hat{A}$ : |  |  |
| Etat pur                 |  |  |
| Ensemble statistique     | Calculs lourds et fastidieux   | $\overline{\left\langle \hat{A} \right\rangle} = Tr\left\{\hat{\sigma}\hat{A}\right\}$ |

Une fois doté de l'équation permettant de faire évoluer un système Équation E-2. Il s'agit de 1) évaluer l'hamiltonien du système de spin. Pour cela, les valeurs de déplacements chimiques et couplages scalaires du système de spin à simuler doivent être connus.

2) recenser les différentes interactions auxquelles est sujet le système de spins étudiés. Dans le cas classique de la simulation d'une séquence sur un système de spins associé à un métabolite les énergies d'interactions qui sont prises en comptes sont :

-l'interaction Zeeman (interaction entre les systèmes de spins et le champ magnétique statique) décrit comme le produit du déplacement chimique ( $\omega_i$ ) avec la composante en z (si le champ B<sub>0</sub> est orienté selon z) de l'opérateur du moment cinétique intrinsèque ( $\hat{I}_z$ ).

-l'interaction des couplages scalaires (interaction entre spins via les électrons de liaisons) ; via

Les autres interactions (dipolaire, quadripolaire), importantes en RMN du solide, sont négligées ici. Le couplage dipolaire, est considéré, en solution, complètement annulé par moyennage dû aux mouvements et fluctuations moléculaires isotropes.

3) identifier les hamiltoniens correspondant à l'application d'une séquence RMN (impulsion radiofréquence et délai)

- application d'une impulsion avec l'hamiltonien décrivant l'interaction entre le spin et le champ radiofréquence :  $\hat{H}_1 = \omega_1 \hat{I}_q$ 

où q indique la phase de l'impulsion radiofréquence

-pendant les délais inter-impulsion agissent l'interaction Zeeman et celle des couplages scalaires.

4) 'Mesurer le signal', c'est-à-dire déterminer les composantes transversales de l'aimantation.
D'après Équation E-1, cela revient à prendre la trace du produit de la matrice densité finale avec l'opérateur de projection du moment angulaire de spin total

Toutes ces règles de comportement et d'évolution peuvent se programmer afin de prédire l'évolution d'un système de spins sous l'action des champs magnétiques  $B_0$  et  $B_1$  (Gambarota, 2017). En effet le recours au calcul informatique est rapidement nécessaire, dès que l'on souhaite simuler une séquence à plusieurs impulsions et avec un système à plusieurs spins.

Plusieurs logiciels de simulation sont disponibles et implémentent les règles de transformation des hamiltoniens et matrice densité pour une séquence donnée. Au cours de mes travaux de recherche de 2005 à aujourd'hui, j'ai utilisé GAMMA et SPINACH.

GAMMA (General Approach To Magnetic Resonance Mathematical Analysis) (S. A. Smith et al., 1994) est l'un des logiciel les plus utilisés pour la génération de connaissance *a priori* pour la quantification des données SRM *in vivo* q. Ce dernier est l'un des tout premiers logiciels de simulation distribué – il est contemporain de NMR-SCOPE, qui est la solution proposée par Danielle Graveron dans l'ancien laboratoire de RMN lyonnais (Graveron-Demilly et al., 1993) et

utilisée au cours de mon doctorat. GAMMA est une suite de librairies écrites en C++ et a été encapsulée dans une interface graphique (GAVA) pour faciliter son utilisation (Soher et al., 2007). D'autres logiciels ont été ensuite proposés et sont principalement utilisés en RMN. Le Tableau 2 résume ces solutions et synthétise les avantages et inconvénients relevés.

| Réf                                   | Simulation    | Langage/Code  | Utilisation   | Temps de s | imulation |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---|------------|-----------|
|                                       |               |               |   | Singulet   | Multiplet |
| (S. A.<br>Smith et<br>al., 1994)      | GAMMA         | C++           | RMN du liquide,<br>génération de<br>base <i>in vivo</i> | ++         | +++++     |
| (Güntert,<br>2006)                    | РОМА          | Mathematica 6 | RMN du liquide  | +++        | +++       |
| (Tošner<br>et al.,<br>2014)           | SIMPSON       | MATLAB        | RMN du liquide,<br>RMN du solide                        | ++         | ++++      |
| (Bengs<br>and<br>Levitt,<br>2018)     | SPINDYNAMICA  | Mathematica 6 | RMN du liquide  | +++        | +++       |
| (Veshtort<br>and<br>Griffin,<br>2006) | SPINEVOLUTION | C++           | RMN du liquide,<br>RMN du solide                        | ++         | ++        |
| (Hogben<br>et al.,<br>2011) ⊦         | SPINACH       | MATLAB        | RMN du liquide,<br>RMN du solide<br>Contrôle optimal    | +          | ++        |

Tableau 2 : Tableau comparatif tiré de la thèse de D. Martel recensant les principaux logiciels utilisés pour la simulation des spectres RMN : plus le temps de simulation est long plus nombreux sont les signes +.

Une alternative à GAMMA est le logiciel SPINACH écrit en MATLAB. La plupart des logiciels ne peuvent simuler l'évolution précise de 5 à 10 spins. SPINACH opère une simplification des matrices à manipuler permettant de prendre en compte des systèmes de spins plus larges. En effet beaucoup d'états décrits dans des systèmes de spins ne sont pas utiles dans une simulation RMN : ils peuvent être négligés sans affecter la précision de la simulation. Cette façon de *compresser* les matrices densité d'état permet d'accélérer les simulations RMN, l'échelle de complexité des calculs (taille des vecteurs, nombres d'opérations) s'accroissant de façon polynomiale avec la taille du système de spin à simuler et non plus de façon exponentielle comme dans les autres solutions.

#### Exemple d'application : la séquence PRESS sous GAMMA ou Spinach

| include "gamma.h"<br>include ≺iostream>   |   |
|---|---|
| include <string.h></string.h>   |   |
| sing namespace std;   |   |
| pt main(int argc, char* argv[])   |   |
| spin_system sys;  | // Declare un système de spin   |
| FILE *+pvat;<br>int i p:  |   |
| double sw. dt. te:  |   |
| double TE1, TE2, acqDelay, norm;  |   |
| string coupType;  |   |
| // Charge les paramètres du système   | de spin et de la séquence   |
| <pre>sys.ask_rea(argc, argv, qn++);<br/>query_parameter(argc, argv, qn++,''\n<br/>query_parameter(argc, argv, qn++,''\n<br/>query_parameter(argc, argv, qn++,''\n</pre> | <pre>// Charge le système de spin depuis un fichier t \tCoupling type, (w)eak or (s)trong : \t", coupType); \tNo. of points : \t\t\t", n); \tSpacetral, width [Mail : \t\t", coupling }</pre> |
| query_parameter(argc, argv, qn++,"\n  | <pre>\tspectral widtn [HZ] : \t\t", SW); \t TE [mc] : \t\t", to\.</pre>   |
| query_parameter(argc, argv, qn++,~\n<br>queru_parameter(argc_argu_gn++ "\   | NT TE [MS] : \T\T\T', TE);<br>n\t TE1 (default 10): \t\t\t" TE1):   |
| query_parameter(argt, argo, qu++, \   | ave let (deradic 10). (c(c(c, let),   |
|   |   |
| // temps Caracto  | éristiques de la séquence , opérateurs  |
| // TE1  | // pac_d'échaptillepage   |
| <pre>uc = 1.0/(SW), // change time to seconds</pre>   | // pas u ecnanciitunage   |
| te=te/1000.:  |   |
| TE1 = TE1/1000.;  |   |
| TE2=.5*te;  |   |
| acqDelay=te-TE1-TE2;  |   |
| row_vector data(n);   | // Vecteur pour stocker la FID  |
| <pre>long out[n][2];</pre>  | // signal de sortie   |
| // génère les opérateurs  |   |
| gen_op sigma0 = sigma_eq(sys);  | // Met la matrice densité à l'équilibre   |
| gen_op_sigma1;  |   |
| gen_op H = HCS(SUS);<br>if (coupTupe == """") H = H + "!""(cou  | s): //bunothèse fort ou faible courlage   |
| <pre>else H = H + HJ(sus)</pre>   | s), //nypocnese forc ou faible couplage   |
| gen op delau1:  | // Propagation enre la premiere et seconde impulsion  |
| gen_op_delau2:  | // Propagation enre seconde et 3ème impulsion   |
| gen op delav3;  | // Propagator entre 3ème et l'acquisition   |
| gen_op detect = Fp(sys);  | //opérateur de détection F+   |
| delau1 = prop(H_TE1):   |   |
| delau2 = prop(H.TE2);   |   |
| delay3 = prop(H,acqDelay);  |   |
| //  |   |
| // *** sequence   |   |
| sigma0 = Iypuls(sys,sigma0, 90.);   | // Excitation   |
| sigma0 = evolve(sigma0, delay1);  |   |
| sigma0 = Iypuls(sys,sigma0, 180.);  | // Refocalisation   |
| sigma1 = evolve(sigma0, delay2);  |   |
| <pre>sigma1 = Iypuls(sys,sigma1, 180.);</pre>   | // Refocalisation   |
| sıyman = evoive(sigma1, delay3);<br>FID(sigma1, detect, H, dt, n, data);  | // Acquisition  |
|   | •   |
| tur $(1=0;1<0;1++)$ {<br>out[i][0] = long(data cotPo(i))  |   |
| out[i][0] - iOng(uata.getKe(1));  | ,   |
| <pre>out[i][1] = long(data.getIm(i)):</pre>   |   |
| <pre>out[i][1] = long(data.getIm(i)); }</pre>   |   |

Figure 39 : Implémentation des principales étapes de la séquence PRESS sous GAMMA, sans prise en compte de la sélection spatiale

```
spin_system=secularity(spin_system, 'nmr');
  timestep = 1/parameters.sweep;
  TE1 = parameters.TE1 ; TE2 = parameters.TE2 ;
   % Phase du récepteur
  coil=state(spin system,'L+', parameters.spins);
   % état de départ du système de spin
  rho=equilibrium(spin system);
  %Description des opérateurs d'impulsion.
  Lp=operator(spin system, 'L+', parameters.spins ); Lx=(Lp+Lp')/2; Ly=(Lp-Lp')/2i;
%% simulation PRESS
rho stack = step(spin system,Lx,rho,pi/2); %Impulsion 90 °
%Evolution durant TE1/2
rho stack = evolution(spin system,L,coil,rho stack , TE1./2 , 1 ,'final');
rho stack = step(spin system,Ly,rho stack,pi);% Impulsion 180°
%Evolution durant TE1/2, TE2/2
rho stack = evolution(spin system,L,coil,rho stack , TE1./2 , 1 ,'final');
rho_stack = evolution(spin_system,L,coil,rho_stack , TE2./2 , 1 ,'final');
rho stack=step(spin system,Lx,rho stack,pi); % Impulsion 180°
rho stack = evolution(spin system,L,coil,rho stack , TE2./2 , 1 ,'final');
%% FID PRESS SIMULE
fid=evolution(spin system,L,coil,rho stack , timestep, n2,'observable');
```

Figure 40 : Implémentation des principales étapes de la séquence PRESS sous Spinach

#### E3 Modèles et analyse quantitative des signaux de SRM

Il s'agit après l'acquisition d'un signal de SRM, d'en extraire une information d'intérêt : on s'intéressera souvent en spectroscopie à la concentration des molécules, mais ce peut être aussi par exemple le déplacement chimique permettant de remonter au pH etc...). L'aire sous la courbe d'un signal de RMN est proportionnelle au nombre de protons responsables de ce signal et donc pour un élément de volume donné à la concentration de la molécule ou du groupement chimique. L'opération principale de quantification consiste à déterminer les proportions relatives des composantes spectrales, issues de différents groupements chimiques ou molécules eux-mêmes caractérisés par leurs déplacements chimiques (fréquence). Lorsque les spectres sont suffisamment résolus comme en RMN haute résolution la mesure de l'aire sous la courbe des pics de résonance peut se faire par simple intégration. *In vivo*, cette approche est rapidement difficile à mettre en œuvre du fait de conditions variables d'homogénéité du champ magnétique élargissant les raies et d'enchevêtrement spectral qui ne permet pas de considérer les pics comme isolés.

Le signal acquis est généralement décrit selon une fonction paramétrée.

Plusieurs modèles paramétriques sont utilisés pour décrire le signal acquis:

cas 1- Somme de raies de forme lorentzienne décrite

a) dans le domaine temporel (Vanhamme et al., 1997)

$$y_n = \sum_{k=1}^{M_p} a_k e^{j\phi_k} e^{(-d_k + j2\pi f_k)t_n}$$

b) dans le domaine fréquentiel (pour le spectre en partie réelle)(Nelson and Brown, 1987)

$$Y_n = \sum_{k=1}^{M_p} \frac{a_k e^{j\phi_k} d_k}{d_k^2 + 4\pi^2 (f_n - f_k)^2}$$

cas 2- Somme de raies de forme gaussiennes

$$y_n = \sum_{k=1}^{M_p} a_k e^{j\phi_k(-g_k t_n + j2\pi f_k)t_n}$$

cas 3- Somme de raies de forme Voigt (Bruce et al., 2000)

$$y_{n} = \sum_{k=1}^{M_{p}} a_{k} e^{j\phi_{k}} e^{(-d_{k} - g_{k}t_{n} + j2\pi f_{k})t_{n}}$$

Dans tous les cas ci-dessus, le signal est décrit comme une somme de Mp pics de résonance d'amplitude  $a_k$  (qui est l'aire sous la courbe du pic en fréquentiel), et caractérisés par leurs fréquences  $f_k$  (déplacement chimique), phases relative  $\phi_k$ , facteurs d'amortissement  $d_k$  (cas Lorentzien) ou  $g_k$  (cas gaussien). Ces deux derniers sont associés à la constante de temps  $T_2^*$  liée au temps de relaxation transversal  $T_2$  et aux inhomogénéités du champ statique. Ces descriptions sont utiles dès que le spectre acquis présente des raies simples ou facilement modélisable comme pour la spectroscopie proton à temps d'écho long (TE=144ms) ou les spectres du C13.

