



# Mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches de l'Université Claude Bernard Lyon 1

Soutenue publiquement:  
**Simon Lambert**

---

## Méthodes IRM innovantes pour la caractérisation de la microstructure des tissus biologiques

---

Devant le jury composé de :

<b>Najat Salameh</b> , Professeur, Université de Bâle	Rapporteur
<b>Stéphane Serfaty</b> , Professeur, Université de Cergy Pontoise	Rapporteur
<b>Jean-Michel Franconi</b> , Professeur, Université de Bordeaux	Rapporteur
<b>Stefan Enoch</b> , DR CNRS, Université de Marseille	Examineur
<b>Isabelle Dufour</b> , Professeur, Université de Bordeaux	Examinatrice
<b>Noël Burais</b> , Professeur, Université de Lyon	Examineur
<b>Jean-Christophe Ginefri</b> , Maitre de Conférence HDR, Université Paris Sud XI	Examineur
<b>Christophe Marquette</b> , DR CNRS, Université de Lyon	Examineur

## Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord toutes les personnes qui ont bien voulu m'encadrer (officiellement et officieusement) dans mes travaux de recherche depuis mon stage de M1 avec Bruno Quesson et Matthieu Lepetit-Coiffé, ma thèse avec Luc Darrasse, Jean-Christophe Ginefri, et Marie Poirier Quinot et enfin mon post doctorat avec Bernard Van Beers, Valérie Vilgrain et Ralph Sinkus. Toutes ces personnes m'ont permis de renforcer mon goût pour la recherche et pour certaines de lui donner des saveurs d'application qui motivent mon travail actuel de recherche, parfois ingrat.

Ensuite, je tiens à remercier tous les étudiants que j'ai eu l'occasion d'encadrer en recherche et à qui j'espère j'aurai donné le goût pour la recherche. Les étudiants que j'ai en cours et leurs questions doivent également être remerciés car ils m'aident à remettre en question sans cesse mes connaissances fondamentales. Enfin je tiens à remercier les collègues au jour le jour ainsi que les collaborateurs plus éloignés pour leurs contributions dans mon travail de recherche.

Je pense également que la recherche est faite de rencontres innombrables que je ne peux malheureusement pas toutes énumérer ici, et remercier à leurs justes valeurs. Surtout que certaines de ces rencontres font partie maintenant de ma vie personnelle.

La Recherche est fragile comme la Vie et les Hommes, ne la brutalisons pas trop !

## Sommaire des activités de recherche

A.	Curriculum vitae détaillé.....	5
I.	Récapitulatif des 5 dernières années d'enseignement.....	5
II.	Positions universitaires .....	7
III.	Cursus universitaire et diplôme.....	7
IV.	Responsabilités collectives.....	8
V.	Thématiques de recherche .....	8
VI.	Projet de recherche et financements .....	8
VII.	Activités à l'international .....	9
VIII.	Participation à des projets européens .....	11
IX.	Appartenance à des sociétés savantes .....	11
X.	Encadrement de jeunes chercheurs .....	11
XI.	Publications.....	11
B.	Activité de recherches.....	19
I.	Introduction Générale.....	19
II.	Instrumentation dédiée pour l'imagerie morphologique de haute résolution du cerveau de souris à 4.7 T.....	22
II.1.	Modélisation électromagnétique 3D de capteur IRM miniatures.....	22
II.2.	Etude des effets combinés du champ statique et de la température sur les performances d'une antenne radiofréquence supraconductrice utilisée en IRM.....	24
II.3.	Imagerie à 4,7 T du cerveau de souris avec une antenne de surface en matériau HTS...26	
III.	Nouvelles méthodes de mesures quantitative en IRM.....	28
III.1.	Mesure de la microarchitecture tissulaire par élastographie IRM.....	29
III.1.1.	Notions sur l'élastographie IRM.....	29
III.1.2.	Identification de marqueurs d'élastographie pour les maladies diffuses du foie : fibrose, inflammation et hypertension portale .....	31
III.1.3.	Nouveau marqueurs de la densité vasculaire.....	34
III.1.4.	Nouveau marqueurs des agrégats fibrillaires de protéines beta amyloïdes. ....	37

III.2.	Mesure de la microarchitecture tissulaire par IRM de diffusion.....	39
III.2.1.	Notions sur l'IRM de diffusion.....	39
III.2.2.	Identification de marqueurs de diffusion IRM pour l'hydronéphrose de diagnostic anténatal.....	41
III.2.3.	IRM de diffusion à l'échelle subcellulaire .....	43
IV.	Instrumentation innovante pour l'IRM quantitative guidée par la question biomédicale...	45
IV.1.	Systèmes d'excitation mécanique compatibles IRM pour l'élastographie .....	45
IV.1.1.	Transducteur optomécanique pour l'élastographie endoluminale .....	45
IV.1.2.	Transducteur électromécanique pour l'élastographie du sein et du cerveau .....	47
IV.2.	Capteurs RF en conditions extrêmes.....	48
IV.2.1.	Capteurs IRM endoluminaux reconfigurables fondés sur la technologie MEMS : 48	
IV.2.2.	Sonde HF/RF DNP pour l'HP transportable.....	50
IV.3.	Fabrication plastronique d'un capteur IRM multifonction .....	50
V.	Bilan et conclusion.....	54

## A. Curriculum vitae détaillé

### I. Récapitulatif des 5 dernières années d'enseignement

J'ai été recruté en tant que MCU à l'université Claude Bernard Lyon 1 au 1<sup>er</sup> octobre 2015. De 2013 à 2015, alors en post-doctorat au Kings College de Londres, mes activités d'enseignements se résument à des cours spécialisés sur l'Imagerie par résonance magnétique dispensés à des internes en radiologie.

L'ensemble de mon service effectué entre le 1er octobre 2015 et Juin 2018 est répertorié dans le tableau suivant :

Formation	Module	EQTD	Type de cours	Année
Portail PCSI L1	Bases de l'électricité	74 h	TD/TP	2015-2016
Master EEAP EI M2I	Architecture avancée des systèmes électronique	12 h	CM/TD	2015-2016
Master EEAP M1	Electronique analogique	27 h	TD	2015-2016
Master EEAP M1	Electronique numérique	15 h	TP	2015-2016
Portail PCSI L1	Bases de l'électricité	35 h	TD/TP	2016-2017
M1 3EA	Electronique pour l'ingénieur 1	9 h	TP	2016-2017
M1 3EA	Electronique pour l'ingénieur 2	13,5 h	TD	2016-2017
M1 3EA	Travail d'étude et de recherche industrielle	6 h	Encadrement	2016-2017
M2 EIIE	Architecture avancée des systèmes électronique	15h	CM/TD	2016-2017
Portail PCSI L1	Physique Générale : optique et électricité	78,1	TD/TP	2016-2017
Portail PCSI L1	Bases de l'électricité	28 h	TD/TP	2017-2018
M1 3EA	Electronique pour l'ingénieur 1	9 h	TP	2017-2018
M1 3EA	Electronique pour l'ingénieur 2	15 h	TD	2017-2018
M1 3EA	Travail d'étude et de recherche industrielle	12 h	Encadrement	2017-2018
M2 EIIE	Architecture avancée des	31,5 h	CM/TD	2017-2018

	systèmes électronique			
Portail PCSI L1	Physique Générale : optique et électricité	56,6 h	TD/TP	2017-2018

De manière synthétique voici la répartition de mes enseignements pour mes trois années d'enseignement en tant que MCU :

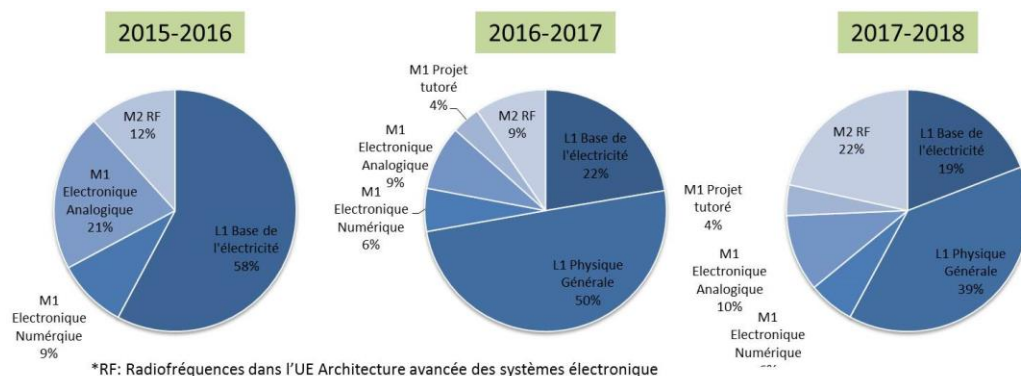


Figure 1: Répartition des enseignements de 2015 à 2018\*

Sur la figure 1, il apparaît clairement que je suis impliqué principalement dans des UE de L1. Par ailleurs la répartition de mes enseignements se stabilisent avec une augmentation du volume horaire CM/TD du module radiofréquence (pour lequel je suis seul responsable : rédaction des cours, TD et des sujets d'examen) faisant partie de l'UE Architecture avancée des systèmes électronique.

**Simon Auguste LAMBERT**

Téléphone: (+33) 661512850

Nationalité: Française

Adresse : 299 rue Garibaldi 69007 Lyon

Né à Paris le 16/02/1981, Pacsé 2 enfant

Email : [simon.lambert@creatis.insa-lyon.fr](mailto:simon.lambert@creatis.insa-lyon.fr)

Maître de Conférence, 63ème section du CNU, Université Lyon 1, Faculté des sciences et technologie, Département GEP, qualifié depuis 2014 aux fonctions de Maître de Conférence des Universités 63ème section du CNU, Membre du Labex Primes, et du GDR Mécabio

**Mots clés:** Instrumentation, approche expérimental pour l'IRM, élastographie, approches multiéchelle, hépatologie et neuroscience

## II. Positions universitaires

2015- **Maître de Conférences à l'Université Lyon 1** CREATIS ; UMR CNRS 5220 ; Inserm U1044 ; Université Lyon 1 ; INSA Lyon. Département Génie Electrique et Procédés de l'Université Lyon 1 (section CNU 63 = Génie Electrique, Electronique, Photonique et Systèmes) Membre du Labex PRIMES du PRES Université de Lyon.

## III. Coursus universitaire et diplôme

2011-2015 **Post-doctorat** (2 ans au CRI Inserm U1149 et 2 ans au King's College de Londres, Imaging Sciences & Biomedical Engineering Division Kings College).

2007-2011 **Doctorat de Physique de l'université Paris XI** : Mention Très Honorable. (**Soutenance 8 avril 2011**) Bourse cifre avec Bruker Biospin avec 2 mois à Ettlingen. Echange de 2 mois avec l'université de Mainz.

2007-2010 **Institut de Formation Supérieure BioMédicale** : Diplôme universitaire

2004-2006 **Politecnico di Torino** : Double diplôme en instrumentation physique et « ingegneria dei materiali »

2002-2004 **ENSPG** : Ecole Nationale Supérieure de Physique de Grenoble

Modules et spécialités: instrumentation pour la physique, traitement du signal, ingénierie biomédicale, matériaux, physique fondamentale

1999-2002 **Classe préparatoire PCSI-PC** : Lycée Camille Julian (Bordeaux)

Langues **Français et Italien** : bilingue (2 années d'étude à Turin)

**Anglais** : couramment

**Allemand** : intermédiaire

#### **IV. Responsabilités collectives**

**Porteur et chef de projet pour différents projets scientifiques** (1 Défi instrumentation aux limites, 1 PEPS, 1 BQR UCBL, Budget total 48k€ en tant que porteur)

**Coordinateur de la thématique hyperpolarisation** (1 projet ERC en partenaire avec l'ISA, Pr Sami Jannin, investissement à 10 % avec encadrement d'un doctorant en co-direction depuis novembre 2017) au niveau CREATIS et en particulier dans l'équipe 5.

**Responsable de l'atelier de mécanique et d'électronique** associé à la plateforme PILOT et rattachée à l'équipe 5 de CREATIS

##### **Organisation d'évènements scientifiques :**

**Organisateur du Journal club** de l'équipe 5 de CREATIS

**Organisateur d'une journée scientifique** dans le cadre du WP2 (Techniques innovantes d'imagerie) du labex PRIMES sur : « La Fibrose : détecter, quantifier et simuler de l'échelle microscopique à l'échelle macroscopique ? » <http://primes.universite-lyon.fr/en-un-clic/la-fibrose-detecter-quantifier-et-simuler-de-l-echelle-microscopique-a-l-echelle-macroscopique--330339.kjsp?RH=1432108557784>

**Co-organisateur d'une journée scientifique** dans le cadre du WP- 2 (Techniques innovantes d'imagerie) et WP-4 (traitement multidimensionnel de l'image) du LabEx PRIME sur la Radiomique. <http://primes.universite-lyon.fr/en-un-clic/journee-radiomique-wp2-wp4-339093.kjsp>

**Membre du comité d'organisation** de la journée scientifique de la Faculté des Sciences et Technologie de Lyon 22 juin 2017 sur « Modéliser le vivant ». <http://fst-physique.univ-lyon1.fr/actualites/agenda/journee-scientifique-de-la-faculte-des-sciences-et-technologies-876501.kjsp?RH=1468349703416&LANGUE=0>

#### **V. Thématiques de recherche**

Instrumentation multifonctionnelle pour l'Imagerie par résonance magnétique en préclinique et en clinique. Nouvelles méthodes de mesure quantitatives innovantes en IRM (Elastographie, Diffusion)

#### **VI. Projets de recherche et financements**

En tant que porteur principal ou coordinateur d'un workpackage :



2017-2018 : accepté en 2<sup>ème</sup> phase **ANR JCJC-** *Capteurs IRM 3D multifonctionnel conçu par technologie plastronique pour l'ingénierie tissulaire et la médecine régénérative*

2017-2018 : accepté en 2<sup>ème</sup> phase **ANR PRCE** coordinateur workpackage 3 avec Pr Sami Jannin comme coordinateur principale (ISA) et Bruker Biospin entreprise partenaire – *Hyperpolarisation pour la Résonance Magnétique*

2016-2019: Labex PRIMES : **Allocation doctorale.** *Caractérisation d'agrégats fibrillaires de protéines cérébrales par élastographie par résonance magnétique*

2016: Labex PRIMES : **indemnités de stagiaire** Master. 3.3k€ - *Développement d'un micro-transducteur optomécanique pour l'élastographie IRM endoluminale du tube digestif.*

2016: accepté en 2<sup>ème</sup> phase **ANR JCJC-** *Capteurs 3D Multifonctionnels conçus par Technologie Plastronique pour l'Imagerie par Résonance Magnétique Multiparamétrique*

2016 : accepté en liste d'attente, **ANR PRC**, coordinateur workpackage 3 avec Pr Sami Jannin comme coordinateur principale (ISA) - *Hyperpolarisation pour la Résonance Magnétique*

2016: CNRS-**Défi Instrumentation aux limites** 2016 de 25 k€ 1 article au RITS (Poster)- *Développement d'un Micro-transducteur OPTomécanique pour l'Elastographie par Résonance Magnétique Endoluminale du Tube Digestif*

2016: CNRS- **PEPS INSIS**, de 14 k€ 1 article de workshop en oral, 1 présentation à une journée scientifique du labex - *détection biomécanique par rmn des agrégats de protéines cérébrales pour l'imagerie des démences*

2016: **BQR** Accueil enseignant chercheur 2016, de 9 k€ - *Développement d'un Micro-transducteur OPTomécanique pour l'Elastographie par Résonance Magnétique Endoluminale du Tube Digestif*

En tant que Partenaire:

2016 à 2021: Projet européen HP4all EXCELLENT SCIENCE - **European Research Council (ERC)** (H2020-EU.1.1.)" Horizon 2020 Framework Research Programme. 1995k€

2012 à 2020: Membre du Labex PRIMES du PRES Université de Lyon. 8000k€

2012-2015 : **INCA**, 250 k€ 1 article de conférence 2016 - *Diffusion intracellulaire: une approche nouvelle pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques par imagerie de résonance magnétique.*

## VII. Activités en collaboration et à l'internationale

### Mobilité

2013-2015 : Post doctorat de 2 ans au King's College de Londres

### Collaborations scientifiques nationales et internationales

#### Nationales :

Pr. R. Sinkus (King's College London) (7 articles, 3 Brevets, 1 chapitre de livre). Elastographie hépatique, mammaire, cérébrale. Elastographie dans les milieux complexes.

Pr B.E. Van Beers (Paris VII) (9 articles) (Etude cliniques en hépatologie, Startup Soqut Imaging)

Dr M. Cabrera (AMPERE, Lyon) (ANR JCJC)(Projet capteur IRM multifonctions pour l'IRM)

Dr C. Marquette (ICBMS, Lyon) (2 résumés) (Impression 3D et ingénierie tissulaire)

Pr S. Jannin (Institut des sciences analytiques, Lyon 1) (ERC HP4ALL) (RF pour l'hyperpolarisation)

Dr Céline Hoffmann (UTCBS, Paris Descartes) (suivi de la fibrose sur un modèle de souris)

Jean-Marie Bonny (INRA, Clermont Ferrand) (application de l'hyperpolarisation en IRM)

Dr F. Chauveau (CNRL Lyon) (Co-encadrement deThèse, 2 résumés) (suivi IRM des maladies neurodégénératives)

Dr A. Bel Brunnon (LAMCOS, INSA Lyon) (modélisation numérique de la propagation d'ondes dans les tissus biologiques et reconstruction en élastographie)

### **Internationales :**

Dr. M. Korn (Siemens Healthcare) Conseil scientifique.

Dr E. Laistler (Vienna) (1 article)(capteurs IRM)

Dr Frazer Robb (GE healthcare) (1 résumé) (capteurs IRM avec des MEMS)

Pr Sverre Holm (Oslo) (modélisation théorique de la propagation des ondes mécaniques et modèles rhéologiques)

### **Diffusion scientifique**

**Referee** pour 5 revues internationales:ESMRM conference (depuis 2011), ISMRM conference (depuis 2011), JMRI (depuis 2009), MRM (depuis 2010), Theranostics (depuis 2015).

**Prix:** Certificate of merit award ESGAR Edimbourg 2012, ESMRMB 2012 « Magma Cum Laude » award, EMBC 2016 Student Paper Competition

**Modérateur** à la conference ESMRMB 2013 Scientific Session - Preclinical Studies & Basic Science- MRI hardware: Real and virtual

**2 séminaires invités** à Vienne (Elmar Laistler) et Université de Médecine Heidelberg (Lothar Schad) et 3 séminaires invités en France

## VIII. Participation à des projets européens

2016-2021 : Partenaire et co-encadrant d'un thésard dans le projet ERC HP4ALL porté par Pr S. Jannin sur le développement d'agents hyperpolarisés transportables

## IX. Appartenance à des sociétés savantes

Membre de la société internationale et européenne en résonance magnétique médicale (ISMRM et ESMRMB), Membre du groupement de recherche Mécabio

## X. Encadrement de jeunes chercheurs

Co-encadrement de 2 thèses soutenues:

**Maxime Ronot**, le 16 septembre 2013, co-encadrement à 50% avec B. Van Beers , PU-PH Université Paris Diderot. Actuellement MCU-PH à l'université Paris Diderot, Hôpital Beaujon.

**Maguelonne Pons**, Le 29 septembre 2016, co-encadrement à 50% avec U. Blank, DR CNRS CRI U1149 et Alaa El Ghoneimi PU-PH à l'université Paris Diderot, Hôpital Robert Debré. Actuellement PH à Clermont-Ferrand.

Co-encadrement de 3 thèses en cours:

**Morgan Ceillier**: 2017-2020, co-encadrement à 50 % avec S. Jannin, Pr. Université Claude Bernard Lyon 1

**Mathilde Bigot**: 2016-2019, co-encadrement à 60% avec Fabien Chauveau, CR CNRS Bioran et Olivier Beuf, DR CNRS CREATIS

**Hamza Raki**: 2016-2019, co-encadrement à 50% avec Olivier Beuf, DR CNRS CREATIS

Encadrement de **5 masters**

2 Comités de suivi de thèse en tant qu'encadrant de thèse.

## XI. Publications

**Articles internationaux avec comité de lecture (18)**

ACL-1. R. Sinkus, **S. Lambert**, K. Z Abd-Elmoniem, C. Morse, T. Heller, C. Guenther, A. M. Ghanem, S. Holm, A. M Gharib, *Rheological Determinants for Simultaneous Staging of Hepatic Fibrosis and Inflammation in Patients with Chronic Liver Disease*, NMR Biomed, 2018 in press

ACL-2. A.E. Bohte, J.L. Nelissen, J.H. Runge, O. Holub, **S. A. Lambert**, L. de Graaf, S. Kolkman, S. Van der Meij, J. Stoker, G.J. Strijkers, A.J. Nederveen, R. Sinkus, *Breast Magnetic Resonance Elastography: a review of clinical work and future perspectives*, NMR Biomed, 2018 May

- ACL-3. P. Lefebvre, E. Van Reeth, H. Ratiney, O. Beuf, E. Brusseau, **S. A Lambert**, S J Glaser, D. Sugny, D. Grenier, K Tse Ve Koon, Ph.D. *Active and Full-Handling Control of the Spatial MRI Phase Distribution with Optimal Control Theory*, JMR, May 2017
- ACL-4. M. Pons, B. Laporq, L. Ali, M. Alison, M. Albuquerque, M. Peuchmaur, M.-L. Poli Mérol, U. Blank, **S. A. Lambert**, Alaa El Gohneimi, *Renal parenchyma impairment characterization in partial unilateral ureteral obstruction in mice with Intravoxel Incoherent Motion MRI*, NMR Biomed, March 2017
- ACL-5. B. Laporq, **S.A. Lambert**, M. Ronot, V. Vilgrain, B.E. Van Beers. *Simultaneous MR quantification of hepatic fat content, fatty acid composition, transverse relaxation time and magnetic susceptibility for non-alcoholic steato-hepatitis assessment in patients with NAFLD*. NMR Biomed, January 2017
- ACL-6. F. Cauchy, M. Mebarki, B. Laporq, M. Albuquerque, S. Laouirem , P.E. Rautou, **S.A. Lambert**, M. Ronot, O. Soubrane, E. Raymond, B.E Van Beers, P. Bedossa, V. Paradis. *Antitumoral action of metformin in HCC related to the metabolic syndrome related*. Clinical Science, 2016
- ACL-7. **S.A. Lambert**, S.P. Näsholm, D. Nordsletten, C. Michler, L. Juge, Jean-Michel Serfaty, L. Bilston, B. Guzina, S Holm, R. Sinkus, *Bridging 3 orders of magnitude: Multiple scattered waves sense fractal microscopic structures via dispersion*, *Physic Review Letter*, Vol. 115, Iss. 9 — 28 August 2015
- ACL-8. B. Laporq, **S.A. Lambert**, M. Ronot; I. Boucenna, P. Colinart, F. Cauchy, V. Vilgrain, V. Paradis, B.E. Van Beers, *Hepatic fat fraction and visceral adipose tissue fatty acid composition in mice: quantification with 7.0T MRI*, *Magnetic Resonance in medicine*, octobre 2015
- ACL-9. L. Jugé, A. Petiet, **S.A. Lambert**, P. Nicole, S. Chatelin, V. Vilgrain , B.E. Van Beers, R. Sinkus, *Micro-vasculature alters the dispersion properties of shear waves- A multi-frequency Magnetic Resonance Elastography study*, *NMR in Biomedicine*, Octobre 2015
- ACL-10. Elkrief, P.-E. Rautou, M. Ronot, **S. Lambert**, M. Dioguardi Burgio, C. Francoz, A. Plessier, F. Durand, D. Valla, D. Lebrech, V. Vilgrain, L. Castéra, *Prospective Comparison of Spleen and Liver Stiffness by Using Shear-Wave and Transient Elastography for Detection of Portal Hypertension in Cirrhosis*, *Radiology*, Novembre 2014
- ACL-11. M. Lagadec, S. Doblac, C. Giraudeau, M. Ronot, **S.A. Lambert**, M. Fasseu, V. Paradis, R. Moreau, C. M. Pastor, V. Vilgrain, J-L Daire, B.E. Van Beers, *Advanced Fibrosis: Correlation between Pharmacokinetic Parameters at Dynamic Gadoxetate-enhanced MR Imaging and Hepatocyte Organic Anion Transporter Expression in Rat Liver*, Octobre 2014
- ACL-12. B. Laporq, **S.A. Lambert**, M. Ronot, V. Vilgrain, B.E. VanBeers, *Quantification of the triglyceride fatty acid composition with 3.0 T MRI*, *NMR in Biomedicine*, Août 2014
- ACL-13. E. C Qin, L. Jugé, **S.A. Lambert**, V. Paradis, R. Sinkus, L.E. Bilston, *In Vivo Anisotropic Mechanical Properties of Dystrophic Skeletal Muscles Measured by Anisotropic MR Elastographic Imaging: The mdx Mouse Model of Muscular Dystrophy*, *Radiology*, Août 2014

ACL-14. M. Ronot, **S.A. Lambert**, M. Wagner, P. Garteiser, S. Doblas, M. Albuquerque, V. Paradis, V. Vilgrain, R. Sinkus, BE Van Beers. *Viscoelastic parameters for quantifying liver fibrosis: three-dimensional multifrequency MR elastography study on thin liver rat slices*. PLoS One, April 2014

ACL-15. M. Ronot, **S.A. Lambert**, L. Elkrief, S. Doblas, P.-E. Rautou, L. Castera, V. Vilgrain, R. Sinkus, B. E. Van Beers, P. Garteiser, *Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis*, European Radiology, April 2014

ACL-16. M. Ronot, **S.A. Lambert**, J.-L. Daire, M. Lagadec, S. Doblas, P. Garteiser, A. Kerbaol, R. Sinkus, B.E. Van Beers, V. Vilgrain, *Can we justify not doing liver perfusion imaging in 2013*, Diagnostic and Interventional imaging, Volume 94, Issue 12, December 2013

ACL-17. E. Laistler, M. Poirier-Quinot, **S.A. Lambert**, R.-M. Dubuisson, O. M. Girard, E. Moser, L. Darrasse, J.-C. Ginefri, *In vivo human skin microscopy using a high-temperature superconducting coil at 1.5 T*, Journal of Magnetic Resonance Imaging Décembre, 2013

ACL-18. **S. Lambert**, J.-C. Ginefri, M. Poirier-Quinot, L. Darrasse, *High temperature-superconducting radiofrequency probe for MRI applications operated below ambient pressure in a simple liquid-nitrogen cryostat*, Review of Scientific Instrument Janvier 2013.

