



HAL
open science

Développements méthodologiques pour la quantification absolue et multi-tissulaire en spectroscopie par résonance magnétique des altérations métaboliques dans la sclérose en plaques

Matthieu Bagory

► **To cite this version:**

Matthieu Bagory. Développements méthodologiques pour la quantification absolue et multi-tissulaire en spectroscopie par résonance magnétique des altérations métaboliques dans la sclérose en plaques. Ingénierie biomédicale. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : . tel-00492844

HAL Id: tel-00492844

<https://theses.hal.science/tel-00492844>

Submitted on 17 Jun 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

présentée devant

L'Université Claude Bernard Lyon 1

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR

ÉCOLE DOCTORALE : INTERDISCIPLINAIRE SCIENCE SANTÉ

FORMATION DOCTORALE : INGÉNIERIE POUR LA SANTÉ

par

Matthieu BAGORY

Ingénieur de l'Institut Catholique d'Arts et Métiers

Développements méthodologiques pour la quantification absolue et multi-tissulaire en spectroscopie par résonance magnétique des altérations métaboliques dans la sclérose en plaques

Soutenue le 31 mai 2010 devant la commission d'examen

Jury :

Jean-François LE BAS	Professeur	Rapporteur
Isabelle BERRY	Professeur	Rapporteur
Dirk VAN ORMONDT	Professeur	Rapporteur
François COTTON	Professeur	Examineur
Danielle GRAVERON-DEMILLY	Ingénieur de Recherche	Examineur
Françoise DURAND-DUBIEF	Praticien hospitalier	Examineur invité
Dominique SAPPEY-MARINIER	Maître de conférence	Directeur de Thèse

Table des matières

Remerciements	1
Contexte	3
Introduction	5
Liste des abréviations	12
I Etat de l'art	13
1 La Spectroscopie par Résonance Magnétique	15
1.1 La Spectroscopie par Résonance Magnétique	15
1.1.1 Historique	15
1.1.2 Principes physiques	15
1.1.3 Le système IRM clinique	16
1.1.4 Les séquences d'acquisition	24
1.2 Les métabolites cérébraux	27
1.2.1 Les composés acétylés (tNA)	27
1.2.2 Créatine et Phosphocréatine (tCr)	31
1.2.3 Les composés de choline (Cho)	32
1.2.4 Le myo-Inositol	34
1.3 Traitement du signal	36
1.3.1 La modélisation du signal RMN	36
1.3.2 Estimation des paramètres du modèle	39
1.3.3 Les prétraitements	44
1.4 La quantification absolue	48
1.4.1 La calibration	49
1.4.2 Les corrections	53
2 La Sclérose En Plaques	65
2.1 La maladie	65
2.1.1 L'évolution dans le temps	65
2.1.2 Le handicap clinique	67
2.1.3 Histoire naturelle de la maladie	69
2.2 Le tableau clinique de la SEP	71
2.2.1 Etiologie	71
2.2.2 Sémiologie	72
2.2.3 Physiopathologie	73

2.2.4	Pathogénie	73
2.3	Pratiques cliniques	77
2.3.1	Diagnostic	77
2.3.2	Pronostic	78
2.3.3	Traitement	78
2.4	Etat de l'art de la recherche sur la SEP par SRM	79
2.4.1	Caractérisation tissulaire et lésionnelle	79
2.4.2	Diagnostic de la conversion en forme récurrente-rémittante des syndromes cliniques isolés suggestif de SEP	85
2.4.3	Suivi de la maladie et essais thérapeutiques	85
3	Problématique de la thèse	89
II	Développements méthodologiques en quantification absolue par SRM	93
4	La quantification absolue des concentrations métaboliques	95
4.1	Problématique	95
4.2	Description de la méthode proposée	96
4.2.1	Elaboration d'un fantôme de référence	96
4.2.2	Définition d'un post-traitement de référence pour la quantification des métabolites	99
4.2.3	Validation de la stabilité biochimique au cours du temps	100
4.2.4	Correction T_2	101
4.2.5	Compensation des variations du facteur de qualité de l'antenne corps en transmission	104
4.2.6	Correction du profil B_1^- de l'antenne multicanaux en réception	106
4.2.7	Calibration sur référence externe	110
4.2.8	Calcul des concentrations absolues	111
4.3	Validation des hypothèses	111
4.3.1	Linéarité en volume	111
4.3.2	Efficacité du shim	113
4.3.3	Stabilité temporelle de l'aimant	113
4.3.4	Mesure de la variabilité matérielle	114
5	Etude des biais d'acquisitions et de post-traitement	117
5.1	Les bandes de saturation	117
5.2	Suppression du signal de l'eau	118
5.3	Estimation de la ligne de base	121
5.4	Exhaustivité de l'information <i>a priori</i>	123
6	Correction du volume de liquide cérébro-spinal	127
6.1	Problématique	127
6.2	Implémentation d'une solution de correction du volume de LCS par segmentation	128
6.2.1	Choix d'un algorithme de segmentation tissulaire	128
6.2.2	Calcul du facteur de correction	130
6.2.3	Développement d'un algorithme de recalage	131
6.3	Développement d'une plateforme de validation et d'optimisation par simulation	132
6.3.1	Simulation d'image IRM : modèle et paramètres	132
6.3.2	Estimation des paramètres de simulation reproduisant les conditions <i>in vivo</i>	134
6.3.3	Calcul du biais de correction	136
6.4	Etude de robustesse aux paramètres et qualité d'acquisitions	139

6.5	Optimisation du nombre de classes de segmentation	140
III	Résultats cliniques	145
7	Description du projet clinique	147
7.1	Constitution de la cohorte	147
7.2	Calcul de la puissance statistique	147
7.3	Protocole d'acquisition	148
8	Mesure multi-tissulaire par SRM	151
8.1	Problématique	151
8.2	Comparaison des différentes approches multi-tissulaires	151
8.3	Constitution d'une cohorte pour l'analyse transversale	154
8.4	Mesure par spectroscopie localisée	155
8.4.1	Normalité des variables de la cohorte	155
8.4.2	Pertinence de la correction du volume de LCS	156
8.4.3	Concentrations et rapports métaboliques à TE 135 et 30 ms	156
8.4.4	Analyse de la spécificité et sensibilité de la mesure	159
8.4.5	Corrélations avec le handicap clinique	167
8.5	Discussion	170
8.5.1	Correction individuelle des temps de relaxation	170
8.5.2	Mesure par SRM localisée	170
8.5.3	Influence des variables confondantes (âge et traitement)	170
9	Etude par imagerie spectroscopique de la distribution des métabolites	173
9.1	Problématique	173
9.2	Comparaison entre mesure globale et focale	174
	Conclusion	179
	Perspectives	183

Remerciements

Mes remerciements vont à toutes les personnes et structures sans qui ce projet n'aurait pu être mené à bien.

Les patients, pour croire en la recherche et avoir donné de leur temps et de leur énergie.

Mon laboratoire d'accueil CREATIS, et tout particulièrement mon directeur de thèse Dominique Sappey-Marinier, ma directrice d'équipe Danielle Graveron-Demilly, et ma directrice de laboratoire Isabelle Magnin.

Mon école doctorale, dirigée par Didier Revel, secondé par Safia Ait Chalal, ainsi que mon responsable de master 2 André Briguet.

La plateforme d'imagerie du CERMEP dirigée par Gérard Gimenez, et l'équipe IRM : Danielle Ibarrola, Jean-Christophe Comte, Frank Lavenne, Véronique Berthier, Fabienne Poncet et Christine Vighi, pour leur disponibilité et leur professionnalisme.

L'équipe du service de neurologie A de l'hôpital Pierre Wertheimer, Françoise Durand-Dubief et Christian Confavreux, ainsi que les biostatisticiennes Cécile Ritleng et Marion Dufour.

Mes collègues du B13 qui ont partagé repas, cafés et discussions : Salem Hannoun, Jean-Christophe Brisset, Amine Besaad, Béatrice Perrenot, Marlène Wiart, Fabien Chauveau, Adrien Riou, et Maïlys Olliero.

Benoit Denizot, Christian Labadie, Emil Popa, Denis Grenier, Jean-Christophe Comte, et Hélène Ratiney pour leurs conseils avisés et leurs discussions passionnées sur la science.

Et enfin ma famille et mes amis pour m'avoir accompagné et soutenu : mes parents et mes frères et sœurs, la coloc au grand complet, Florent et Marie-Eve, Grégoire, Malo, Ben et Caro, Richard et Jessy.

Je dédie ce travail à Marie Bagory, ma grand-mère paternelle, pour m'avoir demandé à chacune de nos rencontres de lui raconter les merveilleuses avancées de la recherche.

Contexte

Ce travail de doctorat s'inscrit dans un double contexte. La rencontre tout d'abord entre le professeur Confavreux, chef du service de neurologie A de l'hôpital Pierre Wertheimer de Lyon et Dominique Sappey-Marinier, responsable du département IRM du CERMEP, plateforme d'imagerie du vivant. Le premier apportant l'hypothèse clinique novatrice d'une progression du handicap constante et indépendante de la forme de la maladie, le deuxième proposant une expertise technologique et méthodologique pour l'explorer. La collaboration ensuite, entre le laboratoire CREATIS et la plateforme d'imagerie du CERMEP, ce dernier m'ayant offert hébergement et accès à ses moyens humains, informatiques, et d'imagerie.

Le choix du doctorat trouve son origine dans une réflexion menée au terme de ma formation initiale d'ingénieur arts et métiers. Mon souhait de travailler dans le domaine du biomédical s'accompagna du constat de dialogues perfectibles. Entre d'une part les professionnels de la santé et les professionnels des sciences et technologies, se traduisant par la difficulté de faire émerger des problématiques médicales pertinentes et d'y répondre par des technologies appropriées. Et d'autre part entre logique industrielle de l'ingénieur et logique de frontière du savoir du chercheur, se traduisant par des difficultés de transférabilité aux patients des découvertes médicales, *from bench to bed*.

Ce doctorat, et le master 2 recherche en "ingénierie pour la santé" qui le précéda, furent donc un double pari. De la découverte de la culture médicale tout d'abord, de ses enjeux et de son vocabulaire, en faisant le choix d'une plateforme de recherche clinique au contact permanent du personnel soignant, d'une problématique scientifique intégrant les contraintes de l'environnement clinique, et appliquée à une pathologie humaine. De l'apprentissage de la démarche de recherche ensuite, par le choix d'une formation doctorale "par et pour la recherche".

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie du système nerveux central incluant des processus inflammatoires et neurodégénératifs, dont l'évolution ultime est une atteinte neurologique irréversible et un déficit clinique. Bien que la maladie puisse être décrite par différents phénotypes selon la course clinique, la compréhension et le traitement de la maladie sont cependant entravés par la longue durée de son histoire naturelle, l'hétérogénéité des manifestations cliniques, ainsi que par la complexité des mécanismes physiopathologiques.

L'imagerie de résonance magnétique (IRM) s'est imposée comme l'outil para-clinique le plus utilisé pour le diagnostic et le suivi de la sclérose en plaques. Ses contrastes conventionnels souffrent cependant d'une faible association avec le handicap mesuré par des index cliniques, menant à un paradoxe clinico-radiologique. Par ailleurs, le paradigme d'une maladie principalement inflammatoire (multifocale, aiguë et récurrente) est actuellement contesté par l'hypothèse d'une pathogénèse neurodégénérative (diffuse, chronique, précoce et progressive), supportée par l'observation que les poussées n'influencent pas la progression du handicap irréversible. D'autres modalités d'imagerie comme l'imagerie de diffusion, de transfert d'aimantation, et la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), ont ainsi été développées pour tenter de détecter précocement les processus pathologiques sous-jacents et tester l'hypothèse neurodégénérative. Notre choix s'est porté sur la SRM, qui en permettant la détection non-invasive des principaux métabolites cérébraux fournit une information plus spécifique sur le métabolisme tissulaire, potentiellement mieux corrélée avec les index de handicap clinique que l'IRM conventionnelle.

Ce travail repose sur un besoin clinique : disposer en **routine clinique** d'une mesure fiable de la **concentration** des principaux métabolites cérébraux sur un **large volume** incluant différents tissus et lésions. Avec pour hypothèse sous-jacente, dans la perspective d'une prédiction du handicap clinique, que celui-ci est mieux corrélé avec une intégration spatiale des altérations métaboliques sur différents tissus et lésions.

Ce manuscrit sera divisé en trois parties principales : un état de l'art de notre sujet de recherche et de sa problématique, la présentation des contributions méthodologiques que nous avons développées pour y répondre, et enfin les résultats cliniques obtenus à partir de leur mise en œuvre.

Nous présenterons dans un premier temps un état de l'art de la SRM, à partir d'un bref historique, de la présentation des principes physiques qui la régissent, de la conception matérielle des systèmes IRM cliniques actuels, ainsi que des séquences utilisées pour la suppression du signal de l'eau, la localisation spatiale du signal d'intérêt, et la saturation des signaux indésirables. Une deuxième section sera consacrée aux principaux métabolites cérébraux, à travers l'étude de leurs spécificités cellulaires, de leurs rôles, et de leurs voies métaboliques. Une troisième section abordera l'état de l'art du traitement du signal SRM, en présentant les modèles de représentation

du signal, les différentes approches d'estimation de leurs paramètres, ainsi que les prétraitements fréquemment utilisés. Enfin, une quatrième section présentera le principe de la calibration et de la correction utilisés pour la quantification absolue des concentrations des métabolites, et les différentes stratégies existantes de référence interne et externe.

Un deuxième chapitre sera consacré à l'état de l'art de la SEP. Une première section présentera la maladie, notamment l'hétérogénéité de son évolution dans le temps, les différentes mesures du handicap, et enfin l'histoire naturelle de la maladie. Une deuxième section détaillera ensuite le tableau clinique de la SEP : son étiologie, sa sémiologie, les processus physiopathologiques impliqués, ainsi que les hypothèses de pathogénie proposées. Une troisième section présentera alors les pratiques diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques couramment utilisées. Enfin, une quatrième section abordera les résultats de la recherche clinique par SRM sur la SEP, dont les principaux objectifs sont la caractérisation tissulaire et lésionnelle, le pronostic précoce de SEP chez les syndromes cliniques isolés, ainsi que le suivi de traitements lors d'essais thérapeutiques.

La présentation de notre problématique viendra alors conclure notre état de l'art, synthétisé dans un tableau récapitulant nos rationnels, hypothèses et objectifs.

La deuxième partie du manuscrit détaillera les différentes contributions méthodologiques apportées afin de répondre aux verrous identifiés. Un premier chapitre sera consacré à la quantification absolue des métabolites en routine clinique, et présentera la méthodologie retenue, basée sur une calibration sur une référence externe préalablement élaborée, la définition d'un traitement du signal standardisé, les corrections des temps de relaxation, de la charge de l'antenne corps, et de la sensibilité des antennes en réseau. Ces développements et les hypothèses sur lesquels ils reposent seront ensuite validés, notamment la linéarité en volume et l'efficacité du shim. Des mesures de stabilité et reproductibilité caractérisant notre système seront ensuite rapportées.

Un deuxième chapitre sera ensuite consacré à l'étude des biais d'acquisition, notamment de positionnement des bandes de saturation, et de traitement du signal à travers l'étude systématique des paramètres de la suppression du signal de l'eau, de la quantification des métabolites, et de l'exhaustivité de l'information *a priori* utilisée.

Un troisième chapitre présentera ensuite la correction du volume de liquide cérébro-spinal. Une première section sera consacrée à l'implémentation d'une méthode de correction basée sur la segmentation tissulaire d'images anatomiques 3D haute résolution, et le développement d'un algorithme permettant d'y recalculer le volume SRM d'intérêt. Nous présenterons alors le développement d'une plateforme de validation et d'optimisation par simulation, permettant de mesurer le biais d'effet de volume partiel. Notre simulateur sera ensuite validé, notamment sa fidélité aux conditions réelles. Enfin, cette plateforme sera utilisée pour étudier la robustesse de la correction du volume de LCS aux hétérogénéités d'intensité des antennes en réseau, et au problème de mauvaise segmentation des lésions sur les images pondérées en T_1 , pour lequel une solution sera présentée et évaluée.

La troisième partie du manuscrit présentera ensuite les résultats cliniques obtenus après application des précédents développements méthodologiques.

Un premier chapitre sera consacré à la présentation de notre projet clinique de suivi longitudinal, aux caractéristiques de la cohorte, et au protocole IRM retenu. Un deuxième chapitre abordera plus spécifiquement la mesure multi-tissulaire par SRM localisée, en la comparant aux autres approches globales existantes, et en détaillant la cohorte transversale de quatre formes

cliniques retenue pour étudier la sensibilité et spécificité de mesure. les résultats obtenus seront alors présentés pour chaque forme cliniques par les valeurs de rapports et concentrations métaboliques, et les différences entre groupes testées statistiquement après s'être assuré au préalable des hypothèses de normalité de distribution. Le pouvoir discriminant entre formes cliniques de la mesure multi-tissulaire sera alors étudiée par une analyse ROC, et les corrélations observées entre nos résultats et les paramètres cliniques de durée de maladie et de handicap seront ensuite présentées. A l'aune de ces résultats, nous analyserons notre cohorte par durée de maladie et par phase progressive ou récurrente afin d'étudier le potentiel prédictif des altérations métaboliques détectées.

Un dernier chapitre viendra apporter un éclairage nouveau, en étudiant par imagerie spectroscopique le caractère focal ou global des altérations sur deux volumes d'intérêt : l'un focal situé dans la substance blanche semiovale, et l'autre plus global et multi-tissulaire.

Liste des abréviations

α	Facteur d'amortissement lorentzien
β	Facteur d'amortissement gaussien
γ	Rapport gyromagnétique
ω	Fréquence de précession
ϕ	Phase
ρ	Coefficient de rang de Spearman
σ	Ecart-type
^1H	Proton
A	Amplitude
B_1^+	Champ magnétique en émission
B_1^-	Champ magnétique en réception
B_0	Champ magnétique statique
B_1	Champ magnétique transversal
$M_z(0)$	Aimantation longitudinale à l'équilibre
r	Coefficient de corrélation de Pearson
T_1	Temps de relaxation longitudinal
T_2	Temps de relaxation transversal
U_{TRA}	Tension de transmission
Z	Impédance
ACho	AcetylCholine
ADP	Adénosine DiPhosphate
AI	<i>Ambulatory Index</i>
AIC	Critère d'Information d'Akaike
ASPA	Enzyme aspartoacylase
ATP	Adénosine TriPhosphate
BASING	<i>Band Selective INversion with Gradient dephasing</i>

BEA	<i>Brain Extraction Algorithms</i>
BET	<i>Brain Extraction Tool</i>
BISTRO	<i>B₁ Insensitive TRain to Obliterate signal</i>
CAN	Convertisseur Analogique-Numérique
CDPCho	Cytidine-Diphosphate-Choline
CHESS	<i>CHEmical Shift Selective</i>
Cho	Composés de choline
Cho _f	Choline libre
CIS	Syndrome clinique isolé
CK	Créatine Kinase
Cr	Créatine
CRB	Bornes de Cramér-Rao
CTI	Intégrité Tissulaire Cérébrale
CTLA4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
CV	Coefficients de Variations
DD	Durée de la maladie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSP	<i>Digital Signal Processor</i>
DSS	<i>Disability Status Scale</i>
DTI	Imagerie de tenseur de diffusion
EAE	Encéphalomyélite Allergique Expérimentale
ECC	<i>Eddy Current Correction</i>
EDMUS	<i>European Database for MUltiple Sclerosis</i>
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPSI	<i>Echo Plannar Spectroscopic Imaging</i>
ERETIC	<i>Electronic REference To access In vivo Concentrations</i>
FAST	FMRIB's Automated Segmentation Tool
FIR	Filtre à réponse impulsionnelle finie
FLAIR	<i>FLuid Attenuated Inversion Recovery</i>
FOV	Champ de vue
FS	Système fonctionnel
FSL	<i>FMRIB Software Library</i>
GEE	Equations d'Estimation Généralisées
GluRS	Glutamyl-tRNA Synthetase
GRAPPA	<i>GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions</i>
GSH	Glutathione

HLA ¹	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HLSVD	<i>Hankel Lanczos Singular Value Decomposition</i>
HMIT	<i>H⁺ Molecule Inositol Transporter</i>
HSVD	<i>Hankel Singular Value Decomposition</i>
I	Courant
ICAM1	<i>Inter-Cellular Adhesion Molecule 1</i>
IgG	Immunoglobuline G
Ins	myo-Inositol
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IS	Imagerie Spectroscopique
ISIS	<i>Image Selected In vivo Spectroscopy</i>
LASER	<i>Localization by Adiabatic SElective Refocusing</i>
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
LL	Charge lésionnelle
LV	Volume lésionnel
MOG	Glycoprotéine Myéline Oligodendrocyte
MP-FIR	Filtre à réponse impulsionnelle finie à maximum de phase
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MSM	<i>Methyl Singlet Metabolite</i>
MTI	Imagerie de transfert d'aimantation
N3	<i>Non-parametric Non-uniform intensity Normalization</i>
NAA	N-Acetyl-Aspartate
NAAG	N-Acetylaspartylglutamate
NHPT	<i>Nine Hole Peg Test</i>
NIFTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
NLLS	<i>Non-Linear Least Square</i>
OVS	<i>Outer Volume Suppression</i>
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PCho	GlyceroPhosphoCholine
PCho	PhosphoCholine
PCr	PhosphoCréatine
PDE	PhosphoDiEsters
PHRC	Projet Hospitalier de Recherche Clinique
PME	PhosphoMonoEsters
PP	Progressive d'emblée
PRESS	<i>Point RESolved Spectroscopy</i>

PtdCho	PhosphatidylCholine
RCB	Rapport Contraste-à-Bruit
RF	Radio-Fréquence
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RR	Récurrente Rémittente
RSB	Rapport Signal-à-Bruit
SB	Substance Blanche
SBAN	Substance Blanche d'Apparence Normale
SBSO	Substance Blanche Semi-Ovale
SENSE	<i>SENSitivity Encoding</i>
SEP	Sclérose En Plaques
SG	Substance Grise
SGAN	Substance Grise d'Apparence Normale
SH2D2A	<i>Sarc Homology 2 domain protein 2A</i>
SMIT	<i>Sodium Molecule Inositol Transporter</i>
SP	Secondairement Progressive
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SRF	Fonction de Réponse Spatiale
SRM	Spectroscopie par Résonance Magnétique
SSFP	<i>Steady State Free Precession</i>
STEAM	<i>STimulated-Echo Acquisition Mode</i>
SUSAN	<i>Smallest Univalve Segment Assimilating Nucleus</i>
SVD	<i>Singular Value Decomposition</i>
tCr	Créatine et phosphocréatine
TE	Temps d'écho
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TI	Temps d'Inversion
TLS	<i>Total Least Square</i>
tNA	Composés acétylés
TR	Temps de répétition
VOI	Volume d'intérêt
VSS	<i>Very Selective Suppression</i>
WBNA	<i>Whole-brain NAA</i>
WET	<i>Water suppression Enhanced through T₁ effect</i>
WHOM	<i>WHOLE Metabolite</i>

Première partie

Etat de l'art

La Spectroscopie par Résonance Magnétique

1.1 La Spectroscopie par Résonance Magnétique

1.1.1 Historique

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) correspond à la transposition sur un système clinique de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) *in vitro*, abondamment utilisée en chimie depuis une cinquantaine d'année pour analyser les composées chimiques et déterminer leur structure moléculaire. Depuis ses premières acquisitions *in vivo* sur le petit animal [Ackerman et al., 1980], la SRM s'est progressivement développée jusqu'à devenir disponible sur les systèmes commerciaux cliniques à la fin des années 80. Elle fut d'abord utilisée pour le ^{31}P , en raison d'une acquisition facilitée par l'absence du signal de l'eau et d'un postraitement facilité par sa grande dispersion chimique. Le SRM du ^1H se développa cependant rapidement par la suite, en permettant l'observation d'une plus grande variété de métabolites et en offrant une meilleure résolution spatiale grâce à une sensibilité 15 fois supérieure.

1.1.2 Principes physiques

La résonance magnétique nucléaire

La SRM est l'observation du signal RMN des métabolites, et repose donc sur les 2 principes physiques fondamentaux qui en sont à l'origine :

- Les noyaux possédants un spin $1/2$ (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , etc.) se polarisent lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique, parallèlement à son axe et proportionnellement à son intensité. Il se produit un phénomène quantique de moment magnétique créé par le spin et la charge du noyau.
- Les noyaux polarisés précessent à une fréquence ω dite de Larmor proportionnelle au champ magnétique B_0 d'une constante γ appelée rapport gyromagnétique (voir Eq.1.1). Il se produit alors un phénomène de physique classique de moment angulaire entre le spin et la masse du noyau.

$$\omega = \gamma \times B_0 \tag{1.1}$$

Le moment magnétique de chaque atome s'oriente dans l'axe du champ magnétique selon deux états quantiques, *up* et *down*, avec une probabilité, dites de Boltzmann, d'état *up* très légèrement supérieur à l'état *down*, créant ainsi une aimantation macroscopique. Celle-ci étant toutefois trop faible pour être mesurée en présence du champ magnétique intense de l'aimant, il est nécessaire de la basculer dans un plan qui lui est orthogonal, le plan transverse XY, par une

impulsion radio-fréquence à sa fréquence de précession, puis de mesurer la tension induite aux bornes d'une antenne inductive résonante.

Les phénomènes de relaxation

Après bascule de l'aimantation à l'équilibre $M_z(0)$, celle-ci se réoriente le long de l'axe du champ magnétique statique suivant un phénomène de relaxation longitudinale ou spin-réseau (voir Eq.1.2), dont la constante de temps T_1 dépend de l'agitation moléculaire dans le tissu.

$$M_z(t) = M_z(0) \times \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (1.2)$$

Par ailleurs, les différences d'environnement physico-chimique créent une perte de cohérence entre les phases de précession des noyaux suivant un phénomène de relaxation transversale ou spin-spin (voir Eq.1.3) dont la constante de temps T_2 dépend du tissu.

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \times e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.3)$$

Combinés, ces deux phénomènes de relaxation conditionnent l'amplitude du signal mesuré selon les paramètres de la séquence d'acquisition, le temps de répétition (TR) entre deux bascules de l'aimantation longitudinale déterminant sa pondération T_1 , et le temps d'écho (TE) entre la bascule et la mesure d'un écho déterminant sa pondération T_2 .

Le déplacement chimique

Le nuage électronique de chaque atome induit une variation locale, appelée déplacement chimique, du champ magnétique perçu par le noyau B_{noyau} par rapport au champ principal B_0 , et caractérisée par une constante d'écran σ (voir Eq.1.4).

$$B_{noyau} = (1 - \sigma) \times B_0 \quad (1.4)$$

La fréquence de précession du noyau change donc d'après Eq.1.1 pour devenir :

$$\omega_{noyau} = \gamma \times (1 - \sigma) \times B_0 \quad (1.5)$$

Ce phénomène a pour conséquence un déplacement des fréquences de résonance des métabolites, exprimé en partie par million (ppm) par rapport à une résonance de référence, cette mesure étant indépendante du champ magnétique.

Le couplage-J

Les liaisons covalentes entre noyaux polarisés d'une même molécule modifient par ailleurs le champ magnétique local vu par un noyau, produisant une scission en plusieurs résonances, appelées multiplet, autour de la fréquence de résonance du singulet ω_{atome} . Ces deux effets combinés, déplacement chimique et couplage-J, créent une signature originale du signal SRM pour chaque molécule, permettant l'identification univoque des principaux métabolites cérébraux.

1.1.3 Le système IRM clinique

Un système d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) clinique est un dispositif commercial conçu pour exploiter les phénomènes physiques décrits ci-dessus dans un environnement clinique. Il comprend notamment un aimant, un système de shim, des gradients, une chaîne électronique d'excitation et réception, et des antennes radio-fréquence (RF).

L'aimant

L'aimantation des noyaux requiert de disposer le sujet dans un champ magnétique intense (de l'ordre du Tesla) et parfaitement homogène (de l'ordre du ppm). Celui-ci est le plus souvent produit au moyen d'un électro-aimant supraconducteur en fibres de Niobium-Titane (Nb-Ti) insérées dans une matrice de cuivre et une structure très rigide en aluminium. Des systèmes permanents en alliage de terre rares Bore-néodyme-fer et résistifs en cuivre existent toutefois pour certaines contraintes d'applications et d'environnements, tel que l'IRM interventionnelle. La supraconductivité du Nb-Ti, dont la température critique est de 10 Kelvin, est assurée au moyen d'un refroidissement par hélium liquide à 4,2 Kelvin et d'une isolation thermique très poussée par un cryostat. Les contraintes d'industrialisation ne permettant pas de produire des bobinages d'intensité variable selon l'axe de l'aimant, l'homogénéité du champ magnétique est assurée en pratique par la disposition optimisée de plusieurs bobinages indépendants de section rectangulaires (voir FIG.1.1).

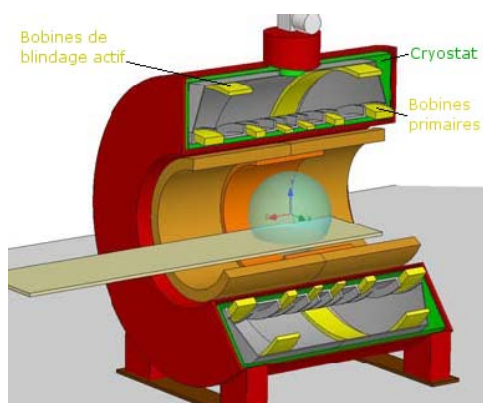


FIG. 1.1. Schéma 3D de la disposition des bobines principales et de blindage actif dans un IRM [Overweg, 2009].

Les systèmes actuels incluent le plus souvent un système de "blindage actif", constitué de 2 bobinages excentrés au bord de l'aimant et parcourus par un courant en sens contraire, créant ainsi un champ magnétique inverse à celui des bobinages principaux au bord de l'aimant (voir FIG.1.2). Les aimants obtenus sont plus compacts mais aussi plus lourds, les bobinages principaux devant être surdimensionnés d'un facteur 2 environ.

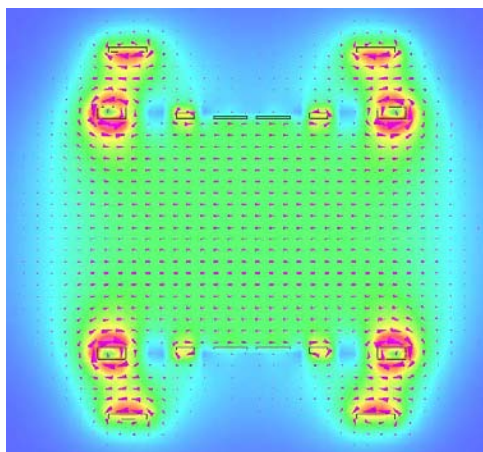


FIG. 1.2. Vue en coupe d'une simulation numérique du champ magnétique créée par des bobines principales et de blindages actif [Overweg, 2009].

Le *Shim*

Outre son hétérogénéité de conception, le champ magnétique obtenu n'est cependant pas parfaitement homogène pour des raisons de contraintes industrielles de production, typiquement jusqu'à 100 ppm. Il requiert alors un *shim* passif, correction nommée ainsi par insertion de barreaux ferromagnétiques, ou cales (*shim*), dans des rails prévus à cet effet après caractérisation du champ magnétique lors de l'installation sur site [Hoult and Lee, 1985]. En fonctionnement courant, les hétérogénéités de champ magnétique induites par la présence du sujet sont corrigées par un *shim* actif au moyen de bobines générant des harmoniques spatiales allant jusqu'au deuxième ordre sur la plupart des systèmes cliniques, selon différentes directions de l'espace (voir FIG. 1.3). La combinaison de leurs intensités est ensuite optimisée pour chaque sujet sur un volume d'intérêt [Gruetter, 1993].

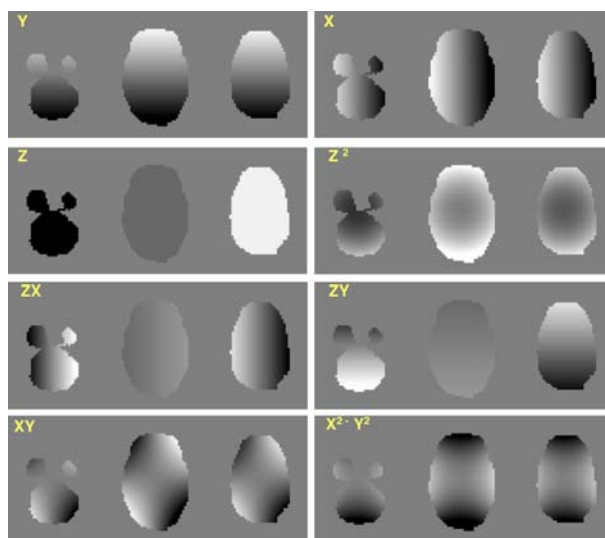


FIG. 1.3. Champs magnétiques créés sur un sujet par les antennes de *shim* actif selon différentes directions de l'espace et ordre d'harmonique spatiale [Clare, 2009].

Les gradients

Le principe d'imagerie par zeugmatographie [Lauterbur, 1973] nécessite l'utilisation de champs magnétiques variant linéairement dans les trois dimensions cartésiennes de l'espace et appelées gradients. Ces champs sont générés par des antennes RF de très faibles inductance et résistance, typiquement autour de $1000 \mu H$ et 1Ω respectivement. Ces gradients sont reliés à des amplificateurs de puissance, le plus souvent numériques à modulation de largeur d'impulsion et refroidis à l'eau, pilotables en intensité, typiquement autour de 500 A maximum pour des tensions allant jusqu'à 2000 V. De leurs performances dépendent directement la résolution, la qualité et le temps d'acquisition de l'image. Deux facteurs sont notamment très importants : leur amplitude, typiquement autour de $40 mT.m^{-1}$, et leur temps de montée (*slew rate*), typiquement autour de $150 mT.m^{-1}.ms^{-1}$.

Les gradients sont cependant à l'origine de nombreux problèmes :

- Leur couplage magnétique avec la structure de l'aimant, principalement l'écran du cryostat, génère des courants de Foucault créant échauffements et artefacts.
- La force de Lorentz avec l'aimant statique génère du bruit acoustique.
- Les variations rapides du champ magnétique induisent des champs électriques dans le sujet pouvant stimuler les nerfs périphériques.

Le problème des courants de Foucault est toutefois fortement minimisé par l'utilisation de bobines secondaires, excentrées par rapport à la bobine primaire et conçus pour annuler le champ magnétique au niveau de la surface du cryostat (voir FIG.1.4), de formes d'impulsion trapézoïdales, et de correction de l'effet de filtre par préemphasis du signal d'entrée.

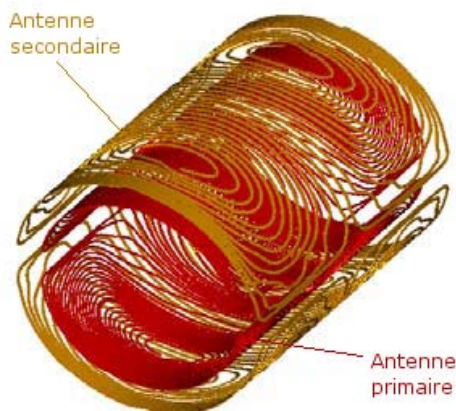


FIG. 1.4. Bobines primaires et secondaires de gradient selon l'axe Y , conçus en "empreinte digitale" (fingerprint) par méthode numérique [Schmitt, 2009].

La chaîne de réception RF

L'exploitation du signal reçu se fait à travers une chaîne électronique de réception (*RF front-end*) dont l'objectif est d'amplifier le signal par un préamplificateur à faible bruit, d'appliquer un filtre anti-repliement, de le démoduler de sa porteuse à la fréquence de Larmor, puis de le numériser par un convertisseur analogique-numérique (CAN). Les systèmes se distinguent selon le degré de numérique et d'analogique qu'ils intègrent, notamment sur la démodulation, et sont caractérisés par deux performances principales :

- La portée dynamique (*dynamic range*) : elle peut être défini comme le rapport entre la plus haute et la plus petite valeur mesurable. Suite à l'augmentation en intensité des champs magnétiques et surtout au développement de l'imagerie 3D, les CAN 16 bits ont progressivement été remplacés par des 32 bits.
- Le facteur de bruit (*noise figure*) : défini comme le rapport entre les rapports signal-à-bruit (RSB) en entrée et en sortie de l'étage. Cette caractéristique prend de l'importance par rapport à la portée dynamique sur les systèmes en réseau où chaque antenne reçoit un signal plus faible.

Les antennes en réseau

L'idée originale des antennes en réseau, développées initialement pour les systèmes de radar et d'ultrasons, est de reproduire la couverture volumique d'une antenne en cage d'oiseau par la combinaison d'antennes de surface de RSB supérieur, formant ainsi une antenne équivalente de meilleur RSB global mais de sensibilité moins homogène. Leur conception repose sur deux principes [Roemer et al., 1990] :

- L'utilisation de préamplificateurs individuels à faible impédance d'entrée pour éliminer les interférences entre antennes.
- Le chevauchement des antennes proximale pour annuler leur inductance mutuelle.

Cette dernière propriété fut exploitée avec succès sous le terme d'imagerie parallèle en proposant une base d'encodage spatiale complémentaire à celle de la transformée de Fourier, réduisant la quantité d'information à acquérir par unité de temps dans cette dernière, après régularisation cependant par les propriétés statistiques du bruit dans le domaine image (SENSE [Pruessmann et al., 1999]) ou par le caractère oscillant du signal dans l'espace-k (GRAPPA [Griswold et al., 2002]). Leur utilisation s'est donc très largement démocratisée, pour finalement s'établir comme fonctionnalité standard sur les systèmes cliniques actuels.

Le principe de base de la combinaison des canaux est de former un signal unique pour chaque point de l'espace à partir d'une combinaison linéaire des signaux en provenance de toutes les antennes. Cette combinaison linéaire est pondérée de façon à tirer partie des antennes proches contribuant au signal et de minimiser la contribution en bruit des antennes éloignées. L'approche classique consiste à phaser de Φ des signaux provenant d'antennes dont l'orientation par rapport au vecteur d'aimantation diffère afin de s'assurer d'une cohérence constructive, à les sommer en les pondérant par un facteur W , puis à normaliser la valeur obtenue par un facteur λ . Ainsi, pour n antennes recevant un signal SRM provenant d'une région r , le signal combiné $s(r, t)$ est défini par l'Eq.1.6

$$s(r, t) = \lambda(r) \sum_n W_n(r) * e^{i\Phi_n} * s_n(r, t) \quad (1.6)$$

Les approches proposées dans la littérature diffèrent cependant selon plusieurs points :

- Le domaine de travail : temporel [Brown, 2004, Natt et al., 2005] ou fréquentiel [Wright and Wald, 1997, Hardy et al., 1992, Wald et al., 1995b, Wald et al., 1995a, Schaffter et al., 1998, Prock et al., 2002, Maril and Lenkinski, 2005]
- Le calcul des coefficients de pondération : à partir de l'écart-type du bruit [Brown, 2004], de l'amplitude du signal de l'eau non-supprimé [Natt et al., 2005], de l'amplitude du métabolite principal [Maril and Lenkinski, 2005] et de plusieurs valeurs de fréquence proche [Prock et al., 2002] ou d'une combinaison linéaire des principales amplitudes [Wright and Wald, 1997].
- La modélisation du signal : par une approche non-paramétrique (décomposition en valeurs singulières [Bydder et al., 2008, Sandgren et al., 2005]), semi-paramétrique [Sandgren et al., 2005] ou paramétrique [Brown, 2004, Maril and Lenkinski, 2005].
- La correction de la phase : simplement à partir du premier point temporel [Brown, 2004] ou pouvant intégrer une correction des courants de Foucault à partir du signal de l'eau non-supprimé [Natt et al., 2005]
- La normalisation : par la somme des variances du bruit [Brown, 2004], la somme des amplitudes du signal de l'eau non-supprimé [Natt et al., 2005], ou encore la racine carré de la somme des carrés des amplitudes du métabolite principal [Maril and Lenkinski, 2005].