Somme de signaux de métabolites simulés ou acquis in vitro

$$y(n) = \sum_{k=1}^{M_m} a_k x_k(n) e^{j\phi_0} e^{(-\Delta d_k + j2\pi\Delta f_k)t_k}$$

Dans ce cas les  $M_m$  signaux des métabolites  $x_m$  sont connus. Ils peuvent être obtenus par mesures in vitro ou simulation par mécanique quantique préalable. Les paramètres am sont les amplitudes à estimer et donnent la proportion du métabolite x dans le signal. Ils correspondent à un facteur près à la concentration des métabolites dans le signal observé. Les facteurs d'ajustement permettent la compensation automatique des distorsions des largeurs de raies (ou facteur d'amortissement  $\Delta$ dm), fréquences angulaires ( $\Delta$ fm) et liées inhomogénéités du champ magnétique. Un ajustement de la phase d'ordre 0 ( $\phi_0$ ) et du temps mort du récepteur t0 est possible (responsable d'une phase d'ordre 1 dans le domaine fréquentiel). La grande majorité des méthodes de quantification proposée en spectroscopie *in vivo* peut se voir comme des méthodes statistiques d'estimation de paramètres, et considère les paramètres à estimer comme déterministes.

Ainsi le signal de spectroscopie fait l'objet d'une description mathématique selon un modèle, i.e. une fonction paramétrée  $\hat{F}$ , avec, comme paramètre d'intérêt principal, le paramètre de proportion des raies de résonances. Celui-ci est en effet directement proportionnel (sous réserve des bonnes conditions d'acquisition) à la concentration du groupement chimique/molécule considéré. Dans le cadre des méthodes déterministes d'estimation, l'estimation des paramètres est réalisée en cherchant le maximum de vraisemblance, c'est-à-dire en cherchant les paramètres p qui maximisent la probabilité d'observer F sachant le modèle physique sous-jacent  $\hat{F}$ . Dans cette description, la seule source considérée comme aléatoire est le bruit blanc gaussien, qui fait que maximiser la fonction de vraisemblance revient, en prenant le log vraisemblance à minimiser la somme des carrés des erreurs ; L'analyse quantitative des signaux de spectroscopie peut donc s'expliquer selon le cadre de la théorie statistique d'estimation. En mathématique appliquée elle correspond plus simplement à une identification paramétrique : un phénomène physique est décrit à l'aide de modèle, et la détermination des paramètres se formule comme un problème de minimisation d'une fonction coût caractéristique de l'écart entre le signal mesuré et le signal prédite par le modèle  $\hat{F}$ . La recherche du minimum global de cette fonction coût permet de déterminer les paramètres et se fait, dans notre cas, par l'estimation des dérivées successives de la fonction coût ; Ainsi cette recherche est le plus couramment résolue avec des algorithmes itératifs de type Gauss-Newton ou Levenberg-Marquardt, mais ces méthodes sont promptes à tomber dans des minima locaux et une façon d'éviter cet écueil est de réitérer le processus d'optimisation en faisant varier les paramètres de départs.

De façon plus marginale, des approches bayésiennes ont été proposées et procurent une optimisation globale du problème (Zheng et al., 2011), (Hao et al., 2014). Elles reposent sur les méthodes de Monte Carlo par chaîne de Markov(MCMC) et l'algorithme de Metropolis-Hasting. Ces méthodes quoique intéressantes du point de vue méthodologique sont encore trop lentes par rapport aux méthodes de minimisation par moindres carrés non linéaires (procédure d'acceptation/rejet d'une hypothèse lente par rapport à un calcul de gradient d'une fonction).

La précision d'un estimateur est idéalement donnée par l'erreur quadratique moyenne, c'est-à-dire la moyenne des écarts au carré de l'estimation à la valeur vraie/réelle du paramètre. Comme la valeur vraie/réelle n'est pas accessible, on cherchera à réduire au maximum le biais et la variance de l'estimateur, l'estimateur qui minimise et le biais et la variance est dit précis. Plus la variance sera faible plus résultats seront considérés comme fiables.

#### E4 Bornes de Cramér Rao

Le cadre statistique permet cependant d'introduire un cadre méthodologique pour l'étude des données en présence d'incertitude. Avec la mesure ou l'estimation d'un paramètre donné, il serait nécessaire d'avoir une idée de l'erreur de mesure associée, pour déterminer une certaine confiance dans les paramètres obtenus. La théorie de Cramér Rao permet de déterminer la limite inférieure des variances associées aux paramètres estimés -à condition que ces estimateurs soient supposés non biaisés. Cette limite est indépendante de la méthode de quantification utilisée et représente un standard de précision auquel les résultats de quantification peuvent se comparer. De façon générale, en RMN, et pour tout le problème de quantification paramétrique, le signal est décrit selon un modèle  $\hat{F}(t, p)$ , fonction du temps t et de paramètres p. Dès que les paramètres à estimer participent au signal de façon non linéaire, typiquement en RMN les constantes de relaxation ou les termes de phase et de fréquence, le problème à résoudre devient non linéaire. Le calcul des bornes de Cramér Rao passe par celui de la matrice d'information Fisher, qui est définie comme la variance associée au maximum de vraisemblance. Cette matrice, dans le cas multiparamétrique, est définie comme une matrice de covariance formée à partir des dérivées partielles du logarithme de la fonction de vraisemblance (log-vraisemblance) par rapport aux paramètres. Si la seule variable aléatoire dans notre description est le bruit de mesure, les dérivées partielles de la fonction log vraisemblance reviennent aux dérivées partielles de la fonction modèle  $\hat{F}$  par rapport aux paramètres p:

$$I_{i,j} = \sum_{k=0}^{N} \left( \frac{\partial F(t_{k_n}, \boldsymbol{p})}{\partial p_i} \right)^* \left( \frac{\partial F(t_{k_n}, \boldsymbol{p})}{\partial p_j} \right)$$
(0.1)

 $\hat{F}$  la fonction modèle décrivant le signal qui est une fonction discrète du temps, avec  $t_{k=} k \Delta te$ ,  $k et \Delta te$  le pas d'échantillonnage; p un vecteur de paramètres (typiquement amplitude, variation de fréquence, variation de phase, facteur d'amortissement etc...).

Cette matrice est une mesure de l'information apportée par le signal mesuré sur les paramètres.

Le calcul des bornes de Cramér Rao consiste à prendre, pour chaque paramètre, chaque élément diagonale de la matrice inverse de Fisher. Pour tout estimateur sans biais p des paramètres p, la variance de cet estimateur est bornée par cette borne de Cramer Rao (Inégalité de Fréchet - Darnois-Cramer Rao).

L'étude de ces bornes peut s'avérer utile pour le design d'expérience et les stratégies d'échantillonnage (en IRM (Leporq et al., 2015) (Pineda et al., 2005) ou SRM (Bolliger et al., 2013)). Les travaux menés au laboratoire RMN-MIB (Thèse S. Cavassila, 1996) ont été les premiers à introduire, en spectroscopie RMN quantitative les bornes de Cramér Rao. Héritant de ce savoir-faire, les résultats de quantification obtenus par la méthode QUEST sont assortis d'une estimation de l'erreur standard minimale (racine carrée de la borne de Cramér Rao), et les différents développements réalisés depuis ma thèse ont souvent intégré l'étude de ces bornes ou l'étude de la matrice de covariance (en ne considérant pas uniquement la diagonale de la matrice inverse de Fisher mais également les termes croisés) qui s'avère également utile pour comprendre les corrélations entre paramètres.

Ainsi il est devenu assez classique de donner des résultats de quantification avec les bornes relatives de Cramer Rao (en pourcentage des amplitudes estimées). Il faut bien rappeler qu''il n'est pas garanti que les variances des estimateurs arrivent à cette borne minimale, ni que les estimateurs soient non biaisés (hypothèse de départ). La communauté utilise, de plus en plus fréquemment, ces bornes relatives pour filtrer leurs résultats et l'utilisent comme un critère d'exclusion. Il a été démontré que cette démarche est dangereuse et peut biaiser les estimations des concentrations de métabolites moyennes sur une population donnée, lorsque ces concentrations sont faibles (Kreis, 2016).

#### F Références bibliographiques

#### F1 Bibliographie

- Adalsteinsson, E., Irarrazabal, P., Topp, S., Meyer, C., Macovski, A., Spielman, D.M., 1998. Volumetric spectroscopic imaging with spiral-based k-space trajectories. Magnetic Resonance in Medicine 39, 889–898. https://doi.org/10.1002/mrm.1910390606
- Aigner, C.S., Clason, C., Rund, A., Stollberger, R., 2016. Efficient high-resolution RF pulse design applied to simultaneous multi-slice excitation. Journal of Magnetic Resonance 263, 33–44. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2015.11.013
- Andrew, E.R., Bradbury, A., Eades, R.G., 1959. Removal of Dipolar Broadening of Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Solids by Specimen Rotation. Nature 183, 1802–1803. https://doi.org/10.1038/1831802a0
- Ayde, R., Gaborit, G., Jarrige, P., Duvillaret, L., Sablong, R., Perrier, A., Beuf, O., 2013. Potentialities of an Electro-Optic Crystal Fed by Nuclear Magnetic Resonant Coil for Remote and Low-Invasive Magnetic Field Characterization. IEEE Sensors Journal 13, 1274–1280. https://doi.org/10.1109/JSEN.2012.2230623
- Behar, K.L., Rothman, D.L., Spencer, D.D., Petroff, O.A.C., 1994. Analysis of macromolecule resonances in 1H NMR spectra of human brain. Magnetic Resonance in Medicine 32, 294–302. https://doi.org/10.1002/mrm.1910320304
- Bengs, C., Levitt, M.H., 2018. SpinDynamica: Symbolic and numerical magnetic resonance in a Mathematica environment. Magnetic Resonance in Chemistry 56, 374–414. https://doi.org/10.1002/mrc.4642
- Benoit-Cattin, H., Collewet, G., Belaroussi, B., Saint-Jalmes, H., Odet, C., 2005. The SIMRI project: a versatile and interactive MRI simulator. Journal of Magnetic Resonance 173, 97–115. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2004.09.027
- Bolliger, C.S., Boesch, C., Kreis, R., 2013. On the use of Cramér–Rao minimum variance bounds for the design of magnetic resonance spectroscopy experiments. NeuroImage 83, 1031– 1040. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.062
- Bottomley, P.A., 1987. Spatial Localization in NMR Spectroscopy in Vivo. Annals of the New York Academy of Sciences 508, 333–348. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb32915.x
- Brief, E.E., Whittall, K.P., Li, D.K.B., MacKay, A., 2003. Proton T1 relaxation times of cerebral metabolites differ within and between regions of normal human brain. NMR in Biomedicine 16, 503–509. https://doi.org/10.1002/nbm.857
- Brown, T.R., Kincaid, B.M., Ugurbil, K., 1982. NMR chemical shift imaging in three dimensions. PNAS 79, 3523–3526. https://doi.org/10.1073/pnas.79.11.3523
- Bruce, S.D., Higinbotham, J., Marshall, I., Beswick, P.H., 2000. An Analytical Derivation of a Popular Approximation of the Voigt Function for Quantification of NMR Spectra. Journal of Magnetic Resonance 142, 57–63. https://doi.org/10.1006/jmre.1999.1911
- Chong, D.G.Q., Kreis, R., Bolliger, C.S., Boesch, C., Slotboom, J., 2011. Two-dimensional linearcombination model fitting of magnetic resonance spectra to define the macromolecule baseline using FiTAID, a Fitting Tool for Arrays of Interrelated Datasets. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine 24, 147–164. https://doi.org/10.1007/s10334-011-0246-y
- Cudalbu, C., Beuf, O., Cavassila, S., 2009. In Vivo Short Echo Time Localized 1H MRS of the Rat Brain at 7 T: Influence of Two Strategies of Background-accommodation on the

Metabolite Concentration Estimation using QUEST. J Sign Process Syst Sign Image Video Technol 55, 25–34. https://doi.org/10.1007/s11265-008-0187-5