### Articles nationaux (1)

M. Ronot, **S.A. Lambert**, J.-L. Daire, M. Lagadec, S. Doblas, P. Garteiser, A. Kerbaol, R. Sinkus, B.E. Van Beers, V. Vilgrain, *Imagerie de perfusion hépatique: peut-on s' en passer en 2013*, Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, Volume 94, Issue 12, December 2013

### Brevets (7)

Bre-1. E van Reeth, K. Tse Ve Koon, **S.A. Lambert**, H. Ratiney, D. Sugny, *Procédé d'imagerie par résonance magnétique incluant une phase de calibration originale*, P100051FR01 - JJB

Bre-2. R. Sinkus, O. Holub, **S. A. Lambert**, R. Clough, P5311161GB, MR Elastography Transducer

Bre-3. R. Sinkus, **S. A. Lambert**, Philips 2012PF01672, *Determination of the concentration distribution of sonically dispersive elements*

Bre-4. P. Garteiser, S. Doblas, **S. Lambert**, R. Sinkus, Philips 2013PF01426, *Medical apparatus for treating cells with vibrations*

Bre-5. B. Leporq, **S.A. Lambert**, B.E. Van Beers. Method for fat characterization using MRI images acquired using multiple gradient echo sequence. PCT international patent N° PCT/EP2016/059102 (in press)

Bre-6. B. Leporq, **S.A. Lambert**, B.E. Van Beers. Method for fat characterization using MRI images acquired using multiple gradient echo sequence with bipolar gradient. PCT international patent N° PCT/EP2016/059099 (in press)

Bre-7. B. Laporq, **S.A. Lambert**, B.E Van Beers. A method for post-processing liver images to obtain a reconstructed map of the internal magnetic susceptibility. Patent application N° EP16306161.7 filed at the European Patent Office

## Chapitre de Livre (2)

OS-1. **S.A. Lambert**, R. Sinkus, Heart Mechanics. Magnetic Resonance Imaging. Chapter Elastography 2014 ISBN (978-1466512221),

OS-2. M. Ronot, B. Laporq, **S. Lambert**, JL Daire, V. Vilgrain, Noninvasive Perfusion Imaging in Clinical Practice, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Chapitre: liver perfusion MR imaging: methodology, clinical applications, and limitations

## Communications en conférence (Poster, Orale, Prix) (59)

H. Raki, I. Saniour, F. Robb, K. Tse Ve Koon, H. Souchay, **S. A. Lambert**, O. Beuf, *Comparison of single-loop endoluminal receiver coils based on serial or parallel active decoupling circuits using controllable MEMS switches*, ISMRM 2018 Paris (Poster)

H. Raki, **S. A. Lambert**, K. Tse Ve Koon, H. Souchay, F. Robb, I. Saniour, O. Beuf, Endoluminal coil-sensitivity degradation with the coil-orientation effect with respect to B<sub>0</sub> field: preliminary results, ISMRM 2018 Paris (Poster)

P. M. Lefebvre, K. Tse Ve Koon, H. Ratiney, D. Grenier, **S. Lambert**, E. Brusseau, D. Sugny, S. Glaser, O. Beuf, E. Van Reeth- *Magnetic Resonance Elastography without oscillating gradients*, ESMRMB 2017 Barcelona (Oral)

P. M. Lefebvre, K. Tse Ve Koon, H. Ratiney, D. Grenier, **S. Lambert**, E. Brusseau, D. Sugny, S. Glaser, O. Beuf, E. Van Reeth- *Active MRI phase control with Optimal Control Theory*, ESMRMB 2017 Barcelona (Oral)

H. Raki, I. Saniour, H. Souchay, F. Robb, **S. A. Lambert**, O. Beuf, *Characterization and comparison of RF MEMS switch for active detuning of endoluminal receiver coils*, ESMRMB 2017 Barcelona (Oral)

M. Ceillier, R. Sablong, M. Faivre, **S.A. Lambert**, *VERS UN TRANSDUCTEUR OPTO-MECANIQUE POUR L'ELASTOGRAPHIE-IRM ?* Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS) 2017, Mar 2017, Lyon, France

H. Dorez, R. Sablong, **S.A. Lambert**, Potential of MID technology to design MRI coil for medical diagnosis and research, SFIP Grenoble 2017

P. M. Lefebvre, K. Tse Ve Koon, E. Brusseau, S. Nicolle, J.-F. Palierne, **S. A. Lambert**, D. Grenier, *Comparison of viscoelastic property characterization of plastisol phantoms with magnetic resonance elastography and high-frequency rheometry*, In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the (pp. 1216-1219). IEEE.

M. Pons, B. Laporq, L. Ali, M. Alison, M. Albuquerque, M. Peuchmaur, M.-L. Poli Mérol, U. Blank, **S. A. Lambert**, Alaa El Gohneimi, *Renal parenchyma impairment characterization in partial*

*unilateral ureteral obstruction in mice with Intravoxel Incoherent Motion MRI*, ESPU, 2017 (Barcelone)(orale)

M. Pons, B. Leporq, L. Ali, M. Alison, M. Albuquerque, M. Peuchmaur, M.-L. Poli Mérol, U. Blank, **S. A. Lambert**, Alaa El Gohneimi, *Renal parenchyma impairment characterization in partial unilateral ureteral obstruction in mice with Intravoxel Incoherent Motion MRI*, ISMRM, 2017 (Hawaii)(poster)

M Pons, L Ali, **SA Lambert**, B Leporq, M Alison, M Peuchmaur, U Blank, A EL Ghoneimi, Use of MRI diffusion sequence to quantify kidney parenchyma impairment in a partial ureteral obstruction mouse model, ESPU (Prague)(oral)

B Leporq, **SA Lambert**, F Cauchy, I Boucenna, P Colinart, M Ronot, V Vilgrain, V Paradis, BE. Van Beers, *Simultaneous quantification of fat content and fatty acid composition in mice with 7.0T MRI*. FLI- Atelier biomarqueurs d'imagerie pour les applications en métabolisme-cardiovasculaire 2014 (Lyon) (poster)

W Khaled, B Leporq, J Wan, P Garteiser, **SA Lambert**, N Mignet, B Doan, S Manta, S Lotersztajn, BE Van Beers, *Distinction between pro and anti-inflammatory macrophages using MRI relaxometry and quantitative susceptibility mapping (QSM)*, FLI- Atelier biomarqueurs d'imagerie pour les applications en métabolisme-cardiovasculaire 2014 (Lyon) (poster)

**S. A. Lambert**, S. P. Näsholm, D. Nordsletten, C. Michler, L. Juge, L. Bilston, B. Guzina, S. Holm, R. Sinkus, *The big impact of little things: vasculature bed can lead its footprint at the macroscopic scale of Magnetic Resonance Elastography data*. CMBBE 2014 (Amsterdam)(communication orale)

R. Sinkus, **S. Lambert**, K. Abd-Elmoniem, A. Harouni, T. Heller, C. G. Morse, A. M. Gharib, *Quantification of liver fibrosis and inflammation via shear wave speed and attenuation as surrogate imaging biomarkers*, CMBBE 2014 (Amsterdam)(communication orale)

A.A. Ghazouani, O. Holub, **S. Lambert**, N. Grenier, R. Sinkus, *Free-breathing high resolution MR elastography of kidney: detection of intrarenal microstructural changes*, MECbioeng 2014 (Londres)(poster)

**S. A. Lambert**, S. P. Näsholm, D. Nordsletten, C. Michler, L. Juge, L. Bilston, B. Guzina, S. Holm, R. Sinkus, *The big impact of little things: vasculature bed can lead its footprint at the macroscopic scale of Magnetic Resonance Elastography data*. MECbioeng 2014 (Londres)(communication orale)

A. M. Gharib, **S. Lambert**, K. Abd-Elmoniem, A. Harouni, T. Heller, C. G. Morse, R. Sinkus, *Shear wave speed and attenuation as surrogate imaging biomarkers for the quantification of liver fibrosis and inflammation*, ISMRM 2014 (Milan) (communication orale)

**S. A. Lambert**, P. Nasholm, L. Juge, L. Bilston, B. Guzina, S. Holm, R. Sinkus, *Waves as biosensor for microarchitecture*, ISMRM 2014 (Milan) (poster)

B. Leporq, **S. Lambert**, G. D'Assignies, M. Ronot, V. Vilgrain, B.E VanBeers, *Quantification of triglyceride fatty acid composition in the fatty liver, subcutaneous and visceral adipose tissues with 3.0T MRI*, ISMRM 2014 (Milan) (poster)

- R. Clough, A. Ghazouani, **S. Lambert**, L. Vilgrain, J. Alastruey-Arison, R. Sinkus *A new transducer-free MR elastography method for voxel-based mapping of aortic stiffness in vivo*, ISMRM 2014 (Milan) (poster)
- L. Juge, A. Petiet, **S. A. Lambert**, P. Nicole, S. Chatelin, S. Doblas, V. Vilgrain, B. E. Van Beers, R. Sinkus, *Does the presence of micro-vasculature alter the dispersion properties of shear waves? A rat aortic ring model at multiple frequencies using Magnetic Resonance Elastography*, ISMRM 2014 (Milan) (poster)
- M. Ronot, **S. Lambert**, L. Elkrief, P. E. Rautou, D. Lebrec, L. Castera, V. Vilgrain, R. Sinkus, B. E. Van Beers, *Assessment of Liver and Spleen Viscoelastic Properties Associated with Portal Hypertension Using Multifrequency Magnetic Resonance Elastography*, RSNA 2013 (USA) (poster)
- M. Ronot, S. di Renzo, B. Gregoli, **S. Lambert**, R. Duran, V. Vilgrain, *Characterization of Benign Liver Lesions with Ultrasound Quantitative Supersonic Shear Wave Elastography*, RSNA 2013 (USA) (poster)
- M. Lagadec, M. Ronot, S. Doblas, C. Giraudeau, JL Daire, **S. Lambert**, M. Fasseu, V. Paradis, R. Moreau, B.E. Van Beers, *Dynamic Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging of the Rat Liver: Correlation between Functional MR Parameters and Hepatocyte Organic Anion Transporter Function in Cirrhosis*, RSNA 2013 (USA) (communication orale)
- L. Jugé, J. Seguin, S. Chatenay, G. Chabot, N. Mignet, D. Scherman, S. Doblas, **S.A. Lambert**, B. Van Beers, R. Sinkus, BT. Doan, *Efficacy assessment of vascular disrupting agents on CT26 and 3LL mouse tumor models using MR Elastography* ESMRMB 2013 (France) (Orale)
- Garteiser P, D'Assignies G, Leitão H, **Lambert S**, Doblas S, Daire J-L, Gregoli B, Paradis V, Sinkus R, Vilgrain V, Van Beers B E, *Separate assessment of fibrosis and inflammation in chronic viral hepatitis using multifrequency magnetic resonance elastography*. ESMRM 2013 (France) (communication orale)
- M. Lagadec, S. Doblas, C. Giraudeau, J.L. Daire, **S.A. Lambert**, M. Fasseu, V. Paradis, R. Moreau, B. Van Beers *Dynamic hepatospecific contrast enhanced MRI of liver cirrhosis in rats. Correlations with hepatocyte transporter expression* ESMRM 2013 (France) (poster)
- S. A. Lambert**, M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, L. Darrasse, *High-temperature superconducting radiofrequency probe for MRI applications operated below ambient pressure in a simple liquid-nitrogen cryostat*, ISMRM 2013 (USA) (communication orale)
- S. A. Lambert**, M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, L. Darrasse, *First in vivo imaging of the mouse brain at 4.7 T using a subcentimeter HTS surface coil*, ISMRM 2013 (USA) (Poster)
- Lambert S.A.**, S. Chatelin, S. P. Nasholm, L Jugé, P. Garteiser, L. ter Beek, V. Vilgrain, B. E Van Beers, L. E. Bilston, B. Guzina, S. Holm, and R. Sinkus, *Sub-Voxel Micro-Architecture Assessment by Scattering of Mechanical Shear Waves*, ISMRM 2013 (USA) (Poster)
- P. Garteiser, G. D'Assignies, H. Leitao, R. Sahebjavaher, **S. Lambert**, F. Mouri, V. Vilgrain, B. E Van Beers, R. Sinkus. *Grading of chronic liver inflammation quantified by shear wave dispersion MR elastography: initial clinical results on 26 patients*, ISMRM 2013 (USA) (Poster)



P. Garteiser, M. Mebarki, S. Doblas, **S. A. Lambert**, V. Vilgrain, B. E. Van Beers, V. Paradis, R. Sinkus, *Induction of apoptosis by high levels of oscillatory shear strain: proof of concept in a human colon cancer metastasis cell line*, ISMRM 2013 (USA) (Poster)

P. Garteiser, S. Doblas, **S. A. Lambert**, M. Mebarki, V. Vilgrain, B. E. Van Beers, V. Paradis, R. Sinkus, *Induction of apoptosis by high levels of oscillatory shear strain: proof of concept in a human colon cancer metastasis cell line* AACR 2013 (USA) (Poster)

M. Lagadec, S. Doblas, J.L. Daire, **S.A. Lambert**, M. Fasseu, V. Paradis, R. Moreau, B. Van Beers *Dynamic hepatospecific contrast enhanced MRI of liver cirrhosis in rats. Correlations with hepatocyte transporter expression* ESMRMB 2012 (Lisbonne) (Poster) **« Magma Cum Laude » award**

P. Garteiser, G. D'Assignies, H. Leitao, R. Sahebjavaher, **S. Lambert**, F. Mouri, V. Vilgrain, B. E. Van Beers, R. Sinkus. *Grading of chronic liver inflammation quantified by shear wave dispersion MR elastography: initial clinical results on 26 patients* ESMRMB 2012 (Lisbonne) (Poster)

**Lambert S.A.**, S. Chatelin, S. P. Nasholm, L. Jugé, P. Garteiser, L. ter Beek, V. Vilgrain, B. E. Van Beers, L. E. Bilston, B. Guzina, S. Holm, and R. Sinkus, *Sub-Voxel Micro-Architecture Assessment by Scattering of Mechanical Shear Waves*, ESMRMB 2012 (Lisbonne) (communication orale).

**Lambert S.A.**, S. Chatelin, S. P. Nasholm, S. Holm, and R. Sinkus, *Sub-Voxel Micro-Architecture Assessment by Diffusion of Mechanical Shear Waves*, Fifth IFAC Symposium on Fractional Differentiation and its Applications, FDA 2012, (communication orale)

Ronot M, Wagner M, **Lambert S**, Doblas S, Sinkus R, Paradis V, Vilgrain V, Van Beers B *Analysis of liver stiffness using high frequency Magnetic Resonance Elastography (MRE) at 7T on an ex vivo rat model. Certificate of merit award* ESGAR Edimbourg (Poster)

M Ronot, M Wagner, **S Lambert**, S Doblas, R Sinkus, V Vilgrain, and B E Van-Beers, *Fibrous liver stiffness analysis using high frequency Magnetic Resonance Elastography at 7T on an ex vivo rat model. Feasibility and preliminary results*, ISMRM 2012, (Melbourn) (e-Poster).

S. Chatelin, **S. Lambert**, L. Jugé, X Cai, S. P. Nasholm, S Holm, V Vilgrain, B Van Beers, R Sinkus, *Elasticity measurement sensitivity for the micro-architecture interpretation dedicated to MR-Elastography*, ISMRM 2012, (Melbourn) (e-Poster).

L. Jugé, **S. Lambert**, S. Chatelin, L. ter Beek, V. Vilgrain, B. E. Van Beers, L. E. Bilston, B. Guzina, S. Holm, and R. Sinkus, *Sub-Voxel Micro-Architecture Assessment by Diffusion of Mechanical Shear Waves*, ISMRM 2012 (Melbourn) (e-Poster).

S. Chatelin, L. Jugé, **S. Lambert**, X Cai, S. P. Nasholm, S Holm, V Vilgrain, B Van Beers, R Sinkus *Sensibilité de la mesure d'élasticité d'un milieu pour la détermination de sa microarchitecture*. GDR IMAGIV 2011. (Paris) (Poster)

E.Laistler, M. Poirier-Quinot, **S. Lambert**, R-M Dubuisson, O M Girard, E Moser, L Darrasse, J-C Ginefri, *In vivo human skin microscopy using a high-temperature superconducting coil at 1.5 T*, ESMRMB 2011 (Leipzig) (communication orale)

- M. Korn, **S. Lambert**, X. Maître, and L. Darrasse, *Simulation-Based Phased-Array Optimization Using an Efficient Method for Realistic Coil Modeling*. ISMRM 2011 (Canada) (Poster).
- G. Belkacem, F. Gadot, **S. Lambert**, M. Poirier Quinot, L. Darrasse, Jc Ginefri, A. de Lustrac, *Investigations on Small Metamaterials-based Radiofrequency Coil for Magnetic Resonance Imaging (MRI)*. Ninth International Conference on Photonic and Electromagnetic Crystal Structures (PECS IX) 2010
- J-C. Guisiano, **S. Lambert**, S. Megherbi, J-C. Ginefri, *Inductive and dielectric tuning techniques for high-sensitivity miniature monolithic surface coils*, ISMRM 2010 (Sweden) (Poster).
- S. Lambert**, M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, L. Darrasse, *Coupled effects of static field and temperature on performances of a HTS radiofrequency coil*, ESMRMB 2009 (Turkey) (communication orale)
- E. Laistler, M. Poirier-Quinot, J-C. Ginefri, **S. Lambert**, R-M. Dubuisson, E. Boriassé, E. Moser, and L. Darrasse, *Sub-nanoliter microscopic MR imaging of the human skin in vivo using a 12 mm superconducting surface coil at 1.5 Tesla*, ISMRM 2009 (Hawaii) (communication orale)
- J-C. Guisiano, **S. Lambert**, S. Megherbi, L. Darrasse, J.-C. Ginefri, *Experimental Characterization and Numerical Simulation of a Dielectric Tuning Technique Dedicated To Miniature Monolithic NMR Coils*, EUROSSIME 2009, (Netherlands), (communication orale)
- A. Rubin, E. Dufour-Gergam, M. Tatoulian, **S. Lambert**, J-C. Ginefri, L. Darrasse, D. Mantovani, M. Woytasik, M. Poirier-Quinot, F. Lethimonnier, *RF-flexible microcoil for nmr imaging*, CBS 2009, (Canada), (Poster)
- J-C Guisiano, **S Lambert**, S Megherbi, L Darrasse, J-C Ginefri, *Investigations on micro-displacement based techniques for resonance frequency control of miniature monolithic resonators dedicated to Magnetic Resonance Imaging*, DTIP 2009, (Italy), (poster)
- S. Lambert**, M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, L. Darrasse, *Coupled effects of static field and temperature on performances of a HTS radiofrequency coil*, SEFIRA 2009(France) (poster)
- S. Lambert**, M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, L. Darrasse, *Réalisation d'un réseau d'antennes supraconductrices pour l'IRM du cerveau de souris à 4,7 T*, Journée de la recherche de la faculté de médecine de Paris XI 2009 (France) (poster)
- S. Lambert**, M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, L. Darrasse, *Réalisation d'un réseau d'antennes supraconductrices pour l'IRM du cerveau de souris à 4,7 T*, Colloque de l'institut de formation en sciences biomédicales 2009 (poster) (France)
- S. Lambert**, J-C. Ginefri, Marie Poirier-Quinot and Luc Darrasse, *accurate 3D Full-Wave simulation for designing Multiturn Transmission Line Resonators*, ESMRMB 2008 (Spain) (communication orale)
- J.-C. Guisiano, J.-C. Ginefri, S. Megherbi, **S. Lambert**, L. Darrasse, *Feasibility of dielectric coupling technique for automatic tuning of miniature monolithic NMR coils with high sensitivity*, ESMRMB 2008 (Spain) (poster)

J-C Guisiano, J-C Ginefri, S Megherbi, **S Lambert**, L Darrasse. *Automatic frequency tuning of small monolithic NMR coils using MEMS*, NAMIS 2008 (Japan) (communication orale)

**S. Lambert**, M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, L. Darrasse, *Réalisation d'un réseau d'antennes supraconductrices pour l'IRM du cerveau de souris à 4,7 T*, Colloque de l'institut de formation en sciences biomédicales 2008 (France)(poster)

## **B. Activité de recherches**

### **I. Introduction Générale**

Mon parcours recherche peut paraître à première vue assez dispersé entre instrumentation et nouvelles méthodologie d'acquisition en imagerie par résonance magnétique (IRM). Cependant je me suis rendu compte que le vecteur directeur de cette recherche c'est l'étude des matériaux à la fois en tant qu'objet d'étude (les tissus biologiques) ou en tant que matière première pour la fabrication de nouveaux dispositifs. Ce double intérêt s'explique déjà par mon double diplôme franco-italien en instrumentation pour la physique (côté français, à l'école nationale de physique de Grenoble) et en matériaux (côté italien, au Politecnico di Torino). Puis, j'ai été amené à étudier, lors de ma thèse, le comportement de matériaux supraconducteurs de type II pour la réalisation de capteurs IRM miniatures ultrasensibles à bas bruit. Depuis, je me suis intéressé à étudier, par IRM, les tissus biologiques en conditions *ex vivo* et *in vivo*. J'ai principalement travaillé sur des nouvelles méthodes en élastographie et diffusion IRM qui ont toutes les deux étaient revisiter au travers de leur capacité à sonder la microarchitecture à des échelles inférieures à la résolution accessible conventionnellement en IRM. Tout au long de ces travaux il a fallu développer des outils de simulation électromagnétique, des bancs de caractérisation de performance radiofréquence (RF) des capteurs, des outils de cryogénie pour leur refroidissement. Plus récemment, je ne m'intéresse pas uniquement aux capteurs mais aussi aux actuateurs pour la mise en place de systèmes d'excitation mécanique nécessaire à la réalisation d'une expérience d'élastographie. Enfin, pour la validation et la calibration de nouvelles méthodes de mesure en IRM, il faut réaliser des fantômes calibrés et bien conditionnés. La volonté de pousser dans la direction de ces fantômes fabriqués sur mesure m'a tout simplement guidé vers l'ingénierie tissulaire qui constitue un double intérêt.

Premièrement, l'ingénierie tissulaire est un moyen de produire un tissu sur mesure présentant des composantes biologiques contrôlables (structures et fonctions) pour pouvoir éprouver, concevoir et valider des nouveaux biomarqueurs d'imagerie. On ne se contente pas de modéliser le signal de détection (capteur et séquence) mais on cherche également à « modéliser le signal biosourcé », dans le but de développer de nouveau marqueurs biologiques.

Deuxièmement, l'ingénierie tissulaire est en pleine essor et permet déjà de fabriquer des prothèses de remplacement implantables chez l'homme. Cependant, il n'existe pas de norme qualité de ces prothèses et de manière générale de méthodes de caractérisation des tissus biologiques fabriqués en 3D. Ce manque résulte directement de l'absence de méthodes d'imagerie non invasive, robuste, facile à mettre en œuvre, pour une caractérisation multi-échelle (du moléculaire à la fonction) des tissus biologique en condition *in vitro* mais également *in vivo*. L'objectif final est de

pouvoir caractériser longitudinalement et de manière quantitative le tissu, fabriqué en impression 3D par exemple, pour pouvoir optimiser les procédés de fabrication et assurer le suivi du tissu après son implantation.

Dans ce contexte la méthode de prédilection est l'imagerie de résonance magnétique. En effet cette méthode d'imagerie est idéale pour caractériser à de multiples échelles les tissus mous de manière non invasive en 3D et en profondeur. Pour donner quelques ordres de grandeurs : la résolution spatiale en IRM préclinique (champ magnétique statique de 7 T) et en clinique (champ de 3 T) est de respectivement  $300 \mu\text{m}^3$  et  $1\text{mm}^3$  pour un temps d'acquisition de 2 min environ ; la profondeur d'acquisition est supérieure à 40 cm ce qui la rend bien supérieure dans le domaine *in vivo* aux méthodes optiques (<3mm excepté pour les méthodes hybrides tel que l'imagerie photoacoustique) et dans une certaine mesure aux méthodes ultrasonore (environ 10 cm)[1], [2]. Bien entendu, ces grandeurs caractéristiques sont à prendre avec précaution car l'IRM est une méthode multiparamétrique où les paramètres et le type de séquence IRM utilisée, la taille de l'échantillon, l'instrumentation employée peuvent modifier ces ordres de grandeurs. La difficulté majeure est que cette modalité d'imagerie est peu sensible. Par ailleurs, hormis en clinique où des efforts importants ont pu être mis en œuvre au niveau de l'instrumentation et sa facilité d'utilisation, en préclinique les contraintes expérimentales augmentant (espace, taille des échantillons, contrôle physiologique) et le marché diminuant, les solutions technologiques permettant de réaliser une IRM multiparamétrique de qualité sont peu nombreuses, dispersées et à cause de leur complexité de mise en œuvre restent aux mains des experts en IRM. Notons que ce constat peut être directement transposable à des méthodes innovantes d'acquisition telles que l'élastographie et la diffusion.