La solution implémentée sur notre système clinique s'inspire principalement de la méthode de [Roemer et al., 1990] :

1. Sommation : pour chaque antenne, $e^{i\Phi_n}$ est estimé en mesurant la différence de phase au premier point par rapport à une antenne de référence, et $W_n(r)$ est égal à l'amplitude complexe du premier point temporel du signal SRM dont on suppose qu'il est une bonne approximation de la sensibilité (méthode somme des carrés de [Roemer et al., 1990])
2. Normalisation : $\lambda(r)$ est calculé de façon analogue à la somme des carrés en imagerie conventionnelle afin d'homogénéiser la distribution de la sensibilité dans l'antenne.

$$\lambda(r) = \frac{1}{\sqrt{\sum_i A_i(r)^2}} \quad (1.7)$$

Cette implémentation a pour avantage d'être analogue à la combinaison des canaux en imagerie conventionnelle, et d'offrir un RSB maximisé en tout point de l'espace comme nous avons pu le mesurer en imagerie spectroscopique avec différentes antennes classiquement disponibles sur les systèmes cliniques (voir FIG.1.5). Il est à noter cependant que les derniers systèmes cliniques (marque "TIM" chez Siemens) proposent un autre calcul de $W_n(r)$ à partir de l'acquisition rapide d'une image de sensibilité, ainsi que plusieurs modes de normalisation de l'image, dénommés *CP*, *dual* et *triple*, à partir de chevauchements différents des antennes réseau, offrant ainsi différents compromis RSB/homogénéité.

Toutes ces méthodes ont cependant deux inconvénients majeurs. Premièrement, l'estimation des paramètres (phase, amplitude) n'est fiable que pour un RSB suffisamment élevé [Roemer et al., 1990] et peut être perturbée par des artefacts (échos stimulés, couplage-J, etc) et des statistiques de bruit non gaussiennes (corrélations entre canaux, *outliers*, etc.). Deuxièmement, elles reposent sur l'hypothèse que le volume de tissu observé est le même pour toutes les antennes, autrement dit que la dimension du volume est petite devant la distance aux antennes et qu'il n'y a pas de contamination par spatiale [Brown, 2004]. Par ailleurs, maximiser le RSB ne signifie pas pour autant obtenir une distribution uniforme de la sensibilité après combinaison (voir FIG.1.5) mais génère une image pondérée en "somme-des-carrés".

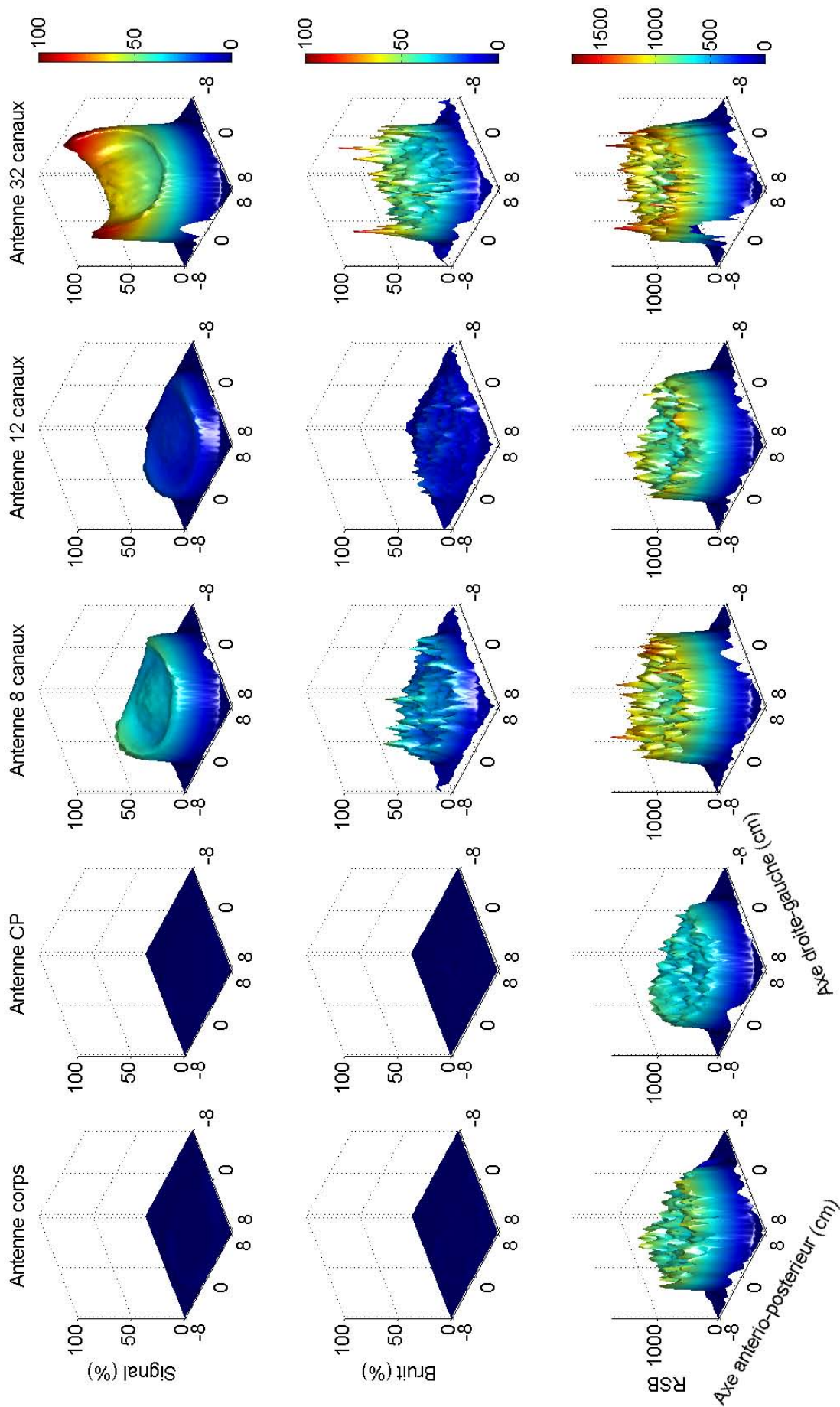


FIG. 1.5. Signal, bruit, et RSB (en pourcentage de la valeur maximale sur antenne 32 canaux) de différentes antennes classiquement disponibles sur système clinique, à partir d'une imagerie spectroscopique 32×32 sur un fantôme d'eau

1.1.4 Les séquences d'acquisition

La mesure et l'exploitation du signal SRM nécessite l'agencement de différentes impulsions, dont la combinaison permet de supprimer les résonances involontaires et sélectionner l'origine spatiale du signal.

La suppression du signal de l'eau

Le signal de l'eau est un problème récurrent en ^1H SRM. Par sa proximité avec les résonances des métabolites et son amplitude bien supérieure, il dégrade le pouvoir de discrétisation du signal des métabolites en saturant le CAN, et dégrade la résolution fréquentielle des métabolites dont la résonance est proche (déformation de la ligne de base). La stratégie la plus fréquemment utilisée pour le réduire consiste à utiliser des impulsions RF dont la combinaison sature l'aimantation longitudinale et déphase l'aimantation transversale de l'eau avant ou au cours de la séquence de localisation :

- CHES (*CHE*mical Shift Selective) [Haase et al., 1985] : saturation par une série d'impulsions à 90° sélectives en fréquence (gaussienne) suivies d'un gradient déphaseur dans différentes directions à divers moments de la séquence de localisation. Le principal inconvénient de cette méthode est la formation de cohérences non-voulues sous forme d'échos.
- WET (*Water suppression Enhanced through T_1 effect*) [Ogg et al., 1994] : optimisation de la méthode CHES, pour minimiser sa sensibilité aux différences de T_1 et de champ B_1 dans les tissus, à partir d'une modélisation de l'aimantation longitudinale, et d'une optimisation de l'angle de bascule à délais constant entre impulsions pour $400 \text{ ms} \leq T_1 \leq 2000 \text{ ms}$ et $B_1 \pm 10\%$. Il s'agit de la méthode implémentée par défaut sur notre système clinique, avec 3 impulsions d'angle 89.2° , 83.4° et 160.8° pour un T_1 optimal autour de 1300 ms (voir FIG. 1.6).

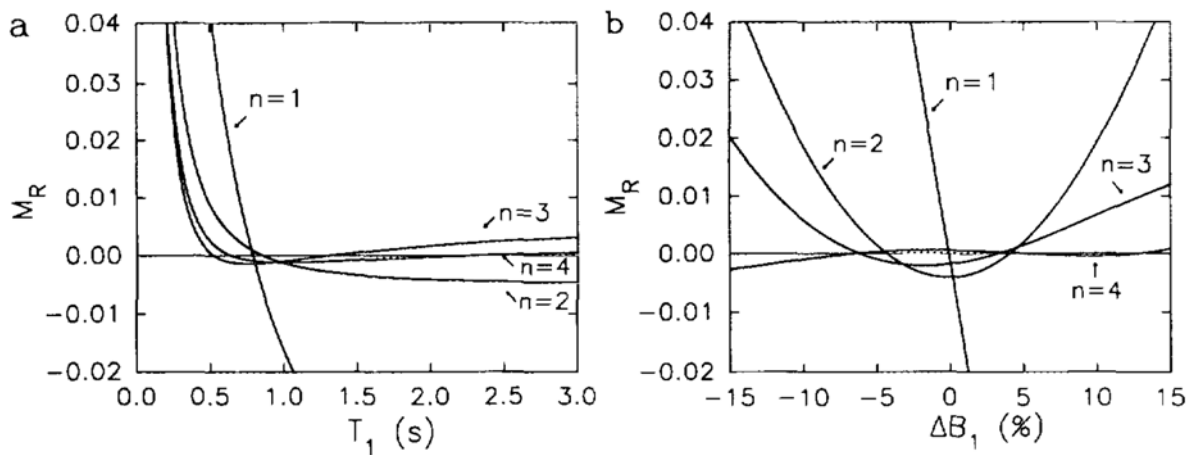


FIG. 1.6. Aimantation résiduelle M_R pour des variations de T_1 et de B_1 en fonction du nombre d'impulsions n de la séquence WET [Ogg et al., 1994]

- BASING (*Band Selective INversion with Gradient dephasing*) [Star-Lack et al., 1997] : après excitation, utilisation d'une impulsion d'inversion à 180° sélective en fréquence entourée de deux gradients déphaseurs de signes opposés, détruisant ainsi l'écho de spin sur une bande fréquentielle. Dans une séquence de localisation PRESS, la suppression est incorporée entre la première et la seconde impulsion à 180° , et une suppression supplémentaire centrée sur les lipides peut être incorporée entre la seconde impulsion à 180° et l'écho de spin (double-BASING). Le principal avantage est d'offrir une suppression combinée de l'eau et des lipides 100 fois plus efficace que la méthode CHES, en augmentant toutefois le TE

minimal de la séquence. Cette méthode est implémentée sur notre système clinique sous le nom de MEGA.

Ces impulsions RF ont cependant pour inconvénient majeur d'altérer systématiquement le signal de l'eau, modifiant la fréquence et la phase initiale du signal utilisées par les algorithmes de correction temps-réel lors de l'acquisition, excluant certains algorithmes de correction de la forme de raie (voir §1.3.3), ainsi que les stratégies de quantification absolue par référence interne (voir §1.4.1).

Une solution courante consiste alors à effectuer deux acquisitions :

1. Une première acquisition avec séquence de suppression du signal de l'eau, sans l'annuler complètement pour conserver sa fréquence et sa phase initiale
2. Une seconde acquisition sans suppression du signal, plus rapide car avec moins d'accumulations.

Les impulsions RF de la suppression du signal de l'eau ont aussi des effets délétères sur les résonances proches des métabolites, notamment de la tCr à 3.91 ppm et du Ins autour de 3.53 ppm : effets de bord, transfert d'aimantation [Leibfritz and Dreher, 2001] et dépôt d'énergie. Afin de palier à ces limitations, des travaux récents ont démontré la faisabilité d'une quantification fiable des métabolites à TE court sans suppression du signal de l'eau [Dong et al., 2006], grâce à la généralisation sur les systèmes cliniques de CAN à large portée dynamique et à l'amélioration de l'homogénéité du champ B_0 par les réglages automatique du shim.

Les bandes de saturation

La résonance très importante des lipides du scalp suffit à contaminer le signal du volume d'intérêt par les imperfections des séquences de localisation. Une solution consiste à appliquer des bandes de saturation supplémentaires, spatialement sélectives sur des zones d'intérêt :

- OVS (*Outer Volume Suppression*) : saturation par une impulsion de sélection de coupe suivie d'un gradient déphaseur.
- VSS (*Very Selective Suppression*) [Le Roux et al., 1998] : amélioration de l'impulsion de coupe par l'algorithme de Shinnar-LeRoux sur un filtre à phase quadratique, améliorant ainsi la sélectivité spatiale et la robustesse aux hétérogénéités de champ B_0 .
- BISTRO (*B_1 Insensitive TRain to Obliterate signal*) [Luo et al., 2001] : saturation par une série d'impulsions modulées en fréquence et amplitude, entrecoupées de gradients déphaseurs. Le principal avantage de cette méthode est d'être insensible aux hétérogénéités B_1 , et donc utilisable avec des antennes de surface.

Les séquences de localisation spatiale

La mesure d'une concentration par SRM présuppose la connaissance de l'origine spatiale du signal, et diverses séquences de localisation ont été développées à cet effet. Le principe général est la sélection d'un volume rectangulaire par intersection gradients orthogonaux entre eux, et générant un écho de gradient ou de spin :

- ISIS (*Image Selected In vivo Spectroscopy*) [Ordidge et al., 1986] : le volume est sélectionné par une série de 8 impulsions d'inversion sélectives à 180° en présence de gradients. L'avantage principal est d'être très peu sensible à la pondération T_2 , l'aimantation restant le long de l'axe Z avant l'impulsion de lecture, ce qui en fait une méthode populaire pour la SRM

du ^{31}P . Ses principaux inconvénients sont la durée d’acquisition des 8 impulsions, et la faible robustesse du cyclage de phase aux mouvements.

- **STEAM** (*STimulated-Echo Acquisition Mode*) [[Frahm et al., 1987](#)] : le volume est sélectionné par 3 impulsions de sélection de coupe à 90° , séparées par des délais, et l’utilisation de gradients déphaseurs pour supprimer les cohérences non voulues. Le principal avantage est de pouvoir diminuer fortement le TE, et ainsi observer le signal des métabolites à faible T_2 . En revanche, son principal inconvénient est d’offrir une sensibilité deux fois moindre que la séquence PRESS.
- **PRESS** (*Point RESolved Spectroscopy*) [[Bottomley, 1984](#)] : le volume est sélectionné par refocalisation d’un écho de spin par une impulsion à 90° suivie de deux impulsions à 180° , et l’utilisation de gradients déphaseurs pour supprimer les cohérences non voulues. Son principal avantage est une sensibilité deux fois supérieure à celle de la séquence PRESS. Ses inconvénients sont de rallonger le TE (30 ms au minimum), et d’être plus sensible aux hétérogénéités B_1 et aux imperfections des impulsions d’inversion.

L’utilisation d’impulsions sélectives de coupe ou de gradient de lecture *readout* génère par ailleurs un déplacement de l’origine spatiale du signal en fonction de sa fréquence de résonance, appelé artéfact de déplacement chimique. Différents métabolites auront ainsi des volumes d’origine décalés de ΔDC en fonction de l’intensité du gradient de sélection de coupe G_{coupe} , de leur différence de déplacement chimique δ et du champ magnétique B_0 d’après Eq.1.8.

$$\Delta DC = \frac{B_0}{G_{coupe}} \times \delta \quad (1.8)$$

Outre leurs caractéristiques intrinsèques, les performances des séquences de localisation dépendent fortement par ailleurs des performances des impulsions utilisées. Des progrès substantielles ont notamment été apportés par l’utilisation d’impulsions adiabatiques de type BIR-4 (séquence de localisation LASER (*Localization by Adiabatic SElective Refocusing*) [[Garwood and Delabarre, 2001](#)]) insensibles aux hétérogénéités B_1 sur un volume donné, ainsi que les impulsions de Shinnar-Le Roux [[Pauly et al., 1991](#)] reposant sur un formalisme mathématique des rotations dans l’espace, une discrétisation dans le temps de l’aimantation, et un algorithme d’optimisation.

L’imagerie spectroscopique

Le principe général de l’imagerie spectroscopique est d’ajouter un encodage spatial au signal SRM, permettant ainsi d’en construire une image. Cependant, la conservation de l’information de déplacement chimique proscrivant l’utilisation de gradients de lecture en fréquence *readout*, l’encodage spatial est réalisé conventionnellement au moyen d’un double encodage de phase après sélection d’une coupe, impliquant une acquisition séquentielle du signal dans chaque voxel, et donc un temps d’acquisition T_{acq} très long. Celui-ci dépend du TR , du nombre d’accumulations N_{acc} , et de la résolution spatiale dans le plan N_x et N_y d’après Eq.1.9.

$$T_{acq} = TR \times N_{acc} \times N_x \times N_y \quad (1.9)$$

En pratique, le signal des lipides du scalp contaminant fortement tous les voxels du cerveau par contamination spatiale (voir §1.4.2), des séquences de localisation spatiale (voir §1.1.4) et des bandes de saturation (voir §1.1.4) sont le plus souvent utilisées avant chaque excitation.

Des séquences d’acquisition rapides ont par ailleurs été développées, reprenant les stratégies d’accélération initialement proposées en IRM conventionnelle (EPSI (*Echo Planar Spectroscopic Imaging*) [[Posse et al., 1994](#)], spiral, radial, SSFP (*Steady State Free Precession*) [[Dreher et al., 2003](#)], etc.), et offrant différents positionnements en terme de résolution spatiale, résolution spectrale, temps d’acquisition, et de choix du contraste.

Ces précédentes stratégies peuvent par ailleurs être combinées avec le principe d'imagerie parallèle (voir §1.1.3), comme des études l'ont démontré à partir d'une séquence d'imagerie spectroscopique conventionnelle [Dydak *et al.*, 2001] et d'une séquence EPSI (PEPSI [Lin *et al.*, 2007]).

1.2 Les métabolites cérébraux

La SRM permet l'observation *in vivo* des métabolites cérébraux. Il en existe un grand nombre, mais à des concentrations très variables. Le nombre de métabolites détectables dépend à la fois du RSB et de la résolution spectrale, eux-mêmes fonction de l'intensité et de l'homogénéité du champ B_0 (voir FIG.1.7), du temps d'écho, du volume d'intérêt ainsi que du nombre d'accumulations.

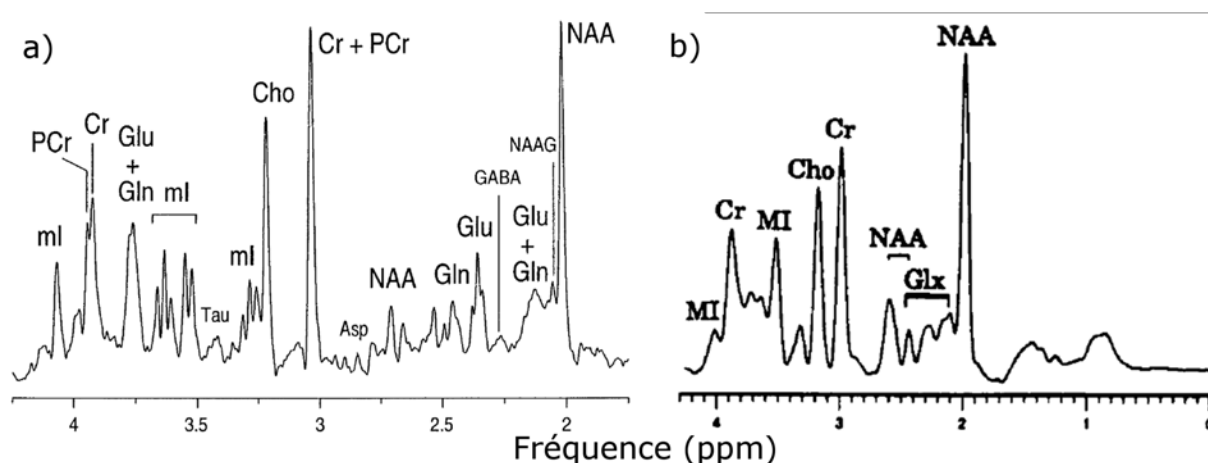


FIG. 1.7. Spectres cérébraux *in vivo* acquis à $TE=135$ ms sur a) un chien à 9.4T b) l'homme à 1.5T [Ross and Bluml, 2001].

Les principaux métabolites détectables sur un système IRM clinique 1.5T sont les composés acétylés (tNA), la créatine et phosphocréatine (tCr), les composés de choline (Cho), ainsi que le myo-Inositol (Ins) à TE court.

1.2.1 Les composés acétylés (tNA)

La résonance de plus grande amplitude dans le cerveau sain est celle des composés acétylés à 2.02 ppm. Les métabolites cérébraux y contribuant (voir FIG.1.8) sont principalement le N-Acetyl-Aspartate (NAA) (FIG.1.9), le N-Acetylaspartylglutamate (NAAG) à hauteur de 15 à 25 % [Pouwels and Frahm, 1997, Pouwels and Frahm, 1998], ainsi que dans une proportion négligeable de l'aspartate, du GABA et des résonances couplées de glutamate et glutamine. Cette résonance est plus communément nommée *total N-Acetyl* (tNA).

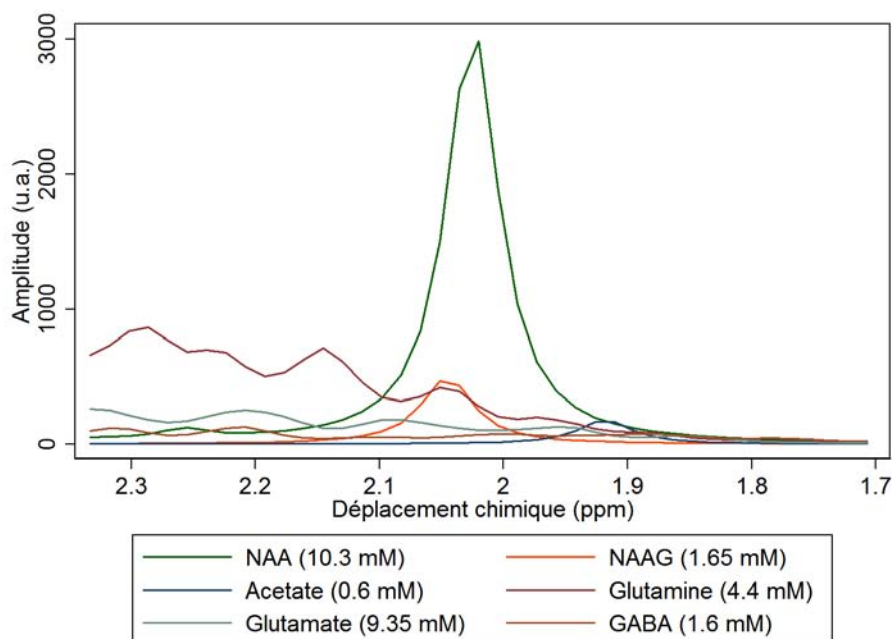


FIG. 1.8. Simulation par *NMRScope* à concentration *in vivo* [Govindaraju et al., 2000] des métabolites contribuant à la résonance du tNA à 2.02 ppm

Le NAA fut découvert tardivement en 1956 par Tallan et al. [Tallan et al., 1956], et les recherches à son sujet n'ont vraiment débuté qu'au milieu des années 80 [Coyle, 2006], stimulées par les premières acquisitions SRM cérébrales et la prééminence de sa résonance. Il s'agit d'un acide aminé commun à tous les mammifères, dont la concentration dans le système nerveux central est la plus importante après le glutamate [Baslow, 2003].

Sa spécificité cellulaire est cependant toujours sujet à controverse. Des études immunohistochimiques [Simmons et al., 1991, Moffett et al., 1991] ont tout d'abord conclu à sa localisation exclusive dans les neurones, sans spécificité à un neurotransmetteur mais avec toutefois des grandes disparités. Des immunoréactions très importantes ont été observées dans les neurones comportant de longues projections et des structures axonales extensives [Coyle, 2006], et sont plus modérées dans les axones des faisceaux de fibre [Moffett and Namboodiri, 1995]. Des acquisitions NMR haute résolution sur des cultures *in vitro* de différents types cellulaires neuronales et gliales [Urenjak et al., 1993] ont confirmé dans un premier temps cette spécificité neuronale, mais l'ont par la suite questionné en détectant du NAA dans certaines cellules gliales [Bhakoo and Pearce, 2000] : astrocytes progéniteurs d'oligodendrocytes-type 2, ainsi que oligodendrocytes immatures et matures. Une récente étude immunohistochimique sur le rat [Bjartmar et al., 2002] a cependant démontré que suite à une section du nerf optique, les concentrations en NAA et NAAG diminuent, conjointement à l'observation d'une dégénération axonale, jusqu'à devenir indétectable. La densité en progéniteur non-prolifératif d'oligodendrocytes, en oligodendrocytes et en myéline reste cependant importante, suggérant fortement que NAA et NAAG ne sont exprimés, ou tout au moins synthétisés, que dans les axones et processus neuronaux.

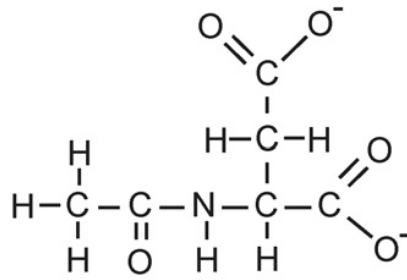


FIG. 1.9. Structure chimique du NAA

Si le rôle exact du NAA est encore largement méconnu, 4 hypothèses principales sont néanmoins proposées [Moffett *et al.*, 2007] et lui attribuent la fonction de :

1. osmolyte organique compensant le déficit en anion des neurones (Le NAA étant une molécule à double charge négative constituant environ 3-4 % de l'osmolarité totale du cerveau [Baslow, 2000]) ou de substrat co-transporteur d'une pompe moléculaire de l'eau nettoyant des neurones l'eau généré par les métabolites [Baslow, 2002].
2. précurseur direct du NAAG par biosynthèse enzymatique [Arun *et al.*, 2006].
3. donneur d'aspartate pour la synthèse des lipides de la myéline dans les oligodendrocytes, bien que le transporteur à la jonction avec l'axone reste putatif malgré une visualisation par radio-traceur [Chakraborty *et al.*, 2001].
4. facilitateur du métabolisme énergétique des mitochondries neuronales.

Ces hypothèses ont amené à un modèle général [Moffett *et al.*, 2007] de synthèse et de métabolisme cérébral (voir FIG.1.10). Le NAA est synthétisé principalement dans les neurones à partir d'aspartate et d'acetyl CoA [Baslow, 2003]. Il ne peut cependant y être dégradé, son catabolisme se faisant par l'enzyme aspartoacylase (ASPA) localisée uniquement dans les oligodendrocytes [Moffett *et al.*, 2007]. La deuxième voie de régulation étant le relargage dans la circulation par les astrocytes après captation dans les synapses et hydrolisation du NAAG, constituant ainsi un transporteur pour l'extraction du nitrogène cérébral [Moffett *et al.*, 2007]. La dynamique du modèle, mesurée par infusion et mesure SRM de glucose marqué au ^{13}C , est assez rapide et permet un renouvellement complet du NAA cérébral tous les 1.4 jours (6%/heure) [Moreno *et al.*, 2001] avec une grande stabilité physiologique.

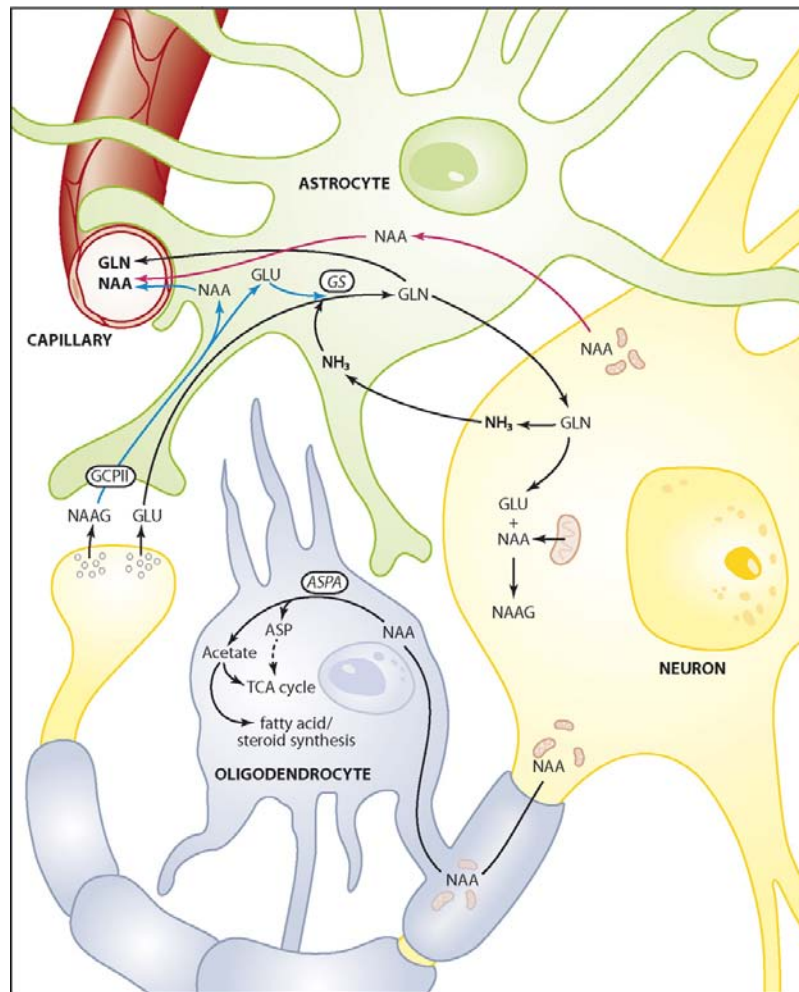


FIG. 1.10. Modèle hypothétique de synthèse et métabolisme du NAA dans la cerveau [Moffett et al., 2007]

En dehors de la maladie de Canavan, pour laquelle une mutation dans le gène encodant l'ASPA catalysant le NAA provoque une très forte augmentation de sa concentration, les altérations observées dans les autres pathologies sont essentiellement des baisses de l'amplitude du tNA. Cependant, l'interprétation de ces altérations est singulièrement compliquée par plusieurs effets :

- les nombreux rôles du NAA, dont l'importance relative peut varier en fonction des processus pathologiques.
- la contribution à hauteur de 15 et 25 % du NAAG [Pouwels and Frahm, 1997, Pouwels and Frahm, 1998], neuropeptide localisé exclusivement dans les neurones mais dans des populations plus restreintes [Neale et al., 2000], et dont les rôles possibles sont la modulation de la transmission glutamatergène, la neuroprotection et la plasticité synaptique [Neale et al., 2005].
- des variations mécaniques de la densité volumique de neurones, par des phénomènes d'œdème vasogéniques ou de pertes d'eau intra-cellulaire.
- mais aussi les pondérations inhérentes au signal RMN : des changements de temps de relaxation, comme reproduit *in vitro* par Yurgelun-Todd (in press), ou des changements de visibilité RMN par modification de la compartimentation cellulaire [Clark, 1998].

De nombreuses questions restent cependant ouvertes [Coyle, 2006], en particulier sur son rôle

exact dans les neurones, sur son transport dans les oligodendrocytes pour participer à la synthèse de myéline, ainsi que sur le processus de biosynthèse du NAAG. Au regard de ces interprétations, le tNA est considéré comme un marqueur de la densité, intégrité et viabilité neuronale. La fiabilité de mesure de sa résonance, et sa sensibilité à de nombreuses pathologies en ont fait un marqueur très largement utilisé en recherche clinique, notamment lors d'essais thérapeutiques.

1.2.2 Créatine et Phosphocréatine (tCr)

La Créatine (Cr) et la Phosphocréatine (PCr) sont deux métabolites contribuant ensemble à trois singulets d'un groupe méthyle à 3.03 ppm, d'un groupe méthylène à 3.91 ppm et d'un groupe nitrène à 6.65 ppm, non visible car masqué par la résonance de l'eau. Ils participent à la réaction de Créatine Kinase (CK) (FIG. 1.11), découverte en 1934 et participant au métabolisme phosphorique à haute énergie à travers l'homéostasie et la production d'ATP¹ dans les cellules très consommatrices d'énergies (fibres musculaires, cellules cérébrales, etc) [Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000].

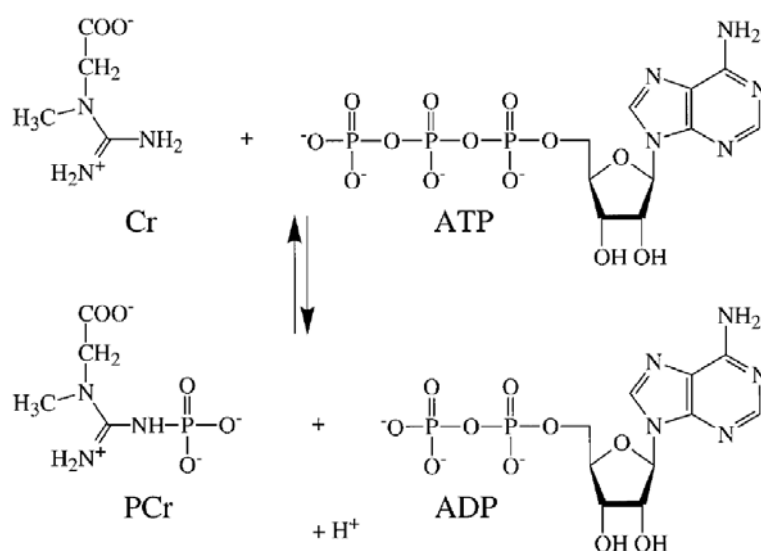


FIG. 1.11. Réaction de Créatine Kinase (CK), catalysant la conversion de Cr en PCr à travers la transformation d'ATP en ADP

La dynamique de la réaction est régie par l'équilibre thermodynamique et enzymatique de Gibbs, déterminant que la somme des concentrations de Cr et PCr est relativement stable. En dehors de l'apport nutritionnel, la concentration de Cr cérébrale est régulée par 3 mécanismes [Ross and Bluml, 2001] :

- L'équilibre thermodynamique et enzymatique de Gibbs, déterminant que la somme des concentrations de Cr et PCr est constante
- L'équilibre de Donnan des forces osmotiques, fortement liées à l'équilibre de Gibbs, augmentant ou diminuant la concentration de Cr pour maintenir l'équilibre osmotique de la cellule.
- La biosynthèse *de novo* dans le foie et les reins à partir d'arginine, de glycine et de S-adenosylmethionine (FIG.1.12). En complément de l'apport alimentaire, 1.7 % de la créatine du corps humain est ainsi renouvelée par jour. [Miller, 1991]

¹Adénosine triphosphate

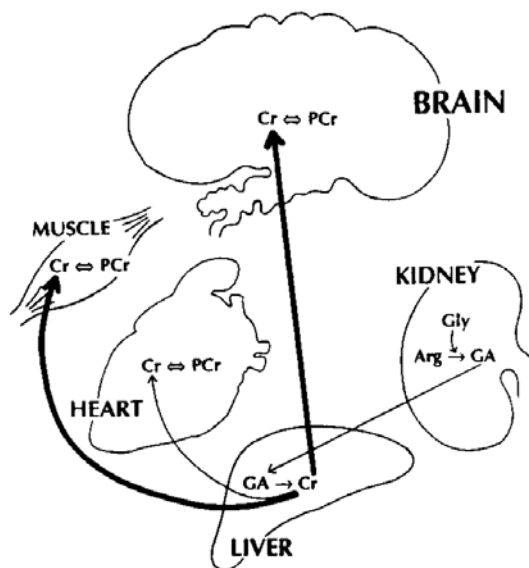


FIG. 1.12. Schéma de la biosynthèse de novo de Cr dans les reins et le foie [Ross and Bluml, 2001]

En vertu de ces régulations, la somme des concentrations cérébrales de Cr et PCr mesurée par SRM, communément nommée tCr, est supposée être stable et insensible à de nombreuses altérations pathologiques. La Cr est présente dans tous les tissus cérébraux, pour une concentration environ 20 % plus importante dans la substance grise (SG) que dans la substance blanche (SB) [Ross and Bluml, 2001] conjointement à un renouvellement plus élevé de l'ATP. Elle n'est pas spécifique à un type cellulaire, mais des mesures *in vitro* ont mis en évidence des concentrations tCr, en nmol.kg^{-1} de protéine, respectivement 4 et 2 fois plus élevées dans les oligodendrocytes et les astrocytes que dans les neurones [Urenjak et al., 1993].

Ces propriétés font de la concentration en tCr un marqueur putatif de la prolifération cellulaire, avec toutefois les mêmes pondérations inhérentes au signal RMN que sont les changements de temps de relaxation et de visibilité RMN.

1.2.3 Les composés de choline (Cho)

Les molécules cérébrales contenant de la choline (FIG. 1.13) participent aux résonances observées autour de 3.2 ppm. La choline est un nutriment absorbé à partir de la plupart des aliments, et précurseur de deux molécules importantes : l'acétylcholine (ACho), synthétisée uniquement dans les neurones cholinergiques [Freeman and Jenden, 1976], et la phosphatidylcholine (Ptd-Cho) constituant des membranes cellulaires et notamment de la myéline selon le modèle décrit par la figure 1.14.

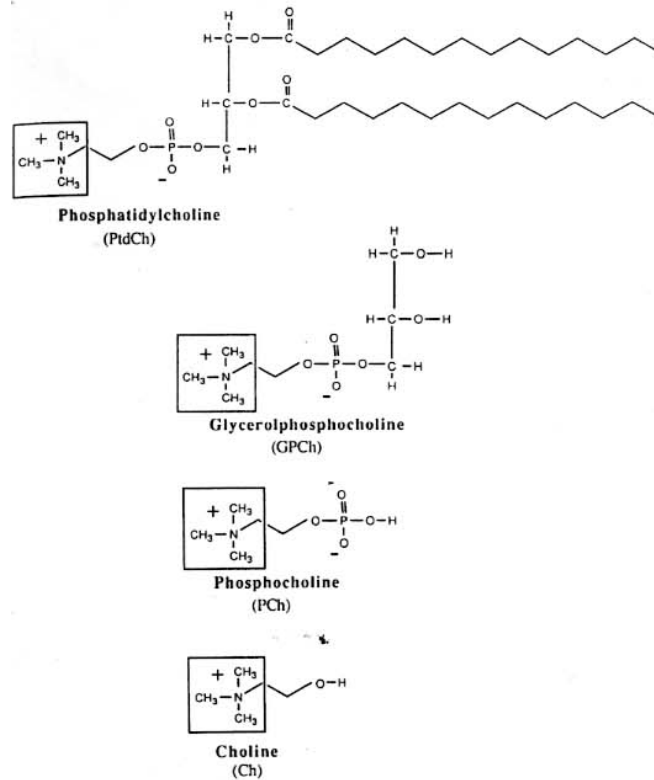


FIG. 1.13. Structure chimique des principaux composés de choline dans le cerveau [Miller, 1991]

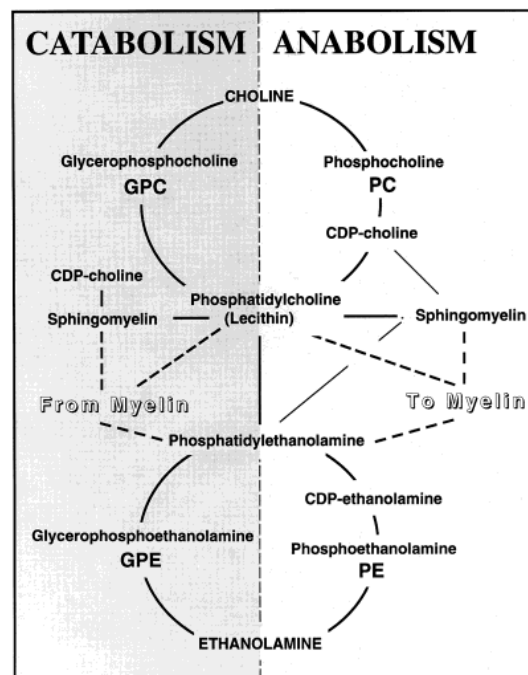


FIG. 1.14. Schéma de la synthèse de PtdCho pour la myéline à partir de Cho [Ross and Bluml, 2001], avec GPCho pour précurseur et PCho pour produit de dégradation

De nombreuses incertitudes subsistent cependant sur ce que contient exactement la résonance à 3.2 ppm, communément nommée "composés de choline" (Cho). Les interprétations des études *post mortem* sont notamment discutables, des altérations massives et imprévisibles des concentrations se produisant lors de la mort cellulaire. Des mesures *in vivo* par ^{13}C sur des

cerveaux sains de rat [Tunggal et al., 1990] ont néanmoins mis en évidence des concentrations négligeables de choline libre (Cho_f) ($0.022 \text{ mmol.kg}^{-1}$) et de cytidine-diphosphate-choline (CDP-Cho) ($0.065 \text{ mmol.kg}^{-1}$), des concentrations détectables par SRM de phosphocholine (PCho) ($0.38 \text{ mmol.kg}^{-1}$) et glycerophosphocholine (GPCho) ($0.40 \text{ mmol.kg}^{-1}$), ainsi que des concentrations très importantes de PtdCho (18 mmol.kg^{-1}). Contrairement aux autres composés de choline, ce dernier est cependant un constituant membranaire soluble dans les lipides et non dans l'eau. En dépit de sa forte concentration, il est donc peu probable qu'il participe significativement au signal de Cho, le mouvement des protons étant restreint dans les membranes. Cette hypothèse a été renforcée par une étude SRM *in vivo* et histologique sur différentes tumeurs, présentant des corrélations significatives du signal SRM de Cho avec la densité cellulaire, les concentrations de Cho_f , GPCho, et PCho mais une absence de corrélation significative avec la concentration de PtdCho [Miller et al., 1996]. Le signal de Cho peut également contenir des résonances de la bétaine, et une étude sur cerveau sain de rat a conclu qu'elle y contribuait à hauteur de 10 % [Lien et al., 1990].