- de Graaf, R.A., Brown, P.B., McIntyre, S., Nixon, T.W., Behar, K.L., Rothman, D.L., 2006. High magnetic field water and metabolite protonT1 andT2 relaxation in rat brain in vivo. Magnetic Resonance in Medicine 56, 386–394. https://doi.org/10.1002/mrm.20946
- de Graaf, R.A., Luo, Y., Terpstra, M., Garwood, M., 1995. Spectral editing with adiabatic pulses. J Magn Reson B 109, 184–193.
- de Graaf, R.A., Rothman, D.L., Behar, K.L., 2007. High resolution NMR spectroscopy of rat brain in vivo through indirect zero-quantum-coherence detection. Journal of Magnetic Resonance 187, 320–326. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2007.06.001
- Dorez, H., Ratiney, H., Canaple, L., Saint Jalmes, H., Gaillard, S., Moussata, D., Sablong, R., Beuf, O., 2017. In vivo MRS for the assessment of mouse colon using a dedicated endorectal coil: initial findings. NMR in Biomedicine 30. https://doi.org/10.1002/nbm.3794
- Dreher, W., Leibfritz, D., 2002. Fast proton spectroscopic imaging with high signal-to-noise ratio: Spectroscopic RARE. Magnetic Resonance in Medicine 47, 523–528. https://doi.org/10.1002/mrm.10084
- Dumez, J.-N., Frydman, L., 2013. Multidimensional excitation pulses based on spatiotemporal encoding concepts. Journal of Magnetic Resonance 226, 22–34. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2012.10.010
- Ethofer, T., Mader, I., Seeger, U., Helms, G., Erb, M., Grodd, W., Ludolph, A., Klose, U., 2003. Comparison of longitudinal metabolite relaxation times in different regions of the human brain at 1.5 and 3 Tesla. Magnetic Resonance in Medicine 50, 1296–1301. https://doi.org/10.1002/mrm.10640
- Frahm, J., Merboldt, K.-D., Hänicke, W., 1987. Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. Journal of Magnetic Resonance (1969) 72, 502–508. https://doi.org/10.1016/0022-2364(87)90154-5
- Frydman, L., Lupulescu, A., Scherf, T., 2003. Principles and features of single-scan twodimensional NMR spectroscopy. J. Am. Chem. Soc. 125, 9204–9217. https://doi.org/10.1021/ja030055b
- Frydman, L., Scherf, T., Lupulescu, A., 2002. The acquisition of multidimensional NMR spectra within a single scan. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99, 15858–15862. https://doi.org/10.1073/pnas.252644399
- Fuchs, A., Boesiger, P., Schulte, R.F., Henning, A., 2014. ProFit revisited. Magnetic Resonance in Medicine 71, 458–468. https://doi.org/10.1002/mrm.24703
- Gaetz, W., Bloy, L., Wang, D.J., Port, R.G., Blaskey, L., Levy, S.E., Roberts, T.P.L., 2014. GABA estimation in the brains of children on the autism spectrum: measurement precision and regional cortical variation. Neuroimage 86, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.068
- Gambarota, G., 2017. Optimization of metabolite detection by quantum mechanics simulations in magnetic resonance spectroscopy. Analytical Biochemistry 529, 65–78. https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.08.019
- Garwood, M., DelaBarre, L., 2001. The Return of the Frequency Sweep: Designing Adiabatic Pulses for Contemporary NMR. Journal of Magnetic Resonance 153, 155–177. https://doi.org/10.1006/jmre.2001.2340
- Gottschalk, M., Lamalle, L., Segebarth, C., 2008. Short-TE localised1H MRS of the human brain at 3 T: quantification of the metabolite signals using two approaches to account for macromolecular signal contributions. NMR in Biomedicine 21, 507–517. https://doi.org/10.1002/nbm.1219

- Govindaraju, V., Young, K., Maudsley, A.A., 2000. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. NMR in Biomedicine 13, 129–153. https://doi.org/10.1002/1099-1492(200005)13:3<129::AID-NBM619>3.0.CO;2-V
- Graveron-Demilly, D., Diop, A., Briguet, A., Fenet, B., 1993. Product-Operator Algebra for Strongly Coupled Spin Systems. Journal of Magnetic Resonance, Series A 101, 233–239. https://doi.org/10.1006/jmra.1993.1038
- Güntert, P., 2006. Symbolic NMR product operator calculations. International Journal of Quantum Chemistry 106, 344–350. https://doi.org/10.1002/qua.20754
- Hao, J., Liebeke, M., Astle, W., De Iorio, M., Bundy, J.G., Ebbels, T.M.D., 2014. Bayesian deconvolution and quantification of metabolites in complex 1D NMR spectra using BATMAN. Nature Protocols 9, 1416–1427. https://doi.org/10.1038/nprot.2014.090
- Hatami, N., Sdika, M., Ratiney, H., 2018. Magnetic Resonance Spectroscopy Quantification Using Deep Learning, in: Frangi, A.F., Schnabel, J.A., Davatzikos, C., Alberola-López, C., Fichtinger, G. (Eds.), Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2018, Lecture Notes in Computer Science. Springer International Publishing, pp. 467–475.
- Henry, P.-G., Dautry, C., Hantraye, P., Bloch, G., 2001. Brain GABA editing without macromolecule contamination. Magnetic Resonance in Medicine 45, 517–520. https://doi.org/10.1002/1522-2594(200103)45:3<517::AID-MRM1068>3.0.CO;2-6
- Hiba, B., Serduc, R., Provent, P., Farion, R., Rémy, C., Ziegler, A., 2004. 2D J -resolved spiral spectroscopic imaging at 7 T: Application to mobile lipid mapping in a rat glioma: 2D J -Resolved Spiral Spectroscopic Imaging. Magnetic Resonance in Medicine 52, 658–662. https://doi.org/10.1002/mrm.20166
- Hogben, H.J., Krzystyniak, M., Charnock, G.T.P., Hore, P.J., Kuprov, I., 2011. Spinach A software library for simulation of spin dynamics in large spin systems. Journal of Magnetic Resonance 208, 179–194. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2010.11.008
- Hurd, R., Sailasuta, N., Srinivasan, R., Vigneron, D.B., Pelletier, D., Nelson, S.J., 2004. Measurement of brain glutamate using TE-averaged PRESS at 3T. Magn Reson Med 51, 435–440. https://doi.org/10.1002/mrm.20007
- Jochimsen, T.H., von Mengershausen, M., 2004. ODIN—Object-oriented Development Interface for NMR. Journal of Magnetic Resonance 170, 67–78. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2004.05.021
- Jordan, K.W., Nordenstam, J., Lauwers, G.Y., Rothenberger, D.A., Alavi, K., Garwood, M., Cheng, L.L., 2009. Metabolomic Characterization of Human Rectal Adenocarcinoma With Intact Tissue Magnetic Resonance Spectroscopy. Dis Colon Rectum 52, 520–525. https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e31819c9a2c
- Karkouri, J., Millioz, F., Viallon, M., Prost, R., Ratiney, H., 2017. Time samples selection in spiral acquisition for sparse magnetic resonance spectroscopic imaging, in: 2017 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), Image Processing (ICIP), 2017 IEEE International Conference On. IEEE, Beijing, China, pp. 4128–4131. https://doi.org/10.1109/ICIP.2017.8297059
- Khaneja, N., Brockett, R., Glaser, S.J., 2001. Time optimal control in spin systems. Phys. Rev. A 63, 032308. https://doi.org/10.1103/PhysRevA.63.032308
- Köcher, S.S., Heydenreich, T., Zhang, Y., Reddy, G.N.M., Caldarelli, S., Yuan, H., Glaser, S.J., 2016. Time-optimal excitation of maximum quantum coherence: Physical limits and pulse sequences. The Journal of Chemical Physics 144, 164103. https://doi.org/10.1063/1.4945781
- Koob, M., Viola, A., Le Fur, Y., Viout, P., Ratiney, H., Confort-Gouny, S., Cozzone, P.J., Girard, N., 2016. Creatine, Glutamine plus Glutamate, and Macromolecules Are Decreased in the Central White Matter of Premature Neonates around Term. PLOS ONE 11, e0160990. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160990

- Kreis, R., 2016. The trouble with quality filtering based on relative Cramér-Rao lower bounds. Magnetic Resonance in Medicine 75, 15–18. https://doi.org/10.1002/mrm.25568
- Kunz, N., Cudalbu, C., Mlynarik, V., Hüppi, P.S., Sizonenko, S.V., Gruetter, R., 2010. Diffusionweighted spectroscopy: A novel approach to determine macromolecule resonances in short-echo time 1H-MRS. Magnetic Resonance in Medicine 64, 939–946. https://doi.org/10.1002/mrm.22490
- Le Fur, Y., Cozzone, P.J., 2014. FID modulus: a simple and efficient technique to phase and align MR spectra. MAGMA 27, 131–148. https://doi.org/10.1007/s10334-013-0381-8
- Lefebvre, P.M., Van Reeth, E., Ratiney, H., Beuf, O., Brusseau, E., Lambert, S.A., Glaser, S.J., Sugny, D., Grenier, D., Tse Ve Koon, K., 2017. Active control of the spatial MRI phase distribution with optimal control theory. Journal of Magnetic Resonance 281, 82–93. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2017.05.008
- Leporq, B., Lambert, S.A., Ronot, M., Vilgrain, V., Van Beers, B.E., 2014. Quantification of the triglyceride fatty acid composition with 3.0 T MRI. NMR Biomed. 27, 1211–1221. https://doi.org/10.1002/nbm.3175
- Leporq, B., Saint-Jalmes, H., Rabrait, C., Pilleul, F., Guillaud, O., Dumortier, J., Scoazec, J.-Y., Beuf, O., 2015. Optimization of intra-voxel incoherent motion imaging at 3.0 Tesla for fast liver examination. Journal of Magnetic Resonance Imaging 41, 1209–1217. https://doi.org/10.1002/jmri.24693
- Li, Y., Srinivasan, R., Ratiney, H., Lu, Y., Chang, S.M., Nelson, S.J., 2008. Comparison of T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub> metabolite relaxation times in glioma and normal brain at 3T. Journal of Magnetic Resonance Imaging 28, 342–350. https://doi.org/10.1002/jmri.21453
- Llufriu, S., Kornak, J., Ratiney, H., Oh, J., Brenneman, D., Cree, B.A., Sampat, M., Hauser, S.L., Nelson, S.J., Pelletier, D., 2014. Magnetic Resonance Spectroscopy Markers of Disease Progression in Multiple Sclerosis. JAMA NEUROLOGY 71, 840–847. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.895
- Mansfield, P., 1984. Spatial mapping of the chemical shift in NMR. Magnetic Resonance in Medicine 1, 370–386. https://doi.org/10.1002/mrm.1910010308
- Martel, D., Tse Ve Koon, K., Le Fur, Y., Ratiney, H., 2015. Localized 2D COSY sequences: Method and experimental evaluation for a whole metabolite quantification approach. Journal of Magnetic Resonance 260, 98–108. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2015.09.002
- Massire, A., Vignaud, A., Robert, B., Bihan, D.L., Boulant, N., Amadon, A., 2015. Paralleltransmission-enabled three-dimensional T2-weighted imaging of the human brain at 7 Tesla. Magnetic Resonance in Medicine 73, 2195–2203. https://doi.org/10.1002/mrm.25353
- Merhej, D., Ratiney, H., Diab, C., Khalil, M., Sdika, M., Prost, R., 2014. Fast multidimensional NMR spectroscopy for sparse spectra. NMR in Biomedicine 27, 640–655. https://doi.org/10.1002/nbm.3100
- Mlynárik, V., Cudalbu, C., Xin, L., Gruetter, R., 2008. 1H NMR spectroscopy of rat brain in vivo at 14.1Tesla: Improvements in quantification of the neurochemical profile. Journal of Magnetic Resonance 194, 163–168. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2008.06.019
- Mosconi, Elisa, Minicozzi, A., Marzola, P., Cordiano, C., Sbarbati, A., 2014. 1H-MR spectroscopy characterization of the adipose tissue associated with colorectal tumor. Journal of Magnetic Resonance Imaging 39, 469–474. https://doi.org/10.1002/jmri.24177
- Mosconi, E., Sima, D.M., Garcia, M.I.O., Fontanella, M., Fiorini, S., Huffel, S.V., Marzola, P., 2014. Different quantification algorithms may lead to different results: a comparison using proton MRS lipid signals. NMR in Biomedicine 27, 431–443. https://doi.org/10.1002/nbm.3079
- Mullins, P.G., McGonigle, D.J., O'Gorman, R.L., Puts, N.A.J., Vidyasagar, R., Evans, C.J., Edden, R.A.E., 2014. Current practice in the use of MEGA-PRESS spectroscopy for the

detection of GABA. Neuroimage 86, 43–52. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.004