Mon projet de recherche, au sens large, s'articule autour de la question de la démocratisation de méthodes avancées en imagerie pour le monde biomédical. Un développement instrumental ne doit pas rester au stade du défi technologique et doit s'ancrer dans un contexte biomédical. Les développements méthodologiques ne doivent pas être uniquement transférés mais avant tout guidés par les questions biomédicales.

Ainsi dans ce manuscrit je vais tenter de montrer au travers des travaux déjà réalisés, des encadrements, publication et demande de projet en quoi je peux structurer ma recherche autour de la question de la caractérisation multiparamétrique et multi-échelle des tissus biologiques au sens large et plus particulièrement les tissus de l'ingénierie tissulaire pour la médecine régénérative. Bien sûr cette recherche ne pourra pas s'effectuer sans une synergie avec les collaborateurs actuels et futurs que je présenterai tout au long de ce manuscrit.

Ce manuscrit est divisé en trois grandes parties. La première reprend principalement les travaux menés au cours de la thèse sur la réalisation, la modélisation et la caractérisation d'un capteur IRM supraconducteur pour l'imagerie du cerveau de souris à 4.7 T. Même si ces travaux ont été bien ralentis depuis, une chose est restée c'est le besoin de transférer une technologie au monde biomédicale. Cette technologie est encore peu utilisée en IRM car elle est difficile à mettre en œuvre, coûteuse et surtout il y a peu de solutions flexibles et adaptables de fabrication de cryostat. Ma recherche actuelle cherche à trouver des solutions à ce problème.

La deuxième partie rapporte les travaux effectués en élastographie et en diffusion IRM. Cette partie tente de montrer la difficulté de développer de nouveaux marqueurs d'imagerie sensibles et spécifiques à la microarchitecture, voir à un type de microstructure tel que les microvaisseaux ou les agrégats fibrillaires de protéines beta amyloïdes impliqués dans les maladies neurodégénératives.

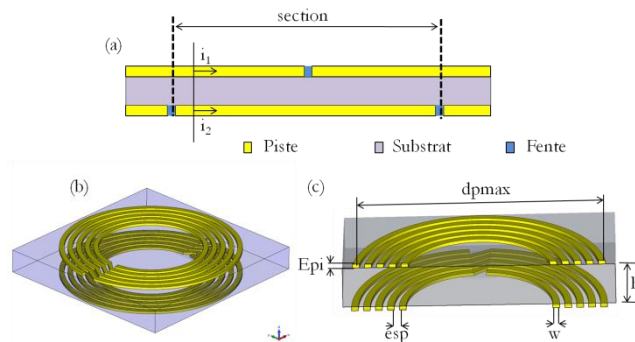
La troisième partie présente les différents développements instrumentaux en cours visant à simplifier et démocratiser la microscopie IRM à partir de capteurs refroidies et l'élastographie IRM.

## II. Instrumentation dédiée pour l'imagerie morphologique de haute résolution du cerveau de souris à 4.7 T

En IRM haute résolution du petit animal, un rapport signal sur bruit (RSB) convenable requiert habituellement l'utilisation d'un champ magnétique statique beaucoup plus élevé, (jusqu'à 20 T) que pour les applications cliniques quotidiennes (1,5 et 3 T)[3]. Une alternative est offerte avec le développement récent d'antennes miniatures en matériau supraconducteur à haute température critique (HTC)[4]. Cependant de nombreux problèmes liés à ce type d'antennes subsistent et limitent leur diffusion à grande échelle. Autour de cette thématique j'ai eu l'occasion d'aborder la question des simulations électromagnétiques des capteurs IRM, et la caractérisation des matériaux supraconducteurs de type II en prenant en compte les contraintes liés à l'environnement IRM (échantillon vivant impliquant une bonne isolation thermique du capteur, champ magnétique intense qui augmente la résistance des pistes du capteur IRM supraconducteur)[5]–[7]. Enfin j'ai mis en œuvre un capteur à 4.7 T pour l'imagerie du cerveau de souris à 4.7 T[8]. Dans la suite de cette section je développe ces trois parties ainsi que les collaborations et projet connexes que ces recherches ont pu générer ces dernières années.

### II.1. Modélisation électromagnétique 3D de capteur IRM miniatures

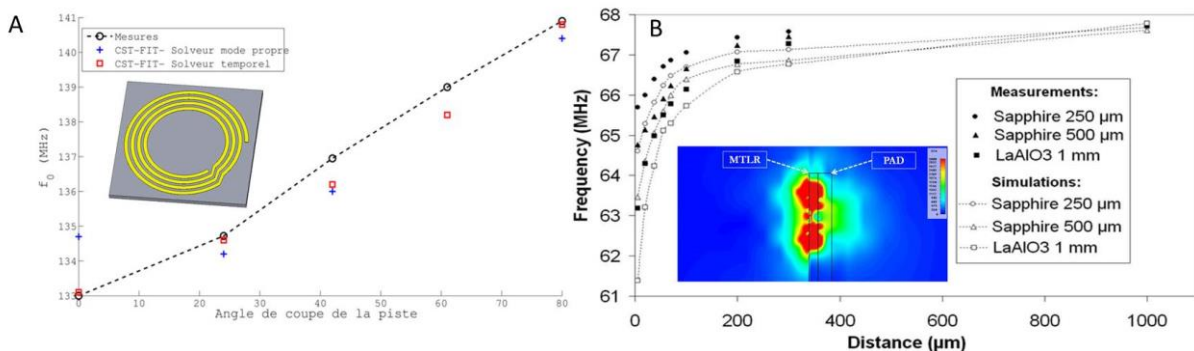
A l'aide d'un logiciel commercial (CST Microwave Studio), j'ai modélisé des structures monolithiques auto-résonantes (multiturn transmission line resonator - MTLR) adaptées à l'obtention de facteurs de qualité hors charge extrêmement élevés ( $\approx 105$  pour le cuivre et plus de 60000 pour des pistes en supraconducteur)(Figure 2).



**Figure 2:** Représentation schématique du MTLR. (a) élément de base du MTLR. Chaque piste disposée de part et d'autre du substrat diélectrique est parcourue par un courant  $i$ . (b) représentation 3D d'une géométrie MTLR. (c) représentation en coupe d'une géométrie MTLR avec ses paramètres géométriques :  $dp_{max}$ , diamètre du tour extérieur mesuré au milieu de la piste ;  $E_{pi}$ , épaisseur des pistes ;  $esp$  et  $w$ , espacement et largeur des pistes ;  $h$ , épaisseur du diélectrique.

Le modèle numérique permet, par rapport à un modèle analytique approché en ligne de transmission, une meilleure prise en compte de la complexité géométrique de l'antenne et de son environnement cryogénique proche, dont les effets sur les caractéristiques radiofréquences de l'antenne sont considérables. J'ai pu grâce à ces outils de simulation anticiper les décalages en fréquence liés à l'environnement cryogénique, et prévoir l'effet d'une découpe d'un bout de piste de l'antenne sur la fréquence de résonance (Figure 3 A). La comparaison entre différents types de logiciels m'a permis de conclure que les méthodes en moment seraient les plus adaptées pour l'optimisation de géométrie complexe déjà existante telle que les MTLR. En effet ces méthodes

sont fondées sur une meilleure prise en compte des courants (source de champ magnétique), ne nécessitent pas de définir des conditions aux limites du volume de calcul (contrairement aux méthodes fréquentielles en éléments finis ou différences finies dans le domaine temps) qui est donc intrinsèquement diminué. Cependant ces méthodes deviennent obsolètes ou limitées dès qu'il s'agit d'introduire les effets de l'environnement (cryogénique, diélectrique, tissus biologique). Les logiciels tels que CST Microwave studio commencent depuis peu à s'équiper en simulation hybride avec des résolutions en méthode des moments. Le logiciel Feko est le premier logiciel commercial qui a débuté avec les méthodes en moment et des possibilités de résolution hybrides couplant plusieurs types de solveur[9]. Ce logiciel est en cours d'évaluation dans le cadre de la thèse d'Hamza Raki que je co-encadre avec Olivier Beuf et Kevin Tse Ve Koon (cf. IV.2.1).



**Figure 3:** Deux méthodes d'accord des capteurs IRM auto-résonant. **A.** Prédiction par simulation numérique de la fréquence de résonance d'un MTLR suite à la découpe d'une piste. **B.** Prédiction du décalage de la fréquence de résonance d'un MTLR suite à l'approche d'un PAD de diélectrique (saphire ou lanthanate). Sur l'image est représentée la carte de champ électrique en coupe sagittale d'une moitié du résonateur.

Les outils de simulations que j'ai développés ont été utilisés pour d'autres projets, alors que j'étais encore au laboratoire IR4M. Tout d'abord dans le cadre de la thèse de JC Guisiano, ces outils ont été mis en œuvre pour la conception d'un dispositif pour l'ajustement de fréquence de l'antenne en utilisant un pavé diélectrique positionné à proximité de l'antenne. Mes travaux ont permis de simuler l'effet du pad de diélectrique sur la fréquence de résonance (Figure 3)[10], [11]. Ensuite j'ai pu aider à la prédiction des effets du coating, dans le cadre de la thèse de Magdalena Couty portant sur la fabrication de sondes biocompatibles implantables dans le bulbe olfactif du rat [12], [13]. Les outils de simulation ont permis de prévoir les décalages en fréquence induits par les dépôts de PDMS utilisés pour rendre biocompatible l'antenne implantable. Par la suite (sans mon implication directe), ces travaux ont été poursuivis et plus poussés dans le cadre d'un autre projet de thèse encadré par JC Ginefri (mon co-encadrant de thèse de l'époque) sur la réalisation d'un réseau d'antennes supraconductrices (qui a fini par voir le jour !) [14]. Enfin pendant ma thèse j'ai eu l'occasion de mettre à profit les compétences acquises en simulation des antennes avec CST MWS pour la conception d'un réseau d'antenne pour l'He hyperpolarisé avec comparaison de différentes configuration de découplage entre éléments du réseau (conducteurs séparés, communs ou en recouvrement) [7].

Dans le cadre de ces développements d'outils de simulations électromagnétiques 3D, j'ai eu l'occasion d'encadrer 1 master 2 au cours de son stage de fin d'étude (10 % d'encadrement) sur la réalisation d'une antenne de réception IRM ayant une zone maximale de sensibilité déportée de la surface de l'antenne (simulation électromagnétique en champ proche 64 MHz)[15]. Ce type

d'antenne peut être bénéfique pour des utilisations en antenne refroidie où il est nécessaire de prévoir une zone d'isolation thermique. J'ai également encadré un autre stage de master 1 sur la conception d'une antenne IRM de réception fonctionnant sur le principe des métamatériaux pour permettre une focalisation du champ magnétique (20 % d'encadrement) [16].

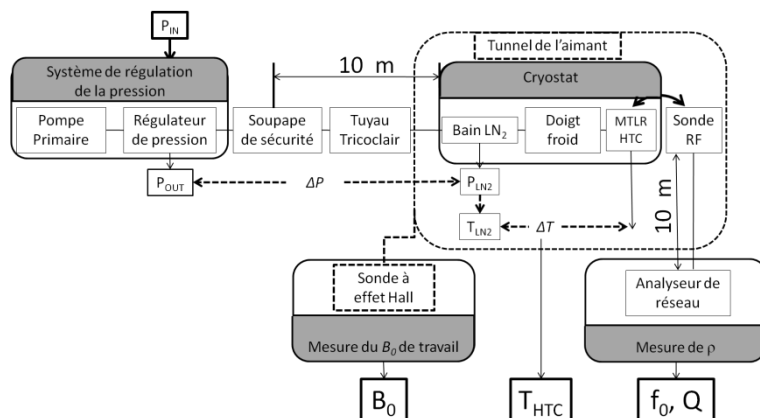
Actuellement plusieurs projets faisant appel aux simulations électromagnétiques sont en cours que ce soit au niveau du stage M2 de Romain Delaméa (cf. IV.3) portant sur la fabrication d'un capteur IRM/ERM fabriqué par des techniques plastroniques (collaboration avec le laboratoire AMPERE, Michel Cabrera), ou bien pour la réalisation et l'optimisation de la sonde d'hyperpolarisation par « dynamic nuclear polarization » (DNP) dans le cadre du stage de Nicolas Vandeschricke (cf. IV.2.2; collaboration avec l'ISA ERC HP4ALL, Sami Jannin). La thèse de Hamza Raki (cf. IV.2.1) utilise largement les outils de simulation en méthode des moments pour la recherche de nouvelles géométries de capteur.

## II.2. Etude des effets combinés du champ statique et de la température sur les performances d'une antenne radiofréquence supraconductrice utilisée en IRM

Lorsqu'on développe des capteurs pour l'IRM il est essentiel de prendre en compte les différentes sources de bruits pour se rapprocher autant que possible du rapport signal sur bruit « ultime »[17]. L'utilisation de capteurs miniatures permet à la fois une augmentation du signal capté (inversement proportionnel au rayon du capteur  $a$ ) et une diminution drastique du bruit de l'échantillon ( $a^{3/2}$ ) induit dans le capteur, principalement par couplage inductif. Il existe une valeur limite de  $a$  à partir de laquelle le bruit du capteur devient dominant. Au-delà de cette limite le bruit du capteur devient limitant et des solutions doivent être envisagées. Ainsi le refroidissement du cuivre ou l'utilisation de matériaux présentant une résistance très faible tel que les supraconducteurs constituent des solutions technologiques pour maximiser le RSB atteignable avec des capteurs miniatures [4], [18]. Dans le cas de l'utilisation des supraconducteurs, le champ magnétique statique de l'IRM ainsi que la température ont une influence sur la résistance de bruit du capteur et peuvent changer les performances RF. Ces effets combinés du champ et de la température ont donc été étudiés [6].

L'étude montre que les effets délétères du champ sur la sensibilité de l'antenne sont partiellement compensés par une diminution modérée de sa température de fonctionnement. Cette diminution est accessible avec un dispositif original de contrôle de la température qui évite de faire appel à un système cryogénique complexe limitant le domaine d'application des antennes HTC. Le dispositif de contrôle de la température est présenté dans la Figure 4.





**Figure 4:** Schéma du montage expérimental utilisé pour caractériser l'antenne supraconductrice HTC en fonction de la température (THTC) et du champ magnétique statique appliqué ( $B_0$ ). La fréquence de résonance ( $f_0$ ) et le facteur de qualité ( $Q$ ) de l'antenne supraconductrice HTC sont extraits du coefficient de réflexion ( $\rho$ ) mesuré aux bornes d'une boucle de caractérisation couplée inductivement à l'antenne. THTC est fixé par contrôle de la pression ( $PLN_2$ ) et de la température ( $T_{LN_2}$ ) à l'équilibre thermodynamique du bain d'azote liquide du cryostat ( $LN_2$ ). Une pression de consigne ( $P_{IN}$ ) est envoyée au régulateur de pression qui mesure la pression en sortie ( $POUT$ ) pour contrôler  $PLN_2$  au travers d'un tuyau introduisant une perte de pression de  $\Delta P$ . THTC est supérieur à  $T_{LN_2}$  à cause d'un gradient de température le long du doigt froid en saphir. Le cryostat est placé dans le champ de fuite d'un aimant situé à 10 m environ de toute l'électronique.

Le facteur de qualité et la fréquence de résonance d'une antenne de surface en matériau supraconducteur HTC, destinée pour l'IRM du proton à 1,5 T, ont été mesurés en fonction de la température de l'antenne HTC, dans l'intervalle de température 66-80 K, et du champ magnétique statique appliqué pour deux orientations de l'antenne, qui sont soit parallèles, soit perpendiculaires au champ, dans l'intervalle 0-4,7 T (0-200 MHz). La température a été contrôlée avec une précision meilleure que 0,1 K en utilisant un dispositif cryogénique à azote liquide fonctionnant à pression variable. Aucune technique conventionnelle de mesure de la température n'a été utilisée. La température est obtenue directement à partir d'une mesure de pression. Cette méthode « sans-fil » est simple à mettre en œuvre et elle élimine les risques d'interférences électromagnétiques avec l'antenne supraconductrice HTC et les risques de distorsion du champ magnétique statique par le passage d'un courant continu dans un fil situé à proximité de la zone d'intérêt pour l'expérience d'IRM.

En conclusion, les données fournies dans ce travail peuvent aider à comprendre certains aspects critiques dans la conception d'antennes supraconductrices HTC pour des applications en RMN et en IRM. En particulier, nous avons pris en compte la présence du champ magnétique et nous l'avons analysé en termes de dégradation de RSB à cause d'une diminution du facteur de qualité et de problèmes de désaccord de l'antenne supraconductrice HTC. L'intervalle de température utilisée ici est accessible par l'utilisation d'un dispositif cryogénique simple et apporte un gain en sensibilité RF significatif pour des applications en recherche de pointe avec des échantillons faiblement conducteurs, des petits échantillons biologiques ou bien des expériences *in vivo* avec des petits animaux. Ce travail démontre une meilleure tolérance de la couche mince à un léger écart d'orientation avec le champ magnétique et cela pourrait éventuellement jouer un rôle dans la conception d'antenne HTS non plane ou de réseaux d'antennes qui se composent d'éléments d'orientations diverses.

Depuis la fin de ces travaux je n'ai plus trop suivi les avancées dans ce domaine. Au laboratoire IR4M une ANR SUPRASENSE a permis d'avancer à ma connaissance sur le développement de

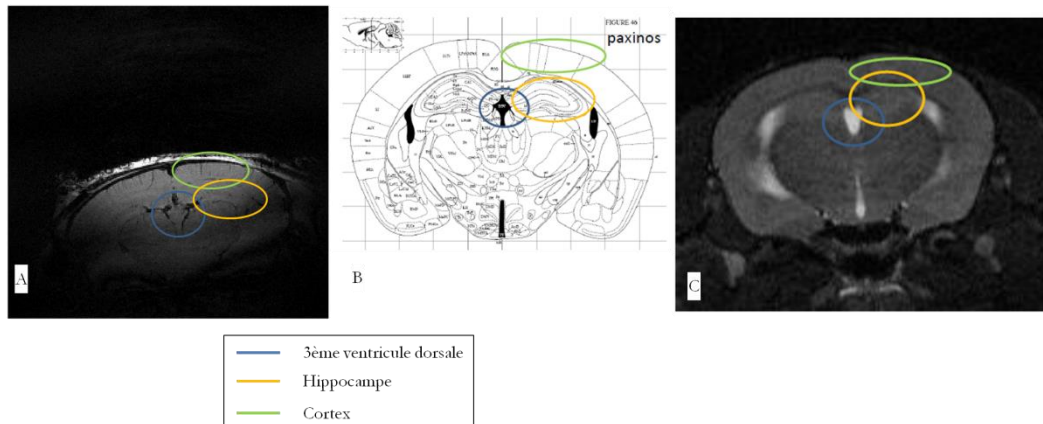
nouveaux matériaux moins sensibles aux effets délétères du champ magnétique statique de l'IRM. En parallèle plusieurs cryostats ont vu le jour avec un but important, la simplification du dispositif pour alléger la procédure de changement des capteurs, le transport du cryostat, et le refroidissement. La limitation principale pour la démocratisation des technologies des capteurs refroidies provient essentiellement de la cryogénie [19]. Une voie que je commence à explorer serait l'utilisation de matériaux innovants d'un point de vue isolation thermique pour fabriquer des cryostats à bas coût fondés sur les technologies de la plastronique que j'expose plus en détail dans la section IV.3. Je suis sûr que des travaux communs avec l'IR4M verront le jour dans ce contexte.

### II.3. Imagerie à 4,7 T du cerveau de souris avec une antenne de surface en matériau HTS

Les études qui rapportent des améliorations de sensibilité à haut champ (3 à 14,1 T) avec des antennes supraconductrices sont peu nombreuses [20]–[24] et concernent toutes des échantillons non conducteurs ou de très petites dimensions. Jusqu'à ce jour, il n'existe aucune réalisation à haut champ en imagerie *in vivo* prenant en compte l'introduction de pertes par l'échantillon. Cette lacune provient probablement du fait que le gain attendu est moins significatif lorsque l'échantillon est conducteur, à moins de réduire drastiquement la taille de l'antenne. Dans ce cas le dimensionnement correct et la réalisation de l'antenne deviennent critiques ainsi que le montage dans son environnement cryogénique avec un espacement antenne/échantillon suffisamment petit.

La taille (diamètre de 6 mm) de l'antenne a été optimisée pour obtenir les meilleures performances en RSB, en vue d'une intégration dans un réseau de 4 antennes à 4.7 T. Cette optimisation repose sur une analyse des domaines de prédominance de bruit de l'échantillon et de l'antenne.

Un RSB 4,5 fois supérieur à celui obtenu avec une antenne en cuivre de même géométrie a été démontré sur fantôme. Ce travail aboutit à la réalisation de la première image de cerveau de souris *in vivo* à une valeur de champ supérieure à 3 T avec une antenne HTS (Figure 5) [8].



**Figure 5:** identification de zones anatomiques du cerveau de souris à 4,7 T avec une antenne supraconductrice (A), et à 7T avec une antenne birdcage de 2,2 cm de diamètre pour une coupe frontale et comparaison avec une coupe issu d'un atlas anatomique du cerveau de souris. La séquence d'imagerie pour l'image acquise avec l'antenne supraconductrice est HR2 et pour l'image acquise à 7 T est une turbo RARE légèrement pondérée T2.

La mise en réseau d'antennes de ce type devrait permettre de couvrir le cerveau de souris complet en imagerie très haute résolution à 4,7 T, avec un RSB comparable à celui qui est accessible aujourd'hui à la limite supérieure de champ magnétique. Au niveau instrumental j'ai développé et caractérisé complètement en puissance et en bruit la chaîne de réception de l'IRM 4.7 T. J'ai réalisé un Commutateur transmission/réception quart d'onde pour utiliser l'antenne en émission/réception.

Ce travail a été publié lors de congrès internationaux mais n'a pas donné lieu à un article de revue car des délais importants dans la livraison du préamplificateur ont retardé la possibilité d'acquérir une image avec une chaîne d'acquisition ayant un facteur de bruit faible de l'ordre de 1.2 dB. Je profite de cette remarque d'ordre logistique mais qui prend une place toute particulière dans l'encadrement de thèse avec de l'instrumentation. Il est important d'avoir à l'esprit ces délais pour pouvoir anticiper les imprévus matériels. D'ores et déjà cette problématique joue un rôle important dans ma sélection des candidats et dans la nécessité d'anticiper un budget fonctionnement pour des thèses en instrumentation. Ainsi la thèse sur la caractérisation par élastographie IRM des agrégats fibrillaires que j'encadre actuellement nécessite quelques développements instrumentaux qui ont pu être soutenu par le dépôt d'un projet PEPS.

En conclusion sur cette partie, ce travail a eu un impact considérable sur ma manière de développer des capteurs en IRM. Les simulations électromagnétiques de capteurs IRM sont nécessaires pour venir aider au développement de nouvelles géométries tout en prenant en compte l'environnement d'intégration du capteur (Support, matériaux des pistes, échantillon...). La maîtrise de ces outils prend une place importante lorsqu'on cherche plus d'intégration du capteur (compatibilité électromagnétique entre dispositifs), et donc a fortiori dans le cadre du projet futur de sonde multifonction fabriquée en procédés plastronique (cf. IV.3). La question de la simplification du cryostat rentre totalement dans cette thématique de capteurs intégrés.

Les travaux présentés précédemment sont principalement le fruit de ma thèse mais ils m'ont guidé pour ma pratique de la recherche par la suite et en particulier pour le choix de mon post-doctorat. Comme mentionné précédemment j'utilise encore des outils que j'ai appris à utiliser à cette période. Mais surtout, à la fin de mon doctorat, j'ai décidé de quitter le domaine de

l'instrumentation pour l'IRM. Je pensais important d'élargir mon domaine de compétence et en particulier de passer plus de temps sur la méthodologie en IRM en espérant pourvoir un jour reconnecter les deux. Il me semble important en instrumentation IRM de travailler également sur les applications IRM pour être capable de faire évoluer les méthodes (pas rester uniquement au stade du « contexte »). Ainsi, la section suivante présente, principalement, les travaux que j'ai menés à ce jour sur deux méthodes en IRM que sont l'élastographie par résonance magnétique et l'imagerie de diffusion. Puis, en conclusion, j'expose les différents travaux menés en collaboration avec le monde médicale dans lequel j'ai eu plus un rôle d'expert en IRM. Ces travaux bien que brièvement présentés dans ce manuscrit tiennent une place importante dans ma pratique de la recherche car ils m'ont appris à mieux appréhender les problématiques médicales portant sur le foie, les reins et le cerveau. De ces travaux est né SOQUT IMAGING une startup spécialisée en post-traitement d'image clinique que j'ai fondé entre autre avec Benjamin Leporq (<https://soqut-imaging.fr/>).