GPCho et PCho étant respectivement précurseur et produit de dégradation de la PtdCho, constituant des membranes cellulaires dont environ 40% des phospholipides de la myéline [Miller et al., 1996], leur concentration à travers la mesure de Cho est un marqueur à la fois de la densité cellulaire [Miller et al., 1996] et du turnover membranaire, notamment des processus de démyélinisation/remyélinisation. Des études en SRM du ^{31}P permettent par ailleurs de distinguer synthèse et dégradation par la mesure des phosphomonoesters (PME), précurseurs des phospholipides, des phosphodiesteres (PDE), produits de dégradation, ainsi que de l'activité des phospholipases [Boulanger et al., 2000]. Présent dans toutes les membranes, la résonance des composés de choline n'est pas spécifique à un type cellulaire, avec cependant des concentrations (en nmol.kg^{-1} de protéine) environ 3 fois plus élevées dans les oligodendrocytes et les astrocytes que les neurones [Urenjak et al., 1993]. Ce rôle de marqueur de la densité cellulaire a été notamment démontré sur une encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), modèle inflammatoire des plaques dans la sclérose en plaques (SEP) comprenant des proliférations lymphocytaires mais pas ou peu de démyélinisation et de perte neuronale [Brenner et al., 1993].

1.2.4 Le myo-Inositol

Le myo-Inositol (mIns) (voir FIG.1.15) est un des 9 isomères possibles de l'hexahydrocyclohexane (inositol), identifié en 1894 par Bouveault à partir d'une découverte initiale de Scherer en 1850.

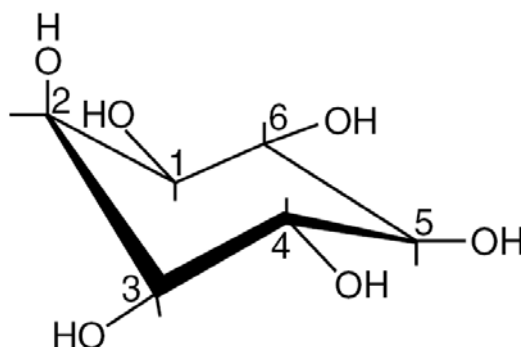


FIG. 1.15. Structure du myo-inositol [Fisher et al., 2002]

Localisé principalement dans le système nerveux central, il est détectable en SRM du ^1H sous la forme d'une résonance complexe entre 3.5 et 3.6 ppm. Il est de loin le plus abondant des isomères, devant le scyllo-Inositol (entre 5 et 12% de la concentration du myo-Inositol [Sequist

and Gruetter, 1998], soit environ 0.5 mM détectable en SRM (soit environ 3.34 ppm) et des traces de neo-Inositol. En raison de ses couplages forts et de son T_2 très court, le myo-Inositol n'est quantifiable de façon fiable qu'à TE court. Inositol phosphate et myo-Inositol ne sont cependant pas différenciables par SRM du ^1H [Ross and Bluml, 2001].

L'inositol est apporté pour un cinquième environ par l'alimentation, et synthétisé pour les quatre cinquièmes restant par une enzyme à partir de glucose-6-phosphate, dans les reins principalement mais aussi dans le cerveau et les testicules. Sa dégradation se fait exclusivement dans les reins, par une conversion en acide glucuronique et une dégradation ultérieure dans le foie [Fisher et al., 2002] (voir FIG.1.16).

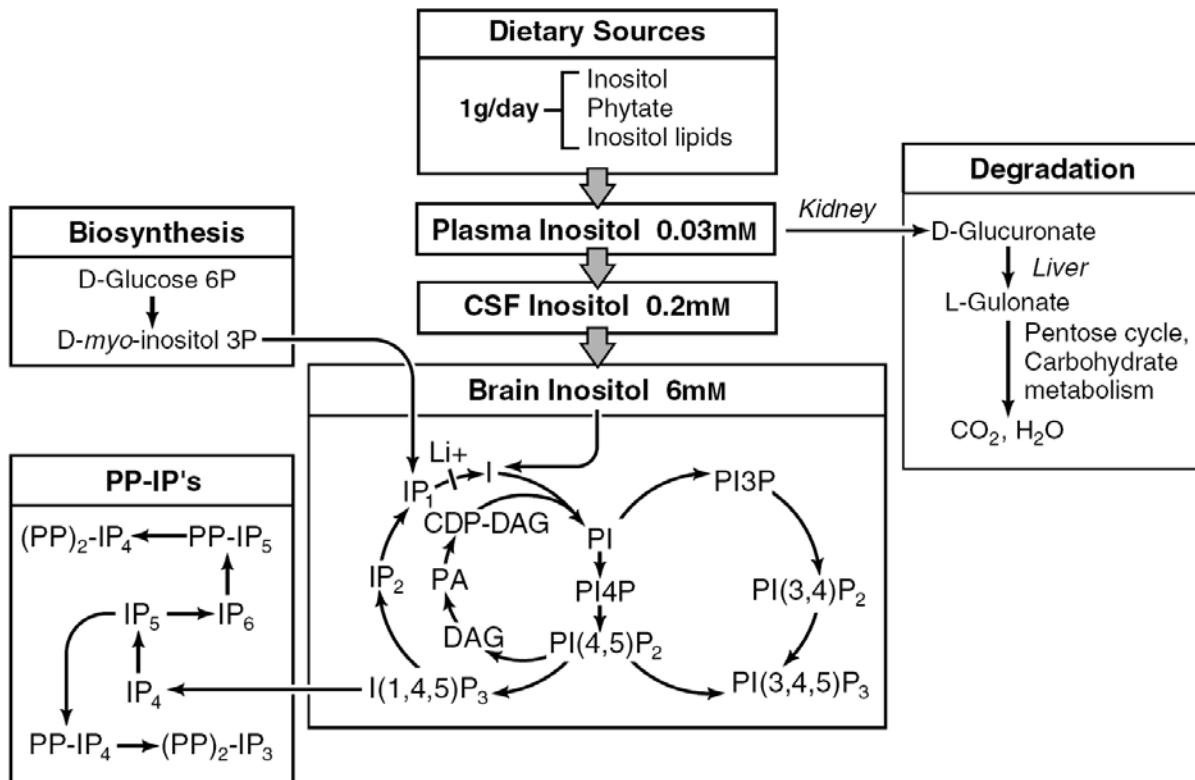


FIG. 1.16. Schéma de la synthèse, utilisation et dégradation de l'inositol [Fisher et al., 2002]

Deux rôles lui sont connus à l'heure actuelle :

- Régulateur du volume cellulaire : si les changements de tonicité sont compensés à court terme par le transport transmembranaire de Na^+ , K^+ , H^+ ou Cl^- , leur compensation chronique nécessite le transport d'un osmolyte organique "compatible" ou "non-perturbant" tel que le myo-Inositol. Les phénomènes d'hypernatremie, d'hypoxie, d'œdème vasogénique et cytotoxique, et de rupture de la barrière hémato-encéphalique provoquent ainsi une augmentation de la concentration en myo-Inositol [Fisher et al., 2002].
- Précurseur des phospholipides, impliqués dans les phénomènes d'adhésion, de croissance, de trafic vésiculaire et de survie de la cellule [Novak et al., 2000].

La régulation du myo-Inositol cellulaire en réponse au stress hypotonique se fait par diffusion membranaire via un mécanisme facilitateur impliquant un canal Cl^- non spécifique, et par 3 mécanismes distincts de maintien de la concentration cellulaire :

- Par un transporteur de captage spécifique du Na^+ , le SMIT (*Sodium Molecule Inositol*

Transporter), présent largement dans tous les types cellulaires (neurones et glie), et dont l'expression et l'activité sont régulées principalement par le stress osmotique mais aussi par la concentration en inositol.

- Par un symporteur du H^+ -myo-Inositol, le HMIT (*H⁺ Molecule Inositol Transporter*) [Udry et al., 2001], exprimé quasiment exclusivement dans le système nerveux central, principalement dans les astrocytes mais aussi dans certaines populations neuronales.
- Par synthèse *de novo* à partir de glucose-6-phosphate, via une enzyme présente dans les capillaires et astrocytes mais pas dans les neurones [Novak et al., 1999].

Les fluctuations très importantes de la concentration en Ins en font un marqueur potentiel d'une grande sensibilité [Ross and Bluml, 2001], mais ses multiples rôles et mécanismes de régulation rendent sa spécificité cellulaire et fonctionnelle encore incertaine, et donc son interprétation délicate. S'il a en effet été suggéré que le myo-Inositol est un marqueur glial primaire [Glanville et al., 1989] voir exclusif [Brand et al., 1993], en raison notamment de sa synthèse *de novo* dans les astrocytes et de ses concentrations importantes dans les neuroblastome NK-N-SH (6 mM) [Stubbs and Agranoff, 1993] et les neuroblastomes SH-SY5Y (11.2 mM) [Novak et al., 1999], il est aussi présent en concentrations significatives et parfois supérieures dans les cellules neuronales du nerf sural (2.6 mM) [Sundkvist et al., 2000], les neurones NT2-N² (17.4 mM) [Novak et al., 1999], et les neurone HCN-2 (< 1 mM) [Koch et al., 1999]. Son interprétation est par ailleurs compliquée par la décroissance de sa concentration avec l'âge, d'environ 50% entre 20 et 90 ans dans le cortex temporal [Stokes et al., 1983].

1.3 Traitement du signal

Le signal SRM est une somme de signaux d'origines diverses, physiologiques (eau, métabolites, macromolécules, lipides) ou non (courants de Foucault), qu'il convient de distinguer afin d'extraire l'information d'intérêt qu'est l'amplitude individuelle des métabolites. Après acquisition, la SRM implique donc nécessairement des étapes de traitement du signal.

1.3.1 La modélisation du signal RMN

La forme de raie

Le signal s idéal en mode d'absorption d'un métabolite met au cours du temps est modélisable par une forme de raie, paramétrée par son amplitude A , sa fréquence de résonance ω_0 , son facteur d'amortissement α et sa phase ϕ .

$$\hat{s}_{met}(t) = A_{met} \times e^{-(\alpha_{met} + i\omega_{0_{met}})t + i\phi_{met}} \quad (1.10)$$

²Modèle de culture cellulaire de neurones du système nerveux central humain

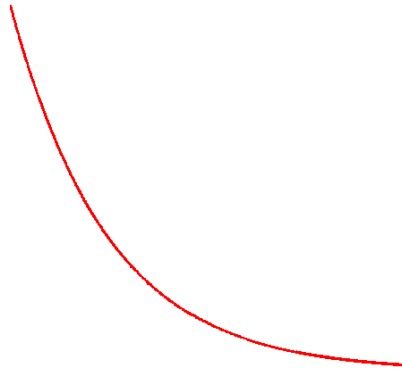


FIG. 1.17. *Forme de raie lorentzienne, $\alpha = 4$ Hz*

Cette forme de raie est nommée lorentzienne, car une décroissance mono-exponentielle $e^{-\alpha t}$ correspond à la transformée inverse de Fourier d'une fonction lorentzienne $\frac{1}{1+\alpha^2}$.

En réalité, les hétérogénéités du champ magnétique B_0 dues aux effets d'interfaces et d'hétérogénéité tissulaire induisent une dispersion statistique de distribution normale autour de la valeur de résonance. Ce phénomène est modélisable par une forme de raie dite "gaussienne" d'amortissement β :

$$\hat{s}_{met}(t) = A_{met} \times e^{-(\beta_{met}t)^2 - \omega_{0met}t + i\phi_{met}} \quad (1.11)$$

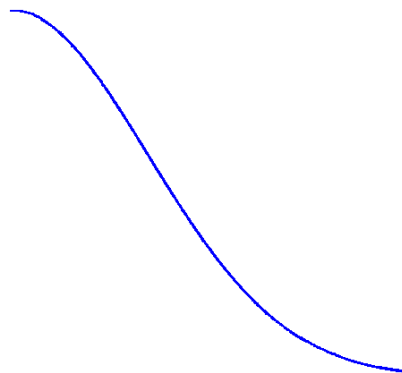


FIG. 1.18. *Forme de raie gaussienne, $\beta = 2$ Hz*

La conjugaison des deux effets précédents (décroissance lorentzienne du signal idéal et décroissance gaussienne des hétérogénéités B_0) se modélise par une fonction de Voigt, convolution en fréquence d'une fonction lorentzienne et d'une fonction gaussienne de même sommet :

$$\hat{s}_{met}(t) = A_{met} \times e^{-(\alpha_{met} + \omega_{0met})t - (\beta_{met}t)^2 + i\phi_{met}} \quad (1.12)$$

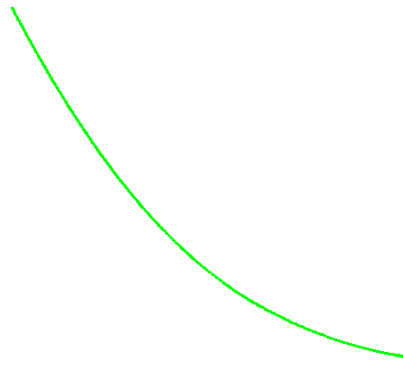


FIG. 1.19. Forme de raie voigt, $\alpha = 4$ Hz et $\beta = 2$ Hz

L'influence du choix du modèle peut introduire un biais important si les données s'en éloignent significativement (voir FIG.1.20).

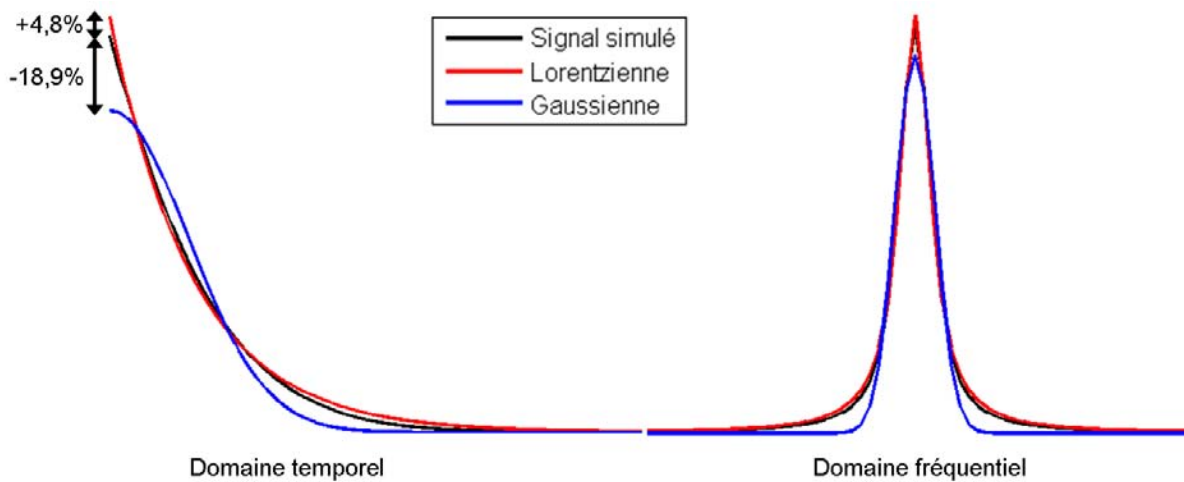


FIG. 1.20. Influence de la forme de raie sur la quantification d'un signal Voigt simulé ($\alpha = 10$ Hz et $\beta = 4$ Hz).

Domaine temporel et fréquentiel

Le signal RMN provenant d'un phénomène de résonance, il est communément représenté sous forme de spectre dans le domaine fréquentiel. La transformée de Fourier de la fonction de décroissance lorentzienne Eq.1.10 a ainsi pour partie réelle la fonction suivante :

$$\hat{F}_{met}(\omega) = \frac{\alpha_{met}}{(\omega - \omega_{0_{met}})^2 + \alpha_{met}^2} \quad (1.13)$$

Il y a une correspondance entre les deux domaines, l'intégrale de cette fonction selon l'axe des fréquences étant égale à l'amplitude A dans le domaine temporel, α correspondant à la largeur à mi-hauteur et ω_0 à la position du pic.

La transformée de Fourier étant linéaire et bijective, la problématique de l'estimation de l'amplitude des métabolites et les performances de sa résolution sont théoriquement identiques entre les deux domaines [Abildgaard et al., 1988]. En pratique cependant, les deux domaines de travail ont des avantages et des inconvénients respectifs. Le domaine temporel est celui de l'acquisition du signal, et permet donc de corriger aisément les artefacts qui y sont liés (oscillation de troncature à la fin du signal, mauvaise synchronisation du début de l'acquisition avec le

maximum de l'écho, etc.). Le domaine fréquentiel permet quant à lui une meilleure visualisation des résonances et du résultat de la quantification, réduit le nombre de paramètres à estimer (l'amplitude est calculée), simplifie la suppression du signal de l'eau, mais offre moins de flexibilité sur le modèle de forme de raie. Il n'existe pas en effet d'expression analytique de la transformée de Fourier d'une décroissance gaussienne ou voigt, même si des approximations numériques existent [Grivet, 1997, Marshall et al., 1997].

1.3.2 Estimation des paramètres du modèle

Approche statistique

Deux cadres généraux de travail existent en traitement du signal :

1. le cadre fréquentiste³ : le signal est décrit par un modèle déterministe dont les paramètres sont estimables et entachés d'un bruit de mesure. L'estimateur utilisé est le maximum de vraisemblance.
2. le cadre bayésien : le signal est décrit par un modèle non-stochastique dont les paramètres ont des densités de probabilité *a priori* et *a posteriori*. Les estimateurs utilisés sont le maximum *a posteriori* et le minimum de variance de l'erreur.

Si l'approche bayésienne est plus riche, elle nécessite cependant de connaître les probabilités *a priori* des paramètres. En pratique, il est souvent difficile de formaliser la connaissance et le degré de confiance accordé aux paramètres d'un signal SRM, et à quelques exceptions près [Bretthorst, 1990, Bretthorst et al., 2005], la plupart des méthodes de traitement du signal utilisées en SRM reposent sur une approche fréquentiste. Pour un signal x acquis au cours du temps t , il existe ainsi des paramètres déterministes p à estimer à partir d'une fonction modèle \hat{x} parmi un bruit gaussien e :

$$x(t, p) = \hat{x}(t, p) + e(t) \quad (1.14)$$

Les algorithmes de quantification

Les algorithmes de quantification se distinguent communément selon leur degré d'interaction requis auprès de l'utilisateur, entre méthodes interactives et non-interactives (ou boîte-noire) :

- Méthodes interactives : la technique non-itérative la plus ancienne [Meyer et al., 1988] consiste à intégrer manuellement l'aire sous le pic d'une résonance dans le domaine fréquentiel. Ses principaux avantages sont sa simplicité de mise en œuvre et l'absence d'hypothèse sur la forme de raie. Cette méthode ne permet pas cependant de prendre en compte le chevauchement des résonances ni la contribution de la ligne de base, biaisant fortement la quantification, notamment lors de l'estimation de la base du pic. La subjectivité du traitement manuel implique par ailleurs l'existence d'une variabilité inter-observateur.

L'objectif des méthodes itératives est de minimiser une distance entre les données et un modèle les décrivant. Dans le cas d'un bruit gaussien, l'estimateur du maximum de vraisemblance revient à minimiser la somme des carrés des erreurs $e = x - \hat{x}$ en contrôlant la qualité de l'estimateur \hat{p} par sa variance $\sigma_{\hat{p}}^2$ et son biais⁴. Il s'agit donc d'un problème classique de moindre carré non linéaire (*Non-Linear Least Square* (NLLS)).

Celui-ci peut-être résolu par une optimisation globale (recuit simulé (*annealing*) [Weber et al., 1998] ou algorithme génétique [Metzger et al., 1996]) ou locale (algorithmes itératifs de Gauss-Newton et de Levenberg-Marquardt). Les premières ont l'avantage de pouvoir

³A ne pas confondre avec le domaine fréquentiel

⁴la différence entre sa valeur moyenne $E(\hat{p})$ et la valeur vraie p^*

sortir d'un minimum local lorsque l'espace de recherche est de haute dimensionnalité et que les valeurs initiales sont éloignées de l'optimum global, mais ont pour inconvénient d'être de faible efficacité calculatoire. La majorité des optimisations utilisées pour la quantification de signaux SRM sont ainsi locales (AMARES [Vanhamme *et al.*, 2000] et VARPRO [Knijn *et al.*, 1992]).

Les méthodes interactives se distinguent par ailleurs selon la complexité du modèle à régresser, notamment son nombre de degré de liberté (forme de raie et nombre de métabolites à estimer) ainsi que les contraintes sur les différentes résonances d'un métabolite (multiplets). Cette problématique n'a rien d'évident, et renvoi systématiquement à deux compromis en SRM : entre biais ou variance dans le choix du nombre de paramètres à estimer, et entre confiance aux données réelles ou confiance aux données idéales dans le choix de l'information *a priori*. Deux exemples didactiques de compromis biais/variance sont le phénomène de Runge en interpolation polynomiale ou le surapprentissage (*overfitting*) en classification : un modèle trop simple sera fortement biaisé mais peu variable, tandis qu'un modèle trop complexe sera peu biaisé mais fortement variable.

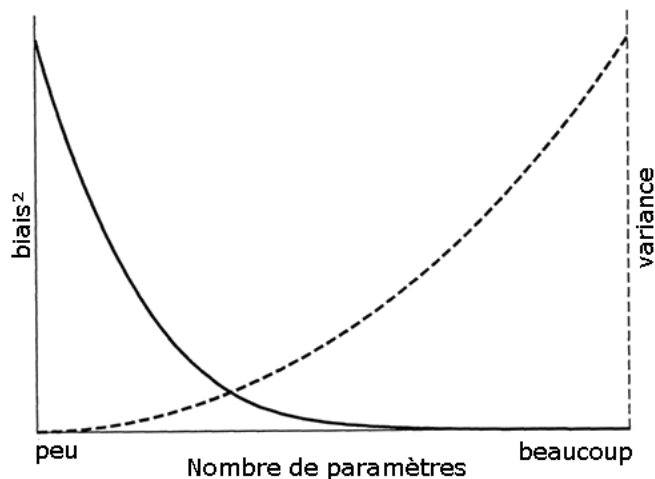


FIG. 1.21. Illustration du compromis biais/variance en fonction du nombre de paramètres (degrés de liberté) du modèle (<http://mahalanobis.twoday.net/stories/264091/>)

Le compromis entre confiance aux données réelles ou confiance aux données idéales intervient dans le choix de l'information *a priori* : celle-ci peut être l'unique singulet d'un groupement de proton (*methyl singlet metabolite* (MSM)), ou incorporer tous les groupements d'un métabolite et les multiplets causés par les couplages-J (*whole metabolite* (WHOM)). Une des grandes difficultés de la quantification des signaux SRM provient en effet du chevauchement des résonances des métabolites. Imposer des contraintes fortes sur les différentes résonances d'un métabolite aide ainsi leur distinction et améliore théoriquement la qualité de l'estimation [Cavassila *et al.*, 2000]. Cette information *a priori* peut être acquise *in vitro* ou simulée par des algorithmes reposant sur le formalisme de mécanique quantique (NMRScope [Graveron-Demilly *et al.*, 1993] ou Gamma [Smith *et al.*, 1994]) et calculant l'évolution du signal à partir de la séquence de localisation (voir §1.1.4), et des constantes de couplage et de déplacement chimique d'un métabolite [Govindaraju *et al.*, 2000]. Les données simulées ont pour avantage d'être simples et rapides à obtenir, mais ont pour limitation la difficulté à simuler fidèlement les conditions d'acquisition réelle (hétérogénéités B_0 , température, pH, effets des gradients, etc.) (voir [Cudalbu *et al.*, 2008] pour une comparaison entre base simulée et acquise). Cette information *a priori* est ensuite

utilisée comme donnée du modèle pour l'étape de quantification (QUEST [Ratiney et al., 2005] et AQSES [Pouillet et al., 2007a] dans le domaine temporel, LCModel [Provencher, 1993] et les méthodes de [Young et al., 1998] et [Gillies et al., 2006] dans le domaine fréquentiel).

D'autres approches ont été proposées par ailleurs dans le domaine fréquentiel, basées sur des réseaux de neurones [Usenius et al., 1996], l'analyse en composantes principales [Stoyanova and Brown, 2001], l'analyse de cercle dans le plan complexe après transformée de Fourier (CFIT) [Gabr et al., 2006], ainsi qu'une approche hybride modélisant la forme de raie dans le domaine temporel et quantifiant dans le domaine fréquentiel (TDFD) [Slotboom et al., 1998].

- Méthodes non-interactives : Ces méthodes reposent principalement sur la décomposition en valeurs singulières (*Singular Value Decomposition* (SVD)) d'une matrice de Hankel⁵ (HSVD) du signal, couplée au principe de prédiction linéaire [Barkhuijsen et al., 1985] ou au modèle d'espace d'état [Barkhuijsen et al., 1987]. Ces approches sont appelées "non-paramétriques" car elles n'intègrent pas de modèle physique sous-jacent contrairement aux méthodes interactives avec information *a priori*. Le principe général de HSVD est d'exprimer le signal dans une base orthonormée de vecteurs singuliers à partir d'opérations d'algèbre linéaire de factorisation d'une matrice de Hankel. Les valeurs singulières principales, appelées pôles (fréquence et amortissement), forment alors un sous-espace "signal" distinct d'un sous-espace "bruit". Les amplitudes et les phases sont ensuite estimées par moindre carré non-linéaire (NLLS) ou moindre carré total [Van Huffel et al., 1994] (*Total Least Square* (TLS)). Ces approches sont caractérisées par des temps de calcul importants, fortement réduits cependant par l'utilisation de l'algorithme de Lanczos (HLSVD) [Millhauser et al., 1989] pour la décomposition en valeurs singulières.

Le principal inconvénient de ces approches non-interactives est la grande difficulté de modéliser les principes physiques à l'origine du signal, que ce soit par une forme de raie non-lorentzienne, l'introduction d'information *a priori* sur les métabolites, ou la prise en compte de la ligne de base. Elles sont donc principalement utilisées comme méthode de suppression du signal du solvant.

D'autres méthodes ont toutefois été proposées dans le domaine temporel afin de contourner les précédentes limitations : approximant de Padé⁶ [Williamson et al., 2006] et maximum de vraisemblance quadratique itératif [Zhu et al., 1998] pour une forme de raie non-lorentzienne, KNOB-TLS [Laudadio et al., 2004] et MeFrEs [Romano et al., 2002] pour l'incorporation d'information *a priori*.

Dans le domaine fréquentiel, ces approches permettent une sélection directe de l'intervalle de fréquence à analyser, réduisant d'autant le temps de calcul. Les méthodes les plus courantes [Sandgren et al., 2004] sont FDM [Mandelshtam, 2000], SELF-MODE [Sandgren et al., 2004], SB-HOYWSVD [Tomczak and Djermoune, 2002], SELF-SVD [Stoica et al., 2003].

⁵Matrice dont les valeurs sont constantes le long des diagonales ascendantes :

$$\begin{pmatrix} s_1 & s_2 & \cdots & s_{513} \\ s_2 & s_3 & \cdots & s_{514} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ s_{512} & s_{513} & \cdots & s_{1024} \end{pmatrix}$$

⁶Méthode d'approximation d'une fonction analytique par une fonction rationnelle, analogue au développement limité

Méthode	Publication	Domaine	Information <i>a priori</i>	Forme de raie	Ligne de base
HLSVD	[<i>Pijnappel et al., 1992</i>]	temps			
VARPRO	[<i>Van der Veen et al., 1988</i>]	temps			
AMARES	[<i>Vanhamme et al., 2000</i>]	temps			
AQSES	[<i>Pouillet et al., 2007a</i>]	temps	✓		✓
QUEST	[<i>Ratiney et al., 2005</i>]	temps	✓		✓
-	[<i>Elster et al., 2005</i>]	temps	✓		✓
TDFD Fit	[<i>Slotboom et al., 1998</i>]	temps (forme de raie) fréq. (régression)	✓	✓	✓
CFIT	[<i>Gabr et al., 2006</i>]	fréquence			✓
LCModel	[<i>Provencher, 1993</i>]	fréquence	✓	✓	✓
-	[<i>Young et al., 1998</i>]	fréquence		✓	✓

TAB. 1.1 PRINCIPALES MÉTHODES DE QUANTIFICATION DES SIGNAUX SRM ET LEURS FONCTIONNALITÉS [*Pouillet et al., 2008*]

Estimer les performances : RSB, coefficients de variations, et bornes de Cramér-Rao

Plusieurs estimateurs permettent de rendre compte des qualités du signal SRM, de son acquisition, et de sa quantification. Le rapport signal-à-bruit (RSB) est un concept courant en traitement du signal, bien que souvent équivoque. Son principe est de caractériser le rapport de force entre l'existence d'une information d'intérêt et les nuisances dégradant sa mesure. La définition classique de l'approche fréquentielle (par opposition à bayésienne) est de le calculer comme le rapport de la moyenne du signal sur l'écart-type (σ) du bruit. L'utilisation de deux domaines de travail en SRM introduit donc deux définitions subsidiaires du RSB :

$$RSB_{temporel} = \frac{Amplitude_{t=0}}{\sigma_{fin\ du\ signal}} \quad (1.15)$$

$$RSB_{fréquentiel} = \frac{Hauteur_{résonance}}{\sigma_{hors\ résonance}} \quad (1.16)$$

Si elles sont conceptuellement proches, ces deux définitions n'en restent pas moins différentes : le $RSB_{temporel}$ est indépendant de la forme de raie et de l'amortissement du signal tandis que le $RSB_{fréquentiel}$, faisant intervenir la hauteur d'une résonance dans le spectre, en dépend fortement (voir FIG.1.22). Ils ont donc des avantages et inconvénients complémentaires, le $RSB_{fréquentiel}$ permettant de mieux rendre compte de la qualité ultérieure de la quantification en intégrant l'amortissement du signal, tandis que le $RSB_{temporel}$ est indépendant de l'homogénéité du champ B_0 , donc de la qualité du shim. Ils sont par ailleurs différemment influencés par une étape d'apodization : d'une part par l'augmentation de l'amortissement du signal, d'autre part par la réduction du bruit en fin de signal seulement.

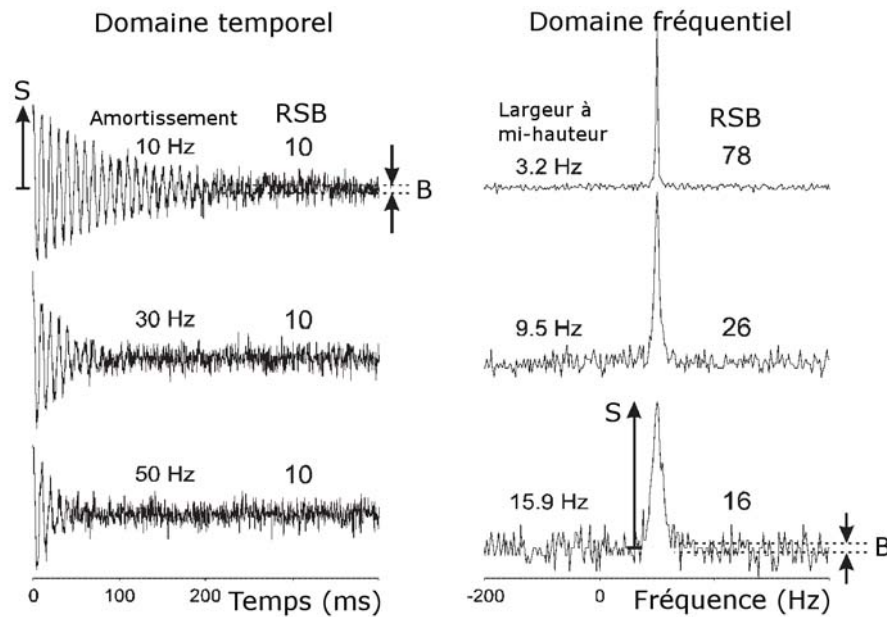


FIG. 1.22. Différence entre mesure du RSB dans le domaine temporel et dans le domaine fréquentiel [Kreis, 2004]

Plusieurs estimateurs existent pour rendre compte de la variabilité de mesure dont les origines sont diverses (variabilité physiologique, variabilité matérielle du système, variabilité de traitement du signal, etc.) :

- Les Coefficients de variations (CV) permettent d'estimer la dispersion de la distribution d'une mesure autour de sa valeur moyenne, en normalisant son écart-type σ par sa moyenne μ :

$$CV (\%) = \frac{\sigma}{\mu} \times 100 \quad (1.17)$$

Les CV sont sensibles aux biais et offsets de mesure, mais ont pour avantage d'être insensibles, contrairement à la variance ou l'écart-type, aux normalisations, calibrations et facteurs de correction multiplicatifs. Ils permettent ainsi une comparaison aisée des performances de reproductibilité de différents marqueurs.

- Les bornes de Cramér-Rao (Cramér-Rao Bound (CRB)) sont la variance minimale d'un estimateur sans biais, et permettent d'estimer le plus faible écart-type possible pour un modèle et un signal donné [Cavassila et al., 2000]. En l'absence de mesures répétées, exigence difficilement satisfaisable en pratique clinique, les CRB sont donc une estimation *a maxima* des performances d'une quantification. Leur calcul, égal en théorie dans le domaine temporel et fréquentiel, repose sur l'inversion numérique d'une matrice de Fisher intégrant le nombre de paramètres à régresser (forme de raie), l'information *a priori* et le bruit du signal. La valeur des CRB ne dépend pas de l'amplitude du signal mais de son amortissement et du chevauchement des métabolites, mettant ainsi en évidence l'utilité de l'information *a priori* dans la précision de la quantification. En pratique cependant, les CRB ne sont justes que si la forme de raie est adéquate (estimateur non biaisé) et leur calcul nécessite par ailleurs d'intégrer l'influence des étapes de prétraitement, notamment l'estimation de la ligne de base. Enfin, l'estimation exacte du bruit en fin de signal temporel proscrit toute apodization du signal.
- Les techniques d'inférence statistique : ces méthodes permettent d'approcher les caractéristiques d'une statistique en répétant la même mesure sur un signal rééchantillonné aléa-

toirement (*bootstrapping*). La variabilité de la quantification d'un spectre peut ainsi être approchée sans avoir à répéter sa mesure [Ratiney et al., 2007].

1.3.3 Les prétraitements

Le schéma des séquences d'acquisition, les caractéristiques du matériel utilisé, ainsi que les autres molécules présentes *in vivo* génèrent des contributions indésirables dans le signal qu'il convient de corriger avant l'étape de quantification.

Suppression du signal de l'eau

La grande majorité des acquisitions incluent une séquence de suppression du signal de l'eau (voir §1.1.4) imparfaite en pratique, et nécessitent donc une étape ultérieure de suppression. L'influence du signal de l'eau, et donc sa correction, est cependant différente selon le domaine de travail : le domaine fréquentiel ne nécessite qu'une simple correction générale de la déformation de la ligne de base à proximité de la résonance de l'eau, tandis que le domaine temporel requiert une suppression complète du signal de l'eau, celui-ci modulant fortement l'amplitude des résonances des métabolites. Sa correction est donc le plus souvent intégrée à la ligne de base dans les méthodes fréquentielles, au même titre que l'estimation des macromolécules et des lipides, alors qu'elle nécessite un postraitement dédié dans les méthodes temporelles :

1. Par filtre à réponse impulsionnelle finie (*Finite Impulse Response (FIR)*) : le principe est d'effectuer un filtrage numérique en fréquence centré sur la résonance de l'eau. L'amortissement du signal pouvant induire des distorsions de phase sur les filtres passe-bas classiques, la solution la plus efficace consiste à utiliser un filtre FIR à maximum de phase [Sundin et al., 1999] (*Maximum Phase FIR (MP-FIR)*) (voir [Coron et al., 2001] pour une revue des différents filtres).
2. Par fonction modèle : le principe est de modéliser le signal de l'eau, puis de le soustraire au signal original. Si les approches interactives par NLLS sont peu opportunes, du fait de la forte influence des impulsions RF des séquences de suppression de l'eau (voir §1.1.4) sur la forme de raie, les approches "boîte-noire" par SVD sont au contraire parfaitement appropriées pour modéliser une forme de raie complexe par une somme de lorentziennes puisque l'amplitude exacte de la résonance n'est pas recherchée ici. Les implémentations les plus classiques incluent une réduction de la diagonalisation par l'algorithme de Lanczos [Pijnappel et al., 1992] (HLSVD) et l'utilisation de solution par moindre carré total [Van Huffel et al., 1994] (HLTLS). Deux améliorations [Laudadio et al., 2002] apportent par ailleurs un temps de calcul réduit et une meilleure stabilité numérique : la réorthogonalisation partielle (*Partial ReOrthogonalization (HLSVD-PRO)*) et l'algorithme de Lanczos à redémarrage implicite (*Implicitly Restarted Lanczos algorithm (HLSVD-IRL)*).

Les approches par fonction modèle ont pour avantage principal de ne pas induire de distorsion de phase, d'être peu paramétrées (ordre du modèle et région à filtrer) et d'être indépendantes de la portée dynamique. Elle requiert cependant des temps de calcul bien supérieurs aux approches par filtre (voir [Vanhamme et al., 2000] pour une comparaison entre MP-FIR et HSVD avant quantification par AMARES d'une acquisition à TE long, et [Pouillet et al., 2007b] pour une comparaison entre MP-FIR avec HLSVD avant quantification par AQSES d'une acquisition à TE court).

Correction de la forme de raie et de la ligne de base

La ligne de base est un autre problème récurrent en SRM : elle correspond à l'écart qui subsiste entre le signal estimé et le signal réel, cette différence étant généralement localisée dans les premiers points temporels. Entre d'autres termes, la ligne de base représente toute l'information non-estimée par le modèle de régression. Cette différence a au moins trois origines principales très différentes : les imperfections instrumentales, les hétérogénéités B_0 , et le signal des macromolécules et des lipides :

1. Les imperfections instrumentales : courants de Foucault induits dans les bobines de gradient, non-linéarité de la réponse en phase des filtres anti-repliement, nature discrète de la transformée de Fourier, phénomène d'*acoustic ringing* des pièces métalliques dans un champ magnétique intense, et instabilités matérielles diverses [Tang, 1994]. Ces imperfections sont cependant très fortement réduites sur les systèmes les plus récents, par l'utilisation de CAN à large portée dynamique, de filtrage numérique à la volée par DSP [Moskau, 2002], de techniques de suréchantillonnage, de blindage actif des bobines de gradient, et de correction des courants de Foucault par préemphasis (voir §1.1.3 et 1.1.3).