- Near, J., Romagnoli, C., Curtis, A.T., Klassen, L.M., Izawa, J., Chin, J., Bartha, R., 2009. Highfield MRSI of the prostate using a transmit/receive endorectal coil and gradient modulated adiabatic localization. Journal of Magnetic Resonance Imaging 30, 335–343. https://doi.org/10.1002/jmri.21841
- Nelson, S.J., Brown, T.R., 1987. A method for automatic quantification of one-dimensional spectra with low signal-to-noise ratio. Journal of Magnetic Resonance (1969) 75, 229–243. https://doi.org/10.1016/0022-2364(87)90033-3
- Nemeth, A., Segrestin, B., Leporq, B., Coum, A., Gambarota, G., SEYSSEL, K., Laville, M., Beuf, O., Ratiney, H., 2018a. Comparison of MRI-derived vs. traditional estimations of fatty acid composition from MR spectroscopy signals. NMR in Biomedicine 31, e3991. https://doi.org/10.1002/nbm.3991
- Nemeth, A., Segrestin, B., Leporq, B., Seyssel, K., Faraz, K., Sauvinet, V., Disse, E., Valette, P.-J., Laville, M., Ratiney, H., Beuf, O., 2018b. 3D Chemical Shift-Encoded MRI for Volume and Composition Quantification of Abdominal Adipose Tissue During an Overfeeding Protocol in Healthy Volunteers. Journal of Magnetic Resonance Imaging. https://doi.org/10.1002/jmri.26532
- Opstad, K.S., Bell, B.A., Griffiths, J.R., Howe, F.A., 2008. Toward accurate quantification of metabolites, lipids, and macromolecules in HRMAS spectra of human brain tumor biopsies using LCModel. Magnetic Resonance in Medicine 60, 1237–1242. https://doi.org/10.1002/mrm.21496
- Otazo, R., Mueller, B., Ugurbil, K., Wald, L., Posse, S., 2006. Signal-to-noise ratio and spectral linewidth improvements between 1.5 and 7 Tesla in proton echo-planar spectroscopic imaging. Magnetic Resonance in Medicine 56, 1200–1210. https://doi.org/10.1002/mrm.21067
- Öz, G., Alger, J.R., Barker, P.B., Bartha, R., Bizzi, A., Boesch, C., Bolan, P.J., Brindle, K.M., Cudalbu, C., Dinçer, A., Dydak, U., Emir, U.E., Frahm, J., González, R.G., Gruber, S., Gruetter, R., Gupta, R.K., Heerschap, A., Henning, A., Hetherington, H.P., Howe, F.A., Hüppi, P.S., Hurd, R.E., Kantarci, K., Klomp, D.W.J., Kreis, R., Kruiskamp, M.J., Leach, M.O., Lin, A.P., Luijten, P.R., Marjańska, M., Maudsley, A.A., Meyerhoff, D.J., Mountford, C.E., Nelson, S.J., Pamir, M.N., Pan, J.W., Peet, A.C., Poptani, H., Posse, S., Pouwels, P.J.W., Ratai, E.-M., Ross, B.D., Scheenen, T.W.J., Schuster, C., Smith, I.C.P., Soher, B.J., Tkáč, I., Vigneron, D.B., Kauppinen, R.A., 2014. Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders. Radiology 270, 658–679. https://doi.org/10.1148/radiol.13130531
- Peterson, P., Månsson, S., 2013. Simultaneous quantification of fat content and fatty acid composition using MR imaging. Magnetic Resonance in Medicine 69, 688–697. https://doi.org/10.1002/mrm.24297
- Pfeuffer, J., Tkáč, I., Gruetter, R., 2000. Extracellular–Intracellular Distribution of Glucose and Lactate in the Rat Brain Assessed Noninvasively by Diffusion-Weighted <sup>1</sup> H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy In Vivo. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 20, 736–746. https://doi.org/10.1097/00004647-200004000-00011
- Pfeuffer, J., Tkáč, I., Provencher, S.W., Gruetter, R., 1999. Toward an in Vivo Neurochemical Profile: Quantification of 18 Metabolites in Short-Echo-Time 1H NMR Spectra of the Rat Brain. Journal of Magnetic Resonance 141, 104–120. https://doi.org/10.1006/jmre.1999.1895
- Pijnappel, W.W.F., van den Boogaart, A., de Beer, R., van Ormondt, D., 1992. SVD-based quantification of magnetic resonance signals. Journal of Magnetic Resonance (1969) 97, 122–134. https://doi.org/10.1016/0022-2364(92)90241-X
- Pineda, A.R., Reeder, S.B., Wen, Z., Pelc, N.J., 2005. Cramér–Rao bounds for three-point decomposition of water and fat. Magnetic Resonance in Medicine 54, 625–635. https://doi.org/10.1002/mrm.20623
- Posse, S., DeCarli, C., Le Bihan, D., 1994. Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain. Radiology 192, 733–738. https://doi.org/10.1148/radiology.192.3.8058941
- Posse, S., Tedeschi, G., Risinger, R., Ogg, R., Bihan, D.L., 1995. High Speed 1H Spectroscopic Imaging in Human Brain by Echo Planar Spatial-Spectral Encoding. Magnetic Resonance in Medicine 33, 34–40. https://doi.org/10.1002/mrm.1910330106
- Poullet, J.-B., Sima, D.M., Simonetti, A.W., Neuter, B.D., Vanhamme, L., Lemmerling, P., Huffel, S.V., 2007. An automated quantitation of short echo time MRS spectra in an open source software environment: AQSES. NMR in Biomedicine 20, 493–504. https://doi.org/10.1002/nbm.1112
- Považan, M., Hangel, G., Strasser, B., Gruber, S., Chmelik, M., Trattnig, S., Bogner, W., 2015. Mapping of brain macromolecules and their use for spectral processing of 1 H-MRSI data with an ultra-short acquisition delay at 7 T. NeuroImage 121, 126–135. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.042
- Provencher, S.W., 2001. Automatic quantitation of localizedin vivo1H spectra with LCModel. NMR in Biomedicine 14, 260–264. https://doi.org/10.1002/nbm.698
- Ramadan, S., Arm, J., Silcock, J., Santamaria, G., Buck, J., Roy, M., Leong, K.M., Lau, P., Clark, D., Malycha, P., Mountford, C., 2015. Lipid and Metabolite Deregulation in the Breast Tissue of Women Carrying BRCA1 and BRCA2 Genetic Mutations. Radiology 275, 675– 682. https://doi.org/10.1148/radiol.15140967
- Ramadan, S., Ratai, E.-M., Wald, L.L., Mountford, C.E., 2010. In vivo 1D and 2D correlation MR spectroscopy of the soleus muscle at 7T. Journal of Magnetic Resonance 204, 91–98. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2010.02.008
- Ramamonjisoa, N., Ratiney, H., Mutel, E., Guillou, H., Mithieux, G., Pilleul, F., Rajas, F., Beuf, O., Cavassila, S., 2013. In vivo hepatic lipid quantification using MRS at 7 Tesla in a mouse model of glycogen storage disease type 1a. Journal of Lipid Research 54, 2010– 2022. https://doi.org/10.1194/jlr.D033399
- Ratiney, H., Albers, M.J., Rabeson, H., Kurhanewicz, J., 2010a. Semi-parametric time-domain quantification of HR-MAS data from prostate tissue. NMR in Biomedicine 23, 1146– 1157. https://doi.org/10.1002/nbm.1541
- Ratiney, H., Bucur, A., Sdika, M., Beuf, O., Pilleul, F., Cavassila, S., 2008. Effective Voigt model estimation using multiple random starting values and parameter bounds settings for in vivo hepatic 1H Magnetic Resonance Spectroscopy data, in: IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. Paris, France, pp. 1529–1532. https://doi.org/10.1109/ISBI.2008.4541300
- Ratiney, H., Le Fur, Y., Sdika, M., Cavassila, S., 2010b. Short Echo Time H1 Chemical Shift Imaging data quantification in the mouse brain at 11.7T using a constrained parametric macromolecular model, in: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting. Stockholm, Sweden.
- Ratiney, H., Noworolski, S.M., Sdika, M., Srinivasan, R., Henry, R.G., Nelson, S.J., Pelletier, D., 2007. Estimation of metabolite T 1 relaxation times using tissue specific analysis, signal averaging and bootstrapping from magnetic resonance spectroscopic imaging data. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine 20, 143–155. https://doi.org/10.1007/s10334-007-0076-0
- Ratiney, H., Sdika, M., Coenradie, Y., Cavassila, S., van Ormondt, D., Graveron-Demilly, D., 2005. Time-domain semi-parametric estimation based on a metabolite basis set. NMR in Biomedicine 18, 1–13. https://doi.org/10.1002/nbm.895

- Reeder, S.B., Pineda, A.R., Wen, Z., Shimakawa, A., Yu, H., Brittain, J.H., Gold, G.E., Beaulieu, C.H., Pelc, N.J., 2005. Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL): Application with fast spin-echo imaging. Magnetic Resonance in Medicine 54, 636–644. https://doi.org/10.1002/mrm.20624
- Reynolds, G., Wilson, M., Peet, A., Arvanitis, T.N., 2006. An algorithm for the automated quantitation of metabolites in in vitro NMR signals. Magnetic Resonance in Medicine 56, 1211–1219. https://doi.org/10.1002/mrm.21081
- Roussel, T., Giraudeau, P., Ratiney, H., Akoka, S., Cavassila, S., 2012. 3D localized 2D ultrafast Jresolved magnetic resonance spectroscopy: In vitro study on a 7T imaging system. Journal of Magnetic Resonance 215, 50–55. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2011.12.013
- Sanaei Nezhad, F., Anton, A., Parkes, L.M., Deakin, B., Williams, S.R., 2017. Quantification of glutathione in the human brain by MR spectroscopy at 3 Tesla: Comparison of PRESS and MEGA-PRESS: Glutathione Comparison in PRESS and MEGA-PRESS. Magnetic Resonance in Medicine 78, 1257–1266. https://doi.org/10.1002/mrm.26532
- Saniour, I., Aydé, R., Perrier, A.L., Gaborit, G., Duvillaret, L., Sablong, R., Beuf, O., 2017. Active optical-based detuning circuit for receiver endoluminal coil. Biomed. Phys. Eng. Express 3, 025002. https://doi.org/10.1088/2057-1976/aa5db0
- Sbrizzi, A., Hoogduin, H., Hajnal, J.V., van den Berg, C.A.T., Luijten, P.R., Malik, S.J., 2017. Optimal control design of turbo spin-echo sequences with applications to parallel-transmit systems. Magn Reson Med 77, 361–373. https://doi.org/10.1002/mrm.26084
- Scheenen, T.W.J., Klomp, D.W.J., Wijnen, J.P., Heerschap, A., 2008. Short echo time 1H-MRSI of the human brain at 3T with minimal chemical shift displacement errors using adiabatic refocusing pulses. Magnetic Resonance in Medicine 59, 1–6. https://doi.org/10.1002/mrm.21302
- Schmidt, R., Frydman, L., 2013. In vivo 3D spatial/1D spectral imaging by spatiotemporal encoding: A new single-shot experimental and processing approach. Magnetic Resonance in Medicine 70, 382–391. https://doi.org/10.1002/mrm.24470
- Schmidt, R., Laustsen, C., Dumez, J.-N., Kettunen, M.I., Serrao, E.M., Marco-Rius, I., Brindle, K.M., Ardenkjaer-Larsen, J.H., Frydman, L., 2014. In vivo single-shot 13C spectroscopic imaging of hyperpolarized metabolites by spatiotemporal encoding. Journal of Magnetic Resonance 240, 8–15. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2013.12.013
- Schulte, R.F., Boesiger, P., 2006. ProFit: two-dimensional prior-knowledge fitting of J-resolved spectra. NMR in Biomedicine 19, 255–263. https://doi.org/10.1002/nbm.1026
- Sébrié, C., Gillet, B., Lefaucheur, J., Sébille, A., Beloeil, J., 1998. Mouse muscle regeneration: an in vivo 2D<sup>1</sup> H magnetic resonance spectroscopy (MRS) study. FEBS Letters 423, 71–74. https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00068-4
- Shungu, D.C., Mao, X., Gonzales, R., Soones, T.N., Dyke, J.P., van der Veen, J.W., Kegeles, L.S., 2016. Brain  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) detection *in vivo* with the *J* -editing <sup>1</sup> H MRS technique: a comprehensive methodological evaluation of sensitivity enhancement, macromolecule contamination and test-retest reliability: Evaluation of brain GABA detection with the *J* -editing technique. NMR in Biomedicine 29, 932–942. https://doi.org/10.1002/nbm.3539
- Sitter, B., Lundgren, S., Bathen, T.F., Halgunset, J., Fjosne, H.E., Gribbestad, I.S., 2006. Comparison of HR MAS MR spectroscopic profiles of breast cancer tissue with clinical parameters. NMR in Biomedicine 19, 30–40. https://doi.org/10.1002/nbm.992
- Smith, S., Levante, T., Meier, B.H., Ernst, R.R., 1994. Computer simulations in magnetic resonance. An object-oriented programming approach. Journal of Magnetic Resonance, Series A 106, 75–105.

- Smith, S.A., Levante, T.O., Meier, B.H., Ernst, R.R., 1994. Computer simulations in magnetic resonance. An object-oriented programming approach. Journal of Magnetic Resonance, Series A 106, 75–105. https://doi.org/DOI: 10.1006/jmra.1994.1008
- Soher, B.J., Young, K., Bernstein, A., Aygula, Z., Maudsley, A.A., 2007. GAVA: Spectral simulation for in vivo MRS applications. Journal of Magnetic Resonance 185, 291–299. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2007.01.005
- Soher, B.J., Young, K., Maudsley, A.A., 2001. Representation of strong baseline contributions in1H MR spectra. Magnetic Resonance in Medicine 45, 966–972. https://doi.org/10.1002/mrm.1129
- Srinivasan, R., Cunningham, C., Chen, A., Vigneron, D., Hurd, R., Nelson, S., Pelletier, D., 2006. TE-Averaged two-dimensional proton spectroscopic imaging of glutamate at 3 T. NeuroImage 30, 1171–1178. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.048
- Strobel, K., van den Hoff, J., Pietzsch, J., 2008. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of lipids in adipose tissue at high spatial resolution in mice in vivo. Journal of Lipid Research 49, 473–480. https://doi.org/10.1194/jlr.D700024-JLR200
- Swanson, M.G., Zektzer, A.S., Tabatabai, Z.L., Simko, J., Jarso, S., Keshari, K.R., Schmitt, L., Carroll, P.R., Shinohara, K., Vigneron, D.B., Kurhanewicz, J., 2006. Quantitative analysis of prostate metabolites using1H HR-MAS spectroscopy. Magnetic Resonance in Medicine 55, 1257–1264. https://doi.org/10.1002/mrm.20909
- Tal, A., Frydman, L., 2007. Spectroscopic imaging from spatially-encoded single-scan multidimensional MRI data. Journal of Magnetic Resonance 189, 46–58. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2007.08.003
- Tannús, A., Garwood, M., 1997. Adiabatic pulses. NMR in Biomedicine 10, 423–434. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1492(199712)10:8<423::AID-NBM488>3.0.CO;2-X
- Thomas, M.A., Hattori, N., Umeda, M., Sawada, T., Naruse, S., 2003. Evaluation of twodimensional L-COSY and JPRESS using a 3?T MRI scanner: from phantoms to human brainin vivo. NMR in Biomedicine 16, 245–251. https://doi.org/10.1002/nbm.825
- Tkáč, I., Henry, P.-G., Andersen, P., Keene, C.D., Low, W.C., Gruetter, R., 2004. Highly resolved in vivo 1H NMR spectroscopy of the mouse brain at 9.4 T. Magnetic Resonance in Medicine 52, 478–484. https://doi.org/10.1002/mrm.20184
- Tkáč, I., Starčuk, Z., Choi, I.-Y., Gruetter, R., 1999. In vivo 1H NMR spectroscopy of rat brain at 1 ms echo time -. Magnetic Resonance in Medicine 649–656.
- Tošner, Z., Andersen, R., Stevensson, B., Edén, M., Nielsen, N.C., Vosegaard, T., 2014. Computer-intensive simulation of solid-state NMR experiments using SIMPSON. Journal of Magnetic Resonance 246, 79–93. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2014.07.002
- Van Reeth, E., Lefebvre, P.M., Ratiney, H., Lambert, S.A., Tesch, M., Brusseau, E., Grenier, D., Beuf, O., Glaser, S.J., Sugny, D., Tse-Ve-Koon, K., 2018a. Constant gradient elastography with optimal control RF pulses. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE 294, 153– 161. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2018.07.013
- Van Reeth, E., Ratiney, H., Koon, K.T.V., Tesch, M., Grenier, D., Beuf, O., Glaser, S.J., Sugny, D., 2018b. A simplified framework to optimize MRI contrast preparation. Magnetic Resonance in Medicine. https://doi.org/10.1002/mrm.27417
- Van Reeth, E., Ratiney, H., Lapert, M., Glaser, S.J., Sugny, D., 2017. Optimal control theory for applications in Magnetic Resonance Imaging. Pacific Journal of Mathematics for Industry 9.
- Vanhamme, L., van den Boogaart, A., Van Huffel, S., 1997. Improved Method for Accurate and Efficient Quantification of MRS Data with Use of Prior Knowledge. Journal of Magnetic Resonance 129, 35–43. https://doi.org/10.1006/jmre.1997.1244