### III. Nouvelles méthodes de mesures quantitative en IRM

Si nous repensons à ma formation en instrumentation pour la physique, nous pourrions déceler une forme de pléonasme dans l'expression « mesure quantitative ». D'ailleurs comment parler de métrologie, science de la mesure par excellence, sans utiliser un paramètre quantifiable ? A mon sens cette expression dans le domaine de l'imagerie prend tout son sens. En effet un pléonasme permet d'insister sur un point en multipliant des mots qui vont dans le même sens. C'est bien parce que l'IRM est avant tout une méthode d'imagerie qu'il convient d'insister sur le fait qu'on peut en faire une méthode de mesure. Qui plus est, cette méthode peut être quantitative. Finalement, il me semble que cette notion d'imagerie quantitative est aujourd'hui sujette à caution. Trop souvent ce terme est employé à tort car même si la méthode d'imagerie présentée dans telle ou telle article est innovante, la méthodologie adoptée pour démontrer le caractère quantitatif est souvent incomplète<sup>1</sup>. Ainsi un coefficient de corrélation ou une p-value, complétés par des courbes AUROC de spécificité et sensibilité suffisent à démontrer le lien qui existe entre une altération tissulaire mesurable en histologie et un marqueur d'imagerie. Ce type de résultat n'est en rien inutile et bien au contraire car il permet d'orienter la démarche scientifique en identifiant des paramètres d'intérêt pour lesquels il peut être intéressant/possible de démontrer le caractère quantitatif. Cependant ma démarche scientifique actuelle en recherche en imagerie s'inscrit justement dans une volonté de développer de nouvelles méthodes de mesure utilisant l'IRM comme moyen. Ainsi en élastographie IRM (ERM), technique inventée en 1995, l'aspect quantitatif n'a pas encore été réellement démontré [26]. Dans ce contexte je cherche à améliorer les connaissances en ERM pour rendre cette méthode la plus quantitative possible (caractérisation de la microstructure tissulaire<sup>2</sup>), même si elle a déjà démontré son potentiel en diagnostique préclinique et clinique [27]. De même l'IRM de diffusion est aujourd'hui l'examen de référence pour étudier de manière précoce l'ischémie cérébrale ou les connections neuronales

---

<sup>1</sup> C'est je pense très lié aux manques de spécificité des méthodes en IRM. La méthode ihMT développé à l'université de Marseille au CRMBM est spécifiquement sensible à la myéline et est donc intrinsèquement quantitative[25].

<sup>2</sup> Actuellement la méthode reconnue par la communauté IRM comme permettant de caractériser la microstructure est l'IRM de diffusion.

dans le cerveau [28]. Cependant l'aspect quantitatif de cette méthode dépend fortement du modèle des tissus, un ADC n'est pas un coefficient de diffusion tel que défini par la loi de Fick et le modèle de diffusion dans les liquides de Stokes-Einstein. Ainsi de la même manière dans ma recherche sur la diffusion en IRM je me suis intéressé à une nouvelle méthode de sensibilisation du signal IRM au mouvement brownien des molécules d'eau. L'idée est cette fois de ne plus être sensible au parcours moyen mais plutôt à la trajectoire.

### III.1. Mesure de la microarchitecture tissulaire par élastographie IRM

L'élastographie est une méthode d'imagerie des propriétés mécaniques des tissus. La première méthode permettant de le faire en IRM a été rapportée en 1995 dans un article de Muthupillai publié dans la revue science [29]. Cependant au vue de la Figure 6 cette publication n'a pas été immédiatement suivie par un « boom » de publication dans le domaine. A mon avis ce retard est dû à la difficulté de la mise en place de la méthode qui nécessite à la fois une instrumentation dédiée (un actionneur mécanique compatible IRM et approuvé pour l'expérimentation sur l'homme), une séquence IRM spécifique et surtout un outil de reconstruction des données pour extraire les paramètres mécaniques [26]. Ce dernier reste aujourd'hui encore celui qui limite le plus l'essor de l'ERM comme une technique quantitative, même si des logiciel en accès libre sont disponibles[30], [30]–[34] . D'un point de vue pratique j'aborderai les questions des actionneurs en section IV.1 qui font partie de mes recherches passées et présentes [35], [36].

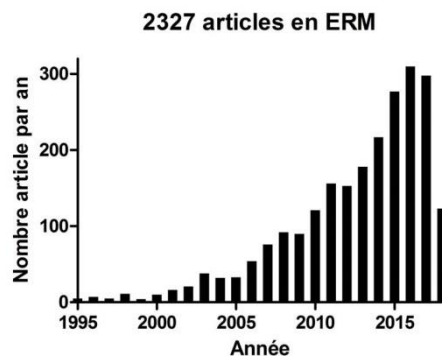


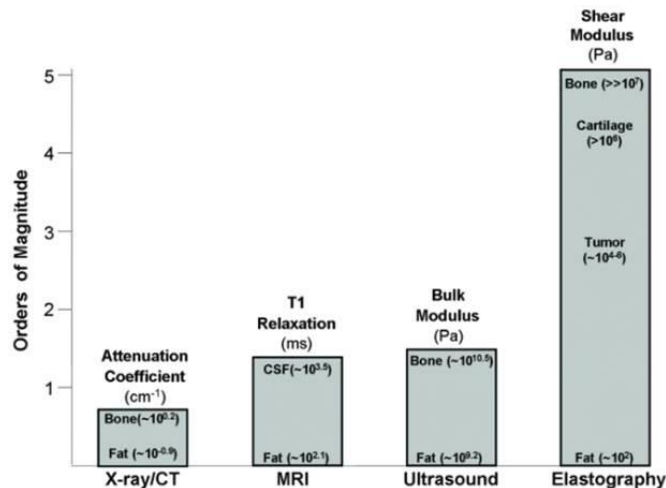
Figure 6: Nombre d'articles en lien avec l'ERM depuis ses débuts en 1995

#### III.1.1. Notions sur l'élastographie IRM

Ce paragraphe vise à donner les fondamentaux de l'élastographie en IRM de manière à pouvoir comprendre mes travaux dans ce domaine. Pour de plus amples détails j'ai contribué à l'écriture d'un chapitre d'un livre sur l'élastographie en générale et en particulier sur le cœur [37]. Récemment je conseille le livre des collaborateurs allemands de la charité « Magnetic resonance Elastography : physical background and medical applications » [27].

Le principe fondamental de l'élastographie IRM est de transmettre une onde mécanique basse fréquence dans un objet et d'imager la propagation des ondes en utilisant une séquence IRM sensibilisée à ces déplacements de quelques dizaines de microns (généralement < 1000 Hz). Cette phase de sensibilisation peut se faire soit classiquement avec un gradient d'encodage du mouvement, soit, tel qu'on a pu le faire au laboratoire CREATIS, avec des méthodes utilisant des

impulsions radiofréquences conçues à partir de la théorie du contrôle optimale. L'IRM est tout compte fait là pour enregistrer la réponse du tissu à l'excitation mécanique. L'onde se propageant dans le tissu constitue la « sonde » des propriétés mécaniques du tissu. Il est important de noter que l'information mécanique sur le tissu est contenue dans la « facilité » qu'on a à le cisailier, c'est-à-dire la relation contrainte/déformation en cisaillement et pas en compression comme pour les ultrasons. En effet les tissus biologiques contiennent plus de 80% d'eau et peuvent donc être considérés comme incompressibles. Le domaine de fréquence visé (10-1000Hz) se justifie car les ondes de cisaillement  $\gamma$  sont peu atténuées et que les propriétés de cisaillement varient beaucoup d'un tissu à un autre. Les propriétés mécaniques en cisaillement offrent donc un bon contraste bien supérieur en dynamique qu'à d'autres contrastes d'imagerie tel que le T1 par exemple (Figure 7). Enfin un modèle physique peut être adopté pour inverser une équation d'onde et remonter aux paramètres mécaniques tels que : le module de cisaillement complexe, module de stockage ( $G'$ ) et de perte ( $G''$ ) (modèle viscoélastique), la vitesse et l'atténuation (paramètres réellement indépendants contrairement à  $G'$  et  $G''$ ) [38]. D'autres techniques que je n'ai pour le moment pas abordées peuvent être déployées pour estimer les propriétés mécaniques du tissu à partir du champ de déplacement enregistré en IRM : méthode itérative (souvent régularisation entre les données expérimental et un modèle FEM), ou méthodes directes (on tire profit des données ERM pour inverser une équation ou analyser directement le champ de déplacement par filtrage) [26]. Pour finir l'ensemble de ces propriétés mécaniques varient beaucoup en fréquence, différents modèles ont essayé d'expliquer ces variations [39]. Il existe donc une grande variété des résultats obtenus en élastographie. Une attention particulière doit être portée sur la fréquence, la pureté de l'excitation, les conversions de modes aux interfaces [40]. Une approche récente consiste à étudier des paramètres indépendants de la fréquence telle que la dispersion en fréquence qui ont en plus l'avantage de donner des informations sur la microarchitecture d'un tissu comme nous allons le voir dans la section III.1.3.



**Figure 7:** dynamique de différentes sources de contraste en imagerie. La mesure des propriétés mécanique en élastographie présente une dynamique 5 ordres de grandeur plus grande que en rayonnement X, mesure de T1 en IRM ou mesure du module d'élasticité en ultrason.

### III.1.2. Identification de marqueurs d'élastographie pour les maladies diffuses du foie : fibrose, inflammation et hypertension portale

Au cours de la décennie passée, l'évaluation non-invasive de la fibrose hépatique a émergé comme un champ à part entière de recherche expérimentale et clinique. Les présupposés sur lesquels reposent toutes ces études sont maintenant bien connus : 1/ l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique est importante parce que celle-ci constitue un facteur pronostique majeur et un des éléments principaux de la prise de décision thérapeutique [41], [42], 2/ la biopsie hépatique est la technique de référence [43] et le degré d'extension de la fibrose est alors évalué à l'aide de scores semi-quantitatifs, principalement celui d'Ishak [44] ou du METAVIR [45], et 3/ la biopsie hépatique présente des limites bien connues, principalement le biais d'échantillonnage, la variabilité inter-observateur, et une morbi-mortalité non nulle [46]–[48].

Dans ce contexte l'apport des méthodes d'imagerie non invasives pour quantifier le niveau de fibrose est majeur. Plusieurs méthodes ont été développées pour l'étude de la fibrose hépatique en IRM avec une sensibilité/spécificité plus ou moins élevée et des liens entre l'élément biologique et la physique plus ou moins étroits [49]. Le tableau suivant résume bien les méthodes développées ces dernières années dans le cadre de mes recherches (implication plus ou moins forte suivant l'étude) pour l'étude des pathologies diffuses du foie.

**Tableau 1: bilan des méthodes IRM du foie pour la quantification de la fibrose, de l'inflammation et de la composition en acide gras**

Cible	Méthode	Complexité de mise en œuvre	Performances diagnostiques	Lien Physique et biologie
Fibrose	IRM perfusion/fonction	Très difficile	++	Indirect
Fibrose	Texture +IA	Facile	++	Très Indirect
Fibrose	Susceptibilité magnétique	Moyen	++	Plus direct
Lipides	PDFF	Moyen	+++	Direct
Fibrose	Vitesse/Elasticité	Difficile	+++	Plus direct
Inflammation	Temps de relaxation	Difficile	+	Très indirect

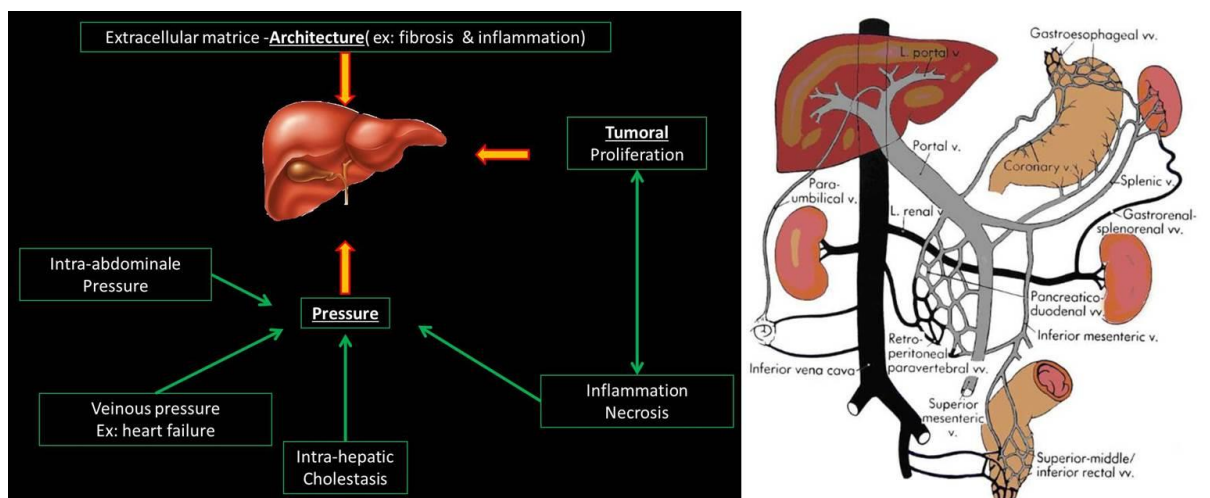
Depuis une dizaine d'années les méthodes de mesure non invasives des propriétés mécaniques sont devenues pratique courante dans le diagnostic de la fibrose hépatique avec l'essor du fibroscan [50]. Des méthodes plus avancées fondées sur les ultrasons et l'IRM ont montré leur supériorité et leur potentiel dans ce domaine [51], [52]. La validation du caractère quantitatif de ces méthodes est partielle car elle s'est surtout faite *in vivo* par comparaison avec des scores histologiques semi quantitatifs obtenus sur des échantillons de biopsies. De plus l'interprétation des résultats est complexe et les comparaisons entre études presque impossibles étant donné que:

- les patients inclus dans les études ont des étiologies diverses,

- les facteurs biologiques influençant la rigidité du foie (inflammation, stéatose, pression intra-abdominale...) sont nombreux,
- le mouvement du foie peut fausser les données,
- le nombre de paramètres mesurés est important,
- les outils de reconstruction des données mécaniques sont variés.

En résumé il reste encore de nombreux verrous scientifiques et technologiques pour rendre cette méthode réellement quantitative. Cette question du caractère quantitatif et de l'identification de paramètres mécanique issus de la mesure par ERM pour le diagnostic de la fibrose a fait l'objet de la thèse de Maxime Ronot pour laquelle j'ai participé à l'encadrement. Ces questions sont également abordées dans les travaux présentés en section III.1.3, qui ont fait l'objet du travail de thèse de Laurianne Jugé sur la quantification de la densité vasculaire.

Par conséquent, un premier travail a consisté à évaluer la sévérité de la fibrose hépatique en utilisant un modèle *ex vivo* par ERM multifréquence à haute résolution spatiale, en utilisant de fines tranches de foie fibreux de rat comme échantillons pour définir quel paramètre viscoélastique présente les meilleures performances [53]. Un deuxième travail que je trouve très intéressant d'un point de vue épistémologique puisqu'il montre que l'approche scientifique « dure », consistant à isoler le paramètre d'étude, peut être employée dans certain cas en clinique. En effet, les paramètres physiologiques et tissulaires qui influencent les propriétés mécaniques du foie sont multiples (Figure 8) et il est donc difficile de faire un lien direct, en condition *in vivo*, entre un paramètre mécanique et une altération tissulaire ou physiologique. L'idée a donc été d'évaluer les propriétés mécaniques de la rate pour laquelle les paramètres mécaniques ne peuvent être influencés que par des modifications de la pression vasculaire ou intraabdominale (la fibrose, l'inflammation, les tumeurs se développent pas ou peu dans cette organe) et remonter ainsi au gradient d'hypertension portale illustré sur la Figure 8 [54].



**Figure 8:** dépendance physiologique des propriétés mécanique du foie (à gauche) et connexions vasculaire du foie avec les autres organes (à droite).



L'étude longitudinale du suivi par ERM du développement de la fibrose hépatique induite par injection de CCL4 chez des rats a montré que le paramètre mécanique sensible à la fibrose est le module d'élasticité  $G'$ . Les autres paramètres tels que la viscosité (module de perte), l'exposant de la loi puissance ne dépendent pas du stade de fibrose. Ces résultats sont en accord avec une étude *in vivo* menée au NIH sur l'homme visant à quantifier simultanément la fibrose et l'inflammation et que je présente à la fin de cette section. Des résultats similaires ont été rapportés en élastographie ultrasonore [55]. Cette étude est la première à démontrer, en s'affranchissant des possibles paramètres confondants, du lien entre rigidité des tissus révélés par  $G'$  et la fibrose. De plus nous avons poussé la comparaison avec l'histologie un peu plus loin en ne se limitant pas uniquement au score METAVIR mais également en quantifiant l'aire de fibrose qui est extrêmement bien corrélée avec  $G'$  ( $r = 0.86$ ,  $p, 0.0001$  à 600Hz). Le dispositif de caractérisation mécanique *ex vivo*, utilisé dans ce travail, peut être mis en oeuvre pour tester l'efficacité de nouvelles drogues mais également pour mener d'autres expériences de caractérisation mécanique de tissu en condition *ex vivo*. J'ai donc redéveloppé un banc de caractérisation de ce type au laboratoire CREATIS qui est largement employé dans plusieurs projets *ex vivo* et *in vivo*.

Les résultats de mesure des propriétés mécaniques par ERM sur la rate de patients atteint de cirrhose avancée (gradient d'hypertension portale en moyenne supérieur à 12 mmHg) sont à la fois cohérents avec les études précédentes mais apportent un élément supplémentaire dans l'exploitation des données issus de l'ERM : la viscosité est sensible à des changements de pression dans la rate. Ce résultat est avant tout clinique et ne permet pas de déduire des informations généralisables à d'autres expériences ERM. Cependant il ouvre la voie à des travaux de recherche plus fondamentaux en élastographie que je compte entreprendre avec Aline Bel Brunon du laboratoire LAMCOS. En effet la majeure partie des outils de reconstruction des données d'ERM actuels prend comme hypothèse que le milieu est homogène, isotrope et incompressible, et adopte un modèle viscoélastique. La collaboration permettrait d'adopter d'autres modèles, type poroélastique, pour prendre en compte la composante de la pression induite par le réseau vasculaire dans les organes. L'approche numérique en éléments finis du LAMCOS adoptant des lois de comportement spécifiques au tissu étudié permettrait de mieux modéliser la propagation des ondes de cisaillement dans les tissus en prenant en compte à la fois les réflexions aux interfaces (obstacles, inclusions, limites des organes) ainsi que les différentes composantes structurales des tissus telles que les vaisseaux, les cellules, la matrice extracellulaire et les réseaux de neurone dans le cas spécifique du cerveau. Un deuxième avantage de la méthode développée par Aline Bel Brunon serait la possibilité de développer une méthode de reconstruction fidèle et rapide en temps de calcul. J'ai constitué un petit groupe de réflexion sur la reconstruction en élastographie au sein du laboratoire mais également avec le LAMCOS et Nathanaël Connesson de Grenoble (laboratoire TIMC-IMAG) qui a travaillé sur l'utilisation des champs virtuels pour la reconstruction des données en élastographie [56].

L'étude clinique sur 45 patients (40 hépatites C et 5 stéatohépatites) visait à identifier si les paramètres rhéologiques fondamentaux issus d'un modèle mécanique aux dérivées fractionnaires pouvaient apporter à la discrimination entre fibrose et inflammation [57]. De plus ce papier aborde un problème important d'interprétation des données d'élastographie lorsqu'on utilise la partie réelle du module de cisaillement complexe (élasticité) et la partie imaginaire (viscosité). En

effet, en exprimant le module de cisaillement complexe en fonction de la vitesse et de l'atténuation de l'onde mécanique se propageant dans le milieu on se rend compte qu'on peut avoir une vitesse ( $V=\omega/\beta$ ) des ondes de cisaillement élevée et un  $G'$  faible.

$$G^* = G' + i \cdot G'' = \frac{\rho\omega^2}{k \cdot k} = \rho\omega^2 \frac{(\beta^2 - \alpha^2) + 2i \cdot \alpha\beta}{(\beta^2 - \alpha^2)^2 + (2\alpha\beta)^2}, \text{ avec } k = \beta - i\alpha$$

Cette conclusion est contradictoire mais peut s'expliquer par le fait qu'on a à faire à un matériau très atténuant  $\alpha$ . Cette constatation nous amène naturellement à considérer la vitesse et l'atténuation comme des paramètres plus pertinents par leur indépendance pour analyser les propriétés mécaniques d'un tissu. De plus, ce sont des paramètres plus intuitifs et qui sont également plus utilisés dans la communauté des ultrasons : des comparaisons ERM/élastographie ultrasonore sont alors possibles même si le caractère harmonique de la méthode IRM et impulsionnel de la méthode US rend l'exercice compliqué [58], [59]. Le modèle théorique utilisé dans l'article permet d'extraire trois paramètres rhéologiques fondamentaux qui sont la vitesse intrinsèque ( $c_0$ ) et le temps de relaxation intrinsèque ( $\tau$ ) ainsi que la pente de la courbe de dispersion ( $y$ ).

$$c = \frac{c_0}{\sin\left(\frac{\pi y}{2}\right)} (\omega\tau)^{1-y}; \quad \alpha = \frac{\cos\left(\frac{\pi y}{2}\right)}{c_0\tau} (\omega\tau)^y$$

Ce modèle utilisé est un modèle de « spring-pot » qui prend mieux en compte la dépendance en fréquence de la vitesse dans les tissus biologiques, ce que ne fait pas un modèle classique de Voight. L'avantage de ces paramètres rhéologiques fondamentaux est qu'ils ne dépendent pas de la fréquence et peuvent donc faciliter les comparaisons entre examens ERM (pas tous à la même fréquence) et avec les autres méthodes rhéologiques (US, rhéologie haute fréquence).

Au-delà de ces considérations théoriques le travail montre que la vitesse intrinsèque des ondes augmente avec le stade de fibrose, le temps de relaxation intrinsèque est relié à l'inflammation et une fois de plus la pente ne dépend ni de la fibrose ni de l'inflammation comme ça a été démontré avec les US [55].

### III.1.3. Nouveau marqueurs de la densité vasculaire

Dans le même registre de l'identification des paramètres biomécaniques spécifiques d'une composante tissulaire, je me suis intéressé à la quantification de la densité vasculaire par ERM.

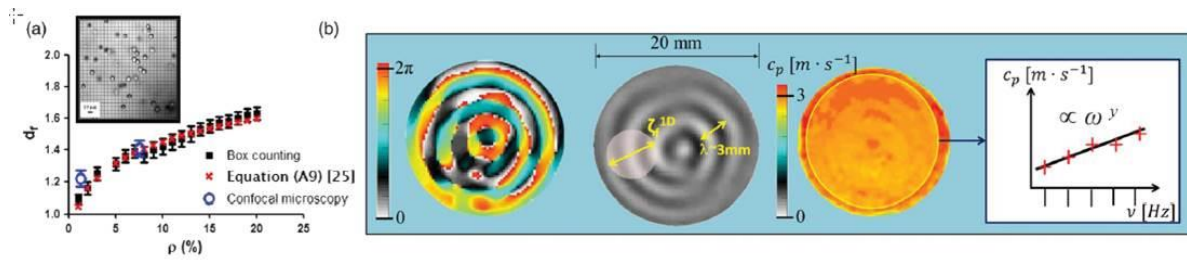
Dans ce travail de recherche, nous nous sommes posés la question de savoir si des ondes observées à une échelle macroscopique pouvaient contenir des informations sur la microstructure sous-jacente, et ce malgré une différence de plusieurs ordres de grandeurs entre la longueur d'onde et la taille des diffuseurs. Dans notre travail, nous avons utilisé des billes de polystyrène de 5  $\mu\text{m}$  de rayon que nous avons immergées dans de l'agarose sans pertes (pureté élastique, c'est-à-dire que s'il y a de l'atténuation ce ne peut être dû qu'à des réflexions multiples) pour étudier les effets des multiples réflexions sur des ondes de cisaillement ayant une longueur d'onde

de l'ordre du millimètre. Les ondes sont imagées *in situ* par élastographie IRM à une résolution à la fois suffisante pour qu'un voxel puisse contenir plusieurs libres parcours moyens, mais aussi suffisamment grande pour pouvoir échantillonner spatialement l'onde de cisaillement. Par résolution du problème inverse de l'équation d'onde, on peut remonter à la vitesse de phase de l'onde. Nous avons pu montrer par la théorie, les expériences, et les simulations en éléments finis, que la superposition cohérente des multiples réflexions donnait lieu à une relation de dispersion en loi puissance (dépendance en fréquence du vecteur d'onde) si la distribution des diffuseurs montrait un comportement quasi-fractal sur une distance de l'ordre de la longueur d'onde. Etant donné que la fractalité apparente est présente dans de nombreux milieux désordonnés, la microstructure peut laisser son empreinte dans l'exposant de la loi puissance extraite à une échelle macroscopique. Les résultats que nous avons obtenus sont généralisables à n'importe quel type d'onde. Ils ouvrent d'importantes perspectives dans la caractérisation de la microstructure des tissus biologiques et en particulier de la vascularisation.