Les courants de Foucault induisent des variations de phase variables au cours du temps. Ces variations s'appliquant identiquement à tout signal acquis dans une même configuration de gradient donnée, la méthode la plus couramment utilisée est la correction par un signal de l'eau non-supprimé, en divisant la phase du signal d'intérêt par celle du signal de l'eau (*Eddy Current Correction* (ECC)) [Klose, 1990].

2. Les hétérogénéités B_0 : causées par les imperfections de l'aimant, ainsi que par les gradients et les hétérogénéités de susceptibilité magnétique aux interfaces (par exemple air/os) et au sein des tissus. Les méthodes de correction se distinguent selon qu'elles reposent ou non sur la mesure d'une référence externe (eau non-supprimée) ou interne (métabolite de référence), et selon leur approche générique de correction :

- (a) Adapter les données à la forme de raie du modèle : la méthode la plus simple, appelée apodization, est de multiplier le signal par une forme de raie idéale, lorentzienne ou gaussienne. C'est une correction grossière mais simple à mettre en œuvre. Elle a cependant pour principal inconvénient d'augmenter l'amortissement des métabolites, réduisant d'autant les performances de leur quantification, et repose donc sur un compromis difficilement optimisable. Par ailleurs, la réduction du bruit en fin de signal temporel fausse le calcul des indicateurs de qualité de la quantification que sont le RSB et les CRB (voir §1.3.2).

D'autres approches, dites de déconvolution, se basent sur une référence de référence externe (eau non-supprimée) ou interne (métabolite de référence), en calculant pour chaque point du signal la déviation à une forme de raie idéale, puis en divisant le signal original par la déviation estimée (QUALITY) [De Graaf et al., 1990]. Le problème majeur de cette approche est le risque de division par zéro, notamment lorsque le signal devient très amorti. Ce problème peut être contourné par une méthode hybride, QUECC [Bartha et al., 2000] (*QUALITY Eddy Current Correction*), dans laquelle QUALITY et ECC sont respectivement appliqués en amont et en aval d'un point de transition, une constante d'amortissement exponentielle étant calculée pour assurer

⁶ *Digital Signal Processor*

⁶ Distorsion de la réponse en fréquence

la continuité des amplitudes entre les deux.

- (b) Adapter la forme de raie du modèle aux données réelles : la forme de raie réelle est estimée à partir d'une référence, puis convoluée avec l'information *a priori* des métabolites dans le domaine fréquentiel (LCModel) [Provencher, 1993] ou dans le domaine temporel [Slotboom et al., 1998]. L'avantage de ces approches est d'être libre de tout modèle analytique (B-spline cubique pour LCModel), permettant aussi dans la même opération la correction de la ligne de base. Elles ont cependant pour inconvénient majeur d'être hyper-paramétrées et de constituer un problème mal posé⁷, nécessitant ainsi une étape ultérieure de régularisation [Provencher, 1982] et le réglage fin d'hyper-paramètres (nombre de noeux et paramètre de lissage pour LCModel).

Enfin, des approches sans référence [Maudsley, 1995] dites d'auto-déconvolution, sont basées sur une quantification initiale des métabolites et une estimation itérative de la forme de raie, les problèmes de division par zéro du bruit étant limités par lissage du signal.

3. Le signal des macromolécules et des lipides : il s'agit des résonances de molécules de grande taille (supérieur à 3500 Da pour les macromolécules), caractérisées par un T_2 très court et donc une décroissance rapide dès les premiers points temporels du signal [Behar et al., 1994]. Leur mesure peut présenter un intérêt clinique notamment dans la SEP [Mader et al., 2001], mais il s'agit la plupart du temps d'un signal de nuisance se chevauchant avec les résonances des métabolites d'intérêt (voir FIG. 1.23) et biaisant leur quantification.

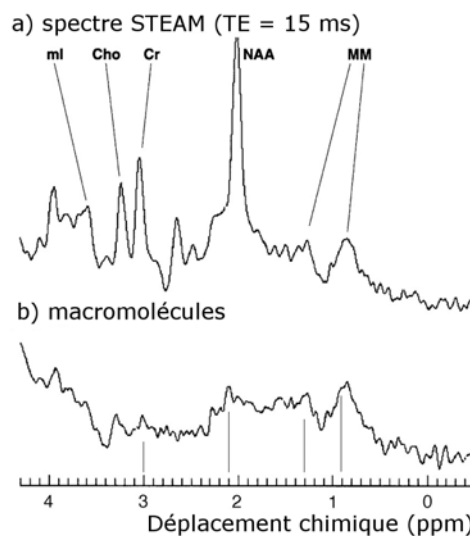


FIG. 1.23. Mesure du signal des macromolécules dans la SB d'un patient SEP par annulation du signal des métabolites (séquence d'Inversion-Récupération avec $TI = 500$ ms) [Mader et al., 2000] a) Spectre STEAM ($TE = 15$ ms) b) spectre des macromolécules

Des séquences d'acquisitions permettent de mesurer le signal des macromolécules et des lipides, par inversion-récupération ou saturation-récupération, puis de le soustraire ou le modéliser par une mixture de gaussiennes [Bartha et al., 1999] ou de Voigt [Hofmann et al., 2001], mais ont pour inconvénient de rallonger sensiblement le temps d'acquisition.

⁷au sens d'Hadamard : non-existence et/ou non-unicité de la solution, grande propagation des erreurs

D'autres approches ont été proposées afin d'estimer la ligne de base directement à partir du signal SRM des métabolites, selon l'hypothèse que le T_2 court des macromolécules implique que leur contribution est limitée aux premiers points du domaine temporel et aux basses fréquences du domaine fréquentiel. La plus simple de ces approches consiste à tronquer le signal des premiers points temporels, à quantifier les métabolites sur le signal restant, puis à reconstruire le signal tronqué jusqu'à $t = 0$ à partir des paramètres estimés. L'inconvénient majeur de cette approche est la perte de toute l'information contenue dans les premiers points, y compris celle des métabolites d'intérêt, dégradant d'autant la qualité de la quantification notamment pour les métabolites dont le T_2 est court.

D'autres approches plus élaborées ont été proposées avec pour objectif de modéliser la ligne de base par des fonctions dans le domaine temporel ou fréquentiel (ondelettes [Serrai et al., 1997, Young et al., 1998, Dong et al., 2006, Gillies et al., 2006] ou *spline* [Zhu et al., 2006]), puis de la soustraire lors des prétraitements [Young et al., 1998, Soher et al., 2001] ou de l'inclure dans la base des métabolites à estimer lors de la quantification [Provencher, 1993, Elster et al., 2005, Pouillet et al., 2007a].

Ces deux dernières possibilités ont été implémentées dans l'algorithme QUEST du logiciel jMRUI : le signal acquis x peut être modélisé de façon semi-paramétrique par une contribution paramétrique du signal des métabolites $\hat{x}_{met}(p)$, une contribution non-paramétrique du signal de ligne de base $b(\theta)$ dont la fonction modèle est souvent partiellement connue, et un bruit gaussien e :

$$x = \hat{x}_{met}(p) + b(\theta) + e \quad (1.18)$$

Où p sont les paramètres de la fonction modèle à estimer (amplitude, amortissement, fréquence, phase) et θ sont les paramètres de nuisance de modélisation de la ligne de base.

La méthode *Subtract* [Ratiney et al., 2004], permet alors d'éliminer la ligne de base en trois étapes :

- (a) Tronquer un nombre approprié des premiers points temporels du signal x , selon l'hypothèse qu'ils contiennent la contribution de la ligne de base. Le signal tronqué $x_{tronqué}$ se compose donc du signal des métabolites $x_{met_{tronqué}}$ et d'un bruit gaussien $e_{tronqué}$:

$$x_{tronqué} \approx \hat{x}_{met_{tronqué}} + e_{tronqué} \quad (1.19)$$

$\hat{x}_{met_{tronqué}}$ est alors estimé par un algorithme de quantification (QUEST), et son signal \hat{x}_{met} jusqu'à $t = 0$ est reconstruit par rétro-extrapolation. La soustraction du signal original x par le signal reconstruit \hat{x}_{met} fournit ainsi une bonne approximation \tilde{b} du signal de la ligne de base b et du bruit e

$$\tilde{b} \approx x - \hat{x}_{met} = b + e \quad (1.20)$$

- (b) L'estimation \hat{b} du signal de ligne de base est ensuite modélisé (par SVD ou AMARES) tel que

$$\tilde{b} \approx \hat{b}(\theta) + e \quad (1.21)$$

où θ est le nombre de paramètres de modélisation de la ligne de base, déterminant ainsi son positionnement selon le compromis biais/variance (voir FIG. 1.21). Cette étape de modélisation de la ligne de base est par ailleurs nécessaire afin intégrer les incertitudes de son estimation dans le calcul des CRB des métabolites.

- (c) Une fois modélisée, deux approches sont possibles pour éliminer la ligne de base :

- i. Soustraire le signal original x par le signal modélisé \hat{b} de la ligne de base pour obtenir un signal $x_{soustrait}$ de même taille que le signal original mais sans contribution de la ligne de base :

$$x_{soustrait} \approx \hat{x}_{met} + e \quad (1.22)$$

Cette approche est implémentée dans l'algorithme QUEST du logiciel jMRUI sous le nom de méthode *Subtract*.

- ii. Inclure la ligne de base comme composant de l'étape de quantification. Cette approche est implémentée dans QUEST sous le nom de méthode *InBase-Single*, où la ligne de base est modélisée par une unique fonction lorentzienne dont les paramètres sont estimés par l'algorithme AMARES.

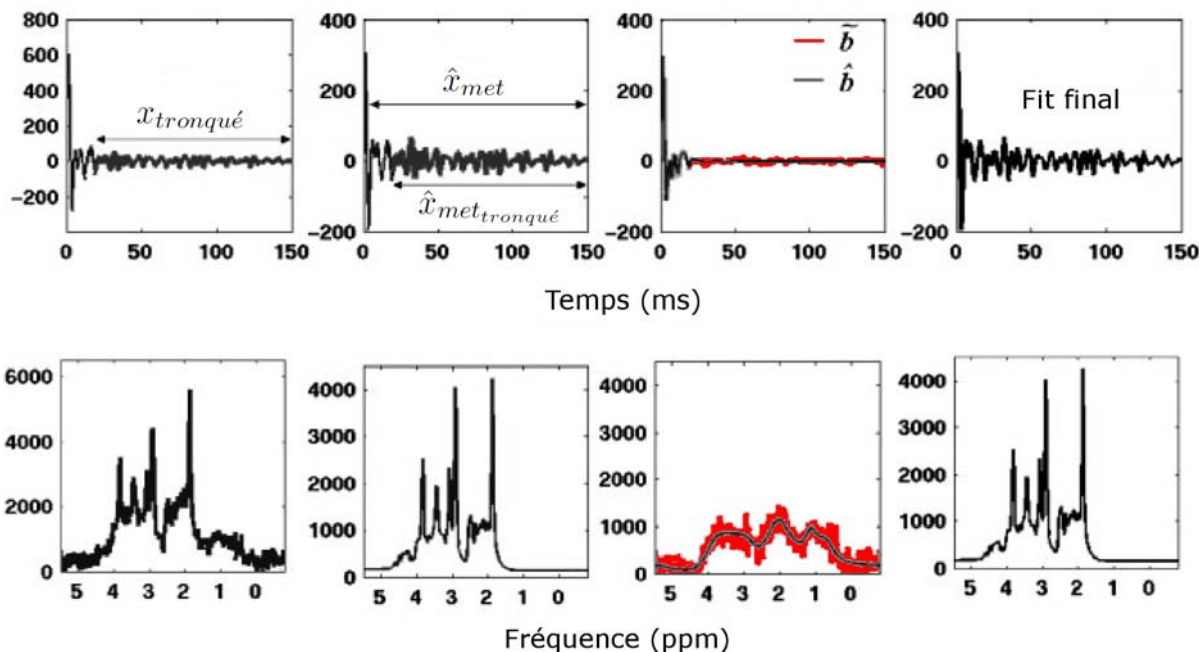


FIG. 1.24. Schéma de la méthode *Subtract* d'estimation de la ligne de base [Ratiney et al., 2004].

D'une manière générale, l'estimation de la ligne de base est un problème complexe car les signaux des métabolites, des macromolécules et des lipides sont fortement corrélés. Séparer leurs contributions revient à répartir l'énergie du signal, et les corrélations entre contributions font apparaître des minimums locaux.

1.4 La quantification absolue

Une problématique récurrente de la SRM depuis ses premiers développements dans les années 80 est la comparaison de données issues de différents sujets et systèmes d'acquisition. Le calcul des concentrations par quantification absolue a pour objectif de répondre à ce problème [Jansen et al., 2006]. Il s'agit de l'opération de conversion, pour un métabolite donné, d'une valeur en volt dans l'antenne de réception S_{met} en une unité de densité de molécules $[met]$. Deux unités de concentration sont le plus fréquemment utilisées : la concentration volumique (ou molaire [Kreiss et al., 1993]) en millimoles par litre de tissu ($mmol.L^{-1}$), et la concentration massique (ou molale [Kreiss et al., 1993]) en millimoles par kilogramme humide ($mmol.kg_{ww}^{-1}$) ou sec ($mmol.kg_{dw}^{-1}$), historiquement issue de la RMN haute résolution.

Pour un métabolite met donné, la tension S_{met} mesurée aux bornes de l'antenne est théoriquement directement proportionnelle au volume d'intérêt V_{VOI} et à la concentration du métabolite $[met]$:

$$S_{met} \propto [met] \times V_{VOI} \quad (1.23)$$

Lors d'une acquisition, cette proportionnalité dépend de nombreux facteurs f fonction de :

- la résonance du groupe de spin ($f_{groupement}$) : nombre de protons contribuant au signal, relaxation T_1 et T_2 , influence de la séquence de suppression du signal de l'eau, effets hors-résonance des impulsions RF, post-traitement (régression, ligne de base, modèle de forme de raie, suppression du signal de l'eau).
- l'acquisition ($f_{acquisition}$) : volume d'intérêt, ajustement de la fréquence de résonance, adaptation en impédance des antennes, champ B_1 , optimisation du shim, coefficient de remplissage et facteur de qualité de l'antenne, gain du CAN.
- système ($f_{système}$) : champ nominal B_0 , caractéristiques des impulsions RF.
- la température ($f_{température}$) : aimantation à l'équilibre, effets de compartimentation.
- la visibilité RMN du compartiment ($f_{visibilité\ RMN}$) : flux et mouvements physiologiques, saturation ou transfert d'aimantation.

La superposition de l'ensemble de ces phénomènes produit au final un signal SRM pondéré :

$$S_{met} = [met] \times V_{VOI} \times f_{groupement} \times f_{acquisition} \times f_{système} \times f_{température} \times f_{visibilité\ RMN} \quad (1.24)$$

1.4.1 La calibration

En pratique, la plupart de ces facteurs ne sont pas calculables analytiquement et peuvent être variables d'une acquisition à l'autre. La calibration est une solution qui consiste à les estimer empiriquement à partir d'une mesure sur une référence dont la concentration molaire $[met_{référence}]$ est connue ou estimée, et dans des conditions expérimentales aussi proche que possible de celles rencontrées *in vivo*.

$$f_{calibration} = \frac{S_{référence}}{[met_{référence} \times V_{VOI_{référence}}]} \quad (1.25)$$

Différentes références et méthodes d'acquisition ont été proposées, chacune se rapprochant des conditions expérimentales sur certains facteurs au détriment de quelques autres. Les références "internes" endogènes au sujet (l'eau cérébrale, le liquide cérébro-spinal (LCS), la créatine) se distinguent généralement des références "externes" exogènes au sujet (fantôme métabolique, fantôme d'eau pure, signal RF). En l'absence d'une méthode de référence (*gold standard*), le choix d'une approche dépend fortement en pratique de l'organe étudié, de ses conditions pathologiques, du matériel utilisé, des métabolites d'intérêts, et du temps d'acquisition disponible [Kreiss, 1997] (voir TAB.1.2 pour un comparatif de leurs avantages et inconvénients respectifs).

Référence	Avantages	Inconvénients
Eau interne	Aucun biais systématique (annulation effets B_1^+ et B_0), bon RSB, utile pour le post-traitement	Compartimentation tissulaire de l'eau et variations pathologiques
LCS des ventricules	Peu de biais systématiques (annulation effets charge d'antenne), concentration stable	Faible RSB, contamination tissulaire
Fantôme métabolique	Peu de biais systématiques (annulation effets de charge d'antenne)	Inhomogénéités B_1 et B_0
ERETIC	Peu de biais systématiques (annulation effets de charge d'antenne patient), contrôle de la fréquence	Effets de charge de l(antenne ERETIC
<i>Replace-and-match</i>	Ne rallonge pas le temps d'acquisition sur sujet	Réglage de la charge (<i>match</i>)

TAB. 1.2 AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES RÉFÉRENCES DE CALIBRATION POUR LA QUANTIFICATION ABSOLUE

Signal interne de l'eau

A partir de l'hypothèse que la concentration tissulaire en eau est stable et connue, le signal interne de l'eau est une référence interne acquise après le signal des métabolites en omettant la séquence de suppression du signal de l'eau (voir §1.1.4). Les concentrations des métabolites sont calculées en utilisant les valeurs de concentration cérébrale en eau issues de la littérature [Kreis *et al.*, 1993].

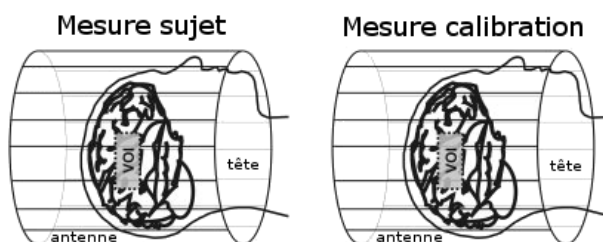


FIG. 1.25. Référence interne et principe de réciprocité [Jansen *et al.*, 2006]

Initialement proposée par [Thulborn and Ackerman, 1983] pour la SRM du ^{31}P puis développée pour le ^1H [Barker *et al.*, 1993, Alger *et al.*, 1993, Christiansen *et al.*, 1993, Kreis *et al.*, 1993], l'utilisation de l'eau interne comme référence connaît un large succès, due notamment à sa simplicité de mise en œuvre et à une bonne reproductibilité [Danielsen *et al.*, 1995].

Les avantages à se placer dans des conditions expérimentales quasiment identiques sont nombreux : l'acquisition sur le même sujet annule les effets d'antenne (coefficient de remplissage, facteur de qualité), et l'acquisition sur le même VOI annule les effets B_1 en émission et réception et ne nécessite pas de refaire le shim, annulant ainsi les effets de forme de raie et d'amortissement. Le très bon RSB du signal de l'eau permet par ailleurs une acquisition rapide et relaxée, un post-traitement simple, et autorise un rephasage du signal [Ordidge and Cresshull, 1986], la correction des courants de Foucault et d'une manière générale de la forme de raie (voir §1.3.3).

Cette référence présente cependant des inconvénients, notamment de reposer sur un modèle de compartimentation de l'eau des tissus cérébraux [Ernst et al., 1993] et sur l'hypothèse que sa concentration et visibilité RMN [Ernst et al., 1993] restent constantes. Cela reste valable pour un grand nombre de pathologies, mais devient controversé en cas d'hydrocéphalie, d'œdème, et pour l'étude de la SEP où des altérations significatives de la visibilité RMN de l'eau sont observées dans les lésions [Helms, 2001] et la SB d'apparence normale (SBAN) [Laule et al., 2004]. Il est par ailleurs extrêmement difficile d'éviter la contamination du LCS, en particulier dans la substance grise, et sa correction est donc nécessaire [Ernst et al., 1993, Helms et al., 2000]. Enfin, la nécessité d'une acquisition supplémentaire sans suppression du signal de l'eau rallonge sensiblement, jusqu'à doubler pour une résolution égale, le temps d'acquisition en imagerie spectroscopique.

Signal du LCS des ventricules

Le signal de référence est cette fois l'eau du LCS acquise dans un ventricule [Pan et al., 1998]. Les avantages sont identiques à ceux de l'eau des tissus cérébraux sans pourtant nécessiter d'hypothèse sur la compartimentation et la densité de l'eau tissulaire, le LCS étant un sérum composé essentiellement d'eau dont la concentration est stable (entre 54.6 et 55.1 M) sauf en cas d'hémorragie majeure ou de lyse tumorale [Pan et al., 1998]. En pratique cependant, l'acquisition d'un volume d'intérêt (VOI) exempt de contamination tissulaire est une tâche hardue impliquant des volumes très réduits et donc un faible RSB. Le mouvement physiologique (0.35 ml/min) et la pulsativité du rythme cardiaque sont par ailleurs des sources d'erreurs possibles mais négligeables ($< 0.01\%$) [Pan et al., 1998].

Fantôme métabolique (tube à côté du cerveau)

Une fiole contenant une solution de concentration connue est disposée à proximité du sujet dans l'antenne, et l'acquisition du signal de référence est faite après celle du signal *in vivo*. L'avantage majeur de cette méthode est d'effectuer l'acquisition des deux signaux dans les mêmes conditions expérimentales, et donc pour des facteurs de proportionnalité quasiment identiques notamment en terme de charge diélectrique et de remplissage d'antenne. Leur inconvénient principal provient de la position excentrée de la fiole par rapport aux centres de l'antenne et de l'aimant, impliquant le plus souvent de fortes hétérogénéités des champs B_1 et B_0 . Sa petite taille provoque souvent par ailleurs de fortes hétérogénéités magnétiques aux interfaces, compliquant le shim et modifiant sensiblement la forme de raie du signal.

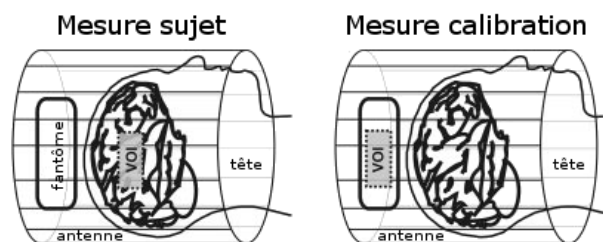


FIG. 1.26. Référence externe [Jansen et al., 2006]

Signal radiofréquence (ERETIC)

ERETIC (*Electronic REference To access In vivo Concentrations*) [Barantin et al., 1997] est une référence externe constituée d'un signal RF émis par une antenne dédiée simultanément à l'acquisition du signal RMN *in vivo*. Il s'agit d'un signal imitant un signal RMN, créé électriquement par la modulation d'une sinusoïde et d'un signal de décroissance lorentzienne, et de

caractéristiques (fréquence, amplitude, phase et amortissement) connues et calibrées sur un fantôme de référence.

Cette méthode partage les avantages d'une référence interne, à savoir que l'acquisition de la référence en même temps que le signal *in vivo* d'intérêt annule l'influence de la charge du sujet sur les performances des antennes d'émission et de réception. En revanche, elle ne corrige pas des hétérogénéités B_1^+ en transmission, et les performances de l'antenne ERETIC dépendent aussi de la charge du sujet, notamment lors de la calibration sur fantôme, et des câbles de l'antenne si ceux-ci sont librement positionnés. L'utilisation d'une antenne large bande permet d'y pallier dans une certaine mesure, afin d'obtenir un facteur de qualité d'antenne faible mais constant étant donné la faible amplitude de signal requis. Son positionnement derrière le miroir RF à l'arrière d'une antenne tête en cage d'oiseau permet par ailleurs de réduire le couplage des champs électriques entre l'antenne ERETIC et le sujet, tandis que son positionnement contre l'antenne tête permet une transmission du signal de référence par induction plutôt que par radiation, limitant ainsi l'influence de la charge du sujet [Marro et al., 2008].

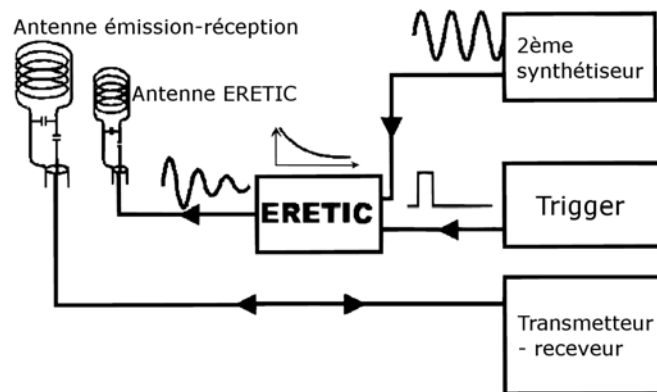


FIG. 1.27. Schéma d'émission du signal de référence ERETIC par un circuit et une antenne dédiée [Barantin et al., 1997]

Replace-and-match

Développé à l'origine pour la quantification hétéronucléaire [Buchli and Boesiger, 1993], le principe est d'utiliser pour référence un fantôme le plus similaire possible au sujet humain, en terme de charge diélectrique et de volume [Duc et al., 1998]. L'acquisition est alors faite juste après celle du sujet humain (*replace*) en conservant les mêmes réglages (fréquence, adaptation en impédance, réglage de la tension de transmission, etc.), la même position du volume d'intérêt, et en ajustant la position du fantôme dans l'antenne afin de conserver une même charge (*match*) (voir FIG.1.28).

L'avantage principal est de conserver les mêmes réglages matériels et le même volume d'intérêt, annulant ainsi certains effets. Cette méthode fonctionne d'autant mieux que le facteur de qualité de l'antenne est élevé, mais il est cependant à la fois aléatoire, long et imprécis en pratique de reproduire fidèlement la charge d'un sujet en déplaçant le fantôme. Une variante consiste alors à refaire l'adaptation en impédance et l'ajustement de la tension de transmission, puis d'utiliser cette dernière valeur pour corriger les imperfections d'ajustement (voir §1.4.2).

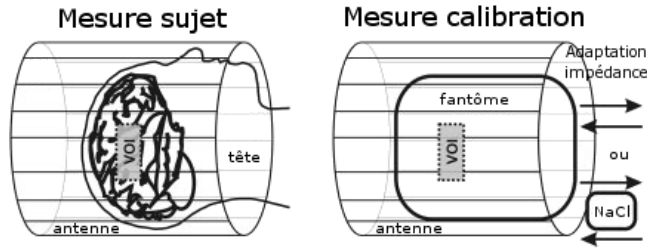


FIG. 1.28. Référence *replace-and-match* [Jansen et al., 2006]

1.4.2 Les corrections

Des proportionnalités propres au sujet *in vivo*, comme provenant des phénomènes de relaxation des métabolites ou de l'effet de volume partiel du LCS, ne peuvent être estimées lors de la calibration. D'autres facteurs peuvent par ailleurs être mal annulés en dépit de la similarité des conditions expérimentales. Elles requièrent donc des étapes ultérieures de correction à partir de mesure spécifiques. D'une manière générale, les corrections poursuivent deux objectifs [Kreiss, 1997] :

- Individuellement, réduire les sources de variabilité physiologique et matérielle afin d'augmenter la sensibilité de détection. C'est l'objectif privilégié lors d'un examen diagnostique individuel.
- Entre groupe, réduire les biais systématiques introduits par une situation pathologique afin de minimiser les faux positifs, par exemple en corrigeant une atrophie plus sévère dans une forme clinique que dans une autre. C'est l'objectif privilégié lors d'études cliniques sur cohortes.

Temps de relaxation

Les équations de l'aimantation transversale mesurée dans l'antenne au cours du temps à l'équilibre dynamique (voir §1.1.2), permettent de calculer une correction de la perte de signal induite par les phénomènes de relaxation T_1 et T_2 pour un groupe de *spin* et des paramètres d'acquisition TR et TE donnés :

$$f_{T_1}^{spin} = 1 - e^{\left(-\frac{TR}{T_1^{spin}}\right)} \quad (1.26)$$

$$f_{T_2}^{spin} = e^{\left(-\frac{TE}{T_2^{spin}}\right)} \quad (1.27)$$

En prenant en compte les séries d'impulsion RF des séquences de localisation PRESS et STEAM (§1.1.4), l'Eq.1.26 devient [Kreiss, 1997] :

$$f_{T_1, PRESS}^{spin} = 1 - e^{\left(-\frac{TR}{T_1^{spin}}\right)} + 2 \times e^{\left(-\frac{TR - \frac{TE_1}{2}}{T_1^{spin}}\right)} - 2 \times e^{\left(-\frac{TR - TE_1 - \frac{TE_2}{2}}{T_1^{spin}}\right)} \quad (1.28)$$

$$f_{T_1, STEAM}^{spin} = \left[1 - e^{\left(-\frac{TR_{STEAM}}{T_1^{spin}}\right)} \right] \times e^{\left(-\frac{TM}{T_1^{spin}}\right)} \quad (1.29)$$

Avec TM le temps de mélange, $TR_{STEAM} = TR - TM - \frac{TE}{2}$ et TE_1, TE_2 les deux temps d'écho de la séquence PRESS.

L'estimation des temps de relaxation est faite par des séquences d'inversion-récupération (IR) ou de saturation-récupération (SR) pour T_1^{spin} et par des séquences multi-écho pour T_2^{spin} , puis par une régression de la fonction modèle d'amortissement sur l'amplitude estimée du signal du groupe de spin. Des stratégies d'optimisation de l'échantillonnage des paramètres d'acquisition permettent par ailleurs de maximiser les variations du paramètre recherché, et donc la qualité de la régression, autour d'une valeur attendue [Labadie et al., 1994]. En pratique, l'approximation est souvent faite que les groupes de spin d'un métabolite *met* donné ont des temps de relaxation équivalents, en particulier lorsque l'estimation du signal des métabolites à partir d'information *a priori* complète (voir §1.3.2) ne permet pas de distinguer les différents groupes de spin. Par ailleurs, la longueur des séquences d'estimation des temps de relaxation limite leur utilisation en routine clinique et mène à deux compromis :

- Entre un TE court pour minimiser la pondération T_2 et un TE long pour minimiser les effets sur la ligne de base, les courants de Foucault et le signal des lipides et des macromolécules.
- A temps d'acquisition constant, entre un TR long et peu d'accumulations pour minimiser la pondération T_1 , et un TR court et plus d'accumulations pour maximiser le RSB.

La correction repose sur une fonction modèle de décroissance exponentielle, avec pour conséquence une propagation non-linéaire des erreurs sur les paramètres. Du point de vue de la qualité de la correction, il convient de trouver un compromis entre la variabilité physiologique et pathologique de la pondération des temps de relaxation, et la variabilité introduite par une instabilité numérique de la correction *in vivo*, le mieux pouvant être l'ennemi du bien et l'absence de correction moins préjudiciable qu'une mauvaise correction.

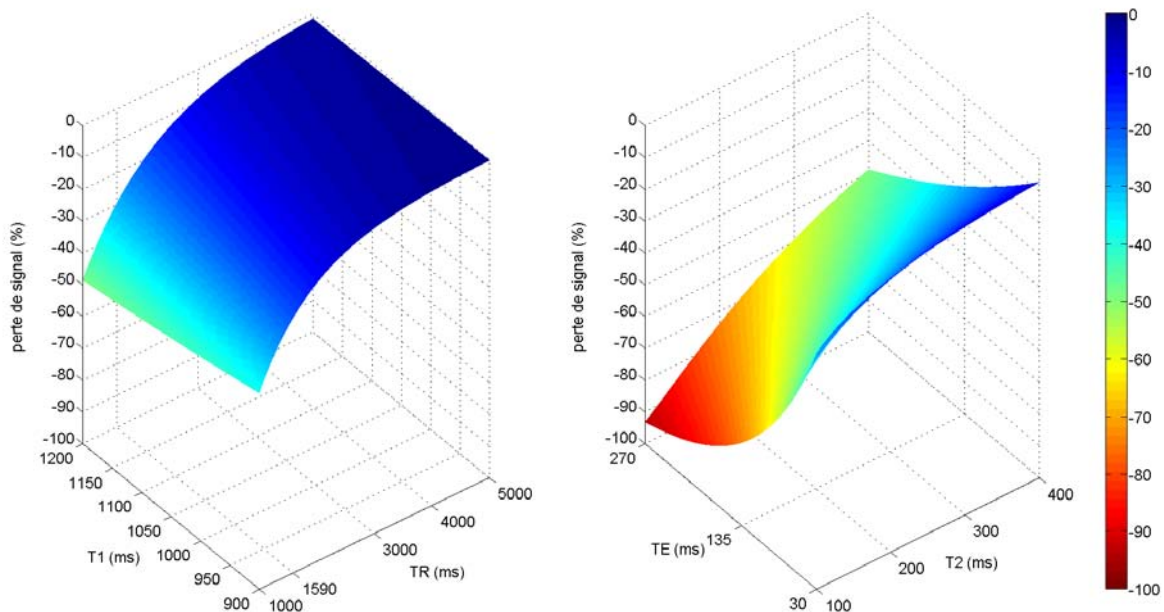


FIG. 1.29. Influence des pondérations T_1 et T_2 d'après en fonction du TR/TE et des temps de relaxation

En l'absence d'estimation des valeurs individuelles des sujets, une correction systématique à partir de mesures de référence provenant de la littérature [Ethofer et al., 2003, Rutgers et al.,

2003] permet *a minima* de rester cohérent avec l'ordre de grandeur des concentrations réelles.

Temps de relaxation	NAA (ms)	Créatine (ms)	Choline (ms)
T_1 [Ethofer et al., 2003]	1190	1150	1040
T_2 [Rutgers et al., 2003]	360	229	374

TAB. 1.3 TEMPS DE RELAXATION DES PRINCIPAUX MÉTABOLITES CÉRÉBRAUX DANS LA SUBSTANCE BLANCHE SEMI-OVALE D'APRÈS LA LITTÉRATURE.

Hétérogénéités du champ B_1

Le principe de réciprocité en RMN postule que si un courant I dans une antenne en transmission produit un champ B_1 en un point de l'espace, une aimantation locale M_{xy} égale au champ B_1 induira un même courant I dans l'antenne en réception. En d'autres termes que le champ magnétique en émission B_1^+ est égal au champ magnétique en réception B_1^- en tout point de l'espace. Si ce principe de réciprocité est valide aux fréquences de résonance des champs magnétiques standards sur les systèmes cliniques, il convient toutefois de noter que des phénomènes supplémentaires deviennent non-négligables à plus hauts champs ($> 7T$) [Brunner et al., 2009].

Le champ normalisé $\frac{B_1}{I}$ varie en fonction de la « charge » de l'antenne, selon les propriétés géométriques (coefficient de remplissage), diélectriques (pénétration et atténuation RF) et paramagnétiques (déplacement de la fréquence de résonance) de l'objet imagé et du champ B_0 . Les hétérogénéités augmentent par ailleurs avec l'intensité du champ statique B_0 , par l'apparition d'un comportement ondulatoire en champ lointain et l'aggravation des effets de pénétration et d'atténuation RF de l'objet.

Un décalage entre l'angle souhaité et l'angle réel provoque des déphasages hors-résonances ainsi que des pertes d'aimantation transversale dont l'amplitude est fonction du type d'impulsion [Ryner et al., 1998] et de la séquence de localisation (voir §1.1.4), en $\sin^3 \theta$ pour STEAM et en $\sin^5 \theta$ pour PRESS avec des impulsions non-sélectives. La localisation PRESS est ainsi environ trois fois plus sensible aux hétérogénéités B_1^+ que STEAM [Kreiss, 1997]. Une mesure quantitative précise en SRM requiert donc que $\frac{B_1}{I}$ soit constant, globalement en intensité moyenne et localement dans sa distribution spatiale.

Or les systèmes IRM cliniques actuels utilisent le plus souvent la combinaison de deux antennes aux compromis homogénéité/sensibilité très différents : une antenne corps en cage d'oiseau pour l'émission, très homogène mais moins sensible, et des antennes en réseau pour la réception (voir §1.1.3), plus sensibles mais hétérogènes. Cette dissociation implique deux champs magnétiques différents, B_1^+ et B_1^- , liés à deux antennes et nécessitant des ajustements et des corrections propres. Les possibilités de réglages ne sont toutefois pas les mêmes : l'antenne corps en émission autorise un réglage fin de $\frac{B_1^+}{I}$ par l'ajustement de son impédance et de la tension à ses bornes, une réflexion pouvant endommager l'électronique de transmission et la précision de l'angle de bascule moyen étant critique pour les performances des séquences de localisation. *A contrario*, les antennes en réseau sont conçues pour être robustes aux variations de charge sans nécessiter d'ajustement global et fin de $\frac{B_1^-}{I}$, un léger offset global de l'intensité d'image n'ayant pas d'influence sur le diagnostic clinique.

Ajustement de B_1^+ avant acquisition Deux paramètres permettent un ajustement avant acquisition des performances d'une antenne selon la proportionnalité de :

$$\frac{B_1^+}{I} \propto \frac{Z}{U_{TRA}} \quad (1.30)$$

1. l'adaptation en impédance Z du circuit après réglage de la fréquence de résonance, pour maximiser le facteur de qualité indépendamment du couplage entre l'échantillon et l'antenne. Cet ajustement est fait à travers le réglage de capacités variables en séries pour atteindre une impédance nominale standard de 50Ω .
2. le réglage de la tension de transmission U_{TRA} , exprimé dans certains systèmes sous forme de gain $G_{TRA} = 20 \log(U_{TRA})$, pour compenser plus finement toutes les imperfections et principalement celles de l'adaptation en impédance préalable. Cet ajustement peut être :
 - global par une mesure de l'amplitude du signal de décroissance après une impulsion non-sélective de durée nominale pour différentes valeurs de U_{TRA} . Le signal est modélisé par une fonction modèle en $\sin^3 \theta$, et la valeur maximisant (angle de 90°) ou minimisant (angle de 180°) l'amplitude est alors utilisée comme référence pour le calcul des tensions des autres impulsions.
 - local sur un volume d'intérêt après séquence STEAM [Helms, 2000, Kreis et al., 2001]. La régression est alors faite sur un signal d'amplitude en $\sin^3 \theta$. Cette méthode d'optimisation locale a par ailleurs été étendue aux systèmes avec antenne corps en transmission et antenne tête en réception, par le rapport de la double optimisation des deux antennes [Jost et al., 2005] (voir FIG.1.30).

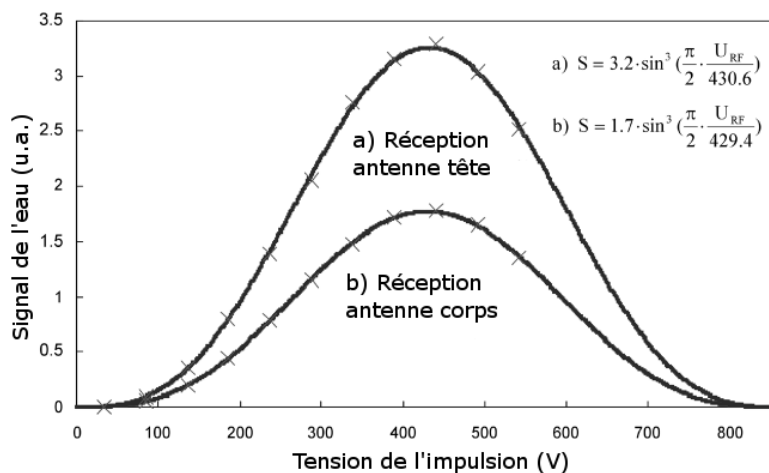


FIG. 1.30. Amplitude du signal après localisation STEAM et régression de la fonction modèle en $\sin^3 \theta$ en fonction de la tension en transmission U_{TRA} pour une antenne corps et tête en réception [Jost et al., 2005]

Néanmoins, l'ajustement de la tension en transmission se révèle souvent imparfait en pratique, générant une corrélation inverse entre U_{TRA} et l'amplitude des métabolites. Une méthode subsidiaire de correction consiste alors à multiplier l'amplitude des métabolites par U_{TRA} [Michaelis et al., 1993] (voir FIG.1.31) puis à le normaliser.