- Veshtort, M., Griffin, R.G., 2006. SPINEVOLUTION: A powerful tool for the simulation of solid and liquid state NMR experiments. Journal of Magnetic Resonance 178, 248–282. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2005.07.018
- Wiesinger, F., Weidl, E., Menzel, M.I., Janich, M.A., Khegai, O., Glaser, S.J., Haase, A., Schwaiger, M., Schulte, R.F., 2012. IDEAL spiral CSI for dynamic metabolic MR imaging of hyperpolarized [1-13C]pyruvate. Magnetic Resonance in Medicine 68, 8–16. https://doi.org/10.1002/mrm.23212
- Wilson, M., Reynolds, G., Kauppinen, R.A., Arvanitis, T.N., Peet, A.C., 2011. A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo <sup>1</sup> H magnetic resonance spectroscopy data: Automated Quantitation of In Vivo <sup>1</sup> H MRS Data. Magnetic Resonance in Medicine 65, 1–12. https://doi.org/10.1002/mrm.22579
- Zheng, C., Zhang, S., Ragg, S., Raftery, D., Vitek, O., 2011. Identification and quantification of metabolites in 1H NMR spectra by Bayesian model selection. Bioinformatics 27, 1637– 1644. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr118
- Ziegler, A., Décorps, M., 1998. *In-vivo* two-dimensional NMR spectroscopy: inventory and perspectives. Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique 95, 241–249. https://doi.org/10.1051/jcp:1998129

## F2 Liste exhaustive des productions scientifiques

#### F2.1 Revues à comité de lecture (28)

- R1. M. Viallon, B. Leporq, S. Drinda, F. Wilhelmi de Toledo, B. Galusca, <u>H. Ratiney</u>, P. Croisille. Chemical-Shift-Encoded Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy to reveal immediate and long-term multi-organs composition changes of a 14-days periodic fasting intervention: a technological and case report, *Frontiers in Nutrition*, In press
- R2. E. Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, K. Tse-Ve-Koon, M. Tesch, D. Grenier et al. A simplified framework to optimize MRI contrast preparation. *Magnetic Resonance in Medicine*, Wiley, 2019, <10.1002/mrm.27417>
- R3. A. Nemeth, B. Segrestin, B. Leporq, K.Seyssel, K. Faraz,... <u>H. Ratiney</u>, O.Beuf, 3D Chemical Shift-Encoded MRI for Volume and Composition Quantification of Abdominal Adipose Tissue During an Overfeeding Protocol in Healthy Volunteers, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Wiley-Blackwell, 2018, (10.1002/jmri.26532)
- R4. E.Van Reeth, P. Lefebvre, <u>H. Ratiney</u>, S.Lambert, M.Tesch, et al.. Constant gradient elastography with optimal control RF pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, *Elsevier*, 2018, 294, pp.153 161. (10.1016/j.jmr.2018.07.013)
- R5. A.Nemeth, B. Segrestin, Benjamin Leporq, A. Coum, G. Gambarota, …, <u>H. Ratiney</u>. Comparison of MRI–derived vs. traditional estimations of fatty acid composition from MR spectroscopy signals. NMR in Biomedicine, Wiley, 2018, 31 (9), pp.e3991. (10.1002/nbm.3991)
- R6. E. Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, M. Lapert, S. Glaser, D. Sugny. Optimal control theory for applications in Magnetic Resonance Imaging. *Pacific Journal of Mathematics for Industry*, 2017, 9 (1), pp.54103 – 54103. (10.1186/s40736–017–0034–3)
- R7. E. Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, M.Tesch, D. Grenier, O. Beuf, et al.. Optimal control design of preparation pulses for contrast optimization in MRI. *Journal of Magnetic Resonance*, *Elsevier*, 2017, 279, pp.39 – 50. (10.1016/j.jmr.2017.04.012).
- R8. P.M. Lefebvre, Eric Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, Olivier Beuf, Elisabeth Brusseau, et al.. Active Control of the Spatial MRI Phase Distribution with Optimal Control Theory. *Journal of Magnetic Resonance*, *Elsevier*, 2017, 281, pp.82–93. (10.1016/j.jmr.2017.05.008).
- R9. H. Dorez, <u>H. Ratiney</u>, L. Canaple, H. Saint–Jalmes, S. Gaillard, et al.. *In vivo* MRS for the assessment of mouse colon using a dedicated endorectal coil: initial findings. *NMR in Biomedicine*, Wiley, 2017, 30, pp.12. (10.1002/nbm.3794).
- R10.M. Koob, A. Viola, Y. Le Fur, Patrick Viout, <u>H. Ratiney</u>, et al.. Creatine, Glutamine plus Glutamate, and Macromolecules Are Decreased in the Central White Matter of Premature Neonates around Term. *PLoS ONE*, *Public Library of Science*, 2016, 11 (8), pp.0160990. (10.1371/journal.pone.0160990).
- R11.D. Martel, K. Tse Ve Koon, Y. Le Fur, <u>H. Ratiney</u>. Localized 2D COSY sequences: Method and experimental evaluation for a whole metabolite quantification approach. *Journal of Magnetic Resonance*, *Elsevier*, 2015, 260, pp.98 – 108. (10.1016/j.jmr.2015.09.002).
- R12.S. Llufriu, J. Kornak, <u>H. Ratiney</u>, J. Oh, D. Brenneman, et al.. Magnetic Resonance Spectroscopy Markers of Disease Progression in Multiple Sclerosis. JAMA neurology, American Medical Association (imprimé) / 2014, 71 (7), pp.840–847. (10.1001/jamaneurol.2014.895).
- R13.D. Merhej, <u>H. Ratiney</u>, C. Diab, M. Khalil, M. Sdika, et al.. Fast multidimensional NMR spectroscopy for sparse spectra. *NMR in Biomedicine*, Wiley, 2014, 27 (6), pp.640–655. (10.1002/nbm.3100).

- R14.B. Leporq, <u>H. Ratiney</u>, F. Pilleul, O. Beuf. Liver fat volume fraction quantification with fat and water T₁ and T₂\* estimation and accounting for NMR multiple components in patients with chronic liver disease at 1.5 and 3.0 T. *European Radiology*, *Springer Verlag*, 2013, 23 (8), pp.2175–2186. (10.1007/s00330–013–2826–x).
- R15.N. Ramamonjisoa, <u>H. Ratiney</u>, E. Mutel, H. Guillou, G. Mithieux, et al.. *In vivo* hepatic lipid quantification using MRS at 7T in a mouse model of glycogen storage disease type 1a.. *Journal of Lipid Research, American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, 2013, (10.1194/jlr.D033399).
- R16.A.–L. Perrier, <u>H. Ratiney</u>, A. Rengle, D. Grenier, O. Beuf. Simultaneous two–channel MR imaging, single voxel spectroscopy and chemical shift imaging by reconfiguration of a 'standard' Biospec spectrometer. *Biomedical imaging and intervention journal*, *University of Malaya*, 2013, 9 (2), pp.e9. (10.2349/biij.9.2.e9).
- R17.S. Llufriu, J. Kornak, <u>H. Ratiney</u>, J. Oh, D. Brenneman, et al.. MR Spectroscopy Markers of Disease Progression in Multiple Sclerosis: A Clinical Validation Study (IN3–1.005). *Neurology*, 2012, 78, pp.IN3–1.005 – IN3–1.005. (10.1212/WNL.78.1\_MeetingAbstracts.IN3–1.005)
- R18.T. Roussel, P. Giraudeau, <u>H. Ratiney</u>, S. Akoka, S. Cavassila. 3D localized 2D ultrafast J-resolved magnetic resonance spectroscopy: In vitro study on a 7T imaging system. *Journal of Magnetic Resonance*, *Elsevier*, 2012, 215, pp.50–55. (10.1016/j.jmr.2011.12.013).
- R19.<u>H. Ratiney</u>, M. J. Albers, H. Rabeson, J. Kurhanewicz. Semi-parametric time-domain quantification of HR-MAS data from prostate tissue. *NMR in Biomedicine*, Wiley, 2010, 23 (10), (10.1002/nbm.1541).
- R20.A. Suvichakorn, <u>H. Ratiney</u>, A. Bucur, S. Cavassila, Antoine J.P. Toward a quantitative analysis of *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopic signals using the continuous Morlet wavelet transform. *Meas Sci Technol*, 2009, 20, pp.104029.
- R21.R. Srinivasan, <u>H. Ratiney</u>, K. E. Hammond–Rosenbluth, Dominique Pelletier, S. J. Nelson. MR spectroscopic imaging of glutathione in the white and gray matter at 7 T with an application to multiple sclerosis. *Magnetic Resonance Imaging, Elsevier*, 2009, (in–press).
- R22.Y. Li, R. Srinivasan, <u>H. Ratiney</u>, Y. Lu, S. M. Chang, et al.. Comparison of T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub> Metabolite Relaxation Times in Glioma and Normal Brain at 3T. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28, pp.342–350.
- R23.H. Rabeson, <u>H. Ratiney</u>, F. Fauvelle, C. Cudalbu, S. Cavassila, et al.. Quantitation for *in vivo* and ex vivo NMR Spectroscopy. *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, 2007, 9, pp.505—511.
- R24.<u>H. Ratiney</u>, S. M. Noworolski, M. Sdika, R. Srinivasan, R. G. Henry, et al.. Estimation of metabolite T<sub>1</sub> relaxation times using tissue specific analysis, signal averaging and bootstrapping from magnetic resonance spectroscopic imaging data. *Magn Reson Mater Phy Biol Med*, 2007, 20 (3), pp.143–155.
- R25.C. Cudalbu, S. Cavassila, <u>H. Ratiney</u>, D. Grenier, A. Briguet, et al.. Estimation of metabolite concentrations of healthy mouse brain by magnetic resonance spectroscopy at 7 T. *C R chimie*, 2006, 9, pp.534–538.
- R26. <u>H. Ratiney</u>, M. Sdika, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. Van Ormondt, et al.. Time–Domain Semi– Parametric Estimation Based on a Metabolite Basis Set. *Nuclear Magnetic Resonance in Biomedicine*, 2005, 18, pp.1–13.
- R27.<u>H. Ratiney</u>, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. Van Ormondt, D. Graveron–Demilly. Time–domain quantitation of 1 H short echo–time signals: background accommodation. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, Springer Verlag*, 2004, 16 (6), pp.284 – 296. (10.1007/s10334–004–0037–9).
- R28.R. Lethmate, <u>H. Ratiney</u>, F. Wajer, Y. Crémillieux, D. Van Ormondt, et al.. Dynamic magnetic resonance imaging with radial scanning: a post–acquisition keyhole approach. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, Springer Verlag*, 2003, 16 (1), pp.21 28. (10.1007/s10334–003–0003–y).