La Figure 9 [60] montre la méthode expérimentale de caractérisation ERM des échantillons microstructurés par ERM. Les obstacles aux ondes sont des microbilles d'un diamètre de 10 $\mu\text{m}$  dont nous avons fait varier la concentration entre 0 et 20 %. Les expériences ont été menées sur un IRM 7T. Les images ERM ont des résolutions isotropes de 300  $\mu\text{m}^3$ , soit un facteur d'échelle de 30 entre la résolution spatiale et les structures à détecter. Nous ne voyons pas les obstacles au sens de l'imagerie morphologique mais leur présence est révélée à l'échelle macroscopique grâce à l'exposant de la loi puissance existant (et démontré par un modèle 3D inspiré d'un modèle de géophysique 1D [61]) entre la vitesse de propagation des ondes de cisaillement et la fréquence. Cette loi s'exprime de la manière suivante :

$$\beta^{\text{scattered}} \propto \Gamma(d_f - D + 1) \omega^{D - d_f} \sin\left(\frac{\pi}{2}(d_f - D + 1)\right)$$

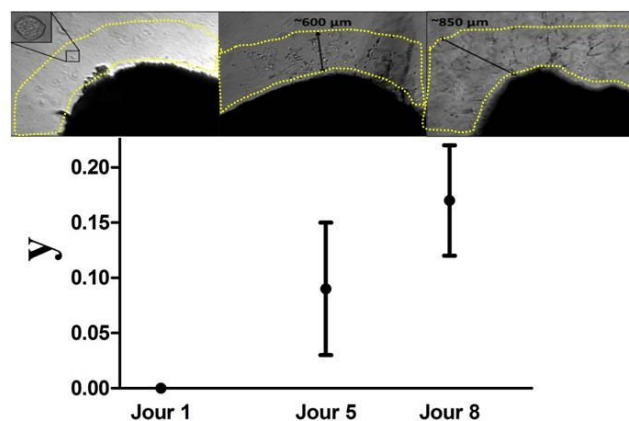
avec  $\beta^{\text{scattered}}$  le coefficient de propagation pour la partie diffusée (subissant les multiples réflexions),  $\Gamma$  la fonction mathématique gamma,  $D$  la dimension euclidienne (en 2D c'est 2), et  $d_f$  la dimension fractale du milieu. Ce dernier paramètre est très important dans le cadre de ce projet car c'est le paramètre qui établit le lien entre l'échelle microscopique et l'échelle macroscopique qui est celle de l'imagerie. Une note importante est que cette loi n'est démontrée que pour un milieu homogène, purement élastique avec des micro-inclusions sphériques. Pour des matériaux avec des structures de géométrie différentes l'exposant va sûrement changer. En revanche la présence d'un effet de réflexions multiples sera toujours révélée dans l'exposant de cette loi puissance.



**Figure 9:** caractérisation des échantillons microstructurés et principe de la mesure de la dispersion en fréquence des propriétés mécaniques. (a) dépendance de la dimension fractale en fonction de la concentration en bille. L’encart est une image acquise en microscopie confocale à contraste de phase. (b) image de phase et image d’amplitude du mouvement des ondes perpendiculaires à la coupe. La longueur d’onde de 3 mm est comparable à la grandeur caractéristique  $\zeta_{1D}$  liée à la dimension fractale du milieu. La troisième image présente une carte de vitesse de phase de l’échantillon. Ensuite une région d’intérêt (cerle jaune) est dessinée pour mesurer la vitesse moyenne dans l’échantillon. Enfin cette mesure est effectuée à plusieurs fréquences et un fit en loi puissance est réalisé pour extraire l’exposant de la loi puissance  $y$ .

Une question à laquelle ce travail n’a pas encore répondu serait : « que se passe-t-il quand le milieu est multicomposante et/ou atténuant ? ». La collaboration avec Aline Bel Brunon sur des modèles numérique de propagation d’onde de cisaillement devrait permettre de répondre à ces questions.

A ce jour cette méthode a pu être appliquée dans le cadre du travail de Laurianne Jugé que j’ai eu l’occasion de suivre. En particulier dans un modèle de croissance aortique de micro vaisseau nous avons pu suivre la croissance vasculaire jour après jour sur une période de 8 jours (Figure 10) [62]. Ces travaux montrent l’intérêt potentiel de la méthode pour caractériser la néoangiogénèse dans la croissance tumoral et éventuellement de manière plus fine dans le suivi en médecine personnalisée de la réponse au traitement. A ce jour cette méthode n’a pas pu être vérifiée en clinique sur un suivi tumoral. Encore une fois l’élastographie est encore une méthode de recherche et n’est pas complètement disponible en routine clinique. Mes travaux instrumentaux exposés en section IV.3 visent à développer des nouveaux dispositifs d’excitation pour faciliter l’essor de l’ERM en routine clinique. Les travaux sur la reconstruction prennent également une part importante car actuellement les algorithmes de reconstruction ne prennent pas en compte toute la complexité tissulaire (le caractère multicomposante évoqué précédemment) tout en assurant une reconstruction rapide compatible avec le temps d’un examen clinique.



**Figure 10:** imagerie microscopique de la croissance de microvaisseaux issus d’un anneau aortique placé dans du milieu de culture et évolution de l’exposant de la loi puissance ( $y$ ) des propriétés mécaniques dans la zone encerclée en jaune à chaque jour. La croissance des microvaisseaux visible sur les images de microscopie se traduit par une modification de  $y$  avec les jours.

#### III.1.4. Nouveau marqueurs des agrégats fibrillaires de protéines beta amyloïdes.

Cette thématique fait l'objet actuellement de la thèse de Mathilde Bigot, que je co-encadre avec Fabien Chauveau (Centre des Neurosciences de Lyon, UMR 5192) et Olivier Beuf (HDR, CREATIS).

La plupart des maladies neurodégénératives, comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, sont caractérisées par un changement de conformation et une agrégation de protéines cérébrales endogènes, habituellement monomériques. Ce changement de structure va conduire au regroupement des protéines en feuillets  $\beta$  pour former des agrégats appelés fibrilles [63]. En fonction de la maladie, le type de protéine atteint, ainsi que la localisation cérébrale diffèrent, mais le processus et la structure en feuillets  $\beta$  sont des caractéristiques communes aux démences.

L'agrégation fibrillaire est un événement central et précoce du développement des maladies neurodégénératives. Leur détection et caractérisation en phase prodromique pourraient permettre un meilleur suivi des patients.

A ce jour, la Tomographie par Emission de Positrons (TEP) est capable de détecter des plaques amyloïdes ou des dégénérescences neurofibrillaires à l'aide de marqueurs radioactifs spécifiques. Cependant, certains types d'agrégats comme l' $\alpha$ -synucléine restent invisibles en TEP.

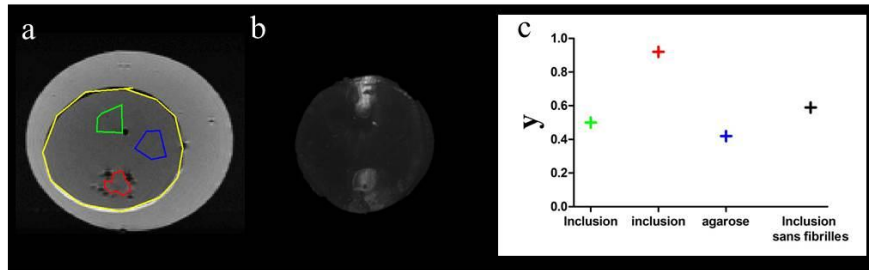
Différentes techniques IRM ont été appliquées pour essayer de détecter ces agrégats. En IRM, il n'est pas possible de détecter directement les agrégats fibrillaires, car leur taille est de l'ordre de quelques dizaines de micromètres, alors que la résolution spatiale est généralement proche du millimètre. Les méthodes de perfusion de gadolinium n'arrivent à les détecter que lorsque l'on procède à une injection intracrânienne, ce qui n'est pas compatible avec une détection chez l'homme [64]. Les méthodes en diffusion sont quant à elles encore limitées en terme de résolution pour détecter des zones très restreintes du cerveau [65].

Récemment l'élastographie a démontré son potentiel dans la caractérisation des maladies neurodégénératives [66]. Cependant dans la littérature il n'y a pas vraiment d'explication de la corrélation entre les paramètres mécaniques et l'état d'avancement de la maladie d'un point de vue micro architectural.

Par conséquent, au cours de la thèse de Mathilde Bigot, le but est d'établir un lien entre la présence de fibrilles dans un tissu et la dispersion des ondes, comme nous avons pu le montrer sur la croissance des microvaisseaux, ainsi que de différencier le signal des fibrilles de celui lié à la présence d'autres éléments dans le cerveau. L'étape essentielle de ce projet consiste à étudier, sur des fantômes dédiés, le lien entre le signal capté à une échelle macroscopique et la microstructure fibrillaire sous-jacente. L'idée fondamentale étant d'identifier les effets des agrégats fibrillaires sur le signal IRM afin d'adapter la technique d'imagerie. Le but final est de vérifier que le lien « micro/macro » identifié sur fantôme persiste en condition *in vivo* (rats injectés de manière intracérébrale et souris transgéniques).

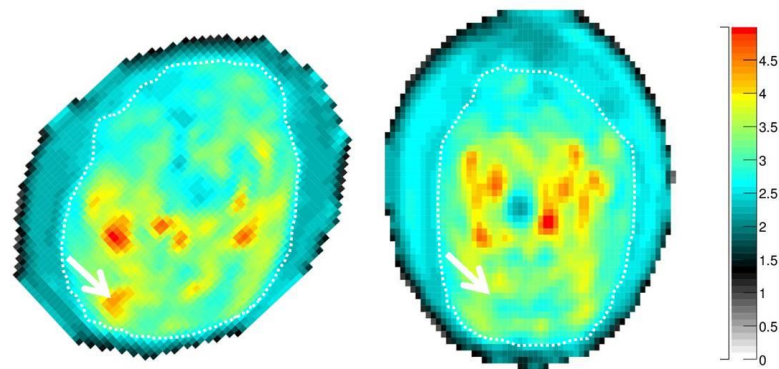
A ce jour plusieurs résultats ont été obtenus et sont encourageants pour la suite de la thèse :

- Les protéines fibrillaires peuvent être détectées dans de l'agarose par le biais de la pente de dispersion des propriétés mécaniques entre 600 et 1000 Hz. Des expériences supplémentaires doivent être menées pour étudier la reproductibilité et le seuil de détection.



**Figure 11: Mesure de l'effet des fibrilles sur la dispersion des propriétés mécaniques d'un gel de fibrine<sup>3</sup>.** a) Image de magnitude IRM avec une roi jaune délimitant la zone agarose (intérieur) et de la bougie utilisé comme support (extérieur), deux roi pour les inclusions (verte et rouge) et une roi bleu dans l'agarose seul. b) macrofluorescence d'un échantillon contenant deux inclusions de fibrilles. c) Exposant  $y$  de la loi puissance, ajustée sur la relation entre la vitesse et la fréquence dans les deux inclusions de fibrilles (rouge et vert), l'agarose (bleue), normalisé à un échantillon de fibrine homogène.

- Les protéines fibrillaires semble pouvoir être détectées dans un cerveau injecté et imagé par ERM en condition *ex vivo* (Figure 12). Une série de souris témoins est en cours d'acquisition pour optimiser les séquences et améliorer la qualité des données. Une bonne histologie est nécessaire pour pouvoir recalcr les coupes histologiques sur les données d'imagerie et pouvoir ainsi localiser les zones injectées précisément sur les cartographies des paramètres mécaniques.



**Figure 12:** cartes de vitesse à 800 Hz d'un cerveau de rat *ex vivo* encapsulé dans de l'agarose à 1 % injecté (à droite) et sans injection (à gauche). La flèche blanche montre la zone concernée par l'injection. Les fibrilles semblent induire une rigidification du tissu cérébrale.

L'ensemble des études *in vitro* présentées ci-dessus a nécessité le développement d'un banc IRM dédié. Le temps important pris pour la fabrication ainsi que les limitations du banc développé, notamment en termes de flexibilité, démontrent la nécessité de développer des procédés de

<sup>3</sup> Le fibrinogène est utilisé en ingénierie tissulaire. F. Padilla du Labtau utilise ce même gel pour faire croître des neurones en 3D [67]. Ce type d'échantillon pourrait être imager avec la technique exposée ici pour mesurer de manière spécifique l'effet des neurones sur la propagation des ondes mécaniques.

fabrication flexibles permettant de concevoir des dispositifs sur mesure d'échantillons *in vitro*. Cette problématique est récurrente dans la conception de dispositifs pour l'IRM qui ne se limite pas uniquement à la réalisation d'une antenne sensible. L'intégration de fonction (capteurs de température, pression, actionneurs), la miniaturisation des dispositifs sont autant d'étapes qu'il faut accomplir pour obtenir un dispositif adapté. La section IV.3 donne plus de détails sur les efforts en recherche que je compte entreprendre dans ces prochaines années et en particulier sur l'apport de la technologie plastronique pour le développement de sonde IRM multifonctions et qui sait peut-être multimodales !

Un point important que je tiens à souligner dans l'encadrement de la thèse de Mathilde est ma demande dès sa première année de réfléchir à l'écriture d'un article de revue de la littérature sur le contexte de sa thèse. Trop souvent le travail de bibliographie n'est pas assez valorisé au cours d'une thèse. Le travail de Mathilde a porté ses fruits : elle domine mieux son sujet, ses expériences ont été guidées par ses lectures assez rapidement, de mon côté j'ai un moyen de vérifier où elle en est de sa connaissance d'un domaine et elle est devenue une interlocutrice de choix pour discuter de ce qui a été fait en ERM préclinique. L'article a été soumis dans *Frontiers in Neurology*.

### III.2. Mesure de la microarchitecture tissulaire par IRM de diffusion

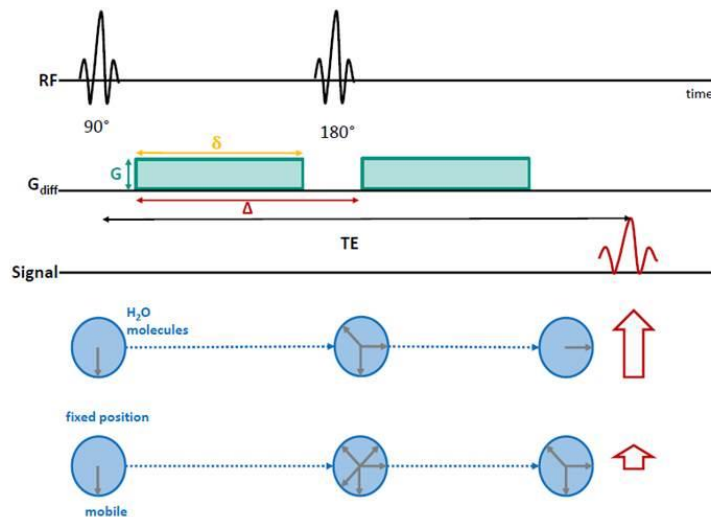
Cette partie de mon travail de recherche est assez similaire à la précédente en ce sens que cette fois on n'utilise pas une onde pour sonder un matériau mais la diffusion des molécules d'eau. Ainsi, comme pour l'ERM, différentes modélisations (signal ou tissu) et interprétations des données sont possibles pour établir un lien entre le signal mesuré à une échelle macroscopique (résultant d'une somme d'événements microscopiques) et une composante tissulaire [28], [68]. A l'heure actuelle cette thématique prend une part moins importante que l'ERM dans mes travaux de recherche. Cependant je compte bien dans les années à venir approfondir les travaux débutés pour aider dans la caractérisation des tissus fabriqués en ingénierie tissulaire.

#### III.2.1. Notions sur l'IRM de diffusion

L'encodage de la diffusion des molécules d'eau par RMN a été mise en œuvre pour la première fois en 1965 [69]. C'est en 1985 que Le Bihan et al. ont implémenté une séquence IRM de diffusion et l'ont appliqué à l'imagerie du cerveau [70]. Cette méthode permet d'obtenir par un jeu astucieux de gradient de champ magnétique une information sur la diffusion brownienne des molécules d'eau. En particulier, le rajout d'un gradient de champ magnétique en plus des gradients d'imagerie va « détruire » la cohérence de spin des protons des molécules d'eau (gradient positif), puis la « reconstruire » (gradient négatif). En l'absence de diffusion<sup>4</sup> ce double gradient n'a aucun effet sur le signal. En revanche s'il y a diffusion il y a une perte de cohérence : l'amplitude du signal est diminuée (Figure 13).

---

<sup>4</sup> Ce qui signifie qu'il n'y a pas d'agitation thermique. Ceci n'existe pas dans les tissus biologiques vivants. Par conséquent il y a toujours un peu de diminution du signal liée à l'application de gradient de diffusion ou d'imagerie



**Figure 13:** principe de la sequence de diffusion. Quand les molécules d'eau ne bougent le signal acquis est inchangé (flèche rouge vers le haut) et quand les molécules d'eau bougent le signal est diminué. Le graphique fait apparaître les différents temps caractéristiques d'une expérience d'IRM de diffusion.

Une modélisation de la décroissance du signal d'amplitude en fonction de valeurs croissantes de  $b$ , qui s'obtiennent en faisant varier l'intensité du gradient de diffusion ( $G$ ), le temps d'établissement des gradients ( $\delta$ ) et le temps dit « d'évolution » entre les deux gradients ( $\Delta$ ), permet d'accéder à des paramètres quantitatifs tel que le coefficient apparent de diffusion (ou ADC en anglais). Des hypothèses sur la composition microarchitectural du tissu peuvent être adoptées pour améliorer cette modélisation. C'est le cas de la méthode d' « intravoxel incoherent motion » (IVIM) exposée dans la section suivante qui permet une estimation de la diffusion moléculaire mais également de la microperfusion (composante vasculaire)[71]. Notons que le mouvement de diffusion des molécules d'eau acquis par IRM n'est pas libre. Il est contraint par les microstructures tissulaires (membranes, fibres neuronales, tortuosité). C'est donc cette diffusion dite « restreinte » qui est à l'origine du contraste en IRM de diffusion.

Les acquisitions peuvent aussi être utilisées de manière brute en analysant les images pondérées en diffusion (Diffusion Weighted Imaging). C'est sous cette forme qualitative que l'IRM de diffusion est très largement utilisée en pratique clinique pour la caractérisation des accidents vasculaires cérébraux [72], et des lésions tumorales avec étude de la réponse aux traitements [73]–[75]. Sa facilité de mise en œuvre par rapport à l'ERM en fait une technique beaucoup plus répandue. Cependant la calibration de la méthode est très complexe et sujette à beaucoup de biais expérimentaux [76]. Les résultats changent beaucoup d'un IRM à l'autre (variabilité inter-constructeur) ce qui empêche une standardisation de la méthode, caractéristique essentielle d'une méthode quantitative. Par ailleurs l'IRM de diffusion étant fondée sur le déphasage induit par des gradients de champ magnétique, une mauvaise calibration des gradients d'imagerie peut induire un biais dans la mesure. Une autre difficulté des acquisitions en diffusion résulte de l'encodage de l'information dans la décroissance de l'amplitude du signal qui peut avoir d'autres origines que le phénomène de diffusion. Ainsi dans une séquence de diffusion avec un modèle IVIM, les contributions respectives de la microperfusion et de la diffusion moléculaire peuvent être pondérées de manière artificielle par la valeur du temps d'écho. La température est bien connue comme un paramètre qui peut influencer fortement les mesures en diffusion. Enfin il existe les



effets de bruit, de mouvement, de susceptibilités et d'inhomogénéité du champ qui peuvent altérer la qualité des résultats obtenus par IRM de diffusion.

Malgré toutes ces difficultés de calibration, l'IRM de diffusion est la technique d'IRM actuelle par excellence pour la caractérisation de la microstructure. Elle a été énormément appliquée pour caractériser l'orientation des fibres axonales[77]–[79] (imagerie du tenseur de diffusion), la fibrose, la porosité tissulaire, la perméabilité des membranes ou la cellularité des tissus. La littérature sur le sujet est riche en modèles théoriques portant sur le tissu mais également sur la manière de modéliser le signal, sur les techniques de « fitting » des données. Des échantillons microstructurés mimant les tissus biologiques [80]–[82] ont été imaginés pour valider les méthodes et pour isoler une composante tissulaire en particulier. Ainsi, comme l'ERM, l'IRM de diffusion est une imagerie de sensibilité et pas de morphologie qui dépend fortement des modèles physique adoptés pour décrire la diffusion. Cependant cette branche de l'IRM est bien plus en avance dans la caractérisation de la microstructure que ne l'est celle de l'ERM. Un rapprochement de la communauté ERM avec la communauté des rhéologues (lois de comportement des matériaux), des sismologues (propagation d'ondes en milieu hétérogène) est probablement la voie à suivre pour que l'ERM rentre dans les méthodes IRM permettant de caractériser la microstructure.

Un des problèmes actuels de l'IRM de diffusion est de déterminer l'échelle d'espace à laquelle la séquence est sensible. Suivant le temps laissé aux molécules d'eau pour diffuser, les distances parcourues, la nature et le nombre des obstacles rencontrés seront différents. Par conséquent dans un tissu œdémateux, composé de beaucoup de cellules, de fibres, de tortuosités, la séquence est sensible à une structure moyenne. Les modèles probabilistes et les modèles physiques de description de la diffusion changent dans les milieux hétérogènes : la diffusion devient anormale comme pour les ondes de cisaillement [83]. Par ailleurs, à cause de limites en instrumentation – intensité et temps de montée limités des gradients- il est difficile de diminuer indéfiniment le temps d'évolution de la diffusion. Des séquences utilisant des gradients oscillants ont permis de diminuer ce temps d'évolution, ce qui permet de passer à une sensibilité des déplacements des molécules d'eau à l'échelle subcellulaire ( $<10\mu\text{m}$ ). Ce type de séquence est très prometteuse en préclinique mais n'est pas applicable en clinique car elle nécessiterait des gradients de champ trop intense et incompatibles avec les limites de « Peripheral nerve stimulation » appliqués en clinique. En section III.2.3 j'exposerai une nouvelle technique d'IRM de diffusion plus sensible dans le but de caractériser la diffusion à l'échelle subcellulaire.

### III.2.2. Identification de marqueurs de diffusion IRM pour l'hydronéphrose de diagnostic anténatal

Le modèle d'obstruction urétérale partielle (UUOP) chez le nouveau-né souris est intéressant car il mime au plus près la problématique clinique de l'hydronéphrose congénitale secondaire à un syndrome de la jonction pyélo-urétérale[84], [85]. Cette pathologie largement représentée en clinique pédiatrique pose encore des questions sur son évolution histologique précise rendant l'indication chirurgicale difficile[86]. Il est nécessaire d'améliorer les outils diagnostiques aidant à la prise de décision chirurgicale tant sur le plan histologique que radiologique[87]–[90].

Ayant été développé sur un modèle animal murin, le modèle d'obstruction unilatérale urétérale partielle est accessible aux animaux génétiquement modifiés, permettant ainsi l'étude de la réponse inflammatoire et le développement de la maladie en axant les recherches sur des acteurs spécifiques de la réaction inflammatoire. L'unité de recherche dans laquelle la thèse a été effectuée, s'intéresse plus particulièrement au rôle des mastocytes et de leurs médiateurs dans différents modèles de pathologies rénales (auto-immunes ou obstructives). Mon rôle s'est focalisé sur l'évaluation par IRM de l'atteinte du parenchyme rénal en étudiant l'apport de l'IRM de diffusion avec une modélisation IVIM.

L'IVIM permet un ajustement bi-exponentiel de la formule de calcul de l'ADC pour prendre en compte des régimes de pseudo-diffusion dus au déplacement lent (mais toujours plus rapide que la diffusion moléculaire de l'eau) des molécules d'eau dans le sang guidées par un réseau de micro-vaisseaux. Ce modèle a été mis au point par Le Bihan [71]. Ce modèle mathématique permet de mieux analyser le signal obtenu à partir de plusieurs valeurs de  $b$  (acquisitions multi- $b$ ), et d'avoir accès ainsi à deux informations en même temps sans utiliser d'agent de contraste injecté: la microperfusion et la diffusion.

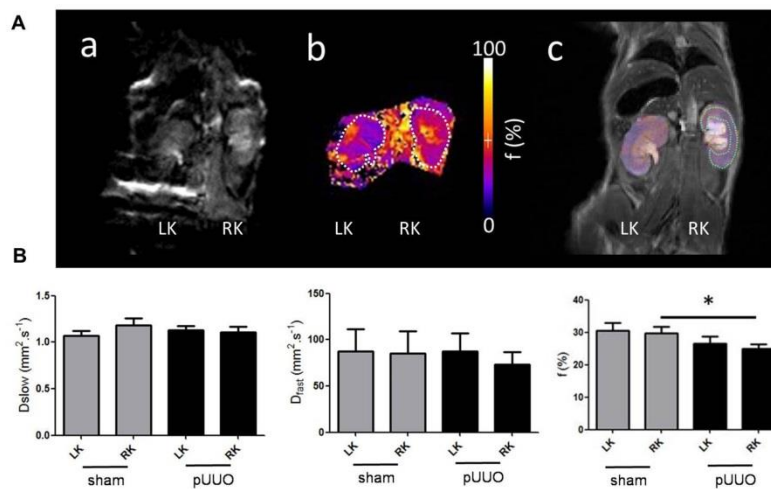
On obtient trois paramètres d'ajustement du modèle IVIM. Le  $D_{slow}$  est un coefficient de diffusion correspondant au régime « lent » de la diffusion moléculaire. Le  $D_{fast}$  est aussi un coefficient de diffusion mais correspondant au régime « rapide » de déplacement des molécules, on parle de micro perfusion, c'est-à-dire le déplacement des molécules d'eau dans les réseaux vasculaires. Enfin,  $f$  est la fraction de perfusion qui donne le ratio de la diffusion moléculaire par rapport à la micro perfusion. La décroissance du signal aux faibles valeurs de  $b$  dépend plus des phénomènes de micro perfusion et la décroissance du signal aux valeurs élevées de  $b$  à la diffusion. Le modèle de décroissance du signal en fonction de ces trois paramètres s'exprime de la manière suivante :

$$\frac{S(b)}{S_0} = (1 - f) \times e^{(-b \cdot D_{slow})} + f \times e^{(-b \cdot D_{fast})}$$

Récemment Hennedige et al. ont mis en œuvre sur un modèle murin d'obstruction complète, une séquence IVIM [91]. Ils ont montré que la diffusion moléculaire ainsi que la fraction de perfusion diminuaient significativement dans le parenchyme du rein avec l'obstruction par rapport à avant l'obstruction. Ces résultats corrélés avec le développement de la fibrose, et la diminution de la fraction de perfusion pourraient être liés à la diminution de la vascularisation et du nombre de glomérules. Le problème de ce type d'étude c'est le nombre de composantes tissulaires altérées au même instant.