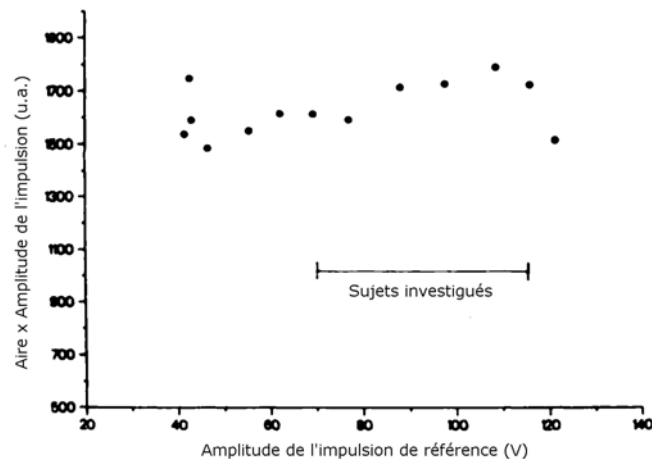


FIG. 1.31. Correction des imperfections d'adaptation en impédance par la mesure de la tension de transmission de l'antenne [Michaelis et al., 1993]

Correction de B_1 après acquisition Les antennes en réseau utilisées en réception ne permettent pas un ajustement individuel de leur impédance, mais sont optimisées lors de leur conception pour être robustes aux variations de charge dans l'antenne. Cependant, indépendamment de leur facteur de qualité, leur conception en réseau d'antennes de surface a pour conséquence une distribution spatiale hétérogène de leur champ B_1^- . Plusieurs approches existent pour la corriger :

1. Traitement d'image : repose sur l'hypothèse que les variations spatiales des hétérogénéités sont lisses, et peuvent donc être estimées *a posteriori* à partir d'une image. C'est une approche très attractive en imagerie, car elle ne requiert généralement pas l'acquisition d'information sur la géométrie de l'antenne ou le contenu tissulaire, ne dépend pas d'un modèle physique des sources d'hétérogénéités, et les corrige donc indifféremment de leur origine (B_1^+ , B_1^- , pertes de signal dues à des hétérogénéités B_0). La correction est toutefois grossière, mais peut-être améliorée par l'incorporation d'information *a priori* en perdant cependant en simplicité. Des artefacts sont produits par ailleurs aux interfaces (air-tissu et entre tissus), et peuvent devenir problématiques dans le cadre d'une segmentation [Wang et al., 2005] (voir TAB.1.4 pour un tableau récapitulatif des principales méthodes proposées et leurs implémentations logicielles correspondantes). Une utilisation en SRM localisée est tout à fait envisageable par recalage du volume de localisation sur une estimation des hétérogénéités provenant du filtrage d'une image anatomique.
2. Equations de Biot-Savart : leur solution permet de calculer le champ magnétique B_1 en tout point de l'espace pour une géométrie d'antenne définie [Hayes et al., 1991, Moyher et al., 1995], et fut utilisée en SRM par résolution analytique pour des antennes de surface circulaires [Wald et al., 1995b]. Cette approche est cependant difficilement envisageable pour des réseaux d'antennes flexibles, librement positionnées dans l'aimant, ou de géométrie complexes.
3. Cartographie *in situ* du champ B_1^+ : repose sur l'estimation de paramètres qui lui sont proportionnels (angle de bascule, intensité ou phase du signal). Une approche classique consiste à acquérir deux images avec des impulsions RF ou des paramètres d'acquisition différents, et de calculer l'angle réel à partir d'un modèle analytique de formation du signal. Les premières cartographies utilisaient trois impulsions [Carlson and Kramer, 1990], un écho de spin et un écho stimulé [Akoka et al., 1993] ou encore un double écho de spin [Insko and Bolinger, 1993, Stollberger and Wach, 1996], tandis que les méthodes les plus récentes

utilisent des échos de gradient avec deux angles nominaux de bascule [Cunningham et al., 2006] ou deux TR différents [Yarnykh, 2007].

4. Cartographie *in situ* du champ B_1^- : elles ont connu un fort essor ces dernières années, stimulé par leur utilisation en imagerie parallèle SENSE [Pruessmann et al., 1999]. L'acquisition d'une image peut être considérée comme la convolution du champ B_1^+ de l'antenne en transmission, de l'aimantation de l'échantillon, et du champ B_1^- de l'antenne en réception. Si les premières approches faisaient l'hypothèse d'un champ B_1^+ homogène [Axel et al., 1987], les méthodes actuelles reposent sur l'acquisition simultanée ou séquentielle de deux images : une par l'antenne corps, l'autre par l'antenne dont on cherche à estimer le champ B_1^- . La transmission se faisant par l'antenne corps dans les deux cas et les paramètres de séquences étant identiques, la division des images permet de s'affranchir des hétérogénéités B_1^+ et de l'aimantation de l'échantillon [Brey and Narayana, 1988, Murakami et al., 1996]. Un filtrage permet par ailleurs d'assurer la stabilité numérique de la division [Pruessmann et al., 1998].

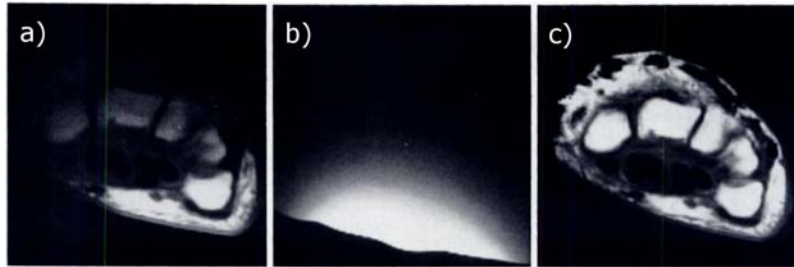


FIG. 1.32. Correction sur fantôme a) image *in vivo* avant correction b) image du fantôme [Axel et al., 1987]

Visibilité RMN

Le modèle le plus simple de compartimentation de l'eau du cerveau comprend le LCS, la matière structurée (proche de la matière sèche du cerveau), et les espaces intra et extracellulaires [Ernst et al., 1993] qui ne peuvent cependant être différenciés par la proximité de leurs T_2 . La matière structurée ayant un T_2 très faible, elle constitue un compartiment invisible ne contribuant pas au signal total, diminuant d'environ 21.8% le signal tissulaire dans la SB et de 35.4% dans la SG [Ernst et al., 1993].

Une acquisition multi-écho suivie d'une régression bi-exponentielle adaptée [Kreis, 1997] à une séquence STEAM Eq.1.31 ou PRESS Eq.1.32 permet ainsi d'estimer les T_2 et les contributions en signal S_{LCS} et $S_{eau\ tissulaire}$ des deux autres compartiments.

$$\begin{aligned}
 S_{STEAM}(TE, TM, TR) = & S_{LCS} \times e^{-\frac{TE}{T_{2LCS}}} \times e^{-\frac{TM}{T_{1LCS}}} \times \left[1 - e^{-\frac{TR}{T_{1LCS}}} \right] + S_{eau\ tissulaire} \\
 & \times e^{-\frac{TE}{T_{2eau\ tissulaire}}} \times e^{-\frac{TM}{T_{1eau\ tissulaire}}} \times \left[1 - e^{-\frac{TR}{T_{1eau\ tissulaire}}} \right]
 \end{aligned}
 \tag{1.31}$$

$$\begin{aligned}
S_{PRESS}(TE, TR) = & S_{LCS} \times e^{-\frac{TE}{T_{2LCS}}} \times \\
& \left[1 - e^{-\frac{TR}{T_{1LCS}}} + 2 \times e^{-\frac{(TR - \frac{TE}{2})}{T_{1LCS}}} - 2 \times e^{-\frac{(TR - TE - \frac{TE}{2})}{T_{1LCS}}} \right] \\
& + S_{eau\ tissulaire} \times e^{-\frac{TE}{T_{2eau\ tissulaire}}} \times \\
& \left[1 - e^{-\frac{TR}{T_{1eau\ tissulaire}}} + 2 \times e^{-\frac{(TR - \frac{TE}{2})}{T_{1eau\ tissulaire}}} - 2 \times e^{-\frac{(TR - TE - \frac{TE}{2})}{T_{1eau\ tissulaire}}} \right]
\end{aligned} \tag{1.32}$$

Une mesure additionnelle du signal de l'eau pure $S_{eau\ pure}$, qui correspondrait au signal théorique total du cerveau S_{tissu} , permet en outre d'estimer par soustraction la contribution de la matière structurée $S_{matière\ structurée}$ selon l'équation suivante :

$$S_{matière\ structurée} = S_{eau\ pure} - S_{LCS} - S_{eau\ tissulaire} \tag{1.33}$$

Le contenu en eau est alors défini comme :

$$\beta = \frac{S_{eau\ tissulaire}}{S_{eau\ pure}} \tag{1.34}$$

L'estimation de cette compartimentation est importante, car SB et SG ont des contenus en eau différents (estimés à 0.646 et 0.789 respectivement [Ernst et al., 1993]), pouvant mener à des différences artificielles de concentration, par exemple pour la créatine [Kreiss, 1997].

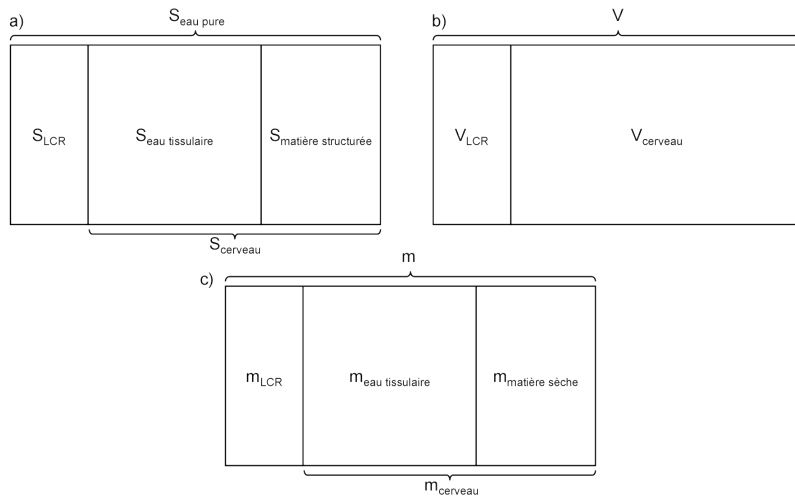


FIG. 1.33. Modèle de compartimentation du cerveau humain en terme de a) signal b) volume et c) masse [Ernst et al., 1993]. S_{LCS} et $S_{eau\ tissulaire}$ sont mesurés directement *in vivo*, $S_{eau\ pure}$ sur une référence d'eau pure, et $S_{matière\ structurée}$ est calculé selon l'Eq.1.33.

Densité cérébrale

Différentes références permettent d'exprimer une concentration :

- La molarité indique le nombre de moles du soluté par litre de solution, pour un métabolite en $mmol.L^{-1}$.

- La molalité indique le nombre de moles du soluté par kilogramme de solvant, pour un métabolite en $mmol.kg_{matière\ humide}^{-1}$ (ou $mmol.kg_{wet\ weight}^{-1}$). Cette expression est obtenue en divisant la concentration molaire par la densité du tissu, estimée à $1.047kg.L^{-1}$ pour un cerveau [Torack et al., 1976]. Pour comparaison avec des valeurs issues d'autres méthodes de quantification, il peut être intéressant par ailleurs de convertir ces valeurs en $mmol.kg_{matière\ sèche}^{-1}$ ($mmol.kg_{dry\ weight}^{-1}$) à partir du rapport $\frac{matière\ humide}{matière\ sèche}$.

Liquide cérébro-spinal

La géométrie rectangulaire des séquences de localisation (voir §1.1.4) permet rarement d'isoler précisément une structure cérébrale, et le faible RSB incite généralement à augmenter la dimension des volumes d'intérêt et par conséquent d'y inclure du LCS. Celui-ci ne contenant pas de métabolite en concentration détectable par SRM *in vivo*, sa contribution volumique produit donc une surestimation des concentrations des métabolites tissulaires. Deux approches de correction ont été proposées, reposant respectivement sur l'estimation de la contribution du LCS au signal total de l'eau ou au volume total du volume d'intérêt.

1. Régression biexponentielle : cette correction repose sur le modèle de compartimentation de l'eau tissulaire cérébrale [Ernst et al., 1993] (voir §1.4.2) et sur l'hypothèse que le T_2 du LCS est beaucoup plus long que celui de l'eau tissulaire. Deux fonctions modèles de décroissance exponentielle sont régressées sur l'amplitude du signal de l'eau acquis à différents TE et à TR long pour minimiser les phénomènes de saturation. La contribution en % de signal du LCS correspond à la valeur à TE = 0 de la fonction modèle dont le T_2 est le plus long. Cette valeur est ensuite convertie en contribution volumique par calibration sur le signal d'eau pure d'un fantôme et estimation du compartiment de matière structurée. Cette approche a pour avantage principal d'être facile à mettre en œuvre, et de ne pas dépendre d'une échelle spatiale, limitant ainsi théoriquement le biais d'effet de volume partiel. En revanche, elle a pour inconvénient de nécessiter 2 compartiments bien distincts, et sa précision dépend des performances de la régression. Elle devient ainsi imprécise lorsque la contribution du LCS est faible (voxel de SB par exemple), et ne peut distinguer entre elles les contributions à T_2 court (courants de Foucault, macromolécules, lipides, l'eau de la myéline, etc).

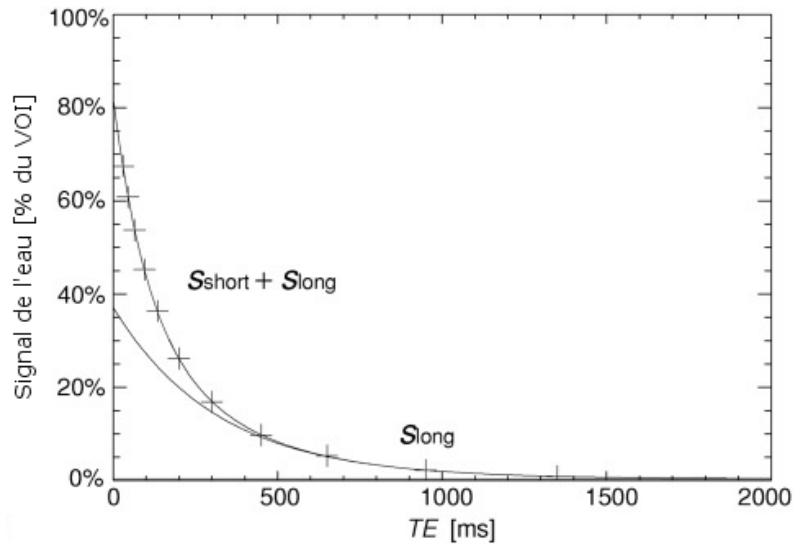


FIG. 1.34. Régression biexponentielle du signal de l'eau non supprimé dans une lésion de SEP [Helms, 2001]. L'amplitude du signal d'eau pure (100 %) est obtenue par calibration et correction du T_2 sur fantôme. Le pourcentage de LCS correspond à la valeur à l'origine de la fonction modèle S_{long}

2. Segmentation : repose sur la classification en au moins 2 classes (tissu et LCS) des pixels d'une image anatomique. Un grand nombre de méthodes existent (pour une revue voir [Suri et al., 2002]), basées sur des approches par région (estimation du volume d'une classe), par surface/frontière (estimation de la frontière entre deux classes), ou par combinaison des deux. Toutes ont en commun un certain nombre d'étapes distinctes, même si la tendance actuelle est à l'intégration des étapes de correction et de segmentation dans une même boucle itérative [Zhang et al., 2001, Ashburner and Friston, 2005] :
 - (a) Réduction du bruit d'acquisition par filtrage non-linéaire SUSAN [Smith and Brady, 1997].
 - (b) Corrections des hétérogénéités d'images, notamment dues aux hétérogénéités de B_1 (§1). Les premières méthodes reposaient sur des filtres homomorphiques passe-bas, selon l'hypothèse que les hétérogénéités résident principalement dans les basses fréquences spatiales de l'image. Des méthodes plus récentes reposent sur des modélisations statistiques paramétriques (mixture de gaussiennes) ou non paramétriques (histogramme), ainsi que sur la régression d'hypersurfaces avec de fortes contraintes de lissage (voir [Belaroussi et al., 2006, Hou, 2006] pour une revue). Une étude comparative [Arnold et al., 2001] conclut par ailleurs sur la nette supériorité des méthodes adaptatives localement N3 [Sled et al., 1998] et BFC [Shattuck et al., 2001].

Méthode	Publication	Logiciel	URL
N3	[<i>Sled et al., 1998</i>]	MINC	http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/N3/
HUM	[<i>Brinkmann et al., 1998</i>]	-	-
EQ	[<i>Cohen et al., 2000</i>]	-	-
BFC	[<i>Shattuck et al., 2001</i>]	Brainsuite	http://neuroimage.usc.edu/brainsuite/
EMS	[<i>Van Leemput et al., 1999a</i>]	extension SPM	http://www.medicalimagecomputing.com/downloads/ems.php
FAST	[<i>Zhang et al., 2001</i>]	FSL	http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/fast/
PABIC	[<i>Styner et al., 2000</i>]	ITK	http://www.itk.org/ITK/applications/MRIBiasCorrection.html
-	[<i>Ashburner and Friston, 2005</i>]	SPM	http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/

TAB. 1.4 PRINCIPALES MÉTHODES ET LOGICIELS CORRESPONDANTS DE CORRECTION POST-TRAITEMENT DES HÉTÉROGÉNÉITÉS D'IMAGE.

- (c) Algorithmes d'extraction du cerveau (*Brain Extraction Algorithms (BEA)*) afin de supprimer l'enveloppe externe (peau, os, lipides, méninge, sinus, etc.). La plupart des méthodes existantes (TAB.1.5) utilisent de l'information *a priori*, des modèles déformables, la détection de contours et le seuillage d'intensité (voir [*Boesen et al., 2004, Fennema-Notestine et al., 2006*] pour des études comparatives).

Méthode	Publication	Logiciel	URL
3d Intra-cranial	[<i>Ward, 1999</i>]	AFNI	http://afni.nimh.nih.gov/afni/
BEMA	[<i>Rex et al., 2004</i>]	-	-
BET	[<i>Smith, 2002</i>]	FSL	http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/bet/
BSE	[<i>Shattuck et al., 2001</i>]	Brainsuite	http://neuroimage.usc.edu/brainsuite/
McStrip	[<i>Rehm et al., 2004</i>]	IDL	http://www.neurovia.umn.edu/incweb/McStrip_download.html
-	[<i>Bazin et al., 2007</i>]	MIPAV	http://mipav.cit.nih.gov/
HWA	[<i>Segonne et al., 2004</i>]	FreeSurfer	http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/

TAB. 1.5 PRINCIPALES MÉTHODES ET LOGICIELS D'EXTRACTION DU CERVEAU.

- (d) Classification des pixels, le plus souvent en trois classes : substance blanche, substance grise, et liquide cérébro-spinal. La plupart des méthodes appliquées en IRM reposent sur un algorithme d'espérance-maximisation d'une modélisation des intensités par mixture de gaussiennes. Elles se distinguent cependant par leur prise en compte d'information *a priori* (atlas probabilistes pour SPM [*Ashburner and Friston, 2005*]) ou de contraintes sur l'environnement d'un pixel (champs aléatoires de Markov cachés après initialisation par *K-means* pour FAST [*Zhang et al., 2001*]). Pour une revue de la segmentation voir [*Suri et al., 2002*], et pour une étude comparative voir [*Moretti*

et al., 2000]. Lors de l'étape de labellisation, il convient par ailleurs de distinguer les méthodes "dures" où chaque pixel est univoquement attribué à une classe, produisant ainsi une image de masque binaire, des méthodes estimant l'effet de volume partiel et produisant des images de probabilité d'appartenance pour chaque classe.

Méthode	Publication	Logiciel	URL
EMS	[<i>Van Leemput et al.</i> , 1999b]	extension SPM	http://www.medicalimagecomputing.com/downloads/ems.php
FAST	[<i>Zhang et al.</i> , 2001]	FSL	http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/fast/
INSECT	[<i>Collins et al.</i> , 1995]	MINC	http://www.bic.mni.mcgill.ca/users/louis/MNI_ANIMAL_home/readme/
-	[<i>Freeborough et al.</i> , 1997]	MIDAS	-
	[<i>Ashburner and Friston</i> , 2005]	SPM	http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/

TAB. 1.6 PRINCIPALES MÉTHODES ET LOGICIELS CORRESPONDANTS DE SEGMENTATION TISSULAIRE.

Contamination spatiale

En imagerie spectroscopique, la contamination spatiale (*voxel bleeding*) correspond pour un voxel à la fonction de réponse spatiale (*Spatial Response Function* (SRF)) de l'encodage spatial par la phase.

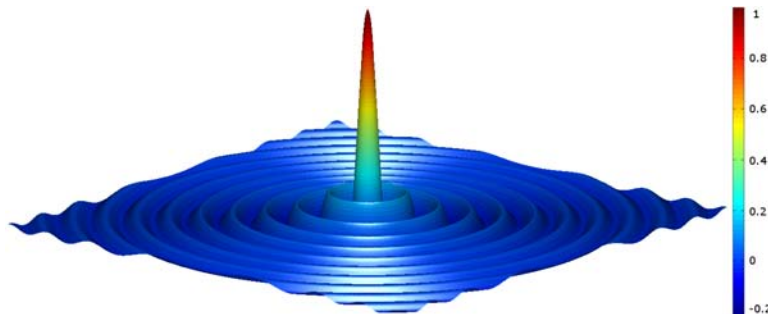


FIG. 1.35. Fonction de réponse spatiale unitaire théorique d'un voxel au centre d'une image 32×32 pour une impulsion non-sélective

Ce phénomène a deux conséquences principales :

1. La forme non rectangulaire du lobe principal modifie la résolution spatiale réelle par rapport à la résolution nominale, introduisant un biais sur le volume lors d'une quantification absolue. Les premières études [*Maudsley*, 1986, *Wang et al.*, 1991, *Koch et al.*, 1994] se sont attachées à proposer un facteur de correction calculé analytiquement selon la forme de l'impulsion théorique. Ainsi, dans le cas simplifié d'une acquisition de résolution isométrique et d'un échantillonnage cartésien de l'espace-k sans filtrage, la fonction de correction de la SRF d'une impulsion carré peut être décomposée identiquement selon les trois dimensions de l'espace [*Murphy et al.*, 1998] :

$$SRF(x, y, z) = SRF_x(x) \cdot SRF_y(y) \cdot SRF_z(z) \quad (1.35)$$

Avec pour facteur de correction de la SRF selon x :

$$SRF_x(x) = \frac{1}{N_x} \times \frac{\sin\left(\frac{\pi \times N_x \times x}{L_x}\right)}{\sin\left(\frac{\pi \times x}{L_x}\right)} \quad (1.36)$$

où N_x est l'indice du voxel à corriger et L_x le nombre total de voxel selon x .

2. Les lobes secondaires contaminent le signal des métabolites du voxel en incluant celui de contributions extérieures. Afin de réduire cette contamination, les séquences d'imagerie spectroscopique incluent souvent un filtrage dans l'espace-k par une fenêtre de Hann ($0.5 \times [1 - \cos(\frac{2\pi x}{X})]$) ou de Hamming ($0.54 - 0.46 \times \cos(\frac{2\pi x}{X})$), avec X la taille du voxel), réduisant les contaminations extérieures mais aussi la résolution spatiale, et nécessitant une correction analytique plus complexe [*Hetherington et al., 1994*].

La Sclérose En Plaques

2.1 La maladie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie du système nerveux central caractérisée par des processus physiopathologiques inflammatoires et neurodégénératifs, ayant pour conséquence des détériorations neurologiques et une accumulation irréversible du handicap. La maladie fut décrite initialement en 1868 par le neurologue français Jean-Martin Charcot, mais se nomme ainsi depuis 1955.

La SEP est une maladie dont les manifestations cliniques sont très hétérogènes, tant par les motifs d'évolution impliquant ou non des épisodes inflammatoires aigus appelé poussées, que par les taux d'accumulation du handicap [Compston *et al.*, 2005], allant même jusqu'à suggérer une confusion entre plusieurs maladies distinctes [Lucchinetti *et al.*, 2000].

Au regard de cette diversité, une des grandes difficultés de la SEP est de définir des variables cliniques de sorties (*clinical outcomes*) pertinentes pour son diagnostic, son pronostic, sa recherche clinique, et ses essais thérapeutiques. Deux variables sont particulièrement appropriées : une description qualitative au cours du temps des événements neurologiques, et une description quantitative de l'accumulation du déficit neurologique et du handicap [Compston *et al.*, 2005].

2.1.1 L'évolution dans le temps

Trois caractéristiques principales permettent de décrire l'expérience clinique de la maladie [McAlpine and Compston, 1952] :

- Des poussées avec récupération complète
- Des poussées sans récupération complète
- Une progression chronique

Poussée et progression

Une poussée est définie comme "la première occurrence, la récurrence ou l'aggravation de symptômes représentant un dysfonctionnement neurologique et marqué par un début subaigu et une période de stabilité suivie par une récupération partielle ou complète, le tout durant plus de 24 heures et moins d'un mois [Compston *et al.*, 2005]" (voir FIG.2.1). Cette définition comporte l'avantage de délimiter précisément dans le temps une poussée. Elle reste en revanche ambiguë lorsqu'il s'agit de déclarer comme dysfonctionnement neurologique des symptômes parfois subtils, comme par exemple l'aggravation d'une paresthésie¹, un changement dans la marche ou un

¹Trouble de la sensibilité

trouble de la vision [Compston et al., 2005].

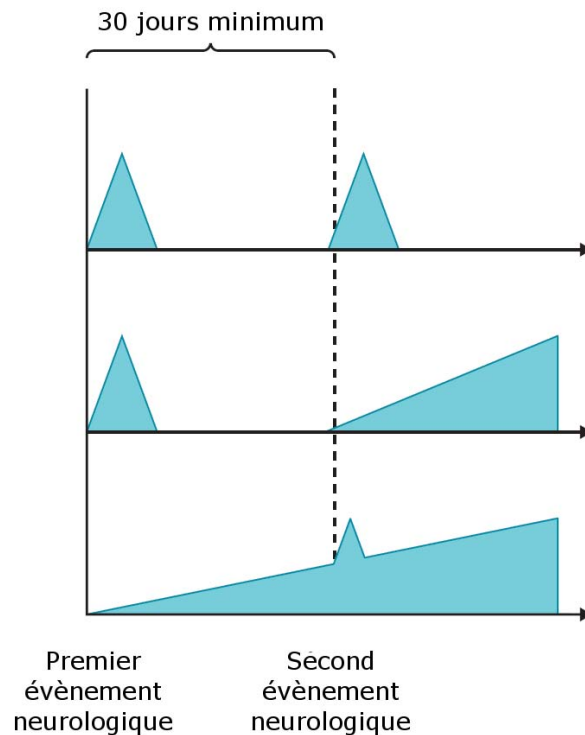


FIG. 2.1. Définition d'une poussée [Compston et al., 2005]

La phase de progression se définit comme l'aggravation constante et durable d'un handicap neurologique par rapport à un état de base. Son caractère durable est cependant difficile à déterminer, dans la mesure où l'échelle temporelle d'une récupération peut être très longue [Liu and Blumhardt, 2000]. Initialement définie comme supérieure à 6 mois, les critères récents définissent une aggravation continue comme supérieure à 12 mois [McDonald et al., 2001], permettant ainsi d'inclure les plateaux occasionnels et les améliorations mineures parfois observées [Lublin and Reingold, 1996].

Les différentes formes de l'évolution clinique

La grande majorité des patients commence leur maladie par une phase de poussées, et ce phénomène de dissémination dans le temps est tellement caractéristique de la maladie qu'il en est un de ses critères diagnostiques. Le patient peut ensuite évoluer vers une phase progressive, où l'accumulation du handicap est continue sans récupération. S'il n'y a pas de conversion automatique vers une phase progressive, celle-ci est en revanche définitive. Cette transition peut par ailleurs être difficile à détecter, notamment lorsqu'elle se superpose à des poussées.

En réponse à l'utilisation de terminologies différentes selon les auteurs, une standardisation fut initiée par la *National Multiple Sclerosis Society of the USA* et aboutit à un consensus autour de quatre formes (voir FIG.2.2) : la classification de Lublin et Reingold [Lublin and Reingold, 1996].

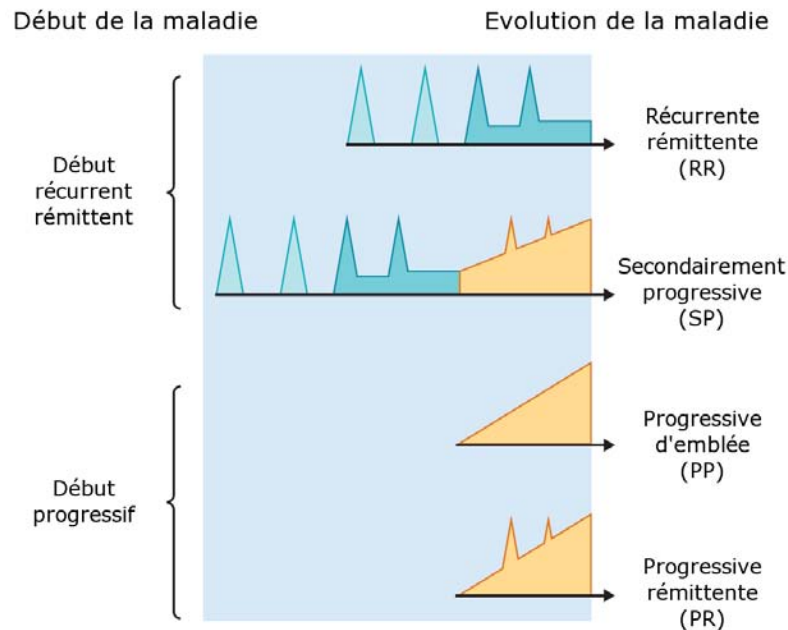


FIG. 2.2. Classification de Lublin et Reingold des quatre formes d'évolution de la SEP [Lublin and Reingold, 1996]

Quelques auteurs proposèrent par la suite le terme de forme progressive-transitoire pour distinguer les quelques patients présentant une poussée unique au cours de leur phase progressive [Gayou et al., 1997, Stevenson et al., 2000]. Il est important de garder à l'esprit que cette classification est le fruit d'un consensus *a minima*, basé sur des critères symptomatiques plus que physiopathologiques, et rendant mal compte de la grande hétérogénéité des motifs d'évolution et des taux d'accumulation du handicap. Cette classification peut être par ailleurs source de confusion pour le patient, les indications thérapeutiques étant le plus souvent limitées aux formes récurrente-rémittentes [Compston et al., 2005].

2.1.2 Le handicap clinique

Le deuxième aspect de la maladie est le handicap (*disability*), conséquence d'une déficience (*impairment*) neurologique structurelle ou fonctionnelle qui peut être transitoire, partiellement réversible ou définitivement irréversible. Sa mesure présente de nombreuses difficultés, le handicap n'ayant pas d'attributs explicites et s'exprimant très diversement d'un patient à l'autre et au cours du temps pour un même patient. Les premières mesures du handicap durant la première moitié du 20ème siècle reposaient sur la capacité du patient à travailler, mais étaient peu fiables puisque celle-ci dépend à la fois de la force individuelle, des besoins économiques, et de la nature de l'emploi [Compston et al., 2005]. La notion de degré de mobilité émergea par la suite [McAlpine and Compston, 1952], se limitant toutefois à la marche et négligeant les autres dimensions de la maladie : la fonctionnalité des membres supérieurs, les symptômes sensoriels, l'implication de la vessie et de l'intestin, les défauts de vision, les anomalies du nerf cranial, les déficits cognitifs, les troubles de l'humeur ou la fatigue [Rudick et al., 1996]. Avec l'avènement de la recherche clinique moderne, de nombreux scores et index furent proposés avec pour tendance générale une mesure multidimensionnelle et une meilleure sensibilité aux changements. Les plus utilisés sont aujourd'hui :

1. Le *Disability Status Scale* (DSS) [Kurtzke, 1961] : est une échelle combinant l'attribution d'un grade (de 0 = normal à 5 ou 6 = détérioration maximale) sur huit systèmes fonc-

tionnels (*Functionnal System* (FS)) du patient : pyramidal (marche), cérébelleux (coordination), tronc cérébral, sensoriel, système intestinal et urinaire, vision, cognition, et autre. Les scores individuels sont ensuite combinés dans un score global de 0 (aucun handicap) à 10 (décès). Plusieurs niveaux de handicap sont très utilisés dans l'étude de l'histoire naturelle de la maladie :

- (a) DSS = 4 : marche sans aide sur plus de 500 mètres sans repos
- (b) DSS = 6 : marche avec une aide unilatérale mais limitée à moins de 100 mètres sans repos
- (c) DSS = 7 : restriction au domicile, quelques pas possibles en s'aidant mais limités à moins de 10 mètres sans repos.

C'est une échelle qui est cependant peu sensible et objective, avec une forte variabilité inter-observateur, non linéaire, et très orientée sur la marche.

2. L'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) [Kurtzke, 1983] : initialement développé afin d'améliorer la sensibilité aux changements du DSS, en divisant par deux le pas du score, en conservant les 8 FS du DSS mais en révisant les systèmes sensoriels et intestinaux/urinaires, et en distinguant une première plage (jusqu'à 3.5) orientée vers les fonctions neurologiques d'une deuxième plage (à partir de 4) orientée vers la marche. Ces progrès se firent cependant au prix d'une grande complexité et longueur de calcul, d'une faible reproductibilité inter-observateur (kappa de Cohen² entre 0.32 et 0.76 [Sharrack et al., 1999]), sans toutefois offrir suffisamment de continuité, de sensibilité et de linéarité dans la mesure [Sharrack et al., 1999]. Par ailleurs, l'EDSS inclut très faiblement la dimension cognitive de la maladie, la fonctionnalité des membres supérieurs, et reste essentiellement orientée vers la marche.
3. Le *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) [Cutter et al., 1999] : développé afin d'améliorer la faible sensibilité des échelles cliniques précédentes (DSS et EDSS principalement). Le MSFC fut proposé par un groupe de travail institué par le *National Multiple Sclerosis Society's Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*, dont les trois objectifs furent d'offrir une mesure multidimensionnelle, insensible au temps et intégrant l'aspect cognitif de la maladie. Le MSFC est donc une échelle composite évaluant les principaux aspects de la maladie à partir de test dédiés : le test du *Nine Hole Peg*³ (NHPT) pour les membres supérieurs, le temps de marche sur 25 pas pour les membres inférieurs (*Ambulatory Index*, (AI)), et le *Paced Auditory Serial Addition Test*⁴ (PASAT) pour les fonctions cognitives [Rudick et al., 1996]. Le score final se calcule comme la moyenne des z-scores⁵ obtenus pour chacun des trois tests.

Chacune de ses échelles peut être évaluée et comparée selon trois caractéristiques psychométriques fondamentales [Hobart et al., 1996] :

- Fiabilité : la mesure est-elle précise, reproductible et robuste ? Est-elle homogène si la mesure est multidimensionnelle ? La reproductibilité s'évalue à travers les variabilités de l'observateur (inter et intra) et du sujet (test-retest), l'homogénéité par le coefficient alpha de Cronbach
- Validité : il y-t-il une relation entre l'échelle et le concept qu'elle prétend mesurer ? La validité se détermine théoriquement par expertise, ou expérimentalement par comparaison

²Mesure de l'accord de classification entre deux observateurs

³Temps nécessaire pour disposer 9 chevilles dans une plaque trouée

⁴Mesure du temps moyen requis pour additionner un nombre aléatoire avec le précédent

⁵Distance à la moyenne divisée par l'écart-type (= écart réduit)

- avec un *gold standard*, corrélation ou absence de corrélation avec d'autres mesures validées, test d'hypothèses théoriques, ou par sa sensibilité à distinguer deux groupes de référence.
- Sensibilité au changement (*responsiveness*) : l'échelle est-elle capable de détecter des modifications cliniques subtiles mais importantes ? Cette caractéristique se vérifie par une distribution normale et une linéarité en réponse de la mesure.

Les trois échelles précédentes (DSS, EDSS et MSFC) ont des performances assez différentes selon ces trois critères, de façon très générale en gagnant en sensibilité au changement ce qu'elles perdent en validité. Bien que remplacé par la suite par l'*Expanded* DSS (EDSS), le DSS reste pour cette raison une échelle toujours très utilisée en épidémiologie (temps de survie) et histoire naturelle de la maladie. Elle est facile et rapide à calculer, et offre des jalons facilement identifiables même rétrospectivement. Elle est cependant moins appropriée que l'EDSS pour les études transversales et la description de groupes cliniques [Compston *et al.*, 2005], plus sensible et continue que le DSS et moins orienté vers la marche. Le MSFC est quant à lui clairement orienté vers les essais cliniques, car plus sensible et multidimensionnel, et permet par ailleurs des calculs statistiques robustes par la continuité numérique de ses valeurs. L'EDSS reste toutefois l'échelle la plus utilisée, malgré ses très nombreuses critiques et son statut de "*gold standard* ternis" [Thompson and Hobart, 1998]. Sa large diffusion et familiarité du monde médical autorise par ailleurs des comparaisons aisées entre études cliniques. Son auteur ira même jusqu'à dire pour sa défense, qu'à l'instar de la démocratie elle est peut-être la pire des échelles à l'exception de toutes les autres [Kurtzke, 1989].

2.1.3 Histoire naturelle de la maladie

La maladie a pour caractéristique d'affecter environ 2 fois plus de femmes que d'hommes, autour de 30 ans et légèrement plus tôt pour les hommes (voir FIG.2.3), même si l'âge de début de la maladie est souvent difficile à déterminer car les symptômes peuvent être non-spécifiques et leur datation rétrospective imprécise.

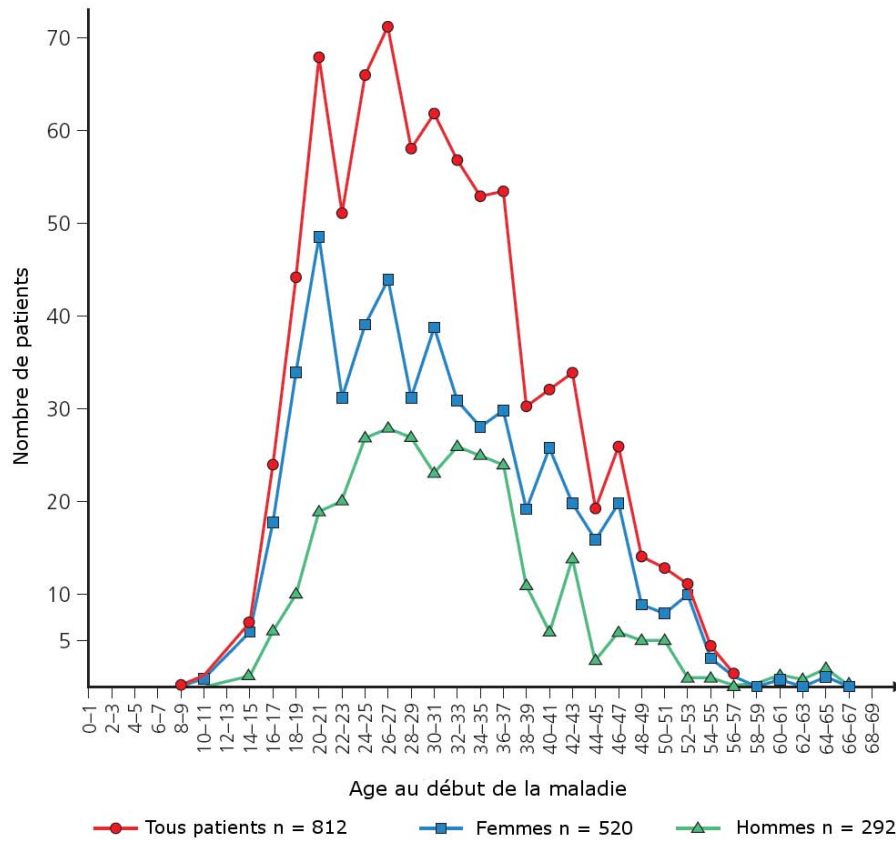


FIG. 2.3. Histogramme de l'âge au début de la maladie en fonction du sexe [Poser, 1978].