#### F2.2 Articles de conférence Internationale à comité de lecture (13)

- AC1.N. Hatami, M. Sdika, <u>H. Ratiney</u>. Magnetic Resonance Spectroscopy Quantification using Deep Learning, MICCAI, Oct 2018, Grenada, Spain
- AC2.J. Karkouri, F. Millioz, M. Viallon, R. Prost, <u>H. Ratiney</u>. Time samples selection in spiral acquisition for sparse magnetic resonance spectroscopic imaging. 2017 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), Sep 2017, Beijing, China. IEEE, pp.4128–4131, 2018, Image Processing (ICIP), 2017 IEEE International Conference on. (10.1109/ICIP.2017.8297059)
- AC3.E. Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, M.Tesch, Steffen Glaser, Dominique Sugny. Optimizing MRI contrast with B<sub>1</sub> pulses using optimal control theory. IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), Apr 2016, Prague, Czech Republic.
- AC4.<u>H. Ratiney</u>, A. Bucur, M. Sdika, O. Beuf, F. Pilleul, and S. Cavassila, "Effective Voigt model estimation using multiple random starting values and parameter bounds settings for *in vivo* hepatic 1H Magnetic Resonance Spectroscopy data", *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, Paris, France, pp. 1529-1532, 2008.
- AC5.A. Rengle, <u>H. Ratiney</u>, A. Bucur, S. Cavassila, and O. Beuf, "Re-configuration of a 'standard' Biospec spectrometer for simultaneous 2-channel acquisitions: Application for mouse brain MRI and MRS", *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, Paris, France, pp. 432-435, 2008.
- AC6.H. Rabeson, F. Fauvelle, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Quantitation with QUEST of ER-Filtered HRMAS-NMR Signals", *Proc. ProRISC, IEEE Benelux*, Veldhoven, The Netherlands, pp. 171-175, Nov, 2006.
- AC7.H. Rabeson, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, S. Cavassila, E. Capobianco, R. de Beer, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Signal Disentanglement in *In vivo* MR Spectroscopy: By Semi-Parametric Processing or by Measurement?", *Proc. ProRISC, IEEE Benelux*, Veldhoven, The Netherlands, pp. 176-183, Nov, 2006.
- AC8.<u>H. Ratiney</u>, E. Capobianco, M. Sdika, H. Rabeson, C. Cudalbu, S. Cavassila, R. de Beer, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Semi-Parametric estimation in *In vivo* MR Spectroscopy", *ProRISC, IEEE Benelux*, Veldhoven, The Netherlands, pp. 658-667, 17-18 November, 2005.
- AC9.B. Tchong Len, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, B. Fenet, A. R. Allouche, M. Aubvert-Frécon, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Quantitation of Edited GABA Signals in Magnetic Resonance Spectroscopy", *Proc. ProRISC, IEEE Benelux*, Veldhoven, The Netherlands, pp. 311-316, on CD, Nov, 2004.
- AC10. <u>H. Ratiney</u>, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Semiparametric Estimation for Metabolomics", *ProRISC, IEEE Benelux*, Veldhoven, The Netherlands, pp. 418-426, November, 2003.
- AC11. C. Cudalbu, S. Cavassila, <u>H. Ratiney</u>, O. Beuf, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Metabolite concentration estimates in the rat brain by Magnetic Resonance Spectroscopy using QUEST and two approaches to invoke prior knowledge", *Proc. ProRISC, IEEE Benelux*, Veldhoven, The Netherlands, pp. 609-614, 17-18 November, 2005.
- AC12. Y. Coenradie, R. de Beer, D. van Ormondt, <u>H. Ratiney</u>, S. Cavassila, and D. Graveron-Demilly, "Background-signal parametrization in *In vivo* MR Spectroscopy", *ProRISC, IEEE Benelux*, Veldhoven, The Netherlands, pp. 248-254, November, 2002.
- AC13. <u>H. Ratiney</u>, F. Mitri, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "QUEST: Time-Domain Quantitation with Advanced Prior Knowledge", *ProRISC, IEEE Benelux*, vol. 15, Veldhoven, The Netherlands, pp. 373, 2002.

#### F2.3 Actes de conférence à comité de lecture(108)

- C1. J.Karkouri, F. Millioz, T. Troalen, R.Prost, M. Viallon, <u>H. Ratiney</u>, Accelerated Spiral Chemical Shift imaging for proton density and T2\* fat-water quantification, ISBI, 2019, Venice, Italy
- C2. N. Hatami, M. Sdika, <u>H. Ratiney</u>. Towards handling artefacts in Convolutional Neural Networksbased MRS quantification, ISMRM MRS Workshop, Oct 2018, Utrecht, Netherlands. (https://mrsworkshop2018.org/)

- C3. E. Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, K. Tse-Ve-Koon, M. Tesch, D. Grenier et al. A Simplified Framework for Contrast Optimization in MRI, ISMRM, Jun 2018, Paris, France
- C4. E. Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, K. Tse-Ve-Koon, M. Tesch, D. Grenier et al. Contrast Preparation Pulses Robust to B<sub>1</sub> and B<sub>0</sub> inhomogeneities: an Optimal Control Approach, ISMRM, Jun 2018, Paris, France
- C5. J.Karkouri, F. Millioz, R.Prost, M. Viallon, <u>H. Ratiney</u>, Fast Irregular MRSI spiral acquisition for sparse spectra. Application to 31P MRSI in muscles. *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018*, Jun 2018, Paris, France
- C6. A. Nemeth, <u>H. Ratiney</u>, B. Leporq, K. Seyssel, B. Segrestin, et al.. Comparison of 3D spoiledgradient multiple echo with STEAM for proton density fat fraction and fatty acid composition estimation. *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018*, Jun 2018, Paris, France
- C7. A. Nemeth, B. Leporq, A. Coum, G. Gambarota, K. Seyssel, ... <u>H.Ratiney</u> Effect of the phase variation induced by eddy currents on localized spectroscopy fatty acid composition quantification and its correction. *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018*, Jun 2018, Paris, France.
- C8. A. Nemeth, H. Ratiney, B. Leporq, K. Seyssel, B. Segrestin, et al.. Effect of polyphenols during a high-fat diet enhanced with chemical shift-encoded MRI. *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB* 2018, Jun 2018, Paris, France.
- C9. A. Nemeth, <u>H. Ratiney</u>, B. Leporq, K. Seyssel, B. Ségrestin, et al.. Quantification des graisses abdominales sous-cutanées et viscerales par résonance magnétique nucléaire du proton à 3T: application à un protocole de surnutrition Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS) 2017, Mar 2017, Lyon, France
- C10. A. Nemeth, <u>H. Ratiney</u>, B. Leporq, A. Coum, G. Gambarota et al.. Impact of time sample selection and model function design on the quantification of fatty acid composition: in vitro and in vivo studies.. *25th annual meeting & exhibition ISMRBM*, Apr 2017, Honolulu, United States. 2017.
- C11. D. Rousseau, B. Axel, B. Montcel, C. Ray, K. Tse Ve Koon, et al.. Plateforme didactique mutualisée de travaux pratiques en instrumentation et imagerie biomédicale. 12ème édition du colloque du Club EEA consacré à l'Enseignement des Technologies de l'Information et des Systèmes – CETSIS 2017, May 2017, Le Mans, France. 2017.
- C12. A. Nemeth, <u>H. Ratiney</u>, B. Leporq, A. Coum, G. Gambarota, et al.. Modèle paramétrique pour la quantification de la composition lipidique en spectrsocopie de résonance magnétique RITS, 2017, Lyon, Unknown Region. RITS, 2017.
- C13. E. Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, S. Gaillard, O. Beuf, M. Tesch, et al. Design d'impulsion RF par contrôle optimal pour l'optimisation du contraste en IRM: applications in vivo. *SFRMBM*, 2017, Bordeaux, France. 2017.
- C14. A. Nemeth, <u>H. Ratiney</u>, B. Leporq, A. Coum, G. Gambarota, et al.. Etude de modèles paramétriques pour lde la composition lipidique en spectroscopie de résonance magnétique : comparaison théorique des fonctions modèles et application *in vivo*. SFRMBM, 2017, Bordeaux, SFRMBM, 2017.
- C15. A.Nemeth, <u>H. Ratiney</u>, Benjamin Leporq, Amandine Coum, Giulio Gambarota, et al.. Etude de modèles paramétriques pour l'estimation de la composition lipidique en spectroscopie de résonance magnétique : comparaison théorique des fonctions modèles et application *in vivo*. 3ème Congrès de la SFRMBM, Mar 2017, Bordeaux, France.
- C16. A.Nemeth, <u>H. Ratiney</u>, Benjamin Leporq, Bérénice Ségrestin, Kévin Seyssel, et al.. Analyses quantitatives et qualitatives des adiposités abdominales avec une séquence multi-écho de gradient à 3T appliquées à un protocole de surnutrition. 3ème Congrès de la SFRMBM, Mar 2017, Bordeaux, France.
- C17. E. Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, M.Tesch, Steffen Glaser, Dominique Sugny. Optimizing MRI contrast with optimal control theory. 24th annual meeting and exhibition ISMRM 2016, May 2016, Singapour, Singapore. pp.Abstract #4298.
- C18. H. Dorez, Raphaël Sablong, Sophie Gaillard, Driffa Moussata, <u>H. Ratiney</u>, et al.. *In vivo* magnetic resonance spectroscopy for the characterization of colorectal tumors in colitis murine model: initial findings. ESMRMB Annual Scientific Meeting 2016, Sep 2016, Vienna, Austria.

- C19. D. Martel, D. Merhej, Denis Friboulet, R. Prost, <u>H. Ratiney</u>. Quantification de signaux de spectroscopie 2D de corrélation échantillonnés irrégulièrement. 2ème Congrès de la SFRMBM, Mar 2015, Grenoble, France
- C20. D. Martel, J.–B. Langlois, Denis Friboulet, O. Beuf, <u>H. Ratiney</u>. Spectroscopie 2D de corrélation : acquisition et méthode de quantification pour la détermination lipidique du foie dans un modèle de souris obèse. 2ème Congrès de la SFRMBM, Mar 2015, Grenoble, France.
- C21. <u>H. Ratiney</u>, G. Gambarota, D. Martel, H. Saint–Jalmes, O. Beuf. Imagerie Spectroscopique par multiple échos de gradient entrelacés : application à l'imagerie abdominale. 2ème Congrès de la SFRMBM, Mar 2015, Grenoble, France.
- C22. D. Martel, D. Merhej, R. Prost, Denis Friboulet, <u>H. Ratiney</u>. Non uniform sampling for sparse 2D correlated MRS: a quantitative point of view. ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition, May 2015, Toronto, Canada
- C23. D. Martel, J.-B. Langlois, Denis Friboulet, O. Beuf, <u>H. Ratiney</u>. 2D Correlated MRS as a quantitative method to asses liver fatty acid composition of ob/ob mouse. ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition, May 2015, Toronto, Canada
- C24. D. Martel, J. B. Langlois, D. Friboulet, O. Beuf, and <u>H. Ratiney</u>, "Evaluation of 2D L-Cosy to study lipid composition in mouse fatty liver at 7T", *Joint annual meeting ESMRMB-ISMRM*, Milan, Italy, 05/2014.
- C25. B. Leporq, S. Auguste-Lambert, G. D'Assignies, <u>H. Ratiney</u>, M. Ronot, V. Vilgrain, O. Beuf, and B. Van Beers, "Quantification of triglyceride fatty acid composition in the fatty liver, subcutaneous and visceral adipose tissues with 3.0T MRI", *Joint annual meeting ESMRMB-ISMRM*, 2014.
- C26. F. Monnier, <u>H. Ratiney</u>, B. Leporq, M. Laville, K. Seyssel, P. J. Valette, and O. Beuf, "Abdominal fat segmentation using T<sub>1</sub>- and T<sub>2</sub>\*- corrected images and characterization by proton spectroscopy: preliminary study", *30th Scientific Meeting of ESMRMB*, Toulouse, France, 10/2013.
- C27. G. Testylier, V. Stupar, F. Fauvelle, C. Rémy, <u>H. Ratiney</u>, and F. Dorandeu, "Brain Metabolic Disorders Induced by Convulsive Dose of Soman. *In vivo* Study Using Chemical Shift Imaging NMR Spectroscopy in Mice", *The XIII International congress of Toxicoloy*, Séoul, Korea, pp. P3 068, 2013.
- C28. D. Martel, D. Friboulet, D. Grenier, and <u>H. Ratiney</u>, "Evaluation of Localized 2D-MRS (Correlation and J-Resolved) methods with respect to quantification purposes", *ESMRMB*, Toulouse, France, pp. 47586, 2013.
- C29. D. Martel, D. Friboulet, D. Grenier, and <u>H. Ratiney</u>, "In vivo Transverse Relaxation Time measurements from Localized CT-COSY and JPRESS: a validation study", *ISMRM*, Salt-Lake City, USA, pp. 3967, 2013.
- C30. S. Akoka, T. Roussel, P. Giraudeau, <u>H. Ratiney</u>, and S. Cavassila, "2D ultrafast J-resolved MRS sequence with 3D Localization: an in vitro validation on a 7T imaging system", *Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference*, Miami, Florida, USA, 2012.
- C31. T. Roussel, P. Giraudeau, <u>H. Ratiney</u>, S. Akoka, and S. Cavassila, "3D Localized 2D J-Resolved MR Spectrum in a single scan", *20th Scientific meeting of the ISMRM*, Melbourne, Australia, pp. 3896, 05/2012.
- C32. D. Martel, T. Roussel, D. Friboulet, D. Grenier, and <u>H. Ratiney</u>, "B<sub>0</sub> field Mapping to improve prior knowledge in quantitative 2D-MR Spectroscopy", *ESMRMB*, Lisbone, Portugal, pp. 393, 10/2012.
- C33. Combaz, M. Cayre, Y. Le Fur, E. Pecchi, S. Courtes, S. Confort-Gouny, <u>H. Ratiney</u>, P. J. Cozzone, and A. Viola, "Metabolic Profile of Inflammation in the hyppocampus", *ESMRMB*, Lisbone, Portugal, pp. 704, 10/2012.
- C34. B. Leporq, <u>H. Ratiney</u>, H. Saint Jalmes, F. Pilleul, and O. Beuf, "MR-liver fat volume fraction quantification using a magnitude-based technique with independent fat and water T<sub>2</sub>\* estimations, T<sub>1</sub>-related bias correction and accounting for fat multiple resonances", *20th Scientific meeting of the ISMRM*, Melbourne, Australia, 05/2012.
- C35. B. Leporq, <u>H. Ratiney</u>, F. Pilleul, and O. Beuf, "MR-liver steatosis assessment using a magnitudebased technique with independent fat and water T<sub>2</sub>\* estimations, T<sub>1</sub>-related bias correction and

accounting for spectral complexity of fat", Congrès inaugural de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM), Marseille, 03/2012.