Le modèle UUOp présente un intérêt pour la clinique car il est plus proche d'une évolution lente de la maladie. D'un point de vue imagerie c'est un bon modèle pour étudier de manière spécifique l'altération d'une composante tissulaire l'une après l'autre. En effet, nous avons pu montrer que seul un paramètre évoluait : la fraction de perfusion diminuait significativement dans les reins ligaturés par rapport aux reins controlatéraux (Figure 14). En revanche il n'y avait pas de variation des autres paramètres  $D_{slow}$  et  $D_{fast}$  qui semblent souvent plus liés à l'établissement de la fibrose. Ce résultat est en accord avec le développement mineur des aires de fibrose mesurées par

microscopie des coupes histologiques marquées au rouge sirius. Notons que nous avons utilisé ici encore une fois une méthode quantitative en histologie pour l'estimation de la fibrose (cf section III.1.2). Le double apport de ce modèle animal (compliqué à réaliser) à la fois pour la clinique mais aussi pour la méthodologie en IRM devrait être un critère essentiel justifiant l'expérimentation animale. Trop souvent les modèles animaux représentent mal la réalité clinique (difficile à représenter) et par conséquent le transfert des méthodes d'imagerie développées sur le modèle animal n'est pas possible en clinique. Ici nous pensons pouvoir transférer les résultats de cette étude en clinique. Une séquence IVIM avec les outils de post-processing développés lors de ce projet devrait être déposée à l'Hôpital Robert-Debré Paris XIX dans le service de radiologie, en accord avec le service de chirurgie infantile uro-viscérale du Pr Alaa El Ghoneimi.



**Figure 14:** Imagerie de diffusion IVIM sur un modèle UUOp chez la souris nouveau-né. a) image de diffusion à  $b=0\text{mm}^2/\text{s}$ , b) cartes de fraction de perfusion, c) superposition de la carte de perfusion avec une image anatomique en pondération T2. B) graphiques des paramètres de diffusion IVIM dans les souris témoins et les souris UUOp. Seule la fraction de perfusion est altérée significativement dans les reins UUOp par rapport aux reins témoins.

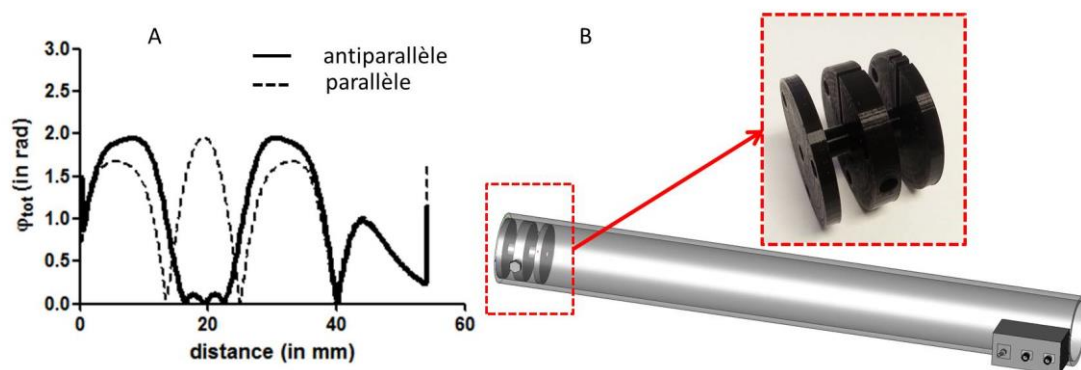
### III.2.3. IRM de diffusion à l'échelle subcellulaire

La question d'eau intra/extra cellulaire, la perméabilité des membranes, la présence d'œdème, la mesure de cellularité sont autant d'informations microstructurales ou de composantes tissulaires qui ont été étudiées par diffusion. Des études fondamentales, sur petit animal, ont été menées à des valeurs  $b$  6 à 10 fois supérieures aux valeurs maximales utilisées en clinique ( $\approx 10000 \text{mm}^2.\text{s}^{-1}$ ) nécessitant des amplitudes de gradient de champ extrêmement élevé. Bien que l'IRM de diffusion soit une imagerie de sensibilité très efficace pour détecter des modifications microarchitecturales des tissus, le compromis entre  $\delta$ ,  $\Delta$  et  $G$  font qu'il est difficile d'être sensible *in vivo* en clinique<sup>5</sup> à des déplacement de molécules d'eau inférieur à la dizaine de micron. Il faut donc développer des nouvelles méthodes plus sensibles et innovantes. C'est ainsi qu'est né le projet INCA 2012 porté par Ralph Sinkus et du côté cliniciens par Pr B.E. Van Beers et Pr V. Vilgrain. L'objectif était de développer des nouvelles méthodes de diffusion sensible à la diffusion des molécules d'eau à l'échelle subcellulaire. Plusieurs idées ont été testées telle que l'utilisation d'une impulsion mécanique pour créer un déplacement d'eau contrôlé, une sorte de « diffusion unidirectionnelle

<sup>5</sup> Ici, je tiens à souligner qu'on peut chez l'animal faire de l'IRM de diffusion sensible à l'échelle subcellulaire [92]. Dans mes travaux de recherche je me focalise sur les méthodes qui ont une application potentielle en clinique.

contrôlée » ! Malheureusement la biologie a ses limites et on ne peut pas bouger de l'eau hors des cellules comme on veut !

Ainsi, l'idée du projet sur lequel j'ai eu l'occasion de travailler est d'encoder le signal dans la phase du signal IRM pour augmenter la sensibilité de l'IRM de diffusion et permettre une mesure en clinique de la diffusion à temps d'évolution court pour pouvoir caractériser la microstructure. Dans une séquence de diffusion conventionnelle (gradient ou spin écho) il n'est pas possible d'encoder la diffusion dans la phase du signal IRM car les gradients sont spatialement linéaires. Par conséquent, par effet statistique, la phase accumulée par les molécules d'eau se déplaçant dans le sens positif par rapport à un point dans l'espace, vient annuler la phase accumulée des molécules d'eau se déplaçant dans le sens négatif. Une solution proposée dans ce projet est de développer un gradient quadratique pour sommer les accumulations de phase et obtenir une sensibilité de la séquence aux trajectoires des molécules d'eau. D'un point de vue instrumental pour vérifier cette théorie j'ai développé un gradient de champ magnétique en configuration Helmholtz (2 bobines coaxiales). La mise en place d'un commutateur permet de basculer d'un mode antiparallèle (courant en sens opposé dans les deux bobines) où la calibration du système peut être réalisé (il ne doit pas y avoir de signal dans la phase) à un mode parallèle (courant dans le même sens) où le gradient est quadratique. Le dispositif est présenté sur la Figure 15 B. Le profil des gradients résultant de l'optimisation par simulation de Biot et Savart de la distance entre les deux bobines, pour obtenir un maximum de composante quadratique, est présenté en Figure 15 A.



**Figure 15:** modélisation et conception d'un gradient de champ magnétique fonctionnant en linéaire (mode antiparallèle) et en quadratique (parallèle). A, profil de la phase accumulée sur une période (1/30 Hz) d'oscillation du gradient en mode parallèle ou antiparallèle. B, représentation 3 D du gradient sur son rail. Au bout du rail est représenté le commutateur pour les deux modes de fonctionnement. La photo représente la bobine réalisée à l'aide d'une imprimante 3D. Le gradient ainsi que le commutateur sont entièrement amagnétiques.

Dernièrement je suis ce travail plus à titre informatif par l'intermédiaire de Ralph Sinkus avec qui je continue à avoir des discussions à ce sujet. Une thèse est en cours au King's College de Londres. L'idée de mon côté n'est pas abandonnée même si la méthodologie pouvant permettre un encodage dans la phase du signal IRM de la diffusion sera probablement différente. J'ai proposé à Eric van Reeth du laboratoire CREATIS de travailler sur cette question. Des travaux sont en cours pour développer des séquences de diffusion faisant appel aux théories du contrôle optimale. Dans ce contexte j'ai eu l'occasion avec Kevin Tse Ve Koon, Hélène Ratiney et Eric

van Reeth (Equipe 5 de CREATIS) de travailler sur une séquence ERM sans gradient oscillant et fondée sur cette théorie du contrôle optimale.

#### **IV. Instrumentation innovante pour l'IRM quantitative guidée par la question biomédicale**

Ce dernier volet de mes travaux de recherche tente de faire le lien entre mes compétences en instrumentation pour l'IRM et mon expérience acquise ces dernières années en recherche biomédicale. Le constat est que les instruments IRM en générale et plus particulièrement en préclinique sont souvent difficiles d'utilisation et au regard des procédés de fabrication leur développement est souvent trop contraignant pour s'adapter à n'importe quel situation d'imagerie. Aujourd'hui des efforts industriels ont été mis en œuvre avec en particulier la société MRI tools pour aller dans ce sens<sup>6</sup>. Cependant, il manque les possibilités d'intégration d'autres fonctions fondamentales et à chaque cas préclinique, le coût pour redévelopper un système est trop important. Enfin, l'environnement contraignant de l'IRM nécessiterait, à mon sens, un travail important dans le développement de matériaux et de composants électroniques innovants.

Mes travaux dans le domaine de l'instrumentation en IRM concernent essentiellement:

- la conception d'actionneur mécanique basse fréquence pour l'élastographie clinique et préclinique,
- la conception de capteurs RF innovants répondant à des contraintes expérimentales extrêmes (l'évaluation du potentiel de nouveaux composants électroniques, capteurs RF à très basse température # 4.2 K).

La dernière section de ce volet de mes recherches décrit un projet futur qui a commencé à être évalué au cours du stage de M2 de Romain Delaméa en collaboration avec Michel Cabrera du laboratoire AMPERE de Lyon. Ce projet est également en phase 2 d'une ANR JCJC dont les réponses sont prévues début juillet. J'ai également obtenu une délégation CNRS à 50% sur ce projet pour soumettre courant 2019 un ERC consolidator. L'idée est de travailler sur des nouveaux procédés de fabrication 3D (impression ou moulage) des capteurs IRM pour faciliter leur fabrication, ainsi que l'intégration de fonctions supplémentaires à celle de détection du signal IRM. Cette thématique est déjà en pleine évolution dans le milieu de la clinique et en particulier en pédiatrie. Au dernier congrès de l'ISMRM elle a fait l'objet d'une session plénière [93].

##### IV.1. Systèmes d'excitation mécanique compatibles IRM pour l'élastographie

###### IV.1.1. Transducteur optomécanique pour l'élastographie endoluminale

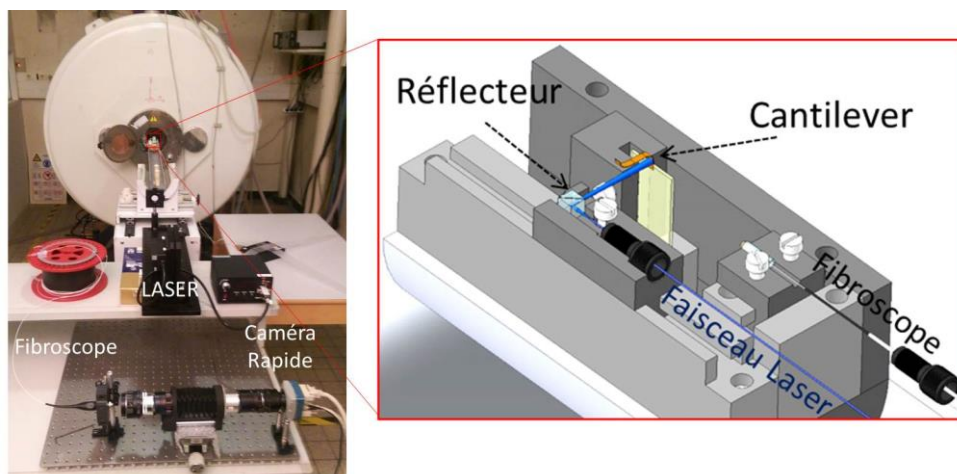
L'élastographie par IRM nécessite la génération d'ondes mécaniques basse fréquence engendrées par un transducteur mécanique. Jusqu'à présent, les systèmes de génération des ondes ont été utilisés en application externe : soit par contact direct du transducteur avec le corps, soit en

---

<sup>6</sup> <http://mrtools.de/index.php/products/>

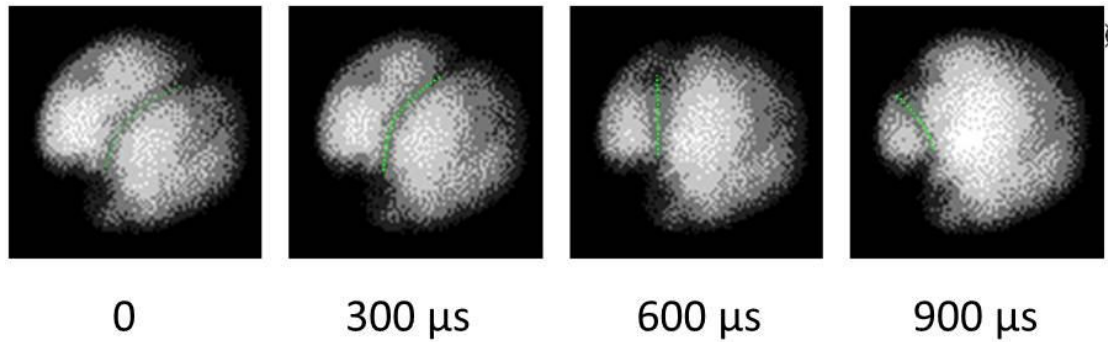
faisant appel à un système de transmission de l'onde ; le déport du transducteur évitant les artefacts IRM induits par la partie active du dispositif électromécanique [37]. Cependant les techniques développées à ce jour rencontrent des difficultés de mise en œuvre et de certification clinique. Le transducteur idéal doit transmettre des ondes basses fréquence (0 à 1000 Hz) d'amplitude suffisante ( $>10 \mu\text{m}$ ) tout en évitant d'induire des artefacts dans l'image liés au choix du mode de transduction. Pour ce faire, les alimentations électriques des transducteurs électromécaniques doivent être évitées et les solutions éventuelles de déport des sources d'excitation rendues plus efficaces. Enfin pour des applications en préclinique, le transducteur doit être miniaturisé. Nous avons cherché dans le cadre d'un projet financé par la mission interdisciplinaire du CNRS (Défi Instrumentation aux Limites 2016) dont j'étais le porteur, d'évaluer si une poutre en cristaux liquides d'azobenzène optiquement stimulée [94] pouvait satisfaire les contraintes précédemment citées. Plus spécifiquement l'objectif final était d'évaluer la faisabilité de l'ERM endoluminale. Avec une intégration du dispositif, développé dans ce projet, dans une sonde multimodale déjà développée au laboratoire[95], cette étude de faisabilité ouvrirait des perspectives intéressantes dans l'imagerie multimodale du tube digestif.

La première question à laquelle nous avons dû répondre est : est-ce que le mouvement du cantilever est affecté par la présence du champ magnétique statique de l'aimant d'IRM ? En l'occurrence, les premiers résultats ont été très satisfaisants car le filament continue d'osciller en champ magnétique avec une amplitude bien supérieure à celles obtenue avec des transducteurs conventionnels ( $\approx 100 \mu\text{m}$ ). Pour caractériser l'effet du champ sur le cantilever nous avons développé un support modulable dédié, réalisé en impression 3D. Il permet à la fois de fixer le cantilever (longueur 7mm, largeur 2 mm, épaisseur 0.1 mm), de positionner les éléments d'optique pour l'excitation et sa visualisation à l'aide d'une caméra rapide couplé à un fibroscope (Figure 16).



**Figure 16:** Dispositif de caractérisation du cantilever optomécanique

Plusieurs séries d'images ont pu être capturées, à différentes distances du centre de l'aimant ce qui met en évidence le phénomène de stimulation opto-mécanique d'intérêt en présence d'un champ magnétique  $B_0$  compris entre 0 et 4,7 T. En revanche, l'amplitude  $A$  des mouvements semble affectée par  $B_0$ , puisque hors champ, pour un éclairage de 95mW, sa valeur typique  $A \approx 5 \text{ mm}$  passe à  $A \approx 2.5 \text{ mm}$  à 4,7 T (Figure 17).



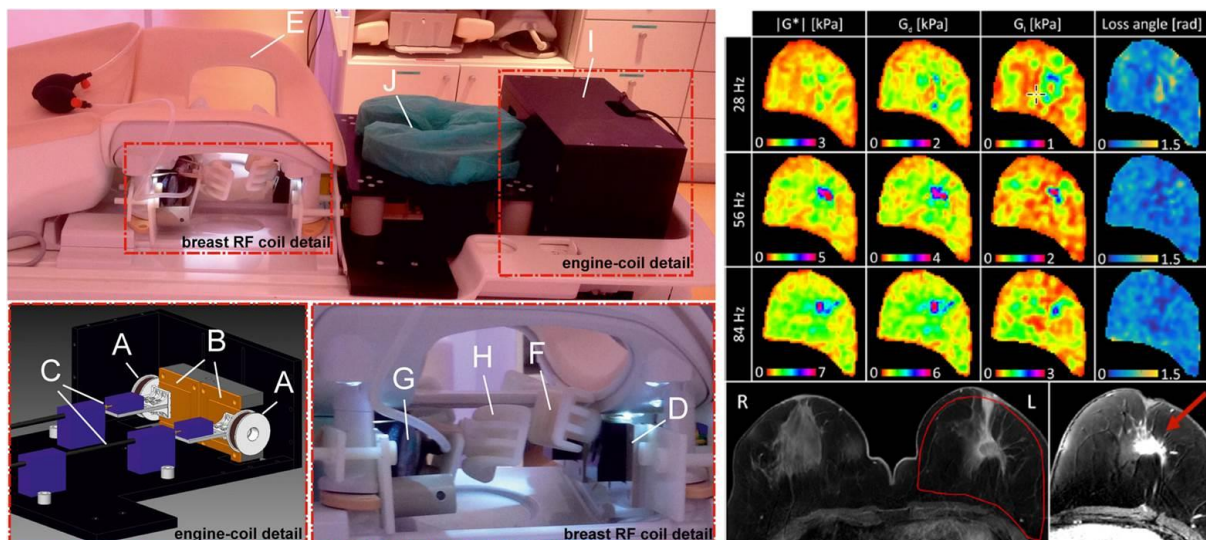
**Figure 17:** Images du cantilever lors d'une demi-période d'oscillation, obtenues par imagerie fibroscopique rapide en champ clair (temps d'exposition < 50 $\mu$ s). Dans le référentiel des images, le faisceau d'éclairage laser à une direction verticale, de sens haut vers bas.

Prochainement nous allons tester la capacité du cantilever à transmettre des ondes mécaniques d'amplitude suffisante pour effectuer une imagerie ERM. Cela devrait nous permettre d'estimer la force générée par ce dispositif. Enfin le matériaux utilisé ici n'a pas été conçu spécifiquement pour l'ERM et pourrait être adapté pour mieux satisfaire nos contraintes expérimentales en particulier en termes de force générée [96]. Ce type de matériaux doit être intégré à la manière des matériaux piezoélectriques dans des actionneurs mécaniques [97]. Un problème pour avancer dans ce projet serait l'absence de collaboration solide avec un laboratoire développant ces matériaux et qui pourrait travailler à son optimisation avec les contraintes de l'ERM exposées plus haut. Une ébauche de collaboration est en cours avec le groupe de Staubitz à l'université de Brême qui travaille sur le développement de matériaux organiques fonctionnels.

#### IV.1.2. Transducteur électromécanique pour l'élastographie du sein et du cerveau

Aujourd'hui le système clinique de génération d'ondes mécaniques le plus répandu et adopté pour le moment par tous les constructeurs d'équipement IRM est celui de la MAYO Clinique appelé Resudant. Ce système fonctionne sur le principe d'une membrane placée au bout d'un tube d'air et couplé à un haut-parleur : c'est le système pneumatique. Ce type de transducteur présente plusieurs défauts : pas purement monofréquence, peu efficace en rendement, difficile de faire du multifréquence, peu flexible pour s'adapter à des organes comme le cerveau ou les seins. Dans la littérature différents systèmes ont été développés en fonction des organes, du caractère clinique ou préclinique de l'étude, du domaine de fréquence [98].

Dans le cadre de ce projet, j'ai eu l'occasion de travailler sur un dispositif permettant de générer des ondes dans les seins et/ou dans le cerveau. Il repose sur le principe utilisé dans le dispositif préclinique avec la lamelle et permet par l'intermédiaire d'une tige plastique de transmettre tout en maintenant à distance de la zone à imager les parties actives de l'excitateur mécanique (pot vibrant, transducteur électromécanique, source laser). Un brevet a été déposé à la suite de ces développements [36]. Aujourd'hui une boîte est en cours de création pour la distribution de ce système qui a subi depuis 2 ans une belle évolution [99]. Ce système a permis d'obtenir des ondes sur les deux seins en même temps avec des ondes sur toute l'étendue de chaque sein (Figure 18).



**Figure 18:** dispositif pour l'ERM simultané des deux seins. A) transducteurs électromécaniques connectés à des lamelles en peek (B) qui induisent la vibration d'une autre lamelle en D au travers d'une tige C. Un coussin gonflable (G) permet de maintenir les seins entre les deux pièces imprimés en 3D et striés en surface pour maximiser le cisaillement (H et F). L'ensemble est fixé sur l'antenne IRM (E) et un coussin est disposé en avant pour faire reposer la tête du patient (J). Le système d'excitation est enfermé dans une boîte (I) pour protéger la tête du patient en cas de rupture des tiges (C). A droite de l'image sont présentés des cartographies de  $G^*$ ,  $G'$ ,  $G''$  et l'angle de perte, ainsi que les images après injection de produit de contraste à base de gadolinium.

## IV.2. Capteurs RF en conditions extrêmes

### IV.2.1. Capteurs IRM endoluminaux reconfigurables fondés sur la technologie MEMS :

Le développement de capteurs endoluminaux est une thématique très ancienne de l'équipe RMN et optique de CREATIS et dirigé par Olivier Beuf. Ces capteurs imposent des contraintes extrêmes en termes de choix technologique pour pouvoir être utilisés chez l'homme. D'un point de vue certification, le développement de ce type de capteur doit presque suivre les normes en vigueur pour les « dispositifs médicaux implantables ». Au laboratoire deux problèmes liés à la conception de ces capteurs sont abordés:

- l'échauffement du capteur et de la connectique RF,
- la sensibilité et l'homogénéité du capteur à l'émission et à la réception pour pouvoir faire de l'IRM quantitative et de la spectroscopie RMN de la paroi colique et ceci en tenant compte des multiples orientations possibles du capteur dans le champ statique  $B_0$ .

Le premier problème est depuis quelques années abordé par des techniques de couplage par fibre optique du capteur à la chaîne de réception qui évite l'utilisation de câbles coaxiaux le long desquels des points chauds peuvent apparaître. Pour le moment la partie découplage optique a été entièrement validée [100] et des caractérisations sur banc ont été réalisées sur des prototypes [101], [102]. La question de l'homogénéité et de la sensibilité est abordée par l'intermédiaire des techniques du contrôle optimale.

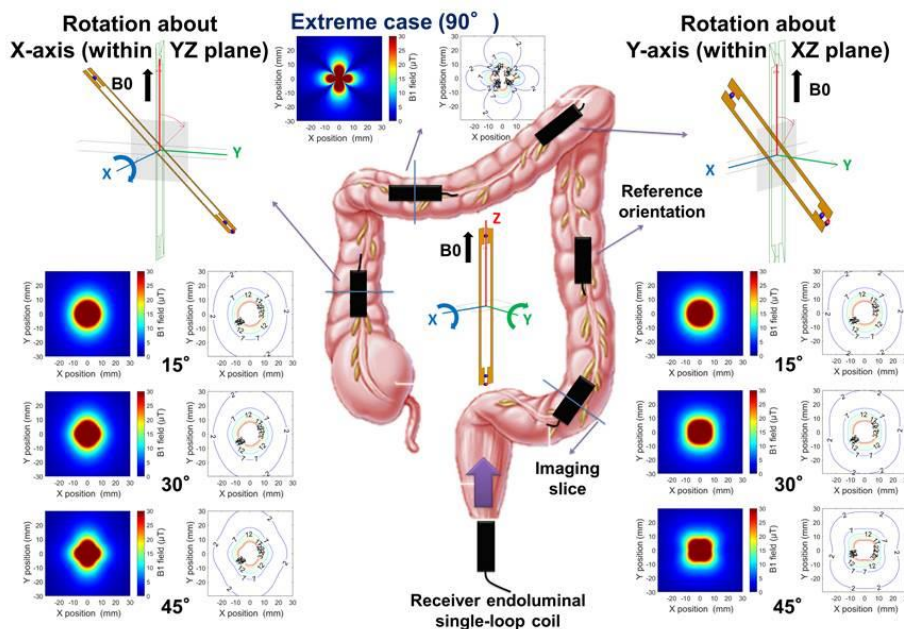
En ce qui me concerne je me focalise dans ce domaine plus sur le deuxième problème des capteurs endoluminaux. Cette problématique fait l'objet actuellement de la thèse de Hamza Raki, que je co-encadre avec Olivier Beuf et rejoint depuis septembre 2017 par Kevin Tse Ve Koon.