Environ 85% des patients débutent leur maladie par une phase récurrente-rémittente de poussées suivi d'une récupération complète ou partielle, tandis que 15%, avec une prévalence légèrement plus élevée pour les hommes [Muller, 1949], suivent une forme progressive d'emblée. La conversion de la phase récurrente-rémittente à la phase secondaire progressive, non obligatoire mais définitive, se fait à taux constant autour de 19 ans en médiane (voir FIG.2.4).

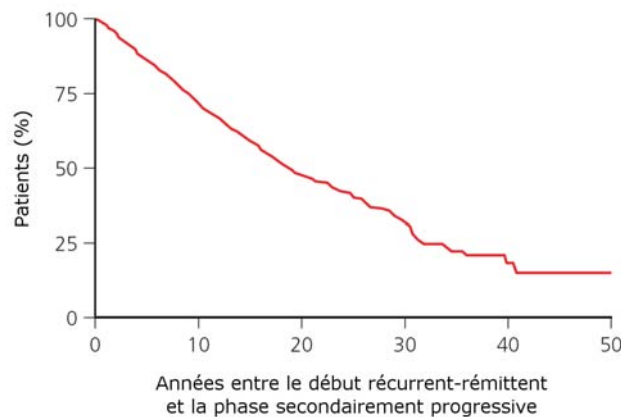


FIG. 2.4. Estimateur de Kaplan-Meier du temps du début de la maladie jusqu'au la conversion en phase secondairement progressive [Vukusic and Confavreux, 2003].

La maladie est ainsi caractérisée par deux phases distinctes :

1. Une phase initiale, de durée variable, influencée par des poussées [Compston et al., 2005]

2. Une seconde phase, indépendante de la première, sur laquelle les poussées n'ont pas d'influence.

L'âge semble jouer un rôle très important dans l'histoire naturelle de la maladie :

"les formes récurrente-rémittentes pouvant être considérées comme des patients pour lesquels trop peu de temps s'est écoulé pour se convertir en formes secondairement progressives ; les formes secondairement progressives comme des patients qui ont évolué plus âgés ; et les formes progressives d'emblée comme des patients amputés de la phase récurrente-rémittente usuelle. [...] Du point de vue clinique et statistique, la SEP peut être considérée plus comme une seule maladie avec différents phénotypes cliniques que comme une entité englobant plusieurs maladies distinctes - la position de la complexité plutôt que de la réelle hétérogénéité." [Confavreux and Vukusic, 2006]

2.2 Le tableau clinique de la SEP

2.2.1 Etiologie

L'origine de la maladie est encore inconnue, bien qu'une interaction entre exposition à des facteurs environnementaux et susceptibilité génétique soit clairement démontrée :

1. Facteurs environnementaux : la distribution mondiale de la prévalence⁶ mondiale de la SEP (voir FIG.2.5) peut être décrite globalement par un axe nord-sud d'éloignement à l'équateur [Kurtzke, 1993]. Ce facteur spatial a notamment été observé par l'étude des migrations de populations entre zones de risque différents, notamment en Afrique du sud [Dean and Kurtzke, 1971], Israël [Alter et al., 1962], à Hawaï [Detels et al., 1977], et au Royaume-Uni [Elian and Dean, 1993], démontrant que ce facteur régional est principalement acquis durant l'enfance. Une hypothèse hygiéniste a été avancée, expliquant ce phénomène par une augmentation du risque de réponse immunitaire aberrante si l'individu a peu été exposé à des infections au cours des premières années de sa vie. A l'inverse, des taux élevés d'anticorps chez des patients suggèrent un effet déclencheur de certains virus, notamment de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et surtout du virus d'Epstein-Barr [Levin et al., 2003]. Des campagnes de vaccinations furent suspectées par ailleurs, notamment contre l'hépatite B, mais deux études à large échelle conclurent sur l'absence d'augmentation du risque [Ascherio et al., 2001, Confavreux et al., 2001]. D'autres éléments environnementaux potentiellement déclencheurs furent aussi étudiés [Marrie, 2004] : le manque de soleil [Van der Mei et al., 2003], une carence en vitamine D [Munger et al., 2004], l'alimentation [Lauer, 1997], le géomagnétisme, la pollution atmosphérique, la radioactivité, le tabagisme [Mikaeloff et al., 2007], et les toxines, sans pour autant dégager de causalité univoque.

⁶Proportion de patients dans une population à un instant donné

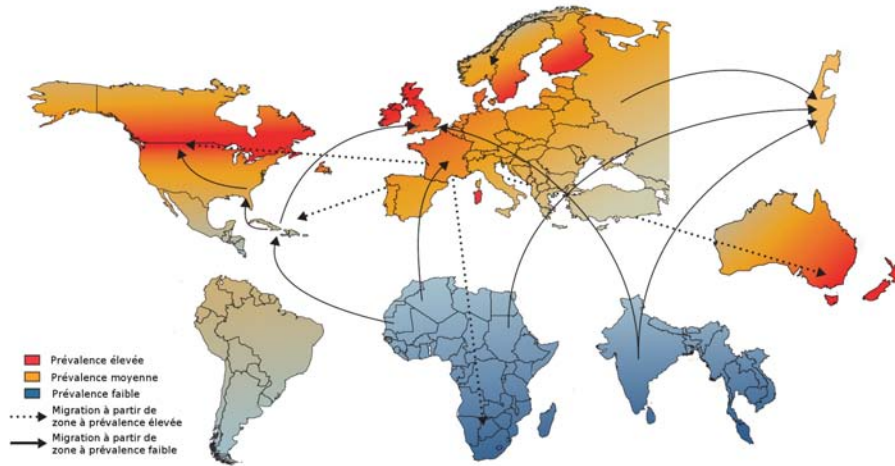


FIG. 2.5. Distribution géographique de la prévalence de la SEP et mouvements migratoires étudiés [Compston and Coles, 2008].

- Facteurs génétiques : une susceptibilité génétique existe clairement, démontrée par des études sur des familles (voir FIG.2.6), par génétique moléculaire et par criblage génétique. Plusieurs gènes semblent impliqués dans la maladie, notamment codant pour les HLA⁷ de classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité, récepteur β des cellules T, CTLA4⁸, ICAM1⁹ et SH2D2A¹⁰ [Dyment *et al.*, 2004], sans toutefois fournir d'explication sur leurs rôles précis dans la maladie.

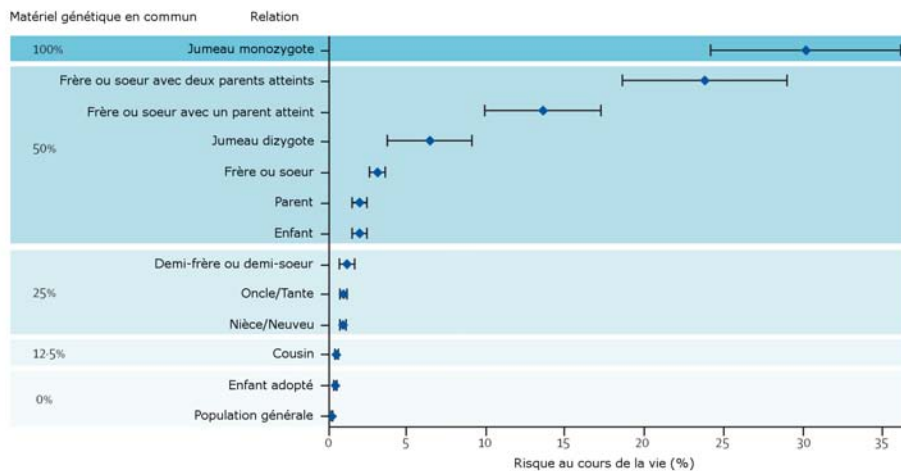


FIG. 2.6. Facteur de risque génétique de développer une SEP en fonction de la relation de parenté avec une personne atteinte de la maladie [Compston and Coles, 2008].

2.2.2 Sémiologie

Les symptômes de la maladie sont très variables, mais impliquent chez la plupart des patients les systèmes moteurs, sensoriels, visuels, et le système nerveux autonome (voir FIG.2.7). Quelques rares symptômes sont néanmoins très caractéristiques mais non obligatoires, comme le signe de

⁷ Human Leukocyte Antigen

⁸ Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

⁹ Inter-Cellular Adhesion Molecule 1

¹⁰ Sarc Homology 2 domain protein 2A

Lhermitte¹¹ et le phénomène de Uhthoff¹².

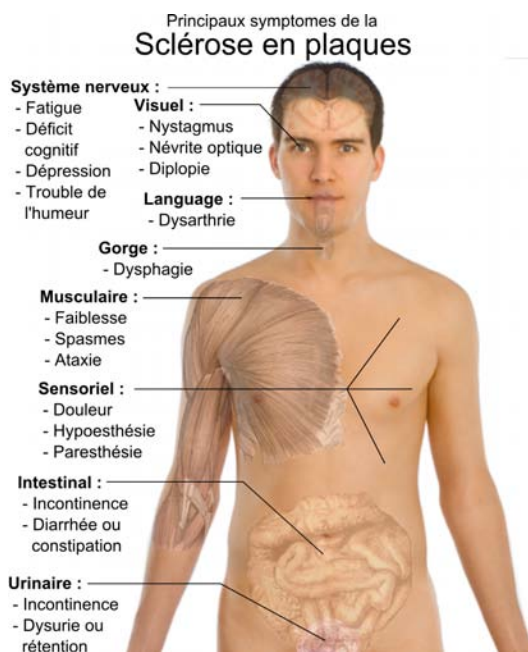


FIG. 2.7. Principaux symptômes de la maladie

2.2.3 Physiopathologie

La SEP est une maladie impliquant plusieurs phénomènes physiopathologiques :

- La démyélinisation : est l'atteinte de la gaine de myéline de l'oligodendrocyte protégeant l'axone.
- L'inflammation : est la réponse biologique complexe suite à un stimuli d'agression (agent pathogène, débris cellulaires, etc.), avec pour objectif de la réduire et d'initier le processus de réparation. Elle peut être aiguë, par activation en cascade du système immunitaire et vasodilatation, ou chronique par destruction/réparation simultanée du tissu. Le phénomène inflammatoire implique notamment l'activation et le recrutement de cellules immunitaires, ainsi que la stimulation de leur croissance, leur différenciation et maturation par la sécrétion de cytokines. Dans la SEP, l'inflammation est un phénomène focal, disséminé, qui peut être aiguë ou récurrent, et qui se manifeste par un rupture de la BHE, l'infiltration de lymphocytes T et B, la sécrétion de cytokines et l'activation de la microglie.
- La gliose : est une prolifération des cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes) des tissus de soutien du système nerveux central, consécutive notamment à une inflammation chronique.
- La neurodégénérescence : est l'atteinte de l'axone et du neurone.

2.2.4 Pathogénie

La progression de la maladie semble dépendre de l'accumulation de sections axonales, mais de nombreuses incertitudes demeurent toutefois sur leurs origines et suggèrent plusieurs hypothèses décrites dans la FIG.2.8 :

¹¹Sensation de décharge électrique lors d'une flexion du dos ou des membres

¹²Aggravation des manifestations cliniques lors d'une augmentation de la température corporelle, par exemple après un bain ou de l'exercice

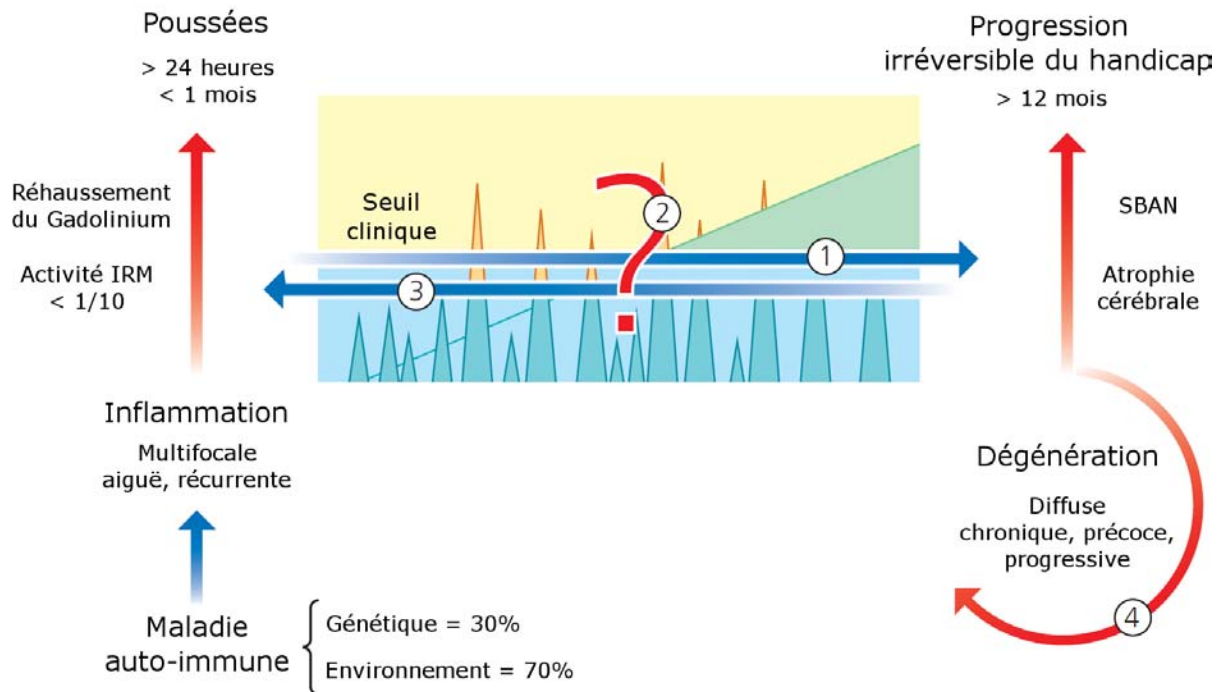


FIG. 2.8. Hypothèses de pathogénie de la maladie : (1) L'inflammation est exclusivement à l'origine de la maladie (2) Une neurodégénérescence initiale a pour conséquence un phénomène inflammatoire (3) Les deux processus, inflammation et neurodégénérescence, participent à la maladie mais indépendamment (4) L'inflammation révèle une susceptibilité neurodégénérative rendant l'axone vulnérable à l'accumulation de l'atteinte [Compston et al., 2005]

Ces hypothèses posent trois questions fondamentales, dont les réponses sont encore incertaines à l'heure actuelle :

- Quelle est la cause du handicap irréversible : l'inflammation ou la neurodégénération ?
- Lequel de ces deux phénomènes est initié en premier ?
- Existe-t-il un lien de causalité entre eux ?

Deux modèles explicatifs proposés permettent d'y répondre [Geurts et al., 2009] :

1. Le modèle *outside-in* : Une atteinte des oligodendrocytes ou des gaines de myéline entraîne une démyélinisation. L'axone rendu vulnérable dégénère alors avec le temps. Plusieurs arguments vont dans le sens de ce modèle [Geurts et al., 2009] :

(a) Une infection virale peut facilement induire une démyélinisation par de nombreux mécanismes [Stohlman and Hinton, 2001] : infections lytiques¹³ des oligodendrocytes, infection d'autres cellules induisant une démyélinisation, phénomène de mimétisme moléculaire¹⁴, stimulation d'une réponse auto-immune par des débris de myéline, etc. Le virus d'Epstein-Barr est notamment fortement soupçonné de jouer un rôle important [Levin et al., 2003].

(b) La similitude de la maladie avec le modèle expérimental de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), développé par injection d'extraits de myéline, notamment la glycoprotéine myéline oligodendrocyte (MOG), et d'adjuvant de Freund¹⁵

¹³Provoquant la destruction de la cellule

¹⁴Capacité d'un parasite à ressembler à son hôte

¹⁵Emulsion d'eau et d'huile contenant des antigènes

pour ouvrir la barrière hémato-encéphalique, et induisant une réponse auto-immune par les cellules T CD4+ et CD8+ dirigées contre la myéline.

- (c) Des signes de stress oxydatif (par oxyde nitrique et acide peroxy-nitrique [Gonsette, 2008]) sont observés sur les oligodendrocytes dans les lésions actives de la substance blanche [Bo et al., 1994], altérant les lipides, l'ADN, la structure et la fonction des mitochondries et induisant des atteintes tissulaires proches de celles rencontrées lors d'une hypoxie.
- (d) Les travaux de [Trapp et al., 1998] montrent que dans tous les types de lésions et toutes les formes cliniques, la fréquence des transections axonales est corrélée au degré d'inflammation dans la lésion (voir FIG.2.9 B)).

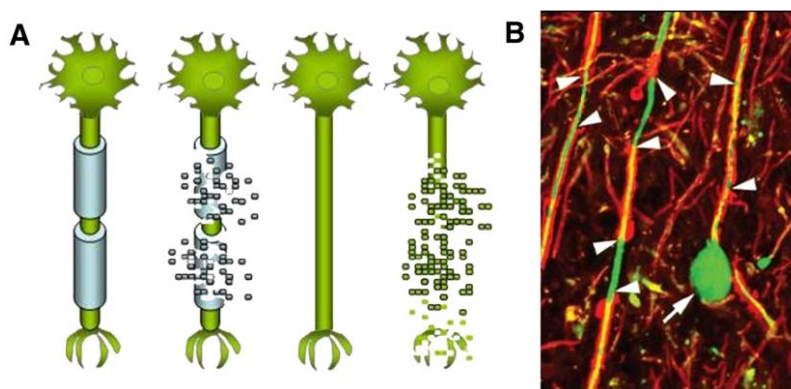


FIG. 2.9. A) Modèle *outside-in* d'une démyélinisation inflammatoire induisant une dégénérescence axonale secondaire [Geurts et al., 2009] B) Imagerie confocale d'une lésion cérébrale. Vert = neurofilaments non-phosphorylés, rouge = myéline. Les pointes de flèche représentent des axones subissant une démyélinisation active, la flèche représente l'ovoïde d'une transection axonale. Echelle = 45 μ m [Trapp et al., 1998]

Ce modèle *outside-in* pose toutefois la question de comment une dégénérescence axonale secondaire est-elle induite par une démyélinisation primaire. Deux hypothèses sont avancées :

- (a) Le rôle vital de la gaine de myéline comme support trophique pour l'axone [Nave and Trapp, 2008].
 - (b) Le déficit énergétique du neurone par absence de conduction saltatoire¹⁶ du potentiel d'action, provoquant un phénomène "d'hypoxie virtuelle".
2. Le modèle *inside-out* : l'attaque de la maladie est initialement dirigée contre les axones, la démyélinisation étant un phénomène secondaire à la perte axonale. Plusieurs arguments vont dans le sens de ce modèle :
- (a) L'étude de l'histoire naturelle de la maladie révèle qu'à partir d'un certain seuil de handicap clinique (DSS = 4, voir §2.1.2), les poussées inflammatoires n'ont pas d'influence sur la progression du handicap [Confavreux et al., 2000].

¹⁶Conduction accélérée par saut du potentiel d'action grâce à la gaine de myéline

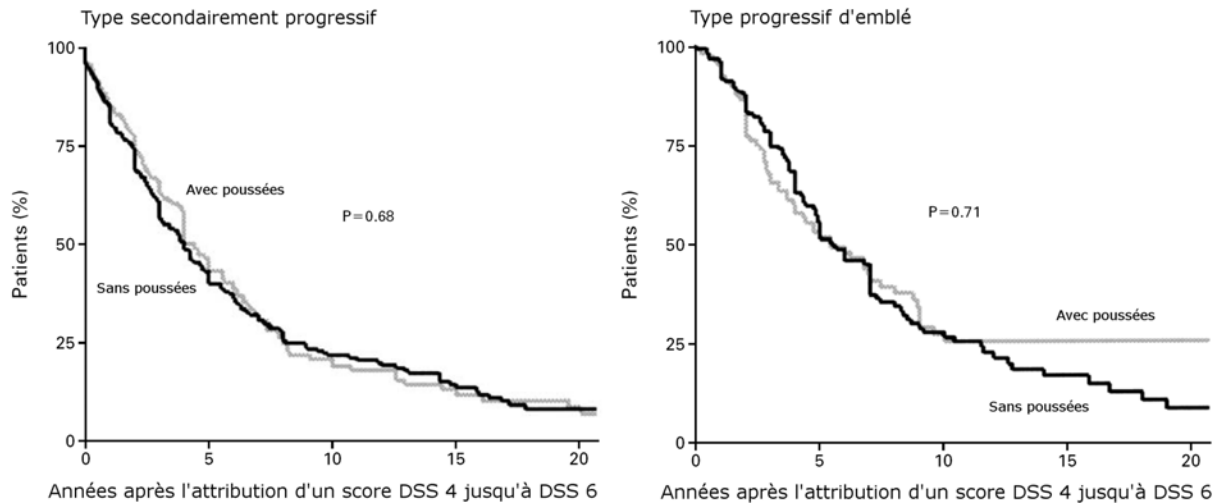


FIG. 2.10. Estimateur de Kaplan-Meier du temps entre l'attribution d'un score DSS 4 et l'attribution d'un score DSS 6. Les poussées inflammatoires n'ont pas d'influence sur la progression du handicap à partir du score DSS 4 [Confavreux et al., 2000]

- (b) L'observation de dégénérescences axonales sans démyélinisation dans le tronc cérébral d'un patient [Bjartmar et al., 2001] (voir FIG.2.11 B)

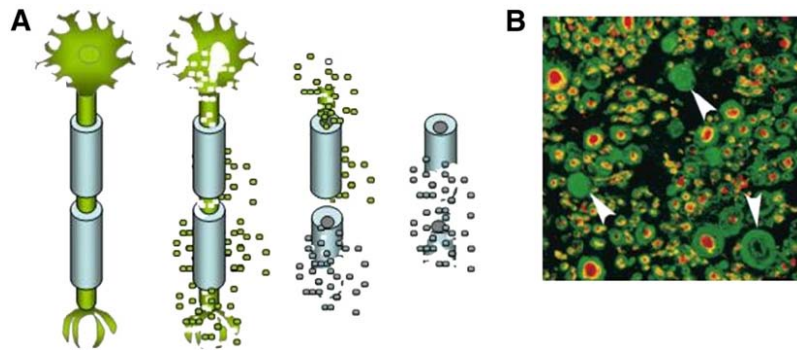


FIG. 2.11. A) Modèle inside-out [Geurts et al., 2009] B) Imagerie confocale d'une section non-lésionnelle de moelle épinière. Vert = myéline, rouge = neurofilaments. Les pointes de flèche représentent des gaines de myéline sans axones et apparaissant comme vides ou collapsées. Echelle = 25 μ m [Bjartmar et al., 2001]

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer une atteinte primairement axonale :

- Susceptibilité génétique d'un dysfonctionnement mitochondrial induisant une réduction de la production cellulaire d'ATP, couplée à un déficit énergétique, et menant à une "hypoxie virtuelle" [Dutta et al., 2006].
- Activation de récepteurs ionotropiques¹⁷, notamment par la Glutamyl-tRNA synthétase (GluRS), ouvrant les canaux ioniques du Ca^{2+} et induisant une ischémie par dépolarisation [Ouardouz et al., 2003].
- Neurotoxicité d'une augmentation de la concentration en glutamate [Srinivasan et al., 2005] par une altération de sa capture dans l'espace synaptique et de son catabo-

¹⁷Protéine membranaire ouvrant un canal ionique lorsqu'il est lié à un neurotransmetteur

lisme [Werner *et al.*, 2001].

Les conséquences de ces deux hypothèses (pathogénie principalement inflammatoire ou neuro-dégénérative) sont importantes, tant au niveau fondamental de la compréhension de la maladie qu'au niveau appliqué de la prise en charge thérapeutique, les traitements actuels ayant pour cible la réponse inflammatoire.

2.3 Pratiques cliniques

2.3.1 Diagnostic

Il n'existe malheureusement pas de test diagnostique de la maladie, celle-ci étant établie à partir d'un faisceau d'arguments dont la grande variété conduit notamment à un diagnostic différentiel compliqué par sa proximité avec d'autres pathologies (vascularité systémique, ataxie cérébelleuse¹⁸ héréditaire, tumeurs et lésions structurales, encéphalomyélite aiguë disséminée¹⁹, somatisation, etc.). Le diagnostic repose sur les critères de McDonald [Polman *et al.*, 2005], dont le principe est de démontrer une dissémination dans le temps (30 jours minimum entre deux événements) et l'espace des poussées (ou des lésions quand l'IRM peut s'y substituer) à partir d'examen neurologiques, de l'IRM et de bandes oligoclonales IgG²⁰ sur le sérum du liquide cébrospinal après ponction lombaire (voir FIG.2.12).

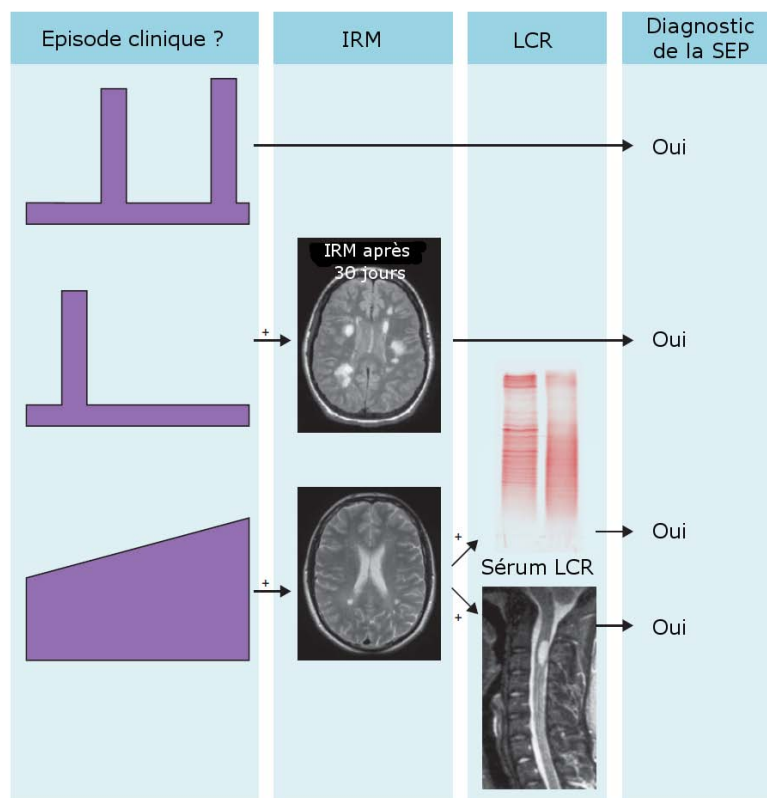


FIG. 2.12. Diagnostic de la SEP [Compston and Coles, 2008] d'après les critères de McDonald [Polman *et al.*, 2005].

¹⁸Troubles de la coordination des mouvements volontaires consécutifs à une atteinte du cervelet

¹⁹Maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central, habituellement secondaire à une infection virale, bactérienne, ou vaccinale

²⁰Immunoglobuline G

2.3.2 Pronostic

La grande variabilité des symptômes de la maladie, le taux de conversion constant de la phase récurrente à la phase progressive, le paradoxe clinico-radiologique, ainsi que la grande hétérogénéité des taux de progression du handicap définitif rendent le pronostic précis de la maladie problématique à l'heure actuelle. Plusieurs prédictions auraient pourtant un intérêt fort, notamment en terme de management thérapeutique :

- La conversion des syndromes cliniques isolés (CIS) en diagnostic définitif de la SEP, certains sujets n'expérimentant qu'un seul épisode de poussée sans conversion par la suite en SEP.
- La conversion de la phase récurrente en phase progressive, conditionnant la prescription de traitements efficaces uniquement en phase récurrente.
- L'estimation précoce, et non *post hoc*, du taux de progression du handicap définitif lors de la phase progressive.

Plusieurs études ont cependant permis de dégager des éléments prédictifs : un fort taux de récupération après le premier épisode suggère un pronostic plus favorable, tandis qu'un faible temps entre les deux premiers épisodes suggère au contraire un pronostic défavorable [[Compston et al., 2005](#)].

Une question récurrente pour les patients atteints d'une maladie chronique est de savoir si son issue est fatale. Le suivi de cohortes à très long terme a permis d'observer un temps médian de durée de la maladie de 31 ans, représentant une réduction de 5 à 10 ans de l'espérance de vie par rapport à une population normale. Le décès est attribuable à un suicide dans un tiers des cas, et à la maladie dans les deux tiers restant, rarement toutefois suite à l'atteinte d'un centre vital du système nerveux central mais plus suite à des complications de l'allitement. La SEP est une maladie chronique très invalidante mais cependant non mortelle.

2.3.3 Traitement

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif, mais la qualité de vie du patient est grandement améliorée par la prise en charge thérapeutique des symptômes les plus invalidants (incontinence urinaire, dysfonction érectile, spasticité, douleur) [[Compston and Coles, 2008](#)]. L'autorisation de mise sur le marché dans les années 90 de traitements ayant une influence sur la fréquence des poussées fut un grand progrès, même si leurs prescriptions sont principalement limitées aux phases récurrente-rémittentes et si leurs efficacités à long terme sur la progression de la maladie sont discutées [[Filippini et al., 2003](#)]. La prise en charge médicamenteuse repose sur le traitement des poussées par flash de corticoïde en perfusion, et sur un traitement de fond pour réduire la fréquence des poussées :

- Les interférons : initialement utilisés dans les années 70 pour leur activité antivirale, ils sont aujourd'hui utilisés pour leur propriétés anti-inflammatoires et de renforcement de la barrière hémato-encéphalique. Plusieurs essais cliniques ont démontré une réduction significative de la fréquence des poussées, ainsi qu'une faible réduction de l'accumulation du handicap à 3 ans [[Kappos et al., 2007](#)]. On distingue les interférons $\beta - 1a$ (Avonex [®] et Rebif [®]) des interférons $\beta - 1b$ (Betaferon [®] et Extavia [®]). Les principaux effets secondaires observés sont des états grippaux et des irritations au site de l'injection.
- Glatiramère (Copaxone [®]) : est un immunomodulateur, supposé induire une tolérance de

la réponse immunitaire des lymphocytes contre la myéline bien que le mécanisme exact reste mal connu. Les principaux effets secondaires observés sont irritations au site de l'injection.

- Natalizumab (Tysabri ®) : est un anticorps monoclonal humanisé contre la molécule d'adhésion cellulaire α -4-integrin à la surface des lymphocytes, réduisant ainsi leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Il fut retiré quelques mois après son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis pour avoir provoqué des leucoencéphalopathies multifocales progressives en combinaison avec un interféron $\beta - 1b$, puis ré-autorisé en monothérapie. C'est à l'heure actuelle le traitement immunomodulateur le plus efficace (hors mitoxantrone) pour réduire la fréquence des poussées.
- Mitoxantrone : est un agent anti-néoplastique anti-cancéreux interrompant la synthèse et la réparation de l'ADN, utilisé principalement dans les formes secondairement progressive en l'absence d'autres traitements. Il démontre une très grande efficacité, mais sa cardiotoxicité limite cependant son utilisation en traitement de fond.

2.4 Etat de l'art de la recherche sur la SEP par SRM

2.4.1 Caractérisation tissulaire et lésionnelle

A l'hétérogénéité tissulaire et anatomique du cerveau, se superpose la diversité de processus pathologiques plus ou moins visibles, focaux ou diffus. Un grand nombre d'études sur la SEP par SRM, depuis ses premiers résultats au début des années 90 [*Wolinsky et al., 1990, Arnold et al., 1990*], ont donc été consacrées à la caractérisation métabolique des différents tissus cérébraux et des lésions observables dans la maladie.

Dans les plaques

Les premières recherches furent consacrées à l'étude des plaques, notamment de leurs phases actives et chroniques à travers des acquisitions longitudinales [*Davie et al., 1994, De Stefano et al., 1995, Narayana et al., 1998, Mader et al., 2000*]. Les concentrations en Cho [*Mader et al., 2000*], lactate [*De Stefano et al., 1995*] et lipides [*Davie et al., 1994, Narayana et al., 1998*] augmentent précocement dans les plaques aigües puis diminuent progressivement sur plusieurs semaines [*De Stefano et al., 1995, Mader et al., 2000*], suggérant que celles-ci sont le siège de processus inflammatoires et démyélinisants dans leur phase aigüe. L'altération la plus marquée est celle de la concentration en tNA, baissant de 30 % à 80 % dans les plaques actives [*Matthews et al., 1998*], puis remontant en partie lorsque la plaque devient chronique, parallèlement à l'amélioration de l'état clinique [*Stefano et al., 1995*]. Les causes de cette remontée de la concentration en tNA peuvent toutefois être multiples (résolution de l'œdème, augmentation du diamètre des axones après remyélinisation, réversibilité des phénomènes métaboliques) [*Stefano et al., 1995*]. Une étude a par ailleurs mis en évidence une augmentation de la concentration en glutamate [*Srinivasan et al., 2005*], suggérant un lien entre l'excitotoxicité du neurotransmetteur et l'atteinte axonale.

Différentes phases se succèdent dans l'activité démyélinisante d'une plaque. Une rémyélinisation survient notamment à partir de 4 semaines, produisant des effets significatifs en 10 semaines par repopulation oligodendrocytaire des plaques [*Prineas et al., 1993*] ainsi que par gliose astrocytaire comme le suggère une augmentation de la concentration en tCr entre 3 et 12 mois après l'épisode inflammatoire [*Mader et al., 2000*] (voir FIG.2.13).

Les résultats de l'étude de l'évolution de la concentration en Ins sont contradictoires, avec l'observation d'une légère hausse puis d'un retour à l'état basal [*Sarchielli et al., 1998*], l'absence

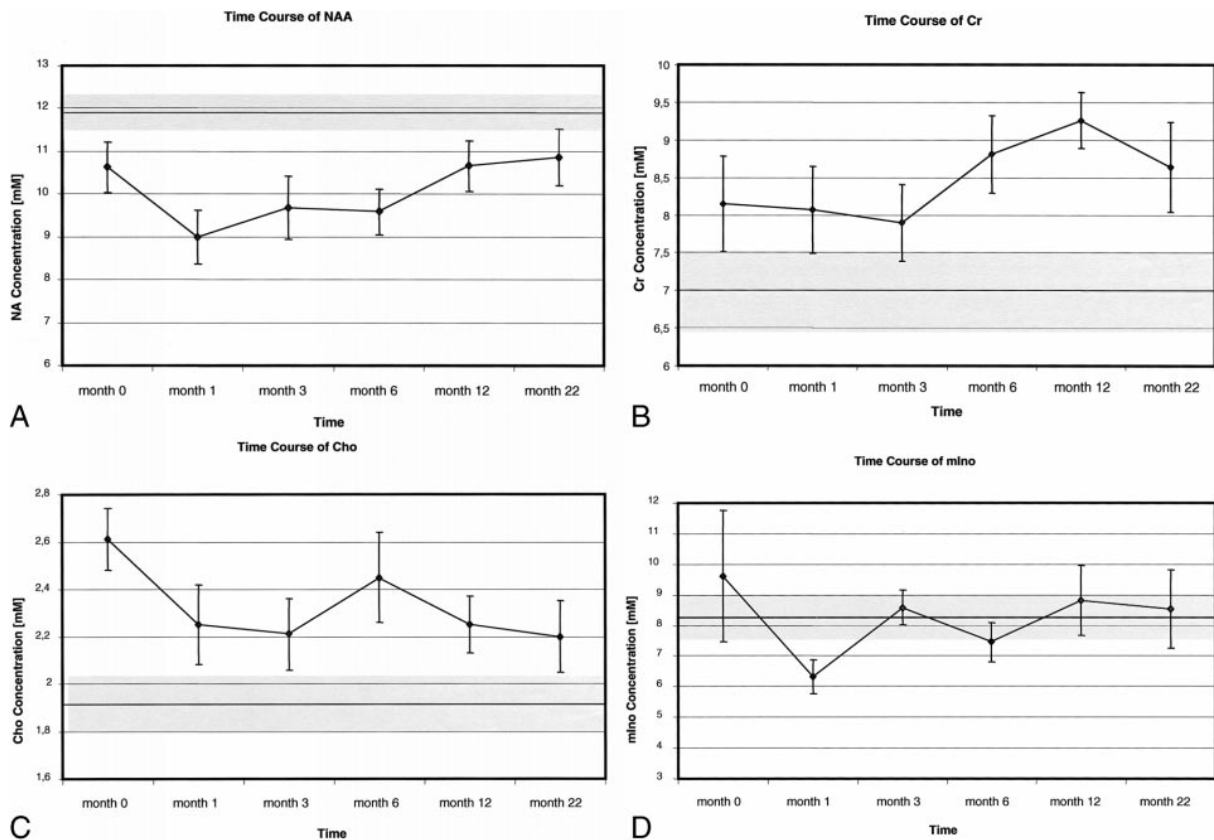


FIG. 2.13. Concentrations des métabolites en fonction du temps [Mader et al., 2000]. A : tNA, B : tCr, C : Cho, D : Ins. Les zones en gris représentent la moyenne et l'écart-type du groupe témoin

de tendances marquées [Mader et al., 2000] (FIG.2.13), ou encore une augmentation dans les lésions chroniques [Kapeller et al., 2002]. Toutefois, ce problème de consistance des résultats est probablement la conséquence de difficultés techniques lors de l'acquisition et du post-traitement (proximité du signal de l'eau, déformation de la ligne de base à TE court, complexité de l'information *a priori*, etc.).

Dans la substance blanche apparemment normale

La SRM permet de mesurer des altérations métaboliques dans la substance blanche apparemment normale (SBAN) où aucune anomalie n'est détectée en imagerie anatomique conventionnelle [De Stefano et al., 2001], confirmant ainsi la sensibilité pathologique de la mesure en dépit d'un rapport signal-à-bruit plus faible. Les résultats de la littérature sont cependant parfois contradictoires, notamment concernant les concentrations de tNA et tCr [Caramanos et al., 2005], au regard de l'importance de la normalisation sur la concentration en tCr et malgré l'observation d'anormalités dès le milieu des années 90 [Husted et al., 1994, Davies et al., 1995, Pan et al., 1996]. Une étude par SRM haute résolution sur des échantillons *post-mortem* [Davies et al., 1995] a notamment relevé que s'il y a bien une forte baisse de la concentration (mM par matière humide) en tNA et tCr dans les plaques (34 % et 29 % respectivement) et les tissus périlésionnels (33 % et 29 % respectivement), aucune altération significative n'est observée dans la SBAN.

Dans une méta-analyse conduite en 2005, Caramanos et al. [Caramanos et al., 2005] recensent que des altérations de tNA et de tCr ne sont pas observées dans 58.3% et 66.7% des études respectivement, mais concluent néanmoins sur une diminution moyenne globale de 5.3% de la concentration en tNA et une augmentation moyenne globale de 6.9% de la concentration

en tCr. Toutes ses études, synthétisées dans le TAB.2.1, ont cependant été conduites avec des méthodologies différentes, rendant difficiles les comparaisons étant donnée la faible amplitude des variations observées et les nombreux biais possibles (contamination du LCS, pondération T_1/T_2 , B_1 , SRF, etc.). Caramanos et al. [Caramanos et al., 2005] ont notamment remarqué qu'une baisse de la concentration en tNA dans la SBAN par rapport aux sujets sains est observée dans 10 des 15 études à TE long ($\geq 135ms$) mais dans seulement 2 des 16 études à TE court ($\leq 90ms$), suggérant qu'elle peut être imputable à un rallongement des T_2 dans la SBAN des patients SEP. Tout au moins en partie, car en se basant par exemple sur un T_2 égal à $360ms$ chez les sujets sains, une diminution de 5.3% de la concentration entre TE court et TE long équivaldrait à un T_2 pathologique plus élevé de 172% et égal à 980ms.

D'une manière générale, une baisse de la concentration en tNA à proximité des lésions et une augmentation diffuse des concentrations en tCr, Cho et Ins sont observables dans les études du TAB.2.1. Ces altérations sont toutefois de faible amplitude, et ne sont donc observables que pour une faible variabilité de mesure, de larges cohortes et l'absence de biais entre groupes.