- C36. D. Martel, T. Roussel, D. Friboulet, D. Grenier, and <u>H. Ratiney</u>, "Utilisation d?une carte d'inhomogénéités du champ statique B<sub>0</sub> comme connaissance *a priori* en Spectroscopie de Résonance Magnétique quantitative bidimensionnelle", *GDR Imagiv*, Lyon, France, pp. 9394, 2012.
- C37. T. Roussel, S. Cavassila, J. B. Langlois, D. Grenier, and <u>H. Ratiney</u>, "Accurate Quantification for *in vivo* 2D J-Resolved Spectroscopy in rat brain at 7T", *RITS/GRAMM*, Rennes, France, 2011.
- C38. N. Ramamonjisoa, <u>H. Ratiney</u>, E. Mutel, H. Guillou, G. Mithieux, F. Pilleul, F. Rajas, O. Beuf, and S. Cavassila, "Hepatic fatty acid quantification using MRS and GC in a mouse model of GSD1A under two different diets", *ISMRM Annual Meeting*, Montreal, Canada, 05/2011.
- C39. N. Ramamonjisoa, <u>H. Ratiney</u>, E. Mutel, H. Guillou, G. Mithieux, F. Pilleul, F. Rajas, O. Beuf, and S. Cavassila, "Hepatic fatty acid quantification using MRS and GC in a mouse model of GSD1A under two different diets", *RITS/GRAMM*, Rennes, France, 04/2011.
- C40. N. Ramamonjisoa, <u>H. Ratiney</u>, E. Mutel, G. Mithieux, F. Pilleul, F. Rajas, O. Beuf, and S. Cavassila, "Quantitative MR spectroscopy for lipid and metabolic measurements of GSD1 mice inside and outside liver tumor", *ESMRMB*, pp. 479, 10/2011.
- C41. N. Ramamonjisoa, <u>H. Ratiney</u>, H. Guillou, E. Mutel, G. Mithieux, F. Pilleul, F. Rajas, O. Beuf, and S. Cavassila, "Quantitative MRS lipid composition follow-up of a GSD1 mouse model subject to a diet change", *ESMRMB*, pp. 294, 10/2011.
- C42. <u>H. Ratiney</u>, M. Sdika, O. Beuf, Y. Le Fur, and S. Cavassila, "Towards a biochemical and structure specific quantitative analysis of the mouse brain using Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging at 11.7T", *Journées Thématiques GDR « Imagerie in vivo » (IMAGIV)*, Paris, 12/2011.
- C43. T. Roussel, P. Giraudeau, <u>H. Ratiney</u>, S. Akoka, and S. Cavassila, "Towards *in vivo* Ultrafast 2D Localized Magnetic Resonance Spectroscopy", *RITS/GRAMM*, Rennes, France, 2011.
- C44. T. Roussel, P. Giraudeau, <u>H. Ratiney</u>, S. Akoka, and S. Cavassila, "Towards *in vivo* Ultrafast 2D Localized Magnetic Resonance Spectroscopy", *ESMRMB*, Leipzig, Germany, pp. 245, 10/2011.
- C45. D. Merhej, <u>H. Ratiney</u>, C. Diab, M. Khalil, and R. Prost, "Undersampled MRSI k-space for spectra with limited support", *ISMRM Annual Meeting*, Montreal, Canada, 05/2011.
- C46. D. Merhej, <u>H. Ratiney</u>, C. Diab, M. Khalil, and R. Prost, "Undersampling for fast multidimensional spectroscopy with sparse frequency domain", *ESMRMB*, Leipzig, Germany, 10/2011.
- C47. A. Bunescu, F. Fauvelle, <u>H. Ratiney</u>, and J. Garric, "Classification des différents états physiologiques d'un organisme aquatique: la daphnie (Daphnia magna) d'après son spectre RMN HRMAS proton *in vivo* ", *Quatrièmes Journées Scientifiques du Réseau Français de Métabolomique et Fluxomique*, Marseille, France, 2010.
- C48. B. Leporq, <u>H. Ratiney</u>, S. Cavassila, F. Pilleul, and O. Beuf, "Fat content quantification errors using multiple gradient echo imaging: A phantom and simulation study", *ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting*, Stockholm, Sweden, 1-7 May, 2010.
- C49. N. Ramamonjisoa, <u>H. Ratiney</u>, F. Rajas, E. Mutel, F. Pilleul, O. Beuf, and S. Cavassila, "*In vivo* hepatic localized proton magnetic resonance spectroscopy at 7T in a glycogen storage disease mouse model", *ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting*, Stockholm, Sweden, 1-7 May, 2010.
- C50. T. Roussel, S. Cavassila, and <u>H. Ratiney</u>, "Sampling strategy effects on *in vivo* 2D J-Resolved spectroscopy quantification", *ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting*, Stockholm, Sweden, 2010.
- C51. <u>H. Ratiney</u>, Y. Le Fur, M. Sdika, and S. Cavassila, "Short Echo Time H1 Chemical Shift Imaging data quantification in the mouse brain at 11.7T using a constrained parametric macromolecular model", *ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting*, Stockholm, Sweden, 2010.
- C52. N. Ramamonjisoa, <u>H. Ratiney</u>, F. Rajas, E. Mutel, F. Pilleul, O. Beuf, and S. Cavassila, "Spectroscopie de resonance magnetique *in vivo* d'un modele murin de glycogenose 1a a 7 T dans le foie", *Journées Thématiques GDR IMAGIV*, Marseille, France, september, 2010.
- C53. T. Roussel, S. Cavassila, and <u>H. Ratiney</u>, "Stratégies de quantification en spectroscopie 2D Jrésolue *in vivo*", *Journées Thématiques GDR IMAGIV*, Marseille, France, september, 2010.

- C54. A. Bucur, <u>H. Ratiney</u>, O. Beuf, F. Pilleul, and S. Cavassila, "Beyond lipid quantification of *in vivo* clinical hepatic 1.5T 1H MRS signals", *ESMRMB*, Antalya, Turkey, pp. 732, 2009.
- C55. S. Cavassila, <u>H. Ratiney</u>, A. Bucur, F. Pilleul, and O. Beuf, "Lineshape Pertinence in *in vivo* hepatic 1H Magnetic Resonance Spectroscopic data fitting", *ESMRMB*, Antalya, Turkey, pp. 695, 2009.
- C56. T. Roussel, <u>H. Ratiney</u>, and S. Cavassila, "MRS 2D quantification vs 1D quantification", *ISMRM*, Hawai, USA, pp. 2398, April, 2009.
- C57. T. Roussel, S. Cavassila, and <u>H. Ratiney</u>, "Novel quantification strategy for *in vivo* 2D J-Resolved spectroscopy", *ESMRMB*, Antalya, Turkey, pp. 119, 2009.
- C58. A. Bucur, <u>H. Ratiney</u>, O. Beuf, F. Pilleul, and S. Cavassila, "On the use of internal reference for *in vivo* Magnetic Resonance Spectroscopy in the liver", *ESMRMB*, Antalya, Turkey, pp. 729, 2009.
- C59. <u>H. Ratiney</u>, Y. Le Fur, M. Sdika, M. Touret, A. Bernard, and S. Cavassila, "Quantitative assessment of the brain macromolecular content in a mouse model of neuro-inflammation from chemical shift imaging data at 11.7T", *ESMRMB*, Antalya, Turkey, pp. 39, 2009.
- C60. A. Rengle, <u>H. Ratiney</u>, S. Cavassila, and O. Beuf, "Simultaneous two-channel mice brain chemical shift imaging using a standard Biospec spectrometer", *ISMRM*, Hawai, USA, pp. 2347, April, 2009.
- C61. <u>H. Ratiney</u>, M. Sdika, O. Beuf, Y. Le Fur, and S. Cavassila, "Towards structure specific macromolecular content of mouse brain from Chemical Shift Imaging data at 11.7T", *ISMRM*, Hawai, USA, pp. 3293, April, 2009.
- C62. A. Bucur, A. Bernard, C. Cudalbu, P. Giraudon, D. Graveron-Demilly, <u>H. Ratiney</u>, and S. Cavassila, "Analyse quantitative des altérations métaboliques chez un modèle murin de neuro-inflammation par SRM", *12ème Congrès du GRAMM*, Lyon, France, 2008.
- C63. A. Suvichakorn, <u>H. Ratiney</u>, A. Bucur, S. Cavassila, and J. P. Antoine, "Analyzing magnetic resonance spectroscopic signals with macromolecular contamination by the Morlet wavelet", *Conf Proc IEEE European Congress for Medical and Biomedical Engineering*, Antwerp, Belgium, pp. 163?166, 2008.
- C64. <u>H. Ratiney</u>, G. Da Costa, V. Metzinger, P. Eliat, S. Cavassila, and H. Saint Jalmes, "Automatic Quantitative analysis of HRMAS 1D proton spectra from rat liver biopsies", *European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology*, Valencia, Spain, 2008.
- C65. <u>H. Ratiney</u>, A. Bucur, C. Cudalbu, and S. Cavassila, "Estimation d'une mixture de gaussiennes par l'algorithme d'Espérance-Maximisation pour la modélisation des signaux de macromolécules acquis par inversion-récupération", *12ème Congrès du GRAMM*, Lyon, France, 2008.
- C66. <u>H. Ratiney</u>, A. Bucur, C. Cudalbu, and S. Cavassila, "Gaussian mixture model Estimation using the Expectation Maximization algorithm for MRS inversion-recovery signals", *International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Toronto, Canada, pp. 1625, April, 2008.
- C67. A. Suvichakorn, <u>H. Ratiney</u>, A. Bucur, S. Cavassila, and J.C71 P. Antoine, "Morlet Wavelet Analysis of Magnetic Resonance Spectroscopic Signals with Macromolecular Contamination", *IEEE International Workshop on Imaging Systems and Techniques*, Chania, Greece, pp. 321-325, 2008.
- C68. S. Cavassila, A. Bucur, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, O. Beuf, and F. Pilleul, "Quantification de la stéatose hépatique par Spectroscopie de Résonance Magnétique et Imagerie en phase et opposition de phase", *12ème Congrès du GRAMM*, Lyon, France, 2008.
- C69. A. Suvichakorn, <u>H. Ratiney</u>, A. Bucur, S. Cavassila, and J. P. Antoine, "Quantification Method using the Morlet Wavelet for Magnetic Resonance Spectroscopic Signals with Macromolecular Contamination", *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, Vancouver, Canada, pp. 2681-2684, 2008.
- C70. V. Zhang, H. Gurascier, M. Albers, <u>H. Ratiney</u>, L. Tabatai, J. Simko, Y. Lu, D. Vigneron, M. Swanson, and J. Kurhanewicz, "Quantification of Metabolites in HR-MAS Spectra of Human Prostate Biopsy Tissues Using ERETIC and the QUEST Algorithm", *International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Toronto, Canada, pp. 3803, April, 2008.
- C71. S. Cavassila, A. Bucur, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, O. Beuf, and F. Pilleul, "Quantification of the hepatic fatty infiltration and the metabolite concentrations using Magnetic Resonance Spectroscopy and in and out of phase Imaging", *International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Toronto, Canada, pp. 712, April, 2008.

- C72. A. Bucur, A. Bernard, C. Cudalbu, P. Giraudon, D. Graveron-Demilly, <u>H. Ratiney</u>, and S. Cavassila, "Quantitative analysis of metabolic Alterations in a mouse model of Neuro-inflammation using *In vivo* MR Spectroscopy", *International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Toronto, Canada, pp. 2179, April, 2008.
- C73. H. Rabeson, <u>H. Ratiney</u>, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Semi-Parametric Estimation in Magnetic Resonance Spectroscopy: Automation of the Disentanglement Procedure", *International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Toronto, Canada, pp. 1619, May, 2008.
- C74. <u>H. Ratiney</u>, S. Chung, R. G. Henry, R. Srinivasan, S. J. Nelson, and D. Pelletier, "Bootstrap in MRSI: a non-parametric way to assess quantification standard errors", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine, 15th Scientific Meeting and Exhibition*, Berlin, Germany, May, 2007.
- C75. <u>H. Ratiney</u>, R. Srinivasan, R. G. Henry, D. Okuda, S. J. Nelson, and D. Pelletier, "Early and Progressive Disease Marker in MS; results from a large cross-sectional spectroscopic imaging study at 3T", *American Academy of Neurology 59th Annual Meeting*, Boston, USA, May, 2007.
- C76. H. Rabeson, <u>H. Ratiney</u>, E. Capobianco, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Is spending extra scan time on measuring a 'macromolecules-only' signal worthwhile?", *International Society of* Magnetic Resonance in Medicine - European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Berlin, Germany, pp. 2007, May, 2007.
- C77. B. Cree, <u>H. Ratiney</u>, M. Owen, A. Evangelista, J. Oh, and D. Pelletier, "Magnetic resonance spectroscopy effects of natalizumab:single center results from the SENTINEL study", *American Academy of Neurology 59th Annual Meeting*, Boston, USA, May, 2007.
- C78. H. Rabeson, <u>H. Ratiney</u>, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Semi-Parametric Estimation in Magnetic Resonance Spectroscopy: Automation of the Disentanglement Procedure", *Proc. 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society EMBS 2007*, pp. 662?665, 2007.
- C79. <u>H. Ratiney</u>, E. Capobianco, R. de Beer, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Error Bounds for Semi-Parametric Estimation in MRS", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine, 14th Scientific Meeting and Exhibition*, Seattle, Washington, USA, pp. 3237, May, 2006.
- C80. <u>H. Ratiney</u>, D. Okuda, D. Graveron-Demilly, S. J. Nelson, S. Hauser, and D. Pelletier, "Estimation of Myo-Inositol and Macromolecule Contents in Normal-Appearing White and Gray Matter in MS Using 3D-HMRSI at 3T", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine*, 14th Scientific Meeting and Exhibition, Seattle, Washington, USA, pp. 2635, May, 2006.
- C81. C. Cudalbu, S. Cavassila, <u>H. Ratiney</u>, O. Beuf, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "A longitudinal study of pilocarpine model of epileptic rats at 7 Tesla by Magnetic Resonance Spectroscopy", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 23rd Annual Scientific Meeting ESMRMB*, Warsaw, Poland, pp. 267, September, 21-23, 2006.
- C82. H. Rabeson, F. Fauvelle, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Metabolite Profiles obtained with QUEST from HRMAS-NMR signals of Rat Brains", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine*, 14th Scientific Meeting and Exhibition, Seattle, USA, pp. 3228, May 6-12, 2006.
- C83. H. Rabeson, F. Fauvelle, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Quantitation with QUEST of ER-Filtered HRMAS-NMR signals", *ISMRM Workshop on Data Processing for MR Spectroscopy and Imaging*, Warrenton, Virginia, USA, November, 2006.
- C84. H. Rabeson, F. Fauvelle, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Quantitation with QUEST of HRMAS-NMR Signals in the Presence of a Background", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 23rd Annual Scientific Meeting ESMRMB*, Warsaw, Poland, pp. 180, September, 21-23, 2006.
- C85. <u>H. Ratiney</u>, S. M. Noworolski, M. Sdika, R. Srinivasan, R. G. Henry, S. J. Nelson, and D. Pelletier, "Regional Estimation of T<sub>1</sub> Metabolite Relaxation using 2D MRSI and a Bootstrap Approach at 1.5T", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine, 14th Scientific Meeting and Exhibition*, Seattle, Washington, USA, May, 2006.
- C86. C. Cudalbu, S. Cavassila, <u>H. Ratiney</u>, O. Beuf, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "Application de l'algorithme QUEST à la quantification des métabolites cérébraux de la souris à 7 Teslas", XIX Congrès du GERM, Carry le Rouet, France, pp. 102, Avril, 2005.