Cette thèse est financée dans le cadre d'une bourse CIFRE avec la société GE Healthcare. En 2014, GE Healthcare a mis en production des MEMS répondant à toutes les caractéristiques techniques nécessaires à une utilisation en IRM [103]. Les propriétés ainsi obtenues par ces nouveaux micro-commutateurs électro-mécaniques telles que l'amagnétisme (de l'ordre du ppm), la faible résistance en série ( $<1$  Ohm) ou encore la commutation rapide ( $<1\mu s$ ) ouvrent de nouvelles possibilités attrayantes dans la conception de bobines RF en général et des bobines endoluminales en particulier. Ainsi, le pilotage de la commutation des MEMS permet de réaliser des bobines « reconfigurables » en termes de géométrie ou de fréquence de travail et qui constitue donc le caractère novateur de l'étude.

Actuellement le projet a débuté par une comparaison de la sensibilité d'un capteur IRM endoluminal utilisant des MEMS pour le découplage à l'émission avec un capteur IRM endoluminal utilisant un découplage conventionnel fondé sur une diode pin. Les résultats sont favorables à l'utilisation des MEMS et ont donné lieu à 3 articles de conférence acceptés en conférence internationale.

En parallèle Hamza Raki a mis en place des outils de simulation des capteurs endoluminaux sur un logiciel de simulation électromagnétique commercial fondé sur la méthode des moments (FEKO). Cet outil devrait permettre d'étudier des nouvelles géométries de capteurs IRM qui permettrait une amélioration de l'homogénéité des cartes de sensibilité de ces capteurs indépendamment de leur orientation dans le champ magnétique statique. En effet on peut montrer que la sensibilité et l'homogénéité de la sensibilité d'un capteur IRM dépend de son orientation par rapport au champ magnétique statique de l'IRM (Figure 19).

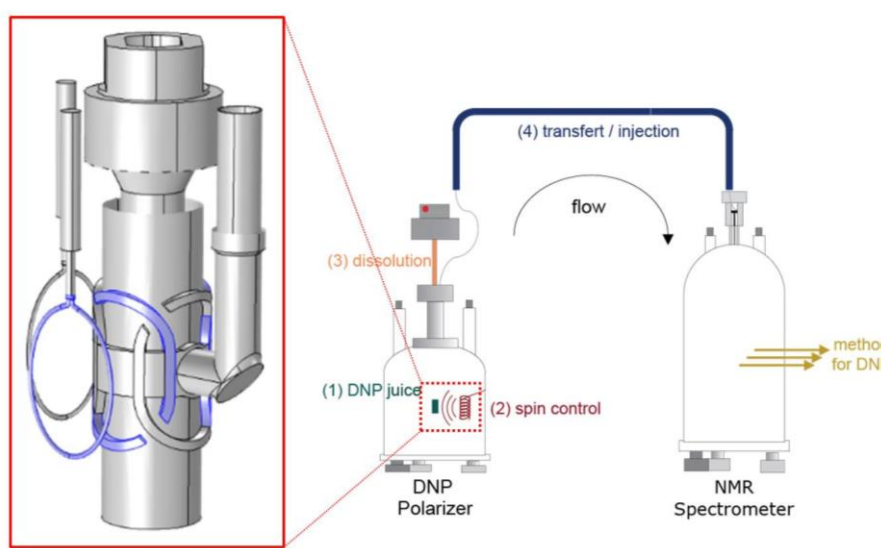


**Figure 19:** effet de l'orientation de l'antenne par rapport à la direction du champ magnétique  $B_0$  sur la sensibilité et l'homogénéité du champ radiofréquence  $B_1$ . Cet outil de simulation devrait permettre de développer des nouveaux capteurs reconfigurables par MEMS ou bien plus idéalement un capteur dont la sensibilité et l'homogénéité sont indépendantes de leur orientation dans le champ  $B_0$

#### IV.2.2. Sonde HF/RF DNP pour l'HP transportable

Cette thématique fait l'objet actuellement de la thèse de Morgan Ceillier, que je co-encadre avec Sami Jannin (ISA). Cette thèse fait partie d'un projet européen porté par Sami Jannin sur le développement d'une instrumentation permettant de produire du C13 hyperpolarisé que l'on pourrait transporter à distance de la zone de production et réaliser ainsi l'examen IRM avec la substance à injecter sans perte de signal induit par le transport (temps et déplacement). Ce travail qui vient de débiter en décembre 2017 est très complet en termes de développement instrumental. Nous avons commencé à développer un système de dissolution DNP. Une sonde double accord C13-H1 devrait permettre de débiter une collaboration avec l'équipe de Jean-Marie Bonny à Clermont Ferrand habituée à l'imagerie préclinique *in vivo* faisant appel à l'injection de molécules marquées au C13 hyperpolarisé. Une ANR PRCE dans laquelle je suis coordinateur d'un workpackage a été déposé et est en attente de résultat pour la phase 2.

Actuellement, Nicolas Vandeschricke travaille à un nouveau prototype de sonde double accord C13-H1 permettant d'avoir moins de claquage lié aux effets d'« arcing » dans l'hélium liquide. Dans ce but, j'ai proposé de travailler à l'adaptation des géométries MTLR (cf. section II.1) qui permettent un meilleur confinement du champ électrique à l'intérieur du substrat et un contrôle de la distribution des courants le long de la ligne. La Figure 20 illustre le principe de l'appareil de DNP et un zoom est réalisé sur la géométrie actuelle en double helmholtz H1/C13 de la sonde RF.



**Figure 20:** schéma de principe de l'hyperpolarisation par méthode DNP et zoom sur la sonde RF. Deux sondes RF en configuration saddle coil ou helmholtz coil, accordés C13/H1 sont couplées inductivement à la chaîne de réception et permettent de réaliser de la cross polarisation pour améliorer l'hyperpolarisation du C13. Le tube sur le côté droit permet de guider les hyperfréquences (vers l'échantillon à polariser) nécessaires au transfert de la polarisation des électrons aux noyaux [104].

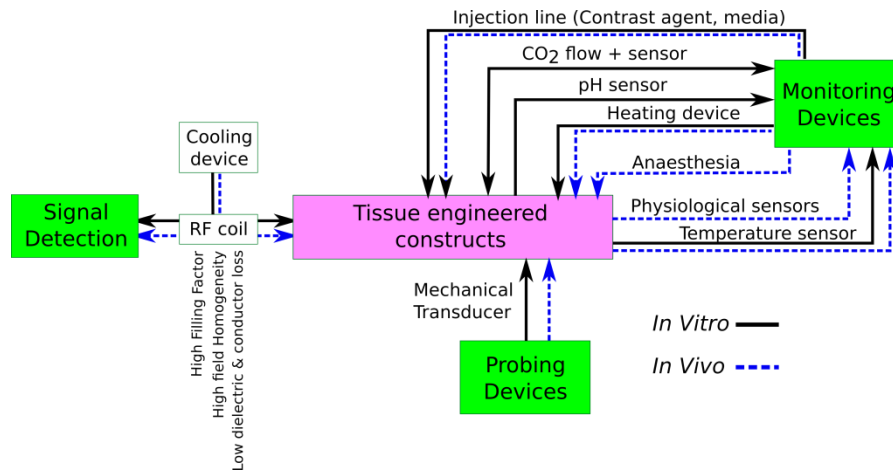
#### IV.3. Fabrication plastronique d'un capteur IRM multifonction

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue en quatre décennies une référence en diagnostic médical. C'est grâce à d'importants développements technologiques que l'extraction de données multiparamétriques précises a vu le jour. Cependant, les performances des machines cliniques sont diminuées en préclinique. Les raisons principales viennent de la taille restreinte du

marché et des défis technologiques imposés par la nécessité de fabriquer des dispositifs miniatures et compacts adaptés à des petits échantillons [105]. L'instrumentation dédiée au préclinique est donc en retard par rapport à celle pour la clinique. Ce retard des instruments IRM précliniques limite le bénéfice indéniable que pourrait avoir l'IRM dans la recherche biomédicale en général et en particulier dans le domaine pharmaceutique avec le développement de nouveaux traitements [106]. En effet, l'étape IRM sur le petit animal permet de réduire les risques d'effets imprévisibles quand on passe à l'étude clinique. De plus l'IRM préclinique permettrait de valider plus rapidement des biomarqueurs soit *in vivo*, soit en développant des fantômes/bioréacteurs mimant la structure et/ou la fonction d'un tissu ou d'un organe [80], [82], [107]. La validation de biomarqueurs en clinique nécessite des cohortes colossales impliquant des coûts colossaux qui ne peuvent pas être assurés par la recherche publique qui pourtant détient la clés scientifique pour ces développements. Enfin il existe un domaine en pleine essor actuellement qui est celui de l'ingénierie tissulaire et qui pourrait grandement bénéficier des outils de caractérisation multiparamétrique de l'IRM [108]. Dans ce contexte les défis à relever pour réaliser une caractérisation des tissus de l'ingénierie tissulaire en IRM sont multiples :

- Le tissu doit être suivi en continu de son état *in vitro* à son état *in vivo* avec la même qualité d'imagerie. Des capteurs IRM très sensibles et multiformes doivent être conçus. Des capteurs de contrôle du conditionnement du tissu et de l'animal après implantation doivent être intégrés.
- Le tissu doit pouvoir être sondé de différentes manières avec des marqueurs les plus quantitatifs (sensibilité et spécificité) possibles. Des paramètres issus de séquences innovantes en IRM doivent être obtenus avec une grande précision (diffusion, ERM). Des stimuli particuliers doivent pouvoir permettre de tester le tissu tel que des ondes mécaniques (mécanotransduction, ERM), une augmentation de la température, ou bien un apport contrôlé en O<sub>2</sub>.

Au bout du compte de nombreux dispositifs doivent être intégrés à l'antenne IRM dans un espace compatible avec les tunnels de taille réduite des imageurs précliniques à gradient de champ magnétique élevé ( $\approx 10$  cm). Un schéma d'un dispositif pour l'IRM des tissus fabriqués en ingénierie tissulaire est donné sur la figure suivante.



**Figure 21:** représentation graphique d'un dispositif pour l'imagerie *in vitro* et *in vivo* des tissus de l'ingénierie tissulaire. Un dispositif IRM pour l'ingénierie tissulaire ne nécessite pas qu'une antenne IRM mais aussi des périphériques pour sonder et contrôler l'état du tissu.

L'instrumentation dédiée au préclinique est donc en retard par rapport à celle pour la clinique. Le but serait donc d'intégrer en un seul dispositif compact et simple d'utilisation toutes les fonctions utiles pour réaliser une IRM préclinique multiparamétrique de qualité. Il y a maintenant 1 an et demi que j'ai débuté une collaboration avec Michel Cabrera, Vincent Semet et Philippe Lombard du laboratoire AMPERE pour utiliser la technologie plastronique qui grâce à la troisième dimension permet de combiner plus de fonctionnalités, réduire le nombre de composants et un meilleur assemblage. Nous avons déposé ensemble plusieurs projets dont une ANR qui a passé la première phase en 2017 et une nouvelle en 2018 qui a passé la première phase. Un stage que je co-encadre a commencé en Mars pour réaliser un premier démonstrateur de capteur IRM fabriqué par des procédés plastroniques.

L'intégration de l'électronique dans un «support polymère non conventionnel»<sup>7</sup>, ou Plastronique, est un domaine actuellement en plein essor (<https://www.festo.com/group/en/cms/10157.htm>). Dans ce projet nous nous intéressons aux dispositifs plastroniques 3D.

Un dispositif plastronique 3D est un composant mécatronique constitué d'un support 3D sur lequel sont directement disposées les pistes métalliques (épousant la forme du substrat). Des Composants Electroniques Montés en surface (CMS) sont rapportés sur la surface de l'objet de façon à : imbriquer étroitement les parties électroniques, mécaniques, optiques..., intégrer de nouvelles fonctions ou mieux intégrer des fonctions existantes, réduire le nombre d'étapes d'assemblage, simplifier le dispositif, améliorer sa fonctionnalité, sa fiabilité, etc [109]–[112].

L'intégration de l'électronique sur une surface 3D permet d'imaginer de nouvelles fonctions. La figure suivante montre par exemple un capteur plastronique multidirectionnel de proximité qui surveille simultanément en 3D l'espace environnant [113].

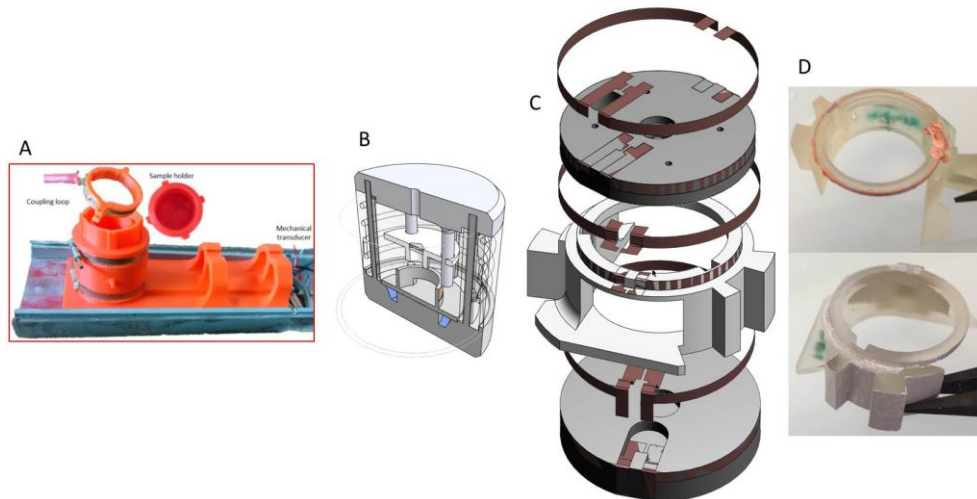
<sup>7</sup> Les substrats des circuits imprimés, en polymère du type FR4, constituant la majorité des dispositifs courants sont considérés comme des « supports polymères conventionnels »



**Figure 22:** Capteur inductif de proximité 3D comportant 11 inductances plastroniques réparties sur deux demi-sphères (avec composants CMS à l'intérieur des sphères) Collaboration AMPERE/S2P

Par la ressemblance du dispositif de la figure 21 avec un réseau d'antenne IRM pour le cerveau on imagine assez facilement l'impact que peut avoir ce type de technologie dans le domaine de l'IRM. D'ailleurs cela fait déjà quelques années que l'équipe de Michaël Lustig à Berkeley en collaboration avec GE Healthcare ont commencé à exploiter ce type de procédé de fabrication pour améliorer les conditions de l'IRM pédiatrique en développant des t-shirt d'antennes.

Aujourd'hui nous sommes à la première étape du projet. Le but est de fabriquer par des procédés plastroniques un capteur que nous avons déjà fabriqué par des procédés « semi-classiques » (le support est fabriqué en impression 3D et les pistes gravées sur plaque sont collées) pour vérifier en particulier si on obtient le même rapport signal sur bruit. L'ajout de fonction viendra dans un second temps. Le capteur semi classique ainsi que les dessins 3D et les premières fabrications sur la plateforme PIA 3 de plastronique du laboratoire AMPERE sont présentés sur la figure suivante.



**Figure 23:** réalisation et représentation 3D d'un capteur IRM Helmholtz fabriqué en procédé semi-classique et en plastronique. A. antenne helmholtz avec son coupleur développé par Mathilde Bigot pour l'élastographie des échantillons et des cerveaux *ex vivo*. B & C. Représentation 3D de la version plastronique du même capteur IRM pour comparaison avec la méthode semi-classique. D. premier dépôt de cuivre (en haut) et d'argent en bas sur support plastique en acrylique fabriqué par impression 3D jet d'encre. Un test d'impression d'un blindage difficilement applicable avec les procédés classiques a été effectué qu'on peut apercevoir sur l'impression argent (image inférieure en D).

Des premiers résultats sur banc ont été menés et donnent des facteurs de qualité pour le système semi-classique et le système plastronique équivalent ( $\approx 200$  hors charge). Ce type de technologie ouvre des nouvelles perspectives pour le blindage des capteurs IRM complexes et miniatures

jusqu'alors non explorées. Des outils de simulation tel que CST Microwave studio seront essentiels à l'avenir dans le développement de cette technologie pour prévoir les effets de l'environnement, optimiser l'espace (trouver des configurations pour réduire la taille du coupleur et minimiser la distance coupleur résonateur helmholtz) et éventuellement passer à des technologies sans composants type ligne de transmission.

Les deux fonctions que je compte implémenter en priorité sont la fonction de transducteur mécanique basse fréquence par dépôt d'encre électroactive et le refroidissement du capteur par système microfluidique. La première étape sera réalisée grâce au savoir-faire de Pierre-Jean Cottinet et Jean-Fabien Capsal du LGEF (INSA Lyon) avec qui j'ai débuté une collaboration. Pour la partie cryogénique on va tenter de refaire ce qui a été rapporté par une équipe de l'université du Texas [114]. Des travaux seront menés sur l'utilisation de nouveaux matériaux avec des faibles pertes diélectriques et une bonne isolation thermique pour favoriser le développement de cryostat sur mesure et facile d'utilisation.

## V. Bilan et conclusion

Etant donné ma formation initiale en instrumentation, mes débuts en IRM se sont focalisés sur des dispositifs actifs (stage de M1 : hyperthermie par radiofréquence et suivi par IRM) ou passifs (capteurs IRM miniature en supraconducteur). Puis j'ai enrichi mes connaissances et mon savoir dans le domaine de l'imagerie quantitative surtout dans le but de caractériser la microstructure des tissus biologiques. Comme évoqué en introduction le fil conducteur de ma recherche ce sont les matériaux à la fois comme moyen de développer des nouveaux capteurs mais également comme objet d'étude quand il s'agit de caractériser la microarchitecture des tissus biologiques à différentes échelles.

D'un point de vue savoir-faire, j'ai développé des compétences en instrumentation pour l'IRM que ce soit au niveau des capteurs du signal mais aussi des actionneurs mécaniques pour les expériences d'élastographie. Mon projet sur un transducteur optomécanique et le fait de travailler dans un laboratoire d'imagerie au sens large m'a permis de renouer avec d'autres méthodes d'imagerie tel que l'imagerie optique ou ultrasonore. Le couplage de ces modalités dans l'IRM pourrait permettre d'améliorer ou de guider les méthodes en IRM pour la caractérisation de la microstructure tissulaire car la source de contraste étant différente, elles pourraient apporter plus de spécificité : imagerie optique confocale fibrée avec Raphaël Sablong (CREATIS), imagerie photo-acoustique pour la micro-vascularisation avec François Varray (CREATIS). Mes travaux en élastographie et en diffusion m'ont confirmé l'importance des outils commerciaux de simulations numérique dans un domaine pluridisciplinaire. Ainsi, au-delà des travaux de simulation électromagnétique des antennes développés pendant ma thèse, j'ai acquis des compétences en simulation multiphysique : méthodes en éléments finis pour la propagation d'ondes dans des milieux complexes, pour la modélisation des actionneurs mécaniques (comsol essentiellement), méthodes Monte-Carlo pour la modélisation de la diffusion des molécules d'eau (camino- UCL software). L'ensemble de ces outils me guident énormément dans mes travaux de recherche, une fois qu'un concept a au départ été testé expérimentalement. Rien ne vaut une expérience imparfaite, qu'on met en œuvre, pour tester une idée ou une hypothèse ! L'optimisation d'un système viendra bien assez tôt ! Ces outils de simulation sont un moyen

formidable que je cherche le plus possible à intégrer dans mes cours pour donner plus de relief à des enseignements parfois très théoriques, comme les radiofréquences.

Actuellement, je n'avancerai pas sans les collaborations que j'ai en France et à l'étranger, et sans le travail des étudiants en Master et en thèse que j'ai l'occasion de co-encadrer. Il est important d'insister sur le fait qu'aujourd'hui la recherche est principalement effectuée par les étudiants qu'on ne remerciera jamais assez. Notre rôle à nous (celui qui nous est destiné !) est de structurer et définir un cadre pour leur laisser la plus grande liberté de création. Ce cadre est parfois difficile à faire vivre étant donné la difficulté d'obtention de financements publics. Ce constat s'applique également aux collaborations. La vérification d'une hypothèse ou la réalisation d'une idée doit aujourd'hui passer par une gestion projet (résultats préliminaires-fonds-recrutement-durée limitée) qui peut s'avérer très fastidieuse, surtout en instrumentation où l'on ne peut pas se passer de financement, parfois conséquents.

Aujourd'hui les deux axes de recherche que je compte explorer dans les prochaines années sont :

**- mesure des composantes tissulaires microstructurales d'un tissu biologique :**

Ce volet de mes recherches aura une composante majeure en élastographie car c'est la thématique que je développe depuis maintenant 7 ans et pour laquelle mes connaissances et mon réseau dans le domaine sont le plus établis. Dans ce contexte j'ai mis en place un petit groupe de réflexion Rhône-alpin sur la propagation des ondes basse fréquence, la biomécanique et la reconstruction en élastographie. J'espère pouvoir réussir à augmenter la précision et la spécificité des méthodes d'élastographie pour la caractérisation des tissus biologique. Une thèse portée par Aline Bel Brunnon vient d'être acceptée et vise à développer des approches numériques pour la quantification simultanée des composantes vasculaires, neuronales et cellulaires du cerveau par ERM. Elisabeth Brusseau et Nathanaël Connesson ont travaillé et travaillent sur des méthodes de reconstruction des données par des approches très mathématiques utilisant les champs virtuels. Bien sûr mes collaborations internationales viendront compléter les réflexions de ce groupe de travail. Au niveau des applications de l'élastographie en préclinique je compte poursuivre les travaux sur les propriétés mécanique du cerveau atteint de pathologie dégénérative avec Fabien Chauveau. Au niveau clinique un projet débute avec les HCL sur la caractérisation des méningiomes.

Pour extraire des informations sur la microstructure des nouvelles méthodes doivent être développées, comme j'ai pu le faire dans le cadre de l'IRM de diffusion. Une approche consiste également à acquérir de nombreux paramètres. C'est le concept d'imagerie multiparamétrique intégré sur lequel j'ai travaillé en étroite collaboration avec Benjamin Leporq qui vient d'être recruté CR INSERM au laboratoire. Nous avons ensemble monté une startup (SOQUT Imaging) qui vise à démocratiser les méthodes quantitatives en clinique. Cette structure nous permettra (nous espérons!) de valoriser nos travaux de recherche tout en gardant le contrôle sur les débouchés. Soqut Imaging sera sûrement impliquée dans des projets ANR ou européens. Un rêve serait qu'elle facilite la validation clinique de nouveaux biomarqueurs. Benjamin Leporq travaille également sur les méthodes d'analyse de texture, couplées à des méthodes d'intelligence artificielle (machine learning) pour la médecine de précision en cancérologie au Centre Léon Bérard (centre anticancer). Ces travaux devraient se recouper avec mes travaux sur l'étude de la

microstructure en ce sens qu'une information radiologique à une échelle macroscopique peut contenir des informations microscopiques. Un premier projet que nous voudrions pousser s'appuierait sur les technologies plastronique (projet instrumentation) et viserait à développer un bioréacteur compatible IRM pour le suivi longitudinal de la croissance tumorale (sous forme sphéroïde par exemple ou de tissu tumoral) en utilisant les méthodes quantitatives multiparamétriques couplées à de l'analyse d'image par « machine learning ».

Au niveau de mes collaborations nationales je compte poursuivre deux projets :

- Un projet sur la caractérisation de la graisse et de la fibrose hépatique sur un modèle de souris nourris de manière à produire de la fibrose. Ce travail se fait en collaboration avec l'UTCBS et l'objectif serait de pouvoir caractériser de manière spécifique le collagène et les macromolécules par de l'imagerie de susceptibilité par exemple.
- Un projet sur la caractérisation du parenchyme rénale dans la continuité du projet de thèse de Maguelonne Pons. Nous envisageons de transférer les résultats de la thèse à une étude clinique en pédiatrie.

#### **- nouveaux procédés de fabrication de sondes multifonction en IRM :**

Le projet principal de ma recherche, pour les cinq prochaines années, c'est de développer une nouvelle famille de sonde IRM multifonction, en utilisant les technologies innovantes de la plastronique, pour faciliter et améliorer l'imagerie des tissus issus de l'ingénierie tissulaire. Ce projet est encore très récent et comparativement à mon projet sur la microstructure il est moins structuré dans l'environnement local, national et international. Actuellement, c'est surtout un projet que je mène avec Michel Cabrera et ses collègues. Nous projetons de soumettre un projet européen sur cette thématique. L'avancé dans ce domaine devrait permettre d'envisager des collaborations avec des laboratoires français tels que l'IR4M sur les microantennes refroidies en matériaux supraconducteurs ou les antennes souples en réseau, l'institut Fresnel et le CRMBM qui travaillent sur des antennes en métamatériaux pour l'IRM à haut champ clinique 7T. Enfin les récents développements dans ce domaine au niveau clinique de nos collègues de Berkley (M. Lustig) ouvre de belles perspectives à l'internationale.