Etude	Cohorte	Acquisition	Localisation	Post-traitement	Calibration	Correction	tNA	tCr	Cho	Ins
[<i>Sarchielli et al., 1999</i>]	13 SP 5 RR 9 NC	SVS, TE=[68 136 204 272]ms, TR=4s	4.5 à 6.5cc, SBAN pariétal frontal	maison	référence externe (eau)	T_1/T_2 , fraction eau, U_{TRA}	RR -11% SP -18.3%	ns	ns	
[<i>Adalsteinsson et al., 2003</i>]	5 SP 5 RR 9 NC	ISRM spiral, TE=144ms, TR=2s, sup- pression lipides (IR)	SBAN	fit maison	référence interne (fantôme eau)	LCS, U_{TRA}	RR -13.3% SP -11.4%			
[<i>Van Walderveen et al., 1999</i>]	2 RR 12 SP 4 NC	SVS, TE=[135 270]ms, TR=2.5s	8ml SBAN	LCModel	référence externe	T_2 , U_{TRA}	-11.3%	ns	ns	
[<i>Cucurella et al., 2000</i>]	18 SP 17 PP 17 NC	SVS, TE=135ms, TR=1.6s	8ml SBAN pariétal- occipital	jMRUI	LCS, U_{TRA}		SP -7.3% PP -7.9%	ns	ns	
[<i>Kapeller et al., 2001</i>]	16 RR 12 NC	ISRM, TE=30ms, TR=3s	SBAN	LCModel	référence externe	LCS, U_{TRA}	-7.1%	ns	ns	+20%
[<i>He et al., 2005</i>]	9 RR 9 NC	ISRM hadamard, TE=135ms, TR=1.6s	SBAN	[<i>Soher et al., 1998</i>]	référence externe	U_{TRA}	-20%	+14%	+17%	
[<i>Pan et al., 2002</i>]	8 RR 8 SP 8 PP 8 NC	MRSI, TE=50ms, TR=2s	SBAN périvertricu- laire	[<i>Pan et al., 1998</i>]	référence interne (LCS)	LCS, B_1 , U_{TRA}	(p values inconnues) RR +0.8% SP -9.4% PP +1.8%	RR +19.3% SP +13% PP +8.1%	RR+31.2% SP +21% PP +10.8%	
[<i>Schepers et al., 1997</i>]	10 SEP 9 NC	SVS, TE=20ms, TR=1.6s	4 à 8 ml SBAN périvertricu- laire	Syngo (Sie- mens)	référence interne (eau)		-12.%	ns	ns	

Tab. 2.1 ETAT DE L'ART DES ÉTUDES PAR ^1H SRM ABSOLUE DANS LA SBAN DE PATIENTS SEP, ET TAUX DE VARIATION PAR RAPPORT AUX SUJETS CONTROLS DES ALTÉRATIONS SIGNIFICATIVES OBSERVÉES. SVS = SRM LOCALISÉE. SVS = SRM LOCALISÉE. ISRM = IMAGERIE SPECTROSCOPIQUE.

Etude	Cohorte	Acquisition	Localisation	Post-traitement	Calibration	Correction	tNA	tCr	Cho	Ins
[<i>Subhy et al., 2000</i>]	13 RR 15 PP 20 NC	ISRM, TE=135ms, TR=1800ms	SBAN	[<i>Soher et al., 1996</i>]	référence interne (LCS)	LCS, U_{TRA}	RR -3.8% PP +4.1%	RR -3.8% PP +10.6%	ns	
[<i>Lee et al., 2000</i>]	12 SEP 12 NC	SVS, TE=90ms, TR=1.5s	SBAN de la capsule interne	WinNRM (Bruker)			-5.7%			
[<i>Kapeller et al., 2002</i>]	32 SEP 21 NC	MRSI, TE=30ms, TR=3s	SBAN	LCModel	référence externe	LCS, U_{TRA}	ns	ns	ns	+14%
[<i>Charad et al., 2002</i>]	27 RR 29 NC	ISRM, TE=30ms, TR=3s	SBAN	LCModel	référence externe	LCS, U_{TRA}	-4.9%	ns	ns	+10.8%
[<i>Sarchielli et al., 1998</i>]	10 RR 6 NC	SVS, TE=35ms, TR=2.6s	2 à 4 ml SBAN	maison	référence interne (eau)		ns	ns	ns	ns
[<i>Davies et al., 1995</i>]	8 SEP 6 NC	<i>ex vivo</i> postmortem	200mg SBAN				ns	ns		
[<i>Fernando et al., 2004</i>]	27 SEP 44 NC	SVS, TE=30ms, TR=3s	2 ml SBAN pariétale postérieure et semi-ovale	LCModel	référence externe	U_{TRA}	ns	+2.7%	+3.2%	+10.1%
[<i>Vrenken et al., 2005</i>]	42 RR 20 SP 14 PP 25 NC	SVS, TE=20ms, TR=6s	SBAN semi-ovale	LCModel	référence externe	T_2 , fraction eau, U_{TRA}	ns	RR +18.6% SP +20.9%	SEP +7.3%	RR +34.1% SP +46.9% PP +31.9%
[<i>Narayana et al., 1998</i>]	25 SEP 12 NC	ISRM, TE=30, TR=1s	SBAN	[<i>Doyle et al., 1995</i>]	référence interne (eau)	?	ns	ns	ns	
[<i>Helms et al., 2000</i>]	18 SEP 17 NC	SVS, TE=30ms, TR=6s	SBAN	LCModel	référence externe	U_{TRA} , LCS, fraction eau	ns	ns	ns	+50.2%
[<i>Schubert et al., 2002</i>]	10 RR 10 NC	SVS, TE=135ms, TR=3s	8 ml SBAN	maison	référence externe	T_2 U_{TRA} , fraction eau	ns	+14.3%	+43.4%	

TAB. 2.2 2.1 ETAT DE L'ART DES ETUDES PAR ^1H SRM ABSOLUE DANS LA SBAN DE PATIENTS SEP, ET TAUX DE VARIATION PAR RAPPORT AUX SUJETS CONTROLS DES ALTERATIONS SIGNIFICATIVES OBSERVEES. SVS = SRM LOCALISEE. ISRM = IMAGERIE SPECTROSCOPIQUE. 83

Etude	Cohorte	Acquisition	Localisation	Post-traitement	Calibration	Correction	tNA	tCr	Cho	Ins
[Rooney et al., 1997]	15 RR 4 SP 19 NC	ISRM, TE=135ms, TR=1.8s	SBAN semiovale	NMRI (Tripos Associates)	?	U_{TRA}	ns	SEP +15.4% ns	ns	
[Wattjes et al., 2007]	12 SEP 20 NC	SVS, TE=38/140ms, TR=2s	8 ml SBAN semiovale	jMRUI	référence interne (eau)	T_2 , LCS	ns	ns	ns	+21.0%
[Wattjes et al., 2008]	25 CIS 20 NC	SVS, TE=38/140ms, TR=2s	8 ml SBAN semiovale	jMRUI	référence interne (eau)	T_2 , LCS	-9.0%	ns	ns	ns
[Srinivasan et al., 2005]	25 SEP 16 NC	SVS, TE moyenné, TR=2s	8 ml SBAN pariétale	LCModel	référence externe	T_1 , T_2 , LCS, U_{TRA}	ns	ns	+20.0%	+30.2%
[Sastre-Garriga et al., 2005]	43 PP 44 NC	ISRM, TE=30ms, TR=3s	SBAN	LCModel	référence externe	LCS, U_{TRA}	-5.7%	ns	ns	+16.9%

TAB. 2-3 2.1 ETAT DE L'ART DES ÉTUDES PAR ^1H SRM ABSOLUE DANS LA SBAN DE PATIENTS SEP, ET TAUX DE VARIATION PAR RAPPORT AUX SUJETS CONTROLS DES ALTÉRATIONS SIGNIFICATIVES OBSERVÉES. SVS = SRM LOCALISÉE. ISRM = IMAGERIE SPECTROSCOPIQUE.

Dans la substance grise d'apparence normale

De part sa faible résolution spatiale et les problèmes d'effets de volume partiel, les études de la substance grise d'apparence normale (SGAN) par SRM sont récentes et essentiellement réalisées par imagerie spectroscopique combinée à une segmentation tissulaire suivie d'une régression linéaire de la composition tissulaire des voxels. Les différentes études ont révélé des baisses de la concentration en tNA, avec cependant des différences entre SG corticale et sous-corticale. L'altération du tNA corticale est en effet peu détectable en début de maladie, mais devient considérable dans les formes progressives [Sharma et al., 2001, Sarchielli et al., 2002, Filippi et al., 2003, Adalsteinsson et al., 2003, Sastre-Garriga et al., 2005], tandis que les altérations sous-corticales sont détectables plus précocement [Wylezinska et al., 2003, Inglese et al., 2004, Geurts et al., 2006], et semblent confirmées par ailleurs par une étude histopathologique dans le thalamus montrant des pertes neuronales importantes [Cifelli et al., 2002].

2.4.2 Diagnostic de la conversion en forme récurrente-rémittante des syndromes cliniques isolés suggestif de SEP

Quelques études ont eu pour objectif l'identification, chez des syndromes cliniques isolés, d'altérations métaboliques précoces prédictives du diagnostic définitif de la maladie [Fernando et al., 2004, Rovaris et al., 2005, Wattjes et al., 2008]. Elles ont montré une augmentation des rapports métaboliques Ins/tNA et Ins/tCr chez les patients présentant un diagnostic définitif à 6 mois [Wattjes et al., 2008].

2.4.3 Suivi de la maladie et essais thérapeutiques

La qualification de marqueurs sensibles est un enjeu majeur des essais thérapeutiques, et si les mesures de l'atrophie et de la charge lésionnelle sont aujourd'hui les plus utilisées, plusieurs études ont aussi cherché à évaluer l'utilité de la SRM en essai thérapeutique :

- Glatiramère : [Khan et al., 2005] ont montré une augmentation à deux ans du rapport tNA/tCr de 7.1% dans la SBAN et de 10.7% dans un large volume central chez des patients RR traités, tandis qu'une baisse de 8.2% dans la SBAN et de 8.9% dans le large volume central était observée chez des patients RR non-traités (voir FIG.2.14). Ces résultats ont été confirmés à 4 ans [Khan et al., 2008], et tendent à rejoindre les valeurs observées dans un groupe de sujets sains. Aucun effet du glatiramère sur les rapports métaboliques n'a été observé en revanche chez des patients PP lors d'un suivi sur 3 ans [Sajja et al., 2008].

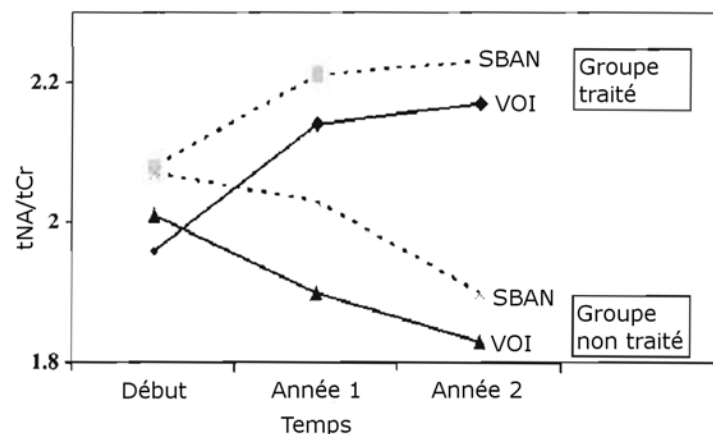


FIG. 2.14. Effet d'un traitement par glatiramère sur le rapport tNA/tCr dans un large volume central chez des patients RR pendant 2 ans [Khan et al., 2005]

- Interférons : [Sarchielli et al., 1998] n'observent pas de différence au bout de 6 mois entre patients RR traités et non-traités sur les concentrations de tNA et tCr dans la SBAN et les lésions, mais une légère augmentation de Cho et Ins dans les lésions. En revanche, [Narayanan et al., 2001] observent à 12 mois une augmentation de 5.5% du rapport tNA/tCr dans un large volume central chez les patients RR traités, tandis qu'une tendance non-significative à la baisse est observée chez les RR non-traités (voir FIG.2.15).

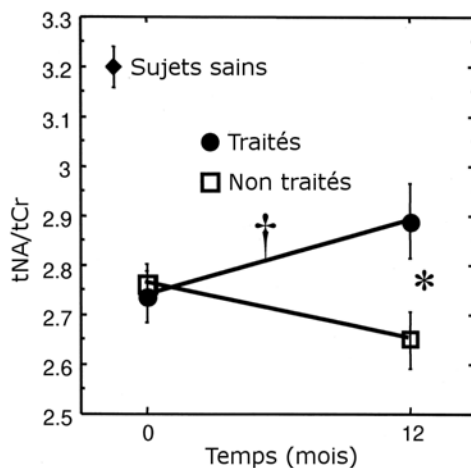


FIG. 2.15. Effet d'un traitement par interféron- β -1a sur le rapport tNA/tCr dans un large volume central chez des patients RR pendant 1 an [Narayanan et al., 2001]

Enfin, [Schubert et al., 2002] n'observent pas de modifications pendant 3 ans des concentrations de tNA, tCr et Cho dans la SBAN et les lésions de patients RR traités, mais une augmentation des concentrations de tCr et Cho par rapport à des sujets sains (voir FIG.2.16).

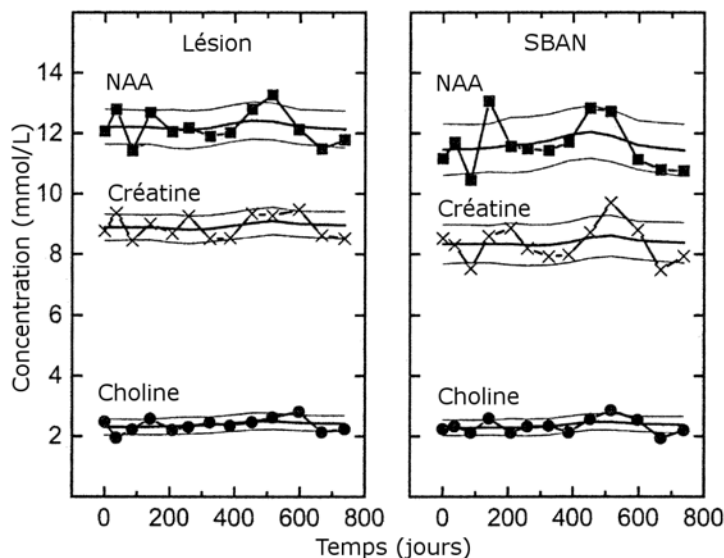


FIG. 2.16. Effet d'un traitement par interferon- β sur les concentrations métaboliques d'une lésion et de la SBAN chez un patient RR pendant 3 ans [Schubert et al., 2002]

A contrario, [Parry et al., 2003] observent après plus d'un an une baisse significative, tant dans le groupe traité que non-traité, du rapport tNA/tCr dans un large volume central. Il s'agit cependant de patients RR sévèrement atteints (EDSS médian de 3), suggérant que

les interférons sont moins efficaces pour des formes avancées de la maladie potentiellement proches d'une conversion en forme SP.

- Natalizumab : il est observé (résultats non publiés) une tendance non significative à une augmentation de la concentration en tNA chez les patients RR traités, mais significative seulement après 2 ans.

Il apparait donc que ces traitements ont un effet significatif sur les altérations métaboliques des formes RR, notamment à travers une augmentation du rapport tNA/tCr. Cet effet est cependant de faible amplitude, et peut être long à détecter selon la sensibilité de mesure. L'effet de ces traitements anti-inflammatoires est cependant beaucoup moins évident sur les formes avancées de la maladie (PP et RR proches d'une conversion en SP).

Problématique de la thèse

Cette thèse a pour point de départ un des enjeux clinique majeur de la SEP : la **prédiction individuelle du handicap clinique** en offrant au clinicien une mesure de routine (neurologique, d'imagerie, biologique, etc) permettant de pronostiquer précocement la vitesse d'évolution de la maladie et ainsi la sévérité du handicap à différentes échéances. Cet objectif rencontre toutefois de nombreuses difficultés :

- L'hétérogénéité apparente de la maladie, notamment de ses manifestations (motricité, cognition, etc.) et de leurs évolutions (rémittente ou progressive, d'emblée ou secondaire), biaise la constitution de cohortes homogènes.
- La longue durée de la maladie, comparativement aux échelles temporelles souvent plus réduites des études cliniques, nécessite de définir et valider des marqueurs surrogatifs très sensibles, et génère une grande complexité (adhérence des patients, effets de cohorte, coût, etc.) pour l'étude de l'histoire naturelle de la maladie.
- L'absence d'attributs explicites du handicap clinique et de ses diverses manifestations implique de calculer des index composites dont il est difficile d'estimer la spécificité, la sensibilité et la validité, affaiblissant ainsi leur corrélation avec des marqueurs prédictifs potentiels comme le résume Barkhof [[Barkhof, 2002](#)] dans son article sur le paradoxe clinico-radiologique :

The use of MRI as a surrogate outcome measure in clinical trials, or even as a prognosticator in the assessment of the natural evolution, assumes a close relationship between extent and rate of development of MRI abnormalities with the clinical status and rate of development of disability. While it may seem obvious that patients who develop new lesions are worse off than those without new lesions, the association between clinical findings and radiological extent of involvement generally is poor.

- Le peu de certitudes sur l'étiologie, la pathogénie et l'histoire naturelle de la maladie, limite l'emploi d'hypothèses simplificatrices sur la localisation et l'entendu des processus pathologiques (focal/global), l'interprétation des biomarqueurs, et la pertinence des échelles temporelles d'observation.
- La disponibilité de traitements anti-inflammatoires efficaces pour réduire la fréquence des poussées proscrit la constitution de bras placébos, augmentant le besoin en sensibilité des marqueurs et compliquant l'interprétation des résultats et l'inférence des liens de causalité.

L'état de l'art de la recherche clinique actuelle nous fournit cependant un certain nombre de rationnels, sur lesquels reposent les hypothèses de nos travaux (voir [FIG.3.1](#)) :

- L’observation, sur des larges cohortes à long terme, que la présence de poussées et la forme initiale de la maladie n’influencent pas la répartition des taux de progression de la maladie à partir du DSS 4 [*Confavreux et al., 2000*] mais que celle-ci est constante et fonction de l’âge [*Confavreux and Vukusic, 2006*], permet de poser l’hypothèse que le handicap est plus la conséquence d’atteintes continues et progressives que de poussées inflammatoires aiguës.
- L’absence de corrélation entre charge lésionnelle et handicap clinique [*Barkhof, 2002*] suggère une grande hétérogénéité des taux individuels de progression de la maladie.
- La détection d’altérations métaboliques diffuses antérieures à la visibilité clinique du handicap [*De Stefano et al., 2001*] enjoint à évaluer le potentiel prédictif de ces marqueurs et suggère l’hypothèse que le handicap est corrélé à une intégration spatiale et tissulaire de ces atteintes métaboliques.

Ces hypothèses nous ont permis de proposer une approche par SRM reposant sur deux principes, afin de répondre à la problématique de la prédiction du handicap :

1. Une mesure multi-tissulaire des atteintes métaboliques sur un large volume incluant différents tissus et lésions, simple et rapide à acquérir en routine clinique.
2. Un suivi longitudinal individuel des atteintes métaboliques.

Nos contributions ont donc pour objectif de lever des verrous technologiques et méthodologiques d’une telle mesure multi-tissulaire en routine clinique par :

1. L’implémentation et la validation d’une méthodologie de quantification absolue de la concentration des principaux métabolites cérébraux, à travers notamment une correction validée et optimisée de la contribution volumique du LCS et du profil de sensibilité de l’antenne en réseau.
2. La caractérisation de notre mesure multi-tissulaire par une étude statistique transversale sur différentes formes cliniques (CIS, RR, SP et PP), et notamment de sa sensibilité à détecter précocement des altérations métaboliques, et de sa spécificité à différencier formes progressives et récurrentes.
3. L’étude par imagerie spectroscopique de la distribution spatiale des altérations métaboliques et de leurs influences sur la mesure multi-tissulaire.

FIG. 3.1. *Problématique du travail de doctorat*

-

Deuxième partie

Développements méthodologiques en quantification absolue par SRM

La quantification absolue des concentrations métaboliques

4.1 Problématique

Nous avons vu précédemment que pour répondre aux hypothèses posées par l'étude de la SEP, il est nécessaire de disposer d'une méthodologie d'acquisition SRM permettant d'obtenir des concentrations absolues sur un volume multi-tissulaire dans un environnement clinique. Or celui-ci impose principalement deux contraintes très fortes :

1. L'utilisation du parc matériel existant d'IRM cliniques, conçu pour fonctionner avec une antenne corps en émission et des antennes en réseau en réception, et n'incluant pas de système de calibration ERETIC (voir §1.4.1).
2. Un temps d'acquisition minimal pour le sujet et une manipulation simplifiée par les manipulateurs radiologiques, proscrivant ainsi toute opération ou séquence avant, pendant ou après la présence du sujet dans l'IRM. Ces contraintes expliquent en partie le faible succès des approches *replace-and-match* (voir §1.4.1) en routine clinique.

Au regard de ce cahier des charges, nous avons proposé une méthodologie de quantification absolue par SRM localisée privilégiant une approche "maintenance", c'est-à-dire calibrée initialement et vérifiée de temps en temps. Cette approche repose sur un certain nombre d'hypothèses matérielles, notamment que :

1. Le système IRM est stable à long terme pour permettre une calibration initiale.
2. Le champ B_1^- de l'antenne corps en émission a une distribution homogène dans l'espace.
3. Le facteur de qualité de l'antenne tête réseau en réception est robuste aux différences inter-individuelles de coefficient de remplissage et de charge diélectrique.
4. La procédure de shim est efficace sur un large volume d'ajustement.
5. La séquence PRESS de localisation spatiale est linéaire en volume sur des grandes dimensions.

Nous avons identifié qu'il existe néanmoins plusieurs verrous technologiques, imposés notamment par la dimension du volume d'intérêt et l'utilisation d'antenne en réseau pour la réception :

1. La distribution du champ B_1^- (profil de sensibilité) de l'antenne réseau en réception sur un large volume d'intérêt est insuffisamment homogène et ne respecte pas l'hypothèse de source ponctuelle lors de la recombinaison des canaux (voir §1.1.3)
2. l'absence d'études systématiques des biais d'acquisition introduits par le positionnement des bandes de saturation lors de l'acquisition.
3. l'absence de méthodologie d'optimisation des post-traitements de quantification, notamment de la fenêtre fréquentielle du filtre SVD de suppression du signal de l'eau, de l'estimation de la ligne de base, et de l'exhaustivité de l'information *a priori* (nombre de métabolites dans la base et fidélité de la simulation du signal).
4. l'absence de méthodologie fiable d'estimation du biais d'effet de volume partiel lors de la correction du volume du LCS par segmentation tissulaire, d'étude de robustesse aux hétérogénéités et aux bruits d'image, et d'optimisation des paramètres de segmentation.
5. le problème de classification des lésions hypo-intenses en LCS lors de la segmentation en 3 classes d'images pondérées T_1 .

Les contributions principales de ce chapitre sont donc de proposer une méthode de quantification absolue, de tester nos hypothèses (ou subsidiairement de délimiter leur domaine de validité restreinte), de décrire les développements méthodologiques permettant de lever les verrous identifiés et enfin de valider notre méthodologie. L'objectif ultime est de disposer d'une méthodologie précise, reproductible et robuste pour la quantification absolue des principaux métabolites cérébraux sur un large volume, implémentable sur un système clinique, ne rallongeant pas le temps d'acquisition, et reposant sur une calibration initiale et une maintenance minimale.

4.2 Description de la méthode proposée

Le choix d'une référence de calibration parmi les différentes approches proposées en quantification absolue (voir §1.4.1) fut orienté par les particularités de notre application clinique. La présence d'œdème [Helms, 2001] et les altérations de la fraction d'eau myélinique [Laule et al., 2004] dans la SEP déconseillant l'utilisation du signal interne de l'eau comme référence, le large volume d'intérêt excluant l'utilisation de petites fioles positionnées près du cerveau, et l'approche *replace-and-match* ne satisfaisant les contraintes de temps en routine clinique, nous avons opté par conséquent pour une méthode hybride basée sur :

1. Une calibration initiale et unique sur référence externe la plus proche possible des conditions *in vivo* en terme de coefficient de remplissage de l'antenne, de pH, de temps de relaxation, de susceptibilité magnétique, et de RSB
2. Une correction post-acquisition des performances des antennes (distribution spatiale et facteur de qualité)
3. Une correction optimisée et fiabilisée de la contribution volumique du LCS.

4.2.1 Elaboration d'un fantôme de référence

Le développement d'un fantôme de référence nous a fourni une vérité terrain indispensable à l'étude des biais introduits par le post-traitement, une valeur stable au cours du temps pour l'étude de la reproductibilité, ainsi qu'une référence pour l'étape de calibration.

Une liste des similitudes recherchées nous a tout d'abord permis le choix de technologies appropriées (voir TAB.4.1) pour l'élaboration d'un fantôme de référence (voir TAB.4.2). Les temps de relaxation furent notamment ajustés à partir d'abaques expérimentales pour un mélange de gel d'agarose et de carraghénane [Yoshimura et al., 2003] (voir FIG.4.1), et l'ajout d'un tampon

pH d'après [Provencher, 2000]. Le processus de gélification fut ensuite réalisé par chauffage et agitation dans un bain marie asservi en température à 95°, puis par trempe rapide dans de l'eau froide. Le flacon fut ensuite refermé, puis scellé par un joint de silicone afin de prévenir toute perte d'eau par évaporation.

Similitude <i>in vivo</i>	Choix technologique
Coefficient remplissage antenne	Bouteille 3.4L en polypropylène
pH	Tampon phosphate : potassium hydrogénophosphate (K_2HPO_4) et potassium dihydrogénophosphate (KH_2PO_4) [Provencher, 2000]
Temps de relaxation	Ion gadolinium et gel d'agarose, d'après [Yoshimura et al., 2003] (voir FIG.4.1)
Stabilité structurelle et chimique dans le temps	Gel de carraghénane [Yoshimura et al., 2003] et azoture de sodium (NaN_3) [Provencher, 2000]
RSB	Métabolites à concentration <i>in vivo</i> [Govindaraju et al., 2000]
<i>Matching</i> du facteur de qualité de l'antenne corps	Utilisation du fantôme de charge Siemens (cylindre et sphère d'eau de charge diélectrique équivalente à un corps humain)

TAB. 4.1 SIMILITUDES *in vivo* RECHERCHÉES ET CHOIX TECHNOLOGIQUES CORRESPONDANT DU FANTÔME DE RÉFÉRENCE.

Constituant	Référence	Concentration
Eau distillée et déionisée Millipore™	-	-
Acide N-Acetyl-L-aspartique	Fluka 00920	8 mM
Chlorure de choline	Sigma C1879	2 mM
Créatine monohydrate	Sigma C3630	8 mM
myo-Inositol	Fluka 57570	8 mM
Chlorure hexahydrate de Gadolinium (III)	Aldrich 203289	22 $\mu\text{mol.kg}^{-1}$
Gel d'agarose	Sigma A6013	0.45% massique
Gel de carraghénane	Sigma C1013	3% massique
Potassium hydrogénophosphate	-	72 mM
Potassium dihydrogénophosphate	-	28 mM
Azoture de sodium	Sigma S2002	3 $g.L^{-1}$

TAB. 4.2 COMPOSITION CHIMIQUE DU FANTÔME DE RÉFÉRENCE.

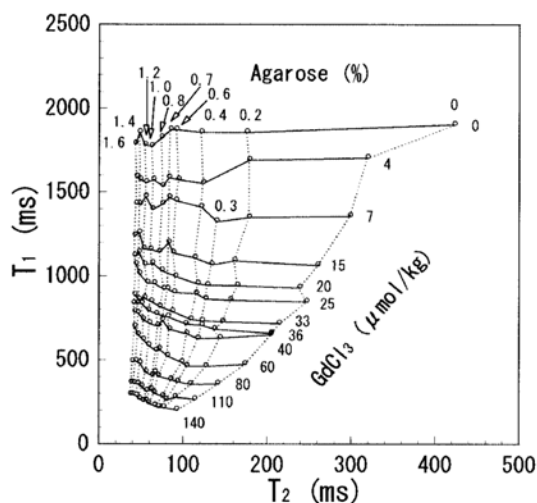


FIG. 4.1. Abaque des temps de relaxation T_1 et T_2 de l'eau en fonction des concentrations en chlorure de gadolinium et gel d'agarose pour 3% massique de gel de carraghénane [Yoshimura et al., 2003].

La comparaison des spectres obtenus sur témoin et sur fantôme de référence à TE 135 et 30 ms (voir FIG.4.2) montre que le fantôme de référence offre une bonne similitude aux conditions *in vivo* en terme de RSB, résolution spectrale et T_2 .

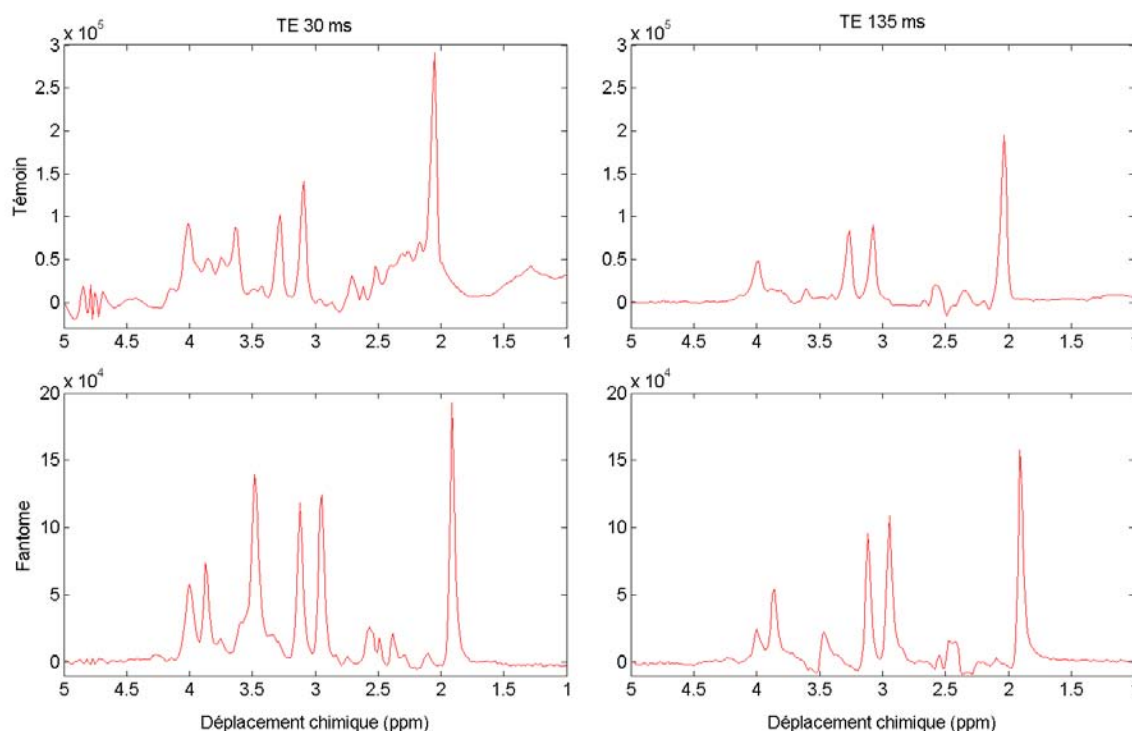


FIG. 4.2. Parties réelles du spectre du fantôme de référence à TE 135 et 30 ms après suppression du signal de l'eau d'après §4.2.2 ($TR = 1570$ ms, $NA = 64$, volume = 125.5 cl pour le témoin et 125 cl pour le fantôme).

Notre approche de disposer d'un fantôme de référence proche des conditions *in vivo*, notamment en terme de RSB et de coefficient de remplissage, est comparable au fantôme "Braino" (MRS-HD-Sphere) [Schirmer and Auer, 2000] dont les choix technologiques laissent supposer

un cahier des charges similaire. Ce fantôme diffère néanmoins par l'ajout de deux métabolites supplémentaires, le lactate et le glutamate, et un conditionnement en solution liquide dans un récipient sphérique. Il s'agit cependant d'un produit non commercialisé individuellement par *General Electric*, et dont la stabilisation de la solution liquide rallonge le temps d'acquisition en routine clinique. L'utilisation d'un gel pour notre fantôme de référence a toutefois pour limitation la difficulté d'homogénéiser parfaitement les deux gels de carraghénane et d'agarose lors de la dissolution/gélification. Nous avons par ailleurs constaté *a posteriori* un *matching* imparfait avec les valeurs *in vivo* de la charge diélectrique, visualisé par des valeurs d'ajustement de la tension en transmission de l'antenne corps (voir §1.4.2) sensiblement différentes, mais sans conséquence cependant sur la calibration puisque le biais introduit est constant lors de l'étape de calibration initiale.

4.2.2 Définition d'un post-traitement de référence pour la quantification des métabolites

L'interprétation du signal SRM nécessite des étapes de post-traitements pour supprimer les contributions indésirables, notamment le signal de l'eau, et des algorithmes de quantification pour estimer les amplitudes individuelles des résonances des métabolites. Nous avons donc défini un post-traitement de référence pour l'ensemble de nos études.

Parmi les différentes approches et logiciels correspondants proposés (voir §1.3.2), nous avons opté pour une quantification dans le domaine temporel à partir des algorithmes proposés par le logiciel jMRUI [Naressi *et al.*, 2001]. Outre sa gratuité, ce logiciel a pour avantage d'être ouvert, paramétrisable, et automatisable, offrant ainsi une plateforme de validation et d'optimisation indispensable à la vérification de nos hypothèses et à la validation de nos développements. Nous avons ainsi défini le protocole standard de post-traitement suivant :

1. Suppression du signal de l'eau par décomposition en valeur singulières (SVD) d'une matrice de Hankel par l'algorithme de Lanczos (HLSVD), avec la recherche de 25 composantes lorentziennes principales sur une matrice de Hankel rectangulaire¹, l'estimation de l'amplitude des poles par NLLS, et la suppression des composantes comprises dans une fenêtre de $[-200 + 30]$ Hz par rapport à la fréquence de résonance de l'eau.
2. Troncature de 100ms à la fin du signal temporel, afin d'éliminer les artéfacts de gibbs sur les acquisitions à TE court probablement générés par l'algorithme de combinaison des antennes en réseau, dégradant les performances du NLLS, et faussant le calcul des CRB.
3. Estimation de la ligne de base par méthode subtract [Ratiney *et al.*, 2004] sur 5ms au début du signal
4. Base de métabolite comprenant une information *a priori* du signal de résonance du NAA, de la choline, de la créatine, du myo-Inositol, du glutamate, et de la glutamine simulés par NMRScope à partir des valeurs de déplacements chimiques et de couplage de [Govindaraju *et al.*, 2000].
5. **Quantification des métabolites** avec l'algorithme QUEST [Ratiney *et al.*, 2005], par NLLS avec correction globale de la phase d'ordre zéro ($[-180 + 180]$ degrés), et correction individuelles de la fréquence ($[-10 + 10]$ Hz) et de l'amortissement lorentzien ($[-10 + 40]$ Hz).

La définition d'un post-traitement de référence a pour avantage de limiter l'influence des biais de post-traitement sous l'hypothèse qu'ils soient constants en toute condition (saine, pathologique, et *in vitro* lors de la calibration). Nous avons par ailleurs volontairement écarté plusieurs

¹nombre de colonnes égale à la moitié du nombre de points du signal temporel

post-traitements fréquemment utilisés :

- le *zero-filling*, inutile dans le domaine temporel.
- l'apodisation du signal par une fonction lorentzienne ou gaussienne, afin de ne pas introduire de biais sur la forme de raie initiale ni de modifier l'hypothèse de distribution du bruit de la NLLS, notamment en fin de signal pour le calcul des CRB (voir §1.3.2).
- la correction de phase d'ordre un, après constatation visuelle que celle-ci était constamment nulle à TE 135 ms. Sa correction augmenterait la variabilité en introduisant un paramètre supplémentaire FIG.1.21. Nous avons par ailleurs constaté un défaut d'acquisition sur les signaux à TE 30 ms, consistant en une désynchronisation d'environ 1 ms des parties réelles et imaginaires du signal.

4.2.3 Validation de la stabilité biochimique au cours du temps

La nécessité absolue d'une référence de calibration et d'une vérité terrain est d'être stable dans le temps. Nous avons donc mis en place une procédure d'assurance qualité, incluant la répétition à l'identique d'une mesure sur le fantôme une fois par semaine pendant 3 ans, permettant de valider sa stabilité chimique au cours de la thèse.

Le fantôme fut disposé sur un support permettant son repositionnement à l'identique dans l'antenne, et deux acquisitions similaires aux conditions *in vivo* (voir FIG.7.1) furent réalisées chaque semaine à TE court (30 ms) et TE long (135 ms) sur un large volume cubique de volume similaire (50x50x50mm = 125 cl) positionné identiquement dans l'aimant (X0 Y+30 Z0). Les amplitudes des métabolites furent ensuite estimées selon les post-traitements et la quantification par défaut (voir §4.2.2).

Les résultats de ce suivi longitudinal (voir FIG.4.3) valident bien que le fantôme est stable chimiquement sur au moins 3 ans. Ils nous permettent par ailleurs d'estimer la variabilité à long terme de nos mesures (voir TAB.4.5).

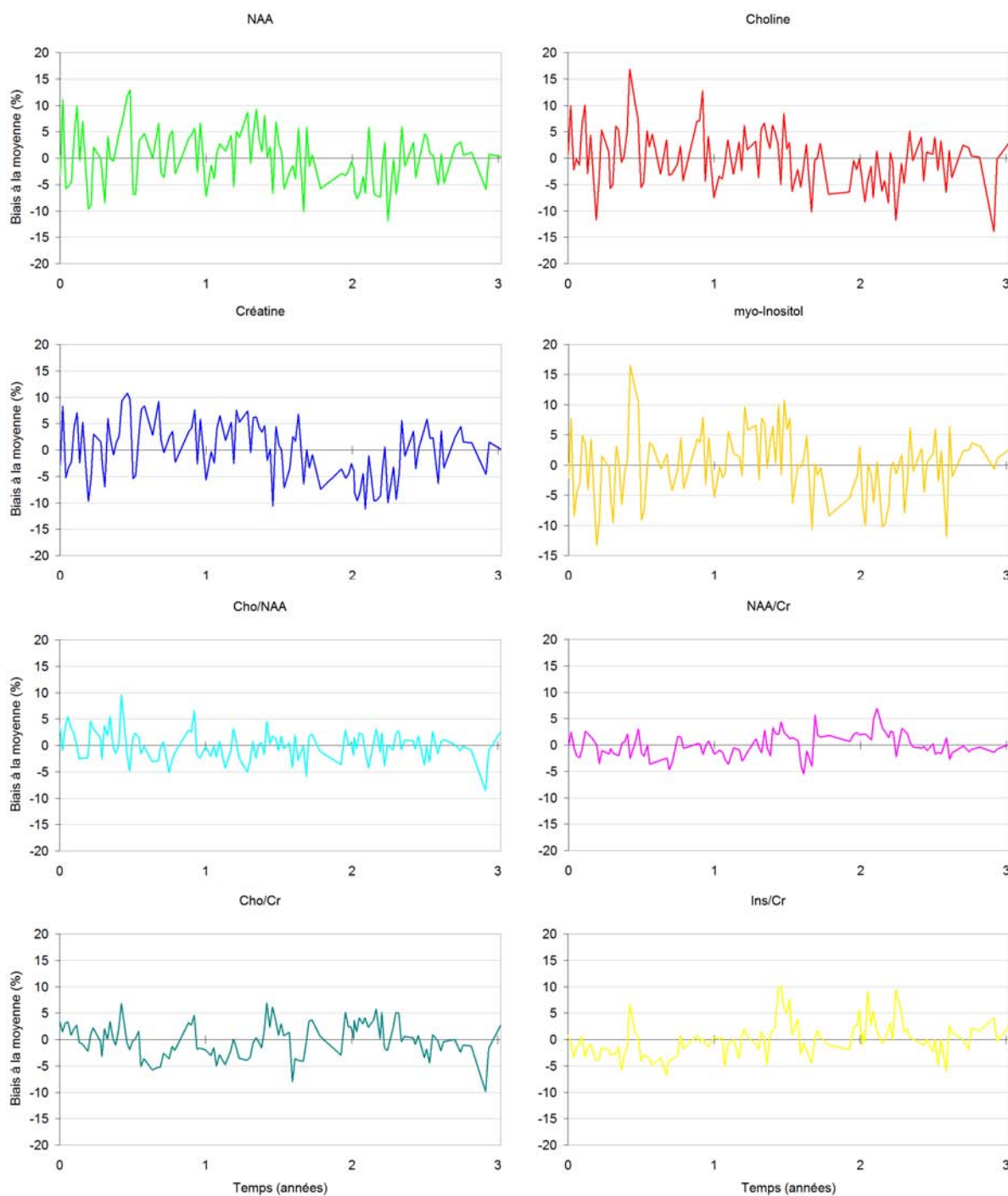


FIG. 4.3. *Stabilité biochimique du fantôme au cours du temps. $TR/TE = 1570/30$ ms, $VOI = 50 \times 50 \times 50$ mm, $NA = 64$*

Cette étude nous a permis de vérifier que nos choix technologiques ont parfaitement répondu à certaines spécifications de notre cahier des charges, notamment que le gel de carraghénane et le joint de silicone assurent la stabilité structurelle, et que l'azoture de sodium prévient efficacement la dégradation des métabolites par son rôle de biocide.