- C87. B. Tchong Len, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, B. Fenet, S. Cavassila, A. R. Allouche, M. Aubvert-Frécon, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Edition et Quantification du GABA", *GRAMM*, Nancy, France, pp. 17, 21-23 Mars, 2005.
- C88. B. Tchong Len, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, B. Fenet, S. Cavassila, A. R. Allouche, M. Aubvert-Frécon, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Edition et Quantification du GABA en Spectrométrie de Résonance Magnétique", XIX Congrès du GERM, Carry le Rouet, France, pp. 103, 21-23 Mars, 2005.
- C89. C. Cudalbu, S. Cavassila, D. Grenier, <u>H. Ratiney</u>, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "Estimation des temps de relaxation *in vivo* des métabolites cérébraux chez le rat à 7 Teslas", *GRAMM*, Nancy, France, pp. 14, 21-23 Mars, 2005.
- C90. C. Cudalbu, S. Cavassila, D. Grenier, <u>H. Ratiney</u>, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "In vivo metabolite relaxation times in mouse and rat brains at 7 Teslas", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine*, 13th Scientific Meeting and Exhibition, Miami, Florida, USA, pp. 2476, May 7-13, 2005.
- C91. C. Cudalbu, S. Cavassila, <u>H. Ratiney</u>, O. Beuf, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "Localized proton MRS at 7 Tesla in the rat brain : Estimated metabolite concentrations and T<sub>2</sub> relaxation times (ePoster)", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 22nd Annual Scientific Meeting ESMRMB*, Basel, Switzerland, pp. 207, 15-18 September, 2005.
- C92. C. Cudalbu, S. Cavassila, <u>H. Ratiney</u>, O. Beuf, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "Metabolite concentrations of Healthy mouse brain By Magnetic Resonance Spectroscopy at 7 Tesla", *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2, Shangai, R.P. China, pp. 1392?1395, 1-4 September, 2005.
- C93. B. Tchong Len, <u>H. Ratiney</u>, C. Cudalbu, B. Fenet, S. Cavassila, A. R. Allouche, M. Aubvert-Frécon, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Quantitation of Edited GABA Signals", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine, 13th Scientific Meeting and Exhibition*, Miami, Florida, USA, pp. 2761, May, 2005.
- C94. <u>H. Ratiney</u>, H. Rabeson, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Quantitation of MRSI Data in the Presence of Magnetic Susceptibility Effects", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine, 13th Scientific Meeting and Exhibition*, Miami, Florida, USA, pp. 2472, May 7-13, 2005.
- C95. <u>H. Ratiney</u>, H. Rabeson, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "{Quantification de données d'Imagerie Spectroscopique en présence d'effets de susceptibilité", *GRAMM*, Nancy, pp. 35, 21-23 Mars, 2005.
- C96. <u>H. Ratiney</u>, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Extended Cramér Rao Lower Bounds: Background Accomodation", *12th Scientific Meeting and Exhibition of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine, ISMRM2004*, Kyoto, Japan, pp. 306, 15-21 May, 2004.
- C97. C. Cudalbu, S. Cavassila, D. Grenier, <u>H. Ratiney</u>, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "In vitro and *in vivo* relaxation times of choline, creatine and N-acetylaspartate at 7 teslas", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 21st Annual Scientific Meeting ESMRMB*, Copenhagen, Denmark, pp. 337, 9-12 September, 2004.
- C98. C. Cudalbu, S. Cavassila, D. Grenier, <u>H. Ratiney</u>, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "Timedomain quantitation of 1H short echo time Magnetic Resonance signals at 7 teslas", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 21st Annual Scientific Meeting ESMRMB*, Copenhagen, Denmark, pp. 344, 9-12 September, 2004.
- C99. <u>H. Ratiney</u>, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Untangling the background from the metabolites in the time-domain", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 21st Annual Scientific Meeting ESMRMB*, Copenhagen, Danemark, pp. 180, 9-12 September, 2004.
- C100. R. Lethmate, <u>H. Ratiney</u>, Y. Crémillieux, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Imagerie dynamique 3D avec un balayage radial de l'espace k", *Groupe de Recherche sur les Applications du Magnétisme en Médecine, GRAMM*, Angers, France, Février, 2003.
- C101. <u>H. Ratiney</u>, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Quantification dans le domaine temporel de signaux de spectroscopie à l'aide d'une base de métabolites", *Groupe de Recherche sur les Applications du Magnétisme en Médecine, GRAMM*, Angers, France, Février, 2003.

- C102. <u>H. Ratiney</u>, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Time domain quantation of 1H short echo time: Background Accomodation", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 20th Annual Scientific Meeting ESMRMB*, Rotterdam, The Netherlands, pp. 328, 15-21 May, 2003.
- C103. <u>H. Ratiney</u>, A. Pampel, D. Michel, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Time-Domain Quantitation of in/ex Vivo NMR Spectra Based on a Metabolite Basis Set", *Ampère NMR Summer School*, Zakopane, Pologne, Juin, 2003.
- C104. <u>H. Ratiney</u>, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Time-Domain Quantitation with a Metabolite Basis Set", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine, 11th Scientific Meeting and Exhibition*, Toronto, Canada, pp. 1161, July, 2003.
- C105. R. Lethmate, <u>H. Ratiney</u>, F. T. A. W. Wajer, Y. Crémillieux, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "Time-resolved Imaging with Radial Scanning", *Int. Soc. Magnetic Resonance in Medicine, 11th Scientific Meeting and Exhibition*, Toronto, Canada, pp. 1005, July, 2003.
- C106. Y. Coenradie, R. de Beer, D. van Ormondt, S. Cavassila, <u>H. Ratiney</u>, and D. Graveron-Demilly, "Background-signal parametrization in *in vivo* MR spectroscopy", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 19th Annual Meeting*, Cannes, France, pp. 369, 2002.
- C107. D. Stefan, M. Janssen, A. Naressi, C. Couturier, S. Cavassila, <u>H. Ratiney</u>, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "The MRSI functionalities of the JMRUI software", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 19th Annual Meeting*, Cannes, France, pp. 370, 22-25 August, 2002.
- C108. <u>H. Ratiney</u>, F. Mitri, Y. Coenradie, S. Cavassila, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly, "QUEST : Time-Domain Quantitation with advanced prior knowledge", *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*, 19th Annual Meeting, Cannes, France, pp. 373, November, 2002.

## F2.4 Séminaires, Workshop, Cours invité

- 1. <u>H. Ratiney</u>, Cours invité à la conférence Internationale ISMRM, Montréal, 2019, sur le post-processing et la quantification des données de spectroscopie RMN *in vivo* (Week-end educational Course, 05/2019)
- 2. <u>H. Ratiney</u>, A. Viola, Cours invité la conférence nationale SFRMBM, «Bases de Spectroscopie » Bordeaux, 03/2017
- 3. <u>H. Ratiney</u>, O. Beuf, «Principes de l'IRM et de la spectroscopie RMN», *Journées inter-Régionales de formation en Neuro-Imagerie, IRM/TEP simultanée : principes et mise en œuvre*, Lyon, 06/2013
- 4. <u>H. Ratiney</u>, « Développement de Méthodes de Quantification pour les signaux de spectroscopie in vivo et ex vivo », Séminaire invité GIN Équipe "Neuroimagerie fonctionnelle et perfusion cérébrale", Grenoble, 02/2013
- H. Ratiney, « Recherche et mesure de biomarqueurs par Spectrométrie de Résonance Magnétique », Rencontres Scientifiques l'Institut Fédératif des Neurosciences de Lyon, Lyon, France, 10/2008.
- 6. S. Cavassila, and <u>H. Ratiney</u>, « Théorie de Cramér Rao dans le domaine de la RMN : utilité et mise en œuvre », Grenoble, 2004.
- 7. <u>H. Ratiney</u>, "Time-domain quantitation of 1H short echo-time signals: background accommodation", Biomedical MR Research Group (A. Heerschap), Best, Netherland , 2003.

### F2.5 Chapitre de livre

Suvichakorn, <u>H. Ratiney</u>, S. Cavassila, and J. P. Antoine, "Wavelet-based techniques in Magnetic Resonance Spectroscopy", *Recent Advances in Signal Processing*, pp. 167-196, 2010.

## F2.6 Valorisation

1 logiciel cQUEST est distribué après accord sur l'usage de logiciel à des partenaires académiques en France et à l'étranger. :

- CNRS UMR 6612, Marseille, (Yann Le Fur)
- Department of Radiology, UCSF, San Francisco (J, Kurhanewicz)
- Cancer Research Group, Medical Faculty, Norwegian University of Science and Technology
- Cancer Research UK, Cambridge Research Institute, London(Stephen Myatt)
- GIN Grenoble, (Florence Fauvelle)
- VisAges U746-INRIA, (Elise Bannier)
- Laboratory of Molecular Imaging Singapore (S. Velan)

En Aout 2016, le MRS study group de l'ISMRM (première conférence internationale en RMN *in vivo* ) a organisé un challenge en quantification *in vivo* lors d'un Workshop qui s'est tenu à Constance en Allemagne, une vingtaine de signaux simulés comportant différentes difficultés ont été proposés. La méthode QUEST qui avait fait l'objet de soumissions de plusieurs utilisateurs a donné de bons résultats (en termes de biais, robustesse au bruit etc...) par rapport aux autres méthodes proposées (principalement plusieurs versions de LCModel, Tarquin et Profit). Réaliser un classement des différents résultats s'est avéré être difficile. Au dernier workshop de ce study group, qui a eu lieu en Septembre 2018, les résultats ont été revisités et il a été annoncé que le challenge avait été remporté par deux participant, l'un ayant proposé une solution utilisant LCModel, l'autre ayant proposé des résultats obtenus avec avec la méthode QUEST-JMRUI.

**1 brevet d'invention** (n° d'enregistrement national 1658938, n° de publication : 3056760) « Procédé d'imagerie par résonance magnétique incluant une phase de calibration originale »

# F3 5 publications choisies

- <u>H. Rainey</u>, S. M. Noworolski, M. Sdika, R. Srinivasan, R. G. Henry, S. J. Nelson, et D. Pelletier. 2007. « Estimation of Metabolite T 1 Relaxation Times Using Tissue Specific Analysis, Signal Averaging and Bootstrapping from Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Data ». *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 20 (3): 143-55. <u>https://doi.org/10.1007/s10334-007-0076-0</u>.
- <u>H. Ratiney</u>, M. J. Albers, H. Rabeson, and J. Kurhanewicz. 2010. «Semi-Parametric Time-Domain Quantification of HR-MAS Data from Prostate Tissue ». *NMR in Biomedicine* 23 (10): 1146-57. <u>https://doi.org/10.1002/nbm.1541</u>.
- D. Merhej, <u>H. Ratiney</u>, C. Diab, M. Khalil, M. Sdika, et R. Prost. 2014. « Fast Multidimensional NMR Spectroscopy for Sparse Spectra ». NMR in Biomedicine 27 (6): 640-55. <u>https://doi.org/10.1002/nbm.3100</u>.
- A. Nemeth., B. Segrestin, B. Leporq, A. Coum, Giulio Gambarota, K. Seyssel, M. Laville, O. Beuf, et <u>H. Ratiney</u>. 2018. « Comparison of MRI-derived vs. traditional estimations of fatty acid composition from MR spectroscopy signals ». *NMR in Biomedicine* 31 (9). https://doi.org/10.1002/nbm.3991.
- E. Van Reeth, <u>H. Ratiney</u>, K. Tse-Ve-Koon, M. Tesch, D. Grenier, O. Beuf, S. Glaser, D. Sugny. 2018. «A simplified framework to optimize MRI contrast preparation ». *Magnetic Resonance in Medicine*. <u>https://doi.org/10.1002/mrm.27417</u>.