## Références :

- [1] A. A. Appel, M. A. Anastasio, J. C. Larson, and E. M. Brey, 'Imaging challenges in biomaterials and tissue engineering', *Biomaterials*, vol. 34, no. 28, pp. 6615–6630, Sep. 2013.
- [2] Y. S. Zhang and J. Yao, 'Imaging Biomaterial–Tissue Interactions', *Trends Biotechnol.*, vol. 36, no. 4, pp. 403–414, Apr. 2018.
- [3] H. Benveniste and S. Blackband, 'MR microscopy and high resolution small animal MRI: applications in neuroscience research', *Prog. Neurobiol.*, vol. 67, no. 5, pp. 393–420, Aug. 2002.
- [4] L. Darrasse and J.-C. Ginefri, 'Perspectives with cryogenic RF probes in biomedical MRI', *Biochimie*, vol. 85, no. 9, pp. 915–937, Sep. 2003.
- [5] S. Lambert, J. C. Ginefri, Poirier-Quinot, M, and L. Darrasse, 'Accurate 3D full-wave simulation for designing Multiturn Transmission Line Resonators', *25th Annu. Meet. Eur. Soc. Magn. Reson. Med. Biol.*, 2008.
- [6] S. Lambert, J.-C. Ginefri, M. Poirier-Quinot, and L. Darrasse, 'High-temperature superconducting radiofrequency probe for magnetic resonance imaging applications operated below ambient pressure in a simple liquid-nitrogen cryostat', *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 84, no. 5, p. 054701, May 2013.
- [7] Korn M., Lambert S., Maitre X., and Darrasse L., 'Simulation-Based Phased-Array Optimization using an Efficient Method for Realistic Coil Modeling', *19th Annu. Meet. ISMRM*, 2011.
- [8] Lambert SA, Poirier-Quinot, M, De rochefort, L, Ginefri, J-C, and Darrasse L., 'First in vivo Imaging of the Mouse Brain at 4.7 T Using a Subcentimeter HTS Surface Coil', *21th Annu. Meet. ISMRM*, 2013.
- [9] B. K. Li, F. Liu, E. Weber, and S. Crozier, 'Hybrid numerical techniques for the modelling of radiofrequency coils in MRI', *NMR Biomed.*, vol. 22, no. 9, pp. 937–951, Nov. 2009.
- [10] J. C. Guisiano, S. Lambert, S. Megherbi, L. Darrasse, and J. C. Ginefri, 'Investigations on micro-displacement based techniques for resonance frequency control of miniature monolithic resonators dedicated to Magnetic Resonance Imaging', in *Symposium on Design, Test, Integration Packaging of MEMS/MOEMS, 2009. MEMS/MOEMS '09*, 2009, pp. 223–228.
- [11] J. C. Guisiano, S. Lambert, S. Megherbi, L. Darrasse, and J. C. Ginefri, 'Experimental characterization and numerical simulation of a dielectric tuning technique dedicated to miniature monolithic NMR coils', in *10th International Conference on Thermal, Mechanical and Multi-Physics simulation and Experiments in Microelectronics and Microsystems, 2009. EuroSimE 2009*, 2009, pp. 1–6.
- [12] M. Couty *et al.*, 'Fabrication and Packaging of Flexible Polymeric Microantennae for in Vivo Magnetic Resonance Imaging', *Polymers*, vol. 4, no. 1, pp. 656–673, Feb. 2012.
- [13] M. Couty *et al.*, 'Ultra-flexible micro-antennas on PDMS substrate for MRI applications', in *2012 Symposium on Design, Test, Integration and Packaging of MEMS/MOEMS*, 2012, pp. 126–131.
- [14] Z. Li *et al.*, 'Study of two contact-less tuning principles for small monolithic radiofrequency MRI coils and development of an automated system based on piezoelectric motor', *Sens. Actuators Phys.*, vol. 241, pp. 176–189, Apr. 2016.
- [15] B. H. Suits, A. N. Garroway, and J. B. Miller, 'Surface and Gradiometer Coils near a Conducting Body: The Lift-off Effect', *J. Magn. Reson.*, vol. 135, no. 2, pp. 373–379, Dec. 1998.
- [16] M. S. Khennouche, F. Gadot, B. Belier, and A. de Lustrac, 'Different configurations of metamaterials coupled with an RF coil for MRI Applications', *Appl. Phys. A*, vol. 109, no. 4, pp. 1059–1063, Dec. 2012.

- [17] O. Ocali and E. Atalar, ‘Ultimate intrinsic signal-to-noise ratio in MRI’, *Magn. Reson. Med.*, vol. 39, no. 3, pp. 462–473, Mar. 1998.
- [18] A. Kumar, W. A. Edelstein, and P. A. Bottomley, ‘Noise figure limits for circular loop MR coils’, *Magn. Reson. Med.*, vol. 61, no. 5, pp. 1201–1209, May 2009.
- [19] G. Authelet, M. Poirier-Quinot, J.-C. Ginefri, A. Bonelli, and B. Baudouy, ‘Conceptual design of a cryogen-free  $\mu$ MRI device’, *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, vol. 278, no. 1, p. 012122, 2017.
- [20] S. E. Hurlston, W. W. Brey, S. A. Suddarth, and G. A. Johnson, ‘A high-temperature superconducting Helmholtz probe for microscopy at 9.4 T’, *Magn. Reson. Med.*, vol. 41, no. 5, pp. 1032–1038.
- [21] W. W. Brey, A. S. Edison, R. E. Nast, J. R. Rocca, S. Saha, and R. S. Withers, ‘Design, construction, and validation of a 1-mm triple-resonance high-temperature-superconducting probe for NMR’, *J. Magn. Reson.*, vol. 179, no. 2, pp. 290–293, Apr. 2006.
- [22] J. C. Nouns, M. G. Izenson, H. P. Greeley, and G. A. Johnson, ‘Design of a superconducting volume coil for magnetic resonance microscopy of the mouse brain’, *J. Magn. Reson.*, vol. 191, no. 2, pp. 231–238, Apr. 2008.
- [23] R. D. Black, T. A. Early, and G. A. Johnson, ‘Performance of a High-Temperature Superconducting Resonator for High-Field Imaging’, *J. Magn. Reson. A*, vol. 113, no. 1, pp. 74–80, Mar. 1995.
- [24] F. Odoj, E. Rommel, M. v. Kienlin, and A. Haase, ‘A superconducting probehead applicable for nuclear magnetic resonance microscopy at 7 T’, *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 69, no. 7, pp. 2708–2712, Jul. 1998.
- [25] O. M. Girard, V. H. Prevost, G. Varma, P. J. Cozzone, D. C. Alsop, and G. Duhamel, ‘Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT): Experimental optimization of saturation parameters for human brain imaging at 1.5 Tesla’, *Magn. Reson. Med.*, vol. 73, no. 6, pp. 2111–2121.
- [26] D. Fovargue, D. Nordsletten, and R. Sinkus, ‘Stiffness reconstruction methods for MR elastography’, *NMR Biomed.*, vol. 0, no. 0, p. e3935.
- [27] S. Hirsch, J. Braun, and I. Sack, *Magnetic Resonance Elastography: Physical Background And Medical Applications*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016.
- [28] D. L. Bihan, ‘Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI’, *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 4, no. 6, pp. 469–480, Jun. 2003.
- [29] R. Muthupillai, D. J. Lomas, P. J. Rossman, J. F. Greenleaf, A. Manduca, and R. L. Ehman, ‘Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves’, *Science*, vol. 269, no. 5232, pp. 1854–1857, Sep. 1995.
- [30] K.-J. Streitberger *et al.*, ‘High-Resolution Mechanical Imaging of Glioblastoma by Multifrequency Magnetic Resonance Elastography’, *PLOS ONE*, vol. 9, no. 10, p. e110588, Oct. 2014.
- [31] K. Xiang, X. L. Zhu, C. X. Wang, and B. N. Li, ‘MREJ: MRE elasticity reconstruction on ImageJ’, *Comput. Biol. Med.*, vol. 43, no. 7, pp. 847–852, Aug. 2013.
- [32] E. Barnhill *et al.*, ‘Nonlinear multiscale regularisation in MR elastography: Towards fine feature mapping’, *Med. Image Anal.*, vol. 35, pp. 133–145, Jan. 2017.
- [33] B. N. Li, X. Shan, K. Xiang, E. Kobayashi, M. Wang, and X. Li, ‘OpenMRE: A Numerical Platform for MRE Study’, *IEEE Trans. Syst. Man Cybern. Syst.*, pp. 1–11, 2017.
- [34] H. Tzschätzsch *et al.*, ‘Tomoelastography by multifrequency wave number recovery from time-harmonic propagating shear waves’, *Med. Image Anal.*, vol. 30, pp. 1–10, May 2016.
- [35] K. Uffmann and M. E. Ladd, ‘Actuation Systems for MR Elastography’, *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 27, no. 3, pp. 28–34, May 2008.
- [36] R. Sinkus, O. Holub, S. Lambert, and R. Clough, ‘Vibration inducing apparatus for magnetic resonance elastography’, WO/2016/135493.

- [37] E.-S. H. Ibrahim, *Heart Mechanics: Magnetic Resonance Imaging – The Complete Guide*. Taylor & Francis, 2016.
- [38] Y. K. Mariappan, K. J. Glaser, and R. L. Ehman, ‘Magnetic resonance elastography: A review’, *Clin. Anat.*, vol. 23, no. 5, pp. 497–511.
- [39] C. Verdier, ‘Rheological Properties of Living Materials. From Cells to Tissues’, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2003. [Online]. Available: <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2003/459319/abs/>. [Accessed: 11-Jun-2018].
- [40] R.-S. Wu, ‘The perturbation method in elastic wave scattering’, *Pure Appl. Geophys.*, vol. 131, no. 4, pp. 605–637, Dec. 1989.
- [41] European Association for the Study of the Liver, ‘EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection’, *J. Hepatol.*, vol. 55, no. 2, pp. 245–264, Aug. 2011.
- [42] E. A. for the S. of the Liver, ‘EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection’, *J. Hepatol.*, vol. 57, no. 1, pp. 167–185, Jul. 2012.
- [43] A. A. Bravo, S. G. Sheth, and S. Chopra, ‘Liver Biopsy’, *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 7, pp. 495–500, Feb. 2001.
- [44] K. Ishak *et al.*, ‘Histological grading and staging of chronic hepatitis’, *J. Hepatol.*, vol. 22, no. 6, pp. 696–699, Jun. 1995.
- [45] P. Bedossa and T. Poynard, ‘An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C’, *Hepatology*, vol. 24, no. 2, pp. 289–293.
- [46] B. Maharaj *et al.*, ‘SAMPLING VARIABILITY AND ITS INFLUENCE ON THE DIAGNOSTIC YIELD OF PERCUTANEOUS NEEDLE BIOPSY OF THE LIVER’, *The Lancet*, vol. 327, no. 8480, pp. 523–525, Mar. 1986.
- [47] A. Regev *et al.*, ‘Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection’, *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 97, no. 10, pp. 2614–2618, Oct. 2002.
- [48] D. C. Rockey, S. H. Caldwell, Z. D. Goodman, R. C. Nelson, and A. D. Smith, ‘Liver biopsy’, *Hepatology*, vol. 49, no. 3, pp. 1017–1044.
- [49] B. E. Van Beers, J.-L. Daire, and P. Garteiser, ‘New imaging techniques for liver diseases’, *J. Hepatol.*, vol. 62, no. 3, pp. 690–700, Mar. 2015.
- [50] L. Castéra *et al.*, ‘Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C’, *Gastroenterology*, vol. 128, no. 2, pp. 343–350, Feb. 2005.
- [51] A. Manduca *et al.*, ‘Magnetic resonance elastography: Non-invasive mapping of tissue elasticity’, *Med. Image Anal.*, vol. 5, no. 4, pp. 237–254, Dec. 2001.
- [52] A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, S. D. Swanson, J. B. Fowlkes, and S. Y. Emelianov, ‘Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics’, *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 24, no. 9, pp. 1419–1435, Dec. 1998.
- [53] M. Ronot *et al.*, ‘Viscoelastic Parameters for Quantifying Liver Fibrosis: Three-Dimensional Multifrequency MR Elastography Study on Thin Liver Rat Slices’, *PLOS ONE*, vol. 9, no. 4, p. e94679, Apr. 2014.
- [54] M. Ronot *et al.*, ‘Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis’, *Eur. Radiol.*, vol. 24, no. 6, pp. 1394–1402, Jun. 2014.
- [55] T. Deffieux *et al.*, ‘Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography’, *J. Hepatol.*, vol. 62, no. 2, pp. 317–324, Feb. 2015.
- [56] N. Connesson, E. H. Clayton, P. V. Bayly, and F. Pierron, ‘Extension of the Optimised Virtual Fields Method to Estimate Viscoelastic Material Parameters from 3D Dynamic Displacement Fields’, *Strain*, vol. 51, no. 2, pp. 110–134.

- [57] S. Holm and R. Sinkus, ‘A unifying fractional wave equation for compressional and shear waves’, *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 127, no. 1, pp. 542–548, Jan. 2010.
- [58] J. L. Gennisson, A. Marcellan, A. Dizeux, and M. Tanter, ‘Rheology over five orders of magnitude in model hydrogels: agreement between strain-controlled rheometry, transient elastography, and supersonic shear wave imaging’, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 61, no. 6, pp. 946–954, Jun. 2014.
- [59] P. M. Lefebvre *et al.*, ‘Comparison of viscoelastic property characterization of plastisol phantoms with magnetic resonance elastography and high-frequency rheometry’, 2016, pp. 1216–1219.
- [60] S. A. Lambert *et al.*, ‘Bridging Three Orders of Magnitude: Multiple Scattered Waves Sense Fractal Microscopic Structures via Dispersion’, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 115, no. 9, p. 094301, Aug. 2015.
- [61] R. F. O’doherly and N. A. Anstey, ‘Reflections on Amplitudes\*’, *Geophys. Prospect.*, vol. 19, no. 3, pp. 430–458.
- [62] L. Jugé *et al.*, ‘Microvasculature alters the dispersion properties of shear waves – a multi-frequency MR elastography study’, *NMR Biomed.*, vol. 28, no. 12, pp. 1763–1771, Dec. 2015.
- [63] M. Cheon, C. K. Hall, and I. Chang, ‘Structural Conversion of A $\beta$ 17–42 Peptides from Disordered Oligomers to U-Shape Protofilaments via Multiple Kinetic Pathways’, *PLoS Comput. Biol.*, vol. 11, no. 5, p. e1004258, May 2015.
- [64] A. Petiet *et al.*, ‘Gadolinium-staining reveals amyloid plaques in the brain of Alzheimer’s transgenic mice’, *Neurobiol. Aging*, vol. 33, no. 8, pp. 1533–1544, Aug. 2012.
- [65] K. Kantarci *et al.*, ‘DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment’, *Neurology*, vol. 64, no. 5, pp. 902–904, Aug. 2005.
- [66] M. C. Murphy *et al.*, ‘Magnetic resonance elastography of the brain in a mouse model of Alzheimer’s disease: initial results’, *Magn. Reson. Imaging*, vol. 30, no. 4, pp. 535–539, May 2012.
- [67] C. Bouyer *et al.*, ‘A Bio-Acoustic Levitational (BAL) Assembly Method for Engineering of Multilayered, 3D Brain-Like Constructs, Using Human Embryonic Stem Cell Derived Neuro-Progenitors’, *Adv. Mater.*, vol. 28, no. 1, pp. 161–167.
- [68] U. Ferizi *et al.*, ‘Diffusion MRI microstructure models with in vivo human brain Connectome data: results from a multi-group comparison’, *Nmr Biomed.*, vol. 30, no. 9, Sep. 2017.
- [69] E. O. Stejskal and J. E. Tanner, ‘Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient’, *J. Chem. Phys.*, vol. 42, no. 1, pp. 288–292, Jan. 1965.
- [70] D. Le Bihan and E. Breton, ‘Imagerie de diffusion in-vivo par résonance magnétique nucléaire’, *Comptes-Rendus Académie Sci.*, vol. 93, no. 5, pp. 27–34, Dec. 1985.
- [71] D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis, and M. Laval-Jeantet, ‘MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.’, *Radiology*, vol. 161, no. 2, pp. 401–407, Nov. 1986.
- [72] S. Warach, J. Gaa, B. Siewert, P. Wielopolski, and R. R. Edelman, ‘Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging’, *Ann. Neurol.*, vol. 37, no. 2, pp. 231–241.
- [73] S. Bonekamp, C. P. Corona-Villalobos, and I. R. Kamel, ‘Oncologic applications of diffusion-weighted MRI in the body’, *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 35, no. 2, pp. 257–279.
- [74] H. Miao, H. Fukatsu, and T. Ishigaki, ‘Prostate cancer detection with 3-T MRI: Comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging’, *Eur. J. Radiol.*, vol. 61, no. 2, pp. 297–302, Feb. 2007.

- [75] A. F. DeVries *et al.*, ‘Tumor microcirculation and diffusion predict therapy outcome for primary rectal carcinoma’, *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 56, no. 4, pp. 958–965, Jul. 2003.
- [76] D. K. Jones and M. Cercignani, ‘Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data’, *NMR Biomed.*, vol. 23, no. 7, pp. 803–820.
- [77] B. Mädler, S. A. Drabycz, S. H. Kolind, K. P. Whittall, and A. L. MacKay, ‘Is diffusion anisotropy an accurate monitor of myelination? Correlation of multicomponent T2 relaxation and diffusion tensor anisotropy in human brain’, *Magn. Reson. Imaging*, vol. 26, no. 7, pp. 874–888, Sep. 2008.
- [78] G. Price *et al.*, ‘Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: A diffusion MRI tractography study of the corpus callosum’, *NeuroImage*, vol. 35, no. 2, pp. 458–466, Apr. 2007.
- [79] C. H. Sotak and L. Li, ‘MR imaging of anisotropic and restricted diffusion by simultaneous use of spin and stimulated echoes’, *Magn. Reson. Med.*, vol. 26, no. 1, pp. 174–183.
- [80] D. J. McHugh *et al.*, ‘A biomimetic tumor tissue phantom for validating diffusion-weighted MRI measurements’, *Magn. Reson. Med.*, vol. 80, no. 1, pp. 147–158, Jul. 2018.
- [81] H. J. Laubach *et al.*, ‘A Phantom for diffusion-weighted imaging of acute stroke’, *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 8, no. 6, pp. 1349–1354.
- [82] I. Teh, F.-L. Zhou, P. L. Hubbard Cristinacce, G. J. M. Parker, and J. E. Schneider, ‘Biomimetic phantom for cardiac diffusion MRI’, *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*, vol. 43, no. 3, pp. 594–600, Mar. 2016.
- [83] M. G. Hall and T. R. Barrick, ‘From diffusion-weighted MRI to anomalous diffusion imaging’, *Magn. Reson. Med.*, vol. 59, no. 3, pp. 447–455, Mar. 2008.
- [84] A. H. Ulm and F. Miller, ‘An Operation to Produce Experimental Reversible Hydronephrosis in Dogs’, *J. Urol.*, vol. 88, no. 3, pp. 337–341, Sep. 1962.
- [85] R. L. Chevalier, M. S. Forbes, and B. A. Thornhill, ‘Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy’, *Kidney Int.*, vol. 75, no. 11, pp. 1145–1152, Jun. 2009.
- [86] C. Grapin, F. Auber, P. V. De, G. Audry, and P. Helardot, ‘[Postnatal management of urinary tract anomalies after antenatal diagnosis]’, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, vol. 32, no. 4, pp. 300–313, Jun. 2003.
- [87] R. A. Jones, J. D. Grattan-Smith, and S. Little, ‘Pediatric magnetic resonance urography’, *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 33, no. 3, pp. 510–526.
- [88] T. Takahashi, F. Wang, and C. C. Quarles, ‘Current MRI Techniques for the Assessment of Renal Disease’, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 24, no. 3, pp. 217–223, May 2015.
- [89] J. J. Nikken and G. P. Krestin, ‘MRI of the kidney—state of the art’, *Eur. Radiol.*, vol. 17, no. 11, pp. 2780–2793, Nov. 2007.
- [90] N. Grenier, P. Merville, and C. Combe, ‘Radiologic imaging of the renal parenchyma structure and function’, *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 12, no. 6, pp. 348–359, Jun. 2016.
- [91] T. Hennedige *et al.*, ‘Intravoxel incoherent imaging of renal fibrosis induced in a murine model of unilateral ureteral obstruction’, *Magn. Reson. Imaging*, vol. 33, no. 10, pp. 1324–1328, Dec. 2015.
- [92] X. Jiang, H. Li, J. Xie, P. Zhao, J. C. Gore, and J. Xu, ‘Quantification of cell size using temporal diffusion spectroscopy’, *Magn. Reson. Med.*, vol. 75, no. 3, pp. 1076–1085.
- [93] J. R. Corea *et al.*, ‘Screen-printed flexible MRI receive coils’, *Nat. Commun.*, vol. 7, p. 10839, Mar. 2016.
- [94] T. J. White *et al.*, ‘A high frequency photodriven polymer oscillator’, *Soft Matter*, vol. 4, no. 9, pp. 1796–1798, Aug. 2008.
- [95] A. Ramgolam, R. Sablong, L. Lafarge, H. Saint-Jalmes, and O. Beuf, ‘Optical spectroscopy combined with high-resolution magnetic resonance imaging for digestive wall assessment:

- endoluminal bimodal probe conception and characterization in vitro, on organic sample and in vivo on a rabbit', *J. Biomed. Opt.*, vol. 16, no. 11, pp. 117005–11700513, 2011.
- [96] M. Ceilier, R. Sablong, M. Faivre, and S. Lambert, 'VERS UN TRANSDUCTEUR OPTO-MECANIQUE POUR L'ELASTOGRAPHIE-IRM?', presented at the RITS, 2017.
- [97] Z. Mahimwalla, K. G. Yager, J. Mamiya, A. Shishido, A. Priimagi, and C. J. Barrett, 'Azobenzene photomechanics: prospects and potential applications', *Polym. Bull.*, vol. 69, no. 8, pp. 967–1006, Nov. 2012.
- [98] 'MRE Hardware', in *Magnetic Resonance Elastography*, Wiley-Blackwell, 2017, pp. 145–160.
- [99] Ralph Sinkus, 'A novel MR Elastography transducer concept based on a rotational eccentric mass: the gravitational transducer', presented at the ISMRM, Honolulu, 2017.
- [100] I. Saniour *et al.*, 'Active optical-based detuning circuit for receiver endoluminal coil', *Biomed. Phys. Eng. Express*, vol. 3, no. 2, p. 025002, 2017.
- [101] R. Ayde *et al.*, 'Potentialities of an Electro-Optic Crystal Fed by Nuclear Magnetic Resonant Resonant Coil for Remote and Low-Invasive Magnetic Field Characterization', *IEEE Sens. J.*, vol. 13, no. 4, pp. 1274–1280, Apr. 2013.
- [102] R. Ayde *et al.*, 'Unbiased Electro-Optic Waveguide as a Sensitive Nuclear Magnetic Resonance Sensor', *IEEE Photonics Technol. Lett.*, vol. 26, no. 12, pp. 1266–1269, Jun. 2014.
- [103] S. B. Bulumulla, K. J. Park, E. Fiveland, J. Iannotti, and F. Robb, 'MEMS switch integrated radio frequency coils and arrays for magnetic resonance imaging', *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 88, no. 2, p. 025003, Feb. 2017.
- [104] A. Bornet and S. Jannin, 'Optimizing dissolution dynamic nuclear polarization', *J. Magn. Reson.*, vol. 264, pp. 13–21, Mar. 2016.
- [105] F. D. Doty, G. Entzminger, J. Kulkarni, K. Pamarthy, and J. P. Staab, 'Radio frequency coil technology for small-animal MRI', *NMR Biomed.*, vol. 20, no. 3, pp. 304–325, May 2007.
- [106] F. Kiessling and B. J. Pichler, Eds., *Small Animal Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- [107] S. Lauritsen *et al.*, 'Bioreactor for quantification of cell metabolism by MR-hyperpolarization', *Biomed. Phys. Eng. Express*, vol. 1, no. 4, p. 047003, 2015.
- [108] M. Kotecha, R. L. Magin, and J. J. Mao, Eds., *Magnetic Resonance Imaging in Tissue Engineering*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2017.
- [109] J. Franke, Ed., *Three-Dimensional Molded Interconnect Devices (3D-MID): Materials, Manufacturing, Assembly and Applications for Injection Molded Circuit Carriers*. München: Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG, 2014.
- [110] K. Cheval, 'Étude et réalisation de circuits imprimés sur substrats polymères 3D (MID 3D) par microtamponnage', phdthesis, Université Claude Bernard - Lyon I, 2015.
- [111] K. Cheval *et al.*, 'Progress in the Manufacturing of Molded Interconnected Devices by 3D Microcontact Printing', *Adv. Mater. Res.*, vol. 1038, pp. 57–60, 2014.
- [112] I. F. Ait-Ali, *Développement et intégration de microcapteurs de pH et de température dans des dispositifs microfluidiques polymères*. Lyon 1, 2014.
- [113] S. Kamotesov *et al.*, 'Modelization and characterization of 2D and 3D mid inductors for multidirectional inductive proximity sensing', in *2016 12th International Congress Molded Interconnect Devices (MID)*, 2016, pp. 1–6.
- [114] C. Koo, R. F. Godley, J. Park, M. P. McDougall, S. M. Wright, and A. Han, 'A magnetic resonance (MR) microscopy system using a microfluidically cryo-cooled planar coil', *Lab. Chip*, vol. 11, no. 13, pp. 2197–2203, Jun. 2011.