4.2.4 Correction T_2

Si le T_2 général de l'eau du fantôme de calibration est ajusté pour être similaire aux conditions *in vivo*, il n'en demeure pas moins que les valeurs individuelles des métabolites diffèrent et

que leurs pondérations nécessitent d'être corrigées. L'objectif de cette étude est d'estimer précisément les T_2 des métabolites du fantôme de calibration et de calculer un facteur de correction correspondant.

Nous avons classiquement estimé le T_2 en faisant varier linéairement le TE d'une séquence de localisation PRESS sur un volume de 40x40x40mm (64 cl), puis en régressant par NLLS un modèle de décroissance exponentielle du signal ($M_0 \times e^{-\frac{TE}{T_2}}$). Le signal fut acquis par une antenne CP afin d'éliminer de possibles problèmes de recombinaison des canaux, et à TR = 10 s pour négliger la pondération T_1 du signal. Deux plages de TE ont été définies : de 30 à 100 ms par pas de 10 ms pour le myo-Inositol dont le T_2 est court, et de 100 à 1500 ms par pas de 100 ms pour les autres métabolites afin de limiter les problèmes liés aux courant de Foucault. Le signal de l'eau fut ensuite supprimé et les métabolites quantifiés d'après le protocole par défaut (voir §4.2.2). Afin de s'assurer de l'absence de biais liés à la séquence d'acquisition, et notamment la stimulation d'échos par l'imperfection des impulsions 180°, nous avons estimé dans des conditions identiques le T_2 d'un fantôme eau Siemens par une localisation PRESS et une localisation STEAM. La reproductibilité de la mesure et l'adéquation du modèle régressé aux données furent estimées par l'étude du résidu normalisé par son écart-type et de la normalité de sa distribution.

L'estimation du T_2 d'un fantôme eau Siemens par acquisition PRESS et STEAM nous permet d'observer de légères différences entre les deux séquences de localisation, notamment la présence d'une "bosse" sur le résidu autour de 500 ms pour PRESS (voir FIG.4.4). Cette inadéquation entre la fonction modèle et les données se retrouve à l'identique sur les résidus des métabolites, en particulier NAA et choline (voir FIG.4.5).

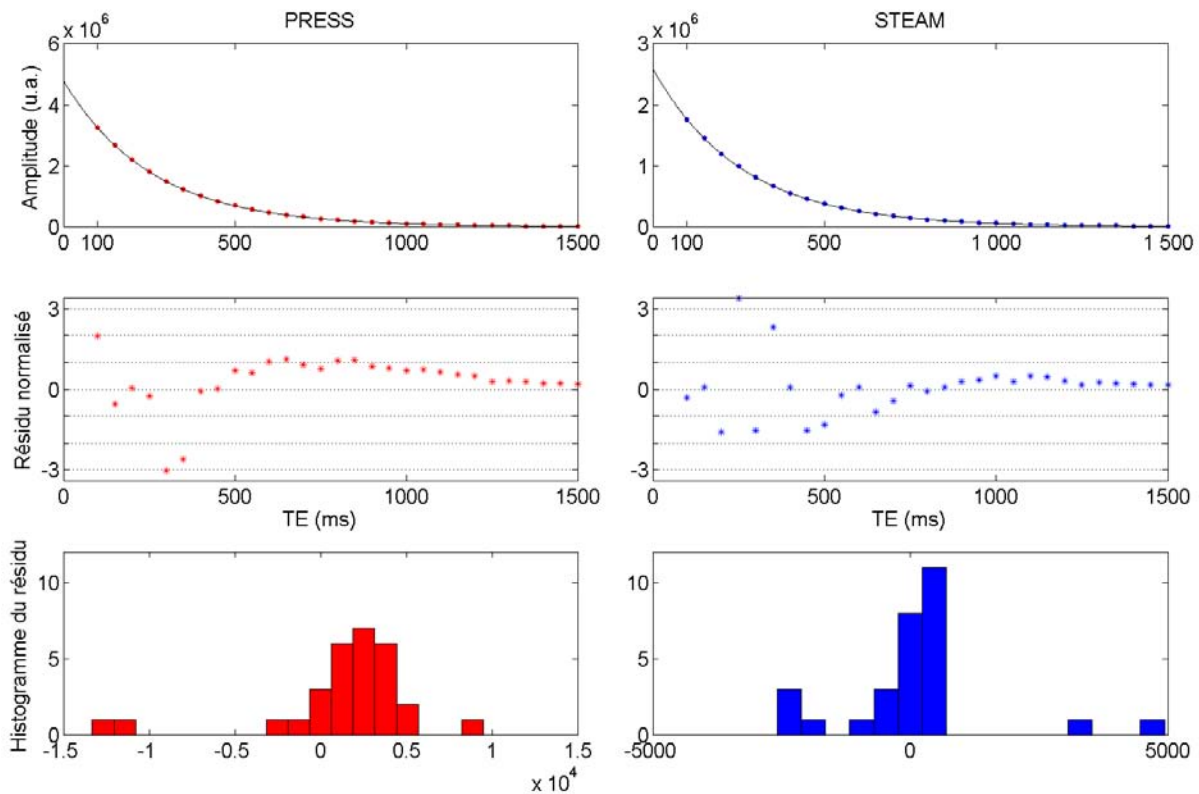


FIG. 4.4. Estimation du T_2 d'un fantôme eau par régression NLLS

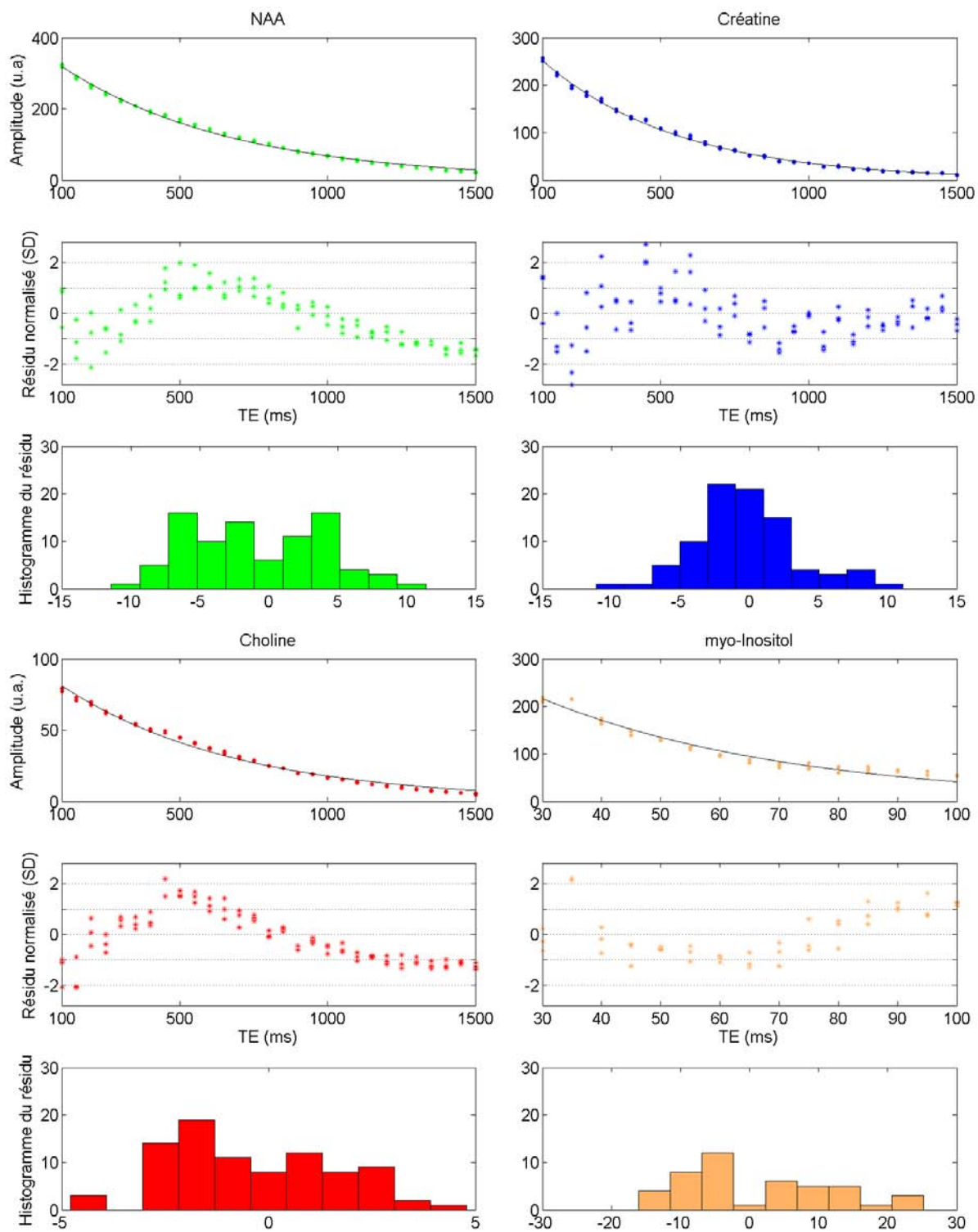


FIG. 4.5. Estimation du T_2 des métabolites du fantôme de référence par régression NLLS

	NAA	Créatine	Choline	myo-Inositol
T_2 (ms)	583.2	463	593.2	42.39
IC 95% (ms)	574.1 - 592.3	455.9 - 470	578.3 - 608.1	39.52 - 45.26
R^2 ajusté	0.9967	0.9972	0.9915	0.961

TAB. 4.3 VALEURS ESTIMÉES DES T_2 DES MÉTABOLITES DU FANTÔME DE RÉFÉRENCE, INTERVAL DE CONFIANCE À 95% (IC 95%), ET COEFFICIENT DE DÉTERMINATION (R^2) AJUSTÉ

L'utilisation d'un modèle bi-exponentiel ($M_{01} \times e^{-\frac{TE}{T_{21}}} + M_{02} \times e^{-\frac{TE}{T_{22}}}$) ne permet pas de mieux décrire les données après régression (non montrées), ne permettant pas de confirmer l'hypothèse d'une double compartimentalisation et suggérant plutôt des effets variables en fonction du TE. Nous proposons l'hypothèse que l'oscillation observée provient d'échos stimulés par les imperfections des impulsions à 180° de la séquence PRESS. Néanmoins, pour la précision de mesure recherchée, nous avons estimé que ce biais n'est pas de nature à affecter significativement la qualité de notre correction.

4.2.5 Compensation des variations du facteur de qualité de l'antenne corps en transmission

Les variations de la charge diélectrique à l'intérieur de l'antenne corps sont corrigées par une adaptation en impédance au moyen de capacités variables, induisant des variations du facteur de qualité de l'antenne et donc de l'intensité globale du champ B_1^+ . Ces variations sont alors corrigées par l'ajustement de la tension en transmission U_{TRA} , assurant un $\frac{B_1^+}{T}$ constant dans l'antenne (voir §1.4.2). Sur notre système IRM, cet ajustement est effectué en recherchant la valeur de U_{TRA} (exprimée en volt) pour laquelle le signal s'annule (impulsion à 180°). Les imperfections de cet ajustement génèrent cependant une corrélation entre la tension en transmission et l'amplitude finale des métabolites. Nous avons donc implémenté la correction de [Christiansen et al., 1993] (voir §1.4.2). L'objectif de cette étude est d'en valider la pertinence et d'en mesurer l'efficacité.

La correction repose sur l'observation d'une corrélation inverse entre U_{TRA} et amplitude du signal, et consiste à multiplier l'amplitude d'un métabolite par la valeur individuelle de U_{TRA} normalisée par la U_{TRA} de la calibration :

$$k_{B_1^+}^{sujet} = \frac{U_{TRA_{sujet}}}{U_{TRA_{calibration}}} \quad (4.1)$$

Pour valider *a priori* qu'il existe une corrélation de Pearson entre amplitude des métabolites et U_{TRA} , nous avons utilisé les données issues de la mesure de la stabilité du fantôme sur 3 ans (voir §4.2.3), en quantifiant les métabolites (selon §4.2.2) et en relevant la valeur de U_{TRA} pour chacune des acquisitions. L'efficacité *a posteriori* de la correction a alors été estimée en calculant le pourcentage de réduction (taux de variation) du CV obtenu après correction.

Nous observons bien une corrélation pré-correction entre amplitude des métabolites et tension de transmission de l'antenne corps (voir FIG.4.6), confirmant la pertinence d'une correction par utilisation des valeurs individuelles de U_{TRA} . Cette correction permet une réduction significative de l'ordre de 10 % (voir TAB.4.4) de la variabilité des mesures.

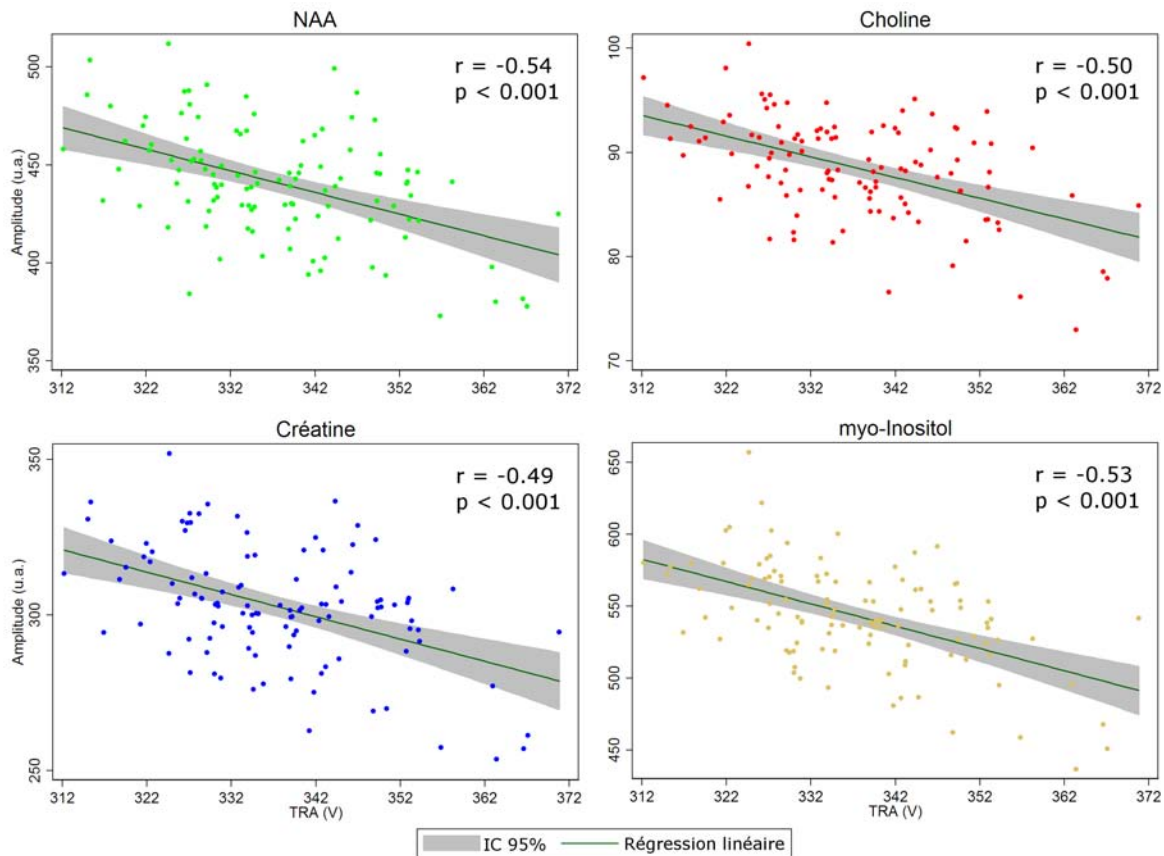


FIG. 4.6. Régression linéaire et corrélation de Pearson (r) entre amplitude des métabolites et U_{TRA} à TE court (30 ms) pour le myo-Inositol et TE long (135 ms) pour les autres métabolites

	NAA	Créatine	Choline	myo-Inositol
CV avant correction (%)	6.40	6.17	5.44	6.54
CV après correction (%)	5.69	5.55	4.83	5.60
Gain de la correction (%)	-11.10	-10.06	-11.09	-14.32

TAB. 4.4 EFFICACITÉ DE LA CORRECTION. TE = 30 MS POUR LE MYO-INOSITOL ET 135 MS POUR LES AUTRES MÉTABOLITES

Si cette méthode s'avère efficace pour minimiser les conséquences des défauts d'ajustement du B_1^+ moyen par réglage du U_{TRA} , elle ne reste pas moins basée sur la mesure statistique d'une corrélation n'expliquant dans notre cas qu'entre 25 ($R^2 = 0.25$) et 30 % ($R^2 = 0.30$) de la variance observée. Par ailleurs, sa linéarité reste une approximation pour des petits angles d'impulsion θ d'une dépendance théorique de l'amplitude du signal en $\sin^5 \theta$. Cependant, étant donné le compromis arbitré sur les systèmes cliniques entre précision et rapidité du réglage de U_{TRA} , cette approche permet une réduction de la variabilité simple à mettre en place et ne nécessitant pas de modification des séquences et protocoles préexistants. Cette approche a notamment été utilisée dans l'extension aux antennes en réception uniquement du principe de réciprocité par optimisation locale de U_{TRA} [Jost et al., 2005], dont les perspectives d'une implémentation sur système clinique sont très intéressantes.

4.2.6 Correction du profil B_1^- de l'antenne multicanaux en réception

Les antennes multicanaux utilisées pour augmenter le RSB et tirer parti des techniques d'imagerie parallèle ont pour inconvénient majeur d'avoir un profil B_1^- très hétérogène, inhérent à leur conception et aux algorithmes de recombinaison utilisés. De plus, la généralisation sur systèmes cliniques d'une transmission par antenne corps distinct de la réception par l'antenne en réseau empêche d'utiliser la méthode classique de correction par principe de réciprocité. Cette hétérogénéité du profil B_1^- a deux conséquences dans notre application :

- Les hétérogénéités au sein de notre volume d'intérêt biaisent l'intégration spatiale de l'information, en sous- et sur-estimant certaines zones
- L'augmentation de la variabilité de mesure, par les différences inter-sujets de positionnement du volume d'intérêt dans l'antenne.

Si la première limitation est malheureusement consubstantielle à une approche par spectroscopie localisée sur un large volume, la seconde peut être corrigée. L'objectif de notre étude est ainsi de proposer et implémenter une correction inter-sujets du profil B_1^- de l'antenne multicanaux en réception, consistante avec notre cahier des charges initial de ne pas rallonger le temps d'acquisition, puis d'en valider l'efficacité.

Nous avons adopté l'approche de [Narayana et al., 1988], dont le principe fut ensuite repris en imagerie parallèle SENSE [Pruessmann et al., 1999]. L'idée est de s'affranchir du facteur de qualité et des hétérogénéités B_1^+ de l'antenne corps en transmission, ainsi que des pertes de signal T_2^* dues aux hétérogénéités B_0 , en les faisant apparaître au numérateur et dénominateur d'une division. Deux images sont acquises puis divisées : une avec l'antenne corps en transmission et l'antenne multicanaux en réception, l'autre l'antenne corps en transmission/réception.

1. Implémentation :

- Acquisition de la carte de sensibilité : Afin d'obtenir un signal homogène en densité de proton dans tout le volume de l'antenne tête, nous avons utilisé un ballon de beaudruche remplie d'eau dopée au sulfate de cuivre pour limiter les phénomènes de saturation en diminuant son T_1 . Nous avons utilisé une séquence *Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo* (MPRAGE) 3D 1x1x1mm pondérée en T_1 , offrant un bon compromis entre temps d'acquisition, taille du FOV, et faible résolution spatiale pour limiter les effets de volume partiel au bord du volume d'intérêt à corriger. Une fois acquises, les deux images ont été masquées par un seuillage en intensité afin d'éviter les instabilités numériques et les divisions par zéro, puis divisées afin de produire une carte du champ B_1^- de l'antenne en réseau.

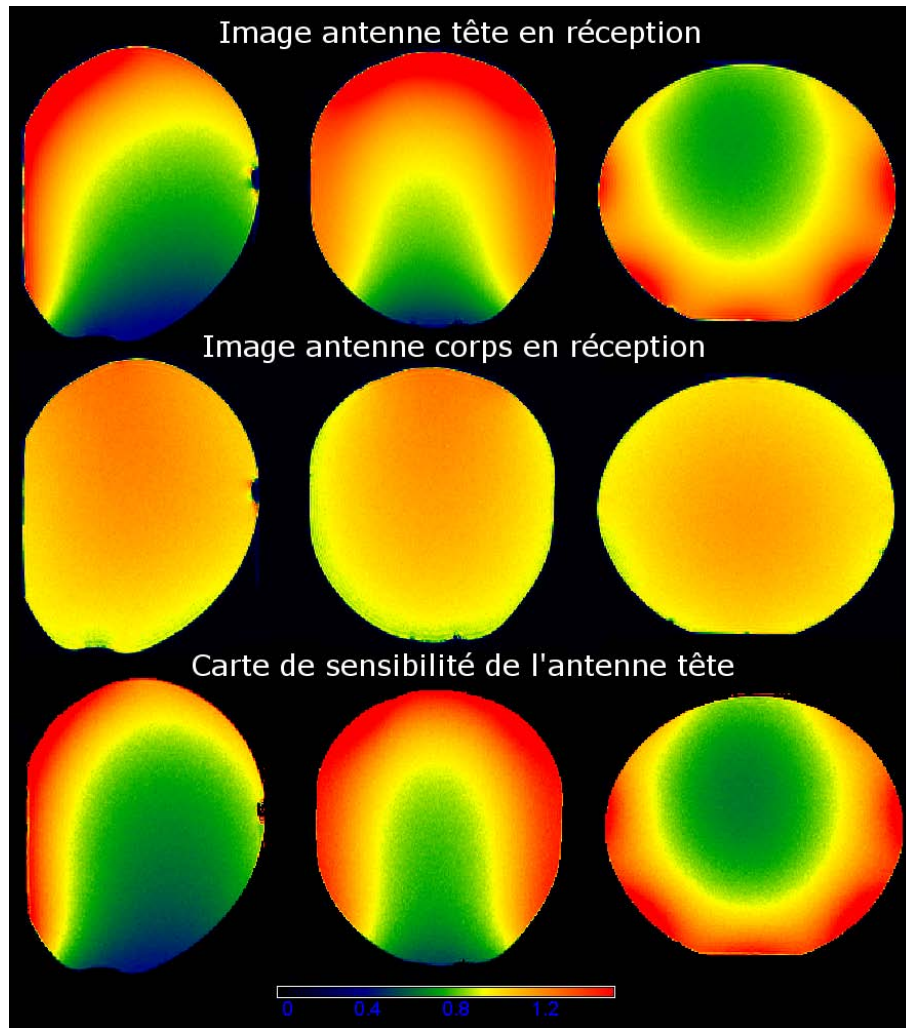


FIG. 4.7. Images (magnitude) acquises avec les antennes tête et corps en réception, et carte de sensibilité de l'antenne tête correspondante

- Algorithme de recalage avec le volume d'intérêt : la carte de sensibilité *carte* et le volume d'intérêt *VOI* étant acquis dans deux repères R_{carte} et R_{SRM} par rapport au repère de l'IRM R_{IRM} , il fut nécessaire de les recaler l'un par rapport à l'autre, autrement dit de calculer la matrice de rotation et la transformation affine entre les deux repères à partir d'une lecture automatisée des entêtes des 2 fichiers.
- Calcul du facteur de correction : il est ensuite calculé une valeur moyenne $sensib^{VOI}$ de l'intensité des pixels dont le centre est compris dans le VOI, ensuite normalisée par une valeur moyenne $sensib^{ref}$ obtenue pour un VOI au centre de l'antenne.

$$k_{B_1}^{VOI} = \frac{sensib^{VOI}}{sensib^{ref}} \quad (4.2)$$

Algorithme 1 : Recalage et calcul du facteur de correction de l'antenne multicanaux en réception

Entrées : carte de sensibilité de l'antenne *carte* de taille $I \times J \times K$ de résolution $res(x, y, z)$ dans un repère de rotation rot_{carte} et de translation $trans_{carte}$ par rapport au repère de l'IRM R_{IRM} ; un volume de spectroscopie localisée *VOI* de centre $0(x, y, z)_{IRM}$ dans R_{IRM} et de dimension $dim(x, y, z)_{VOI}$ dans un repère R_{SRM} de rotation rot_{SRM} par rapport à R_{IRM}

Sorties : Facteur de correction $k_{B_1^-}^{VOI}$

% Parcours de tous les points (i, j, k) de *carte*

pour $i \leftarrow 1$ à I **faire**

pour $j \leftarrow 1$ à J **faire**

pour $k \leftarrow 1$ à K **faire**

 % Calcul de la position $pos(x, y, z)_{IRM}$ de (i, j, k) dans le repère R_{IRM}

$pos(x, y, z)_{IRM} = [(i, j, k).res(x, y, z)] \times rot_{carte} + trans_{carte};$

 % Teste si $pos(x, y, z)_{IRM}$ est inclu dans *VOI*

si $\| [pos(x, y, z)_{IRM} - 0(x, y, z)_{IRM}] \times rot_{SRM} \| \leq \| dim(x, y, z)_{SRM} \|$ **alors**

 | Ajoute la valeur *carte* (i, j, k) à la liste $\{valeur\}$;

fin

fin

fin

fin

% Calcul de la valeur moyenne de sensibilité $sensib^{VOI}$ dans *VOI*

$sensib^{VOI} = Moyenne(\{valeur\});$

% Calcul du facteur de correction normalisée par rapport à un volume de

référence *ref* au centre de l'aimant

$k_{B_1^-}^{VOI} = \frac{sensib^{VOI}}{sensib^{ref}};$

2. **Validation** : L'algorithme de recalage avec le volume d'intérêt a été validé en acquérant des VOIs différemment positionnés et orientés dans l'antenne, et en vérifiant l'exactitude du calcul de leur centre et orientation (résultats non montrés). Finalement, l'efficacité de la correction a été étudiée en déplaçant selon les 3 axes du système un VOI de référence (70x70x25 mm), et en calculant le biais (taux de variation à la valeur au centre de l'aimant) de l'amplitude du NAA avant et après correction.

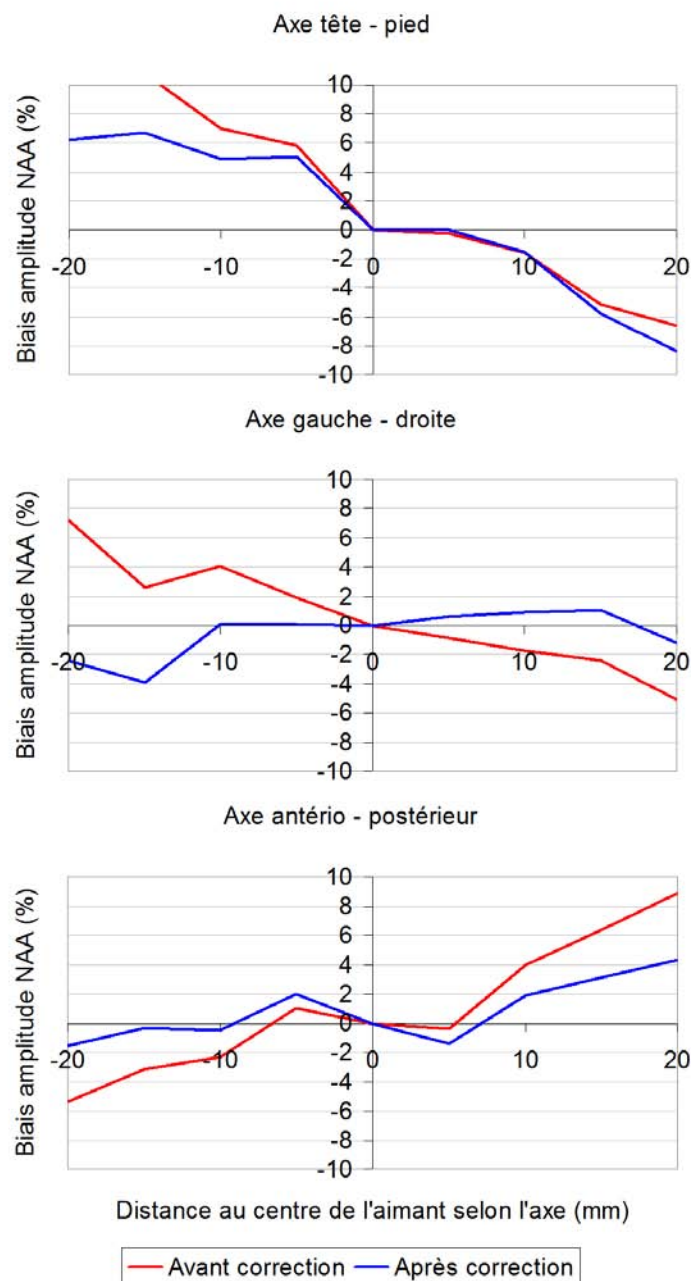


FIG. 4.8. Biais de l'amplitude du NAA (%) en fonction de la distance du centre d'un VOI de référence (70x70x25 mm) au centre de l'aimant le long des 3 axes

Nous observons que le biais sur l'amplitude du NAA est sensiblement réduit et plus constant après correction, en particulier le long des axes gauche-droite et antéro-postérieur, apportant ainsi une preuve de concept de l'efficacité de notre méthode. Une étude extensive serait cependant nécessaire afin de déterminer l'efficacité en tout point de l'espace et ainsi définir des zones de tolérancement.

Cette méthode de correction du profil B_1^- de l'antenne multicanaux en réception correspond à notre approche "maintenance" initiale en ne rallongeant pas le temps d'acquisition par rapport aux optimisations locales de la tension en transmission [Jost et al., 2005], tout en offrant une mesure *in situ* plus juste que les approches par traitement d'image ou par calcul d'une solution analytique des lois de Biot-Savart [Wald et al., 1995b]. Elle repose néanmoins sur trois

hypothèses :

- Premièrement, sur l’hypothèse non démontrée formellement mais très réaliste, que le biais d’effet de volume partiel du recalage du VOI sur la carte de sensibilité est faible, étant donné la résolution et les lentes variations spatiales de la carte de sensibilité.
- Deuxièmement que le profil B_1^- de l’antenne est identique sur fantôme et *in vivo*, notamment qu’il n’est pas influencé par les variations du facteur de qualité. Cette hypothèse mériterait d’être vérifiée en faisant varier la charge du fantôme.
- Troisièmement que les pondérations des canaux attribuées par l’algorithme de recombinaison (voir §1.1.3) soient identiques en imagerie conventionnelle et en spectroscopie. Bien que deux programmes compilés de recombinaison soient nécessaires sur notre système clinique, et en l’absence de code source disponible, leur documentation précise néanmoins qu’ils reposent tous les deux sur un même algorithme.

Enfin, nous pouvons espérer que l’avènement à plus long terme d’une solution efficace d’antenne tête réseau en transmission (*Transmit-SENSE*) permettra une correction plus aisée par le principe de réciprocité.

4.2.7 Calibration sur référence externe

La calibration d’une quantification absolue a pour objectif de convertir, pour un métabolite cérébral donné, une amplitude de signal en volt dans l’antenne de réception S_{met} en une concentration en densité de molécules $[met]$. Un signal est acquis sur une référence dont les concentrations sont connues, et dans des conditions d’acquisition et de post-traitement les plus similaires possibles. La calibration à proprement parler peut alors consister en un simple produit en croix entre le signal de référence et le signal à quantifier. Néanmoins, afin d’améliorer la précision de la calibration en augmentant le nombre de mesure tout en s’assurant qu’elle respecte bien le principe de linéarité en volume, nous avons proposé une calibration par régression linéaire de l’amplitude du signal en fonction du volume.

Afin de limiter autant que possible les biais d’acquisitions, nous avons disposé le fantôme de calibration dans des conditions expérimentales proches des conditions *in vivo*, en utilisant notamment la même antenne et la même séquence. Nous avons par ailleurs utilisé un $TR \gg T_1$ (8s) afin d’annuler la pondération T_1 , et plus court TE possible (30 ms) afin de minimiser la pondération T_2 . A paramètre de réglage fixe (notamment la tension de transmission), 3 mesures ont été répétées pour 8 volumes variant linéairement de 90 à 160 cl. Le signal du NAA $S_{estimée}^{NAA}$ est ensuite quantifié d’après §4.2.2, corrigé par $K_{T_2}^{NAA}$ de sa pondération T_2 d’après §4.2.4, du nombre de spin nbr_{spin}^{NAA} contribuant à la résonance quantifiée, de sa concentration $[NAA]$ (8mM), ainsi que pour chaque volume du profil B_1^- de l’antenne en réception par $k_{B_1^-}^{VOI}$ d’après §4.2.6. La quantification du NAA $S_{corrigé}^{NAA}$ ainsi corrigée (voir Eq.4.3) est ensuite régressée par moindre carré linéaire en fonction du volume, et le facteur de calibration $K_{calibration}$, en $[mM \cdot cL^{-1}]$, est défini comme étant le coefficient de la pente de régression.

$$S_{corrigé}^{NAA} = \frac{S_{estimée}^{NAA} \times K_{T_2}}{[NAA] \times nbr_{spin}^{NAA} \times k_{B_1^-}^{VOI}} \quad (4.3)$$

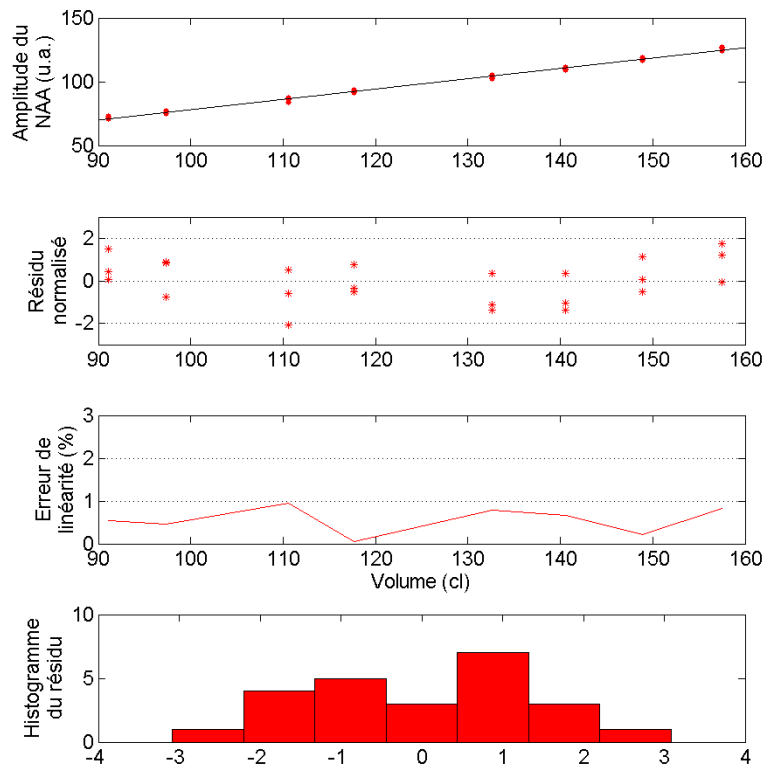


FIG. 4.9. Calibration de la quantification sur référence externe par régression linéaire de $S_{\text{corrigé}}^{\text{NAA}}$ en fonction du volume

4.2.8 Calcul des concentrations absolues

La concentration $[met]$ d'un métabolite pour un volume d'intérêt VOI d'un *sujet* donné est alors calculée à partir de son amplitude A_{met} et de son volume $Volume^{VOI}$. Après calibration par $K_{\text{calibration}}$, le signal est corrigé par des facteurs constants pour tous les patients (K), afin d'être cohérent avec les ordres de grandeur de la littérature, et des facteurs de correction estimés individuellement pour chaque sujet (k) afin de réduire la variabilité de mesure. L'amplitude est ainsi corrigée des pondérations de temps de relaxation K_{T1}^{met} et K_{T2}^{met} à partir de valeurs moyennes dans la substance blanche issues de la littérature [Ethofer et al., 2003, Rutgers et al., 2003], des variations de facteur de qualité de l'antenne corps $k_{B_1^+}^{\text{sujet}}$, du profil de sensibilité de l'antenne tête en réception $k_{B_1^-}^{VOI}$, et de la contribution volumique du LCS k_{LCS}^{VOI} (voir §6.2.3).

$$[met] = \frac{A_{met} \times k_{B_1^+}^{\text{sujet}} \times K_{T1}^{met} \times K_{T2}^{met}}{K_{\text{calibration}} \times Volume^{VOI} \times k_{LCS}^{VOI} \times k_{B_1^-}^{VOI}} \quad (4.4)$$

4.3 Validation des hypothèses

4.3.1 Linéarité en volume

La calibration repose sur deux hypothèses de linéarité, en volume et en concentration. Or, si les principes théoriques de la RMN nous assurent d'une linéarité en concentration toutes choses étant égales par ailleurs, il n'en est pas de même de la linéarité en volume dépendant des performances de la séquence de localisation spatiale. Nous avons donc essayé d'estimer la linéarité de la localisation PRESS utilisée en routine clinique.

L'étude sur l'ensemble des patients de la dimension du VOI nous a permis de définir des valeurs moyennes (111 cl) et extrêmes (72 cl à 147) des volumes rencontrés *in vivo*. La linéarité en volume fut donc étudiée sur deux plages : une plage constructeur définie par les limites autorisées sur le système clinique (5x5x5 mm = 0.125 cl à 80x80x80 mm = 512 cl), et une plage d'utilisation réelle (68.9 à 157.5 cl). Le signal fut acquis sur le fantôme eau Siemens par une antenne CP dans l'objectif de limiter les problèmes de recombinaison et d'hétérogénéités de sensibilité en réception, pour un TR/TE = 3000/135 ms afin de limiter les courants de Foucault. L'amplitude du signal de l'eau fut ensuite estimé par NLLS sur une forme de raie lorentzienne. Afin de quantifier la non-linéarité et comparer les régressions linéaires sur les deux plages précédentes, nous avons calculé l'erreur de linéarité comme le résidu moyen après moindre carré linéaire sans terme constant exprimé en pourcentage de l'amplitude maximale de la plage constructeur.

Nous avons observé à partir de l'étude du résidu (voir FIG.4.10) que le modèle linéaire sans terme constant décrivait parfaitement nos données. Par ailleurs, l'erreur de linéarité (voir FIG.4.10) est inférieure à 1% jusqu'à 360 cl sur la plage constructeur, et inférieure à 0.5% sur la plage d'utilisation réelle. Nous constatons cependant que résidu normalisé et erreur de linéarité augmentent sensiblement au delà de 350 cl, suggérant une dégradation des performances de la séquence de localisation et limitant l'utilisation d'une approche par SRM localisée sur de très gros volumes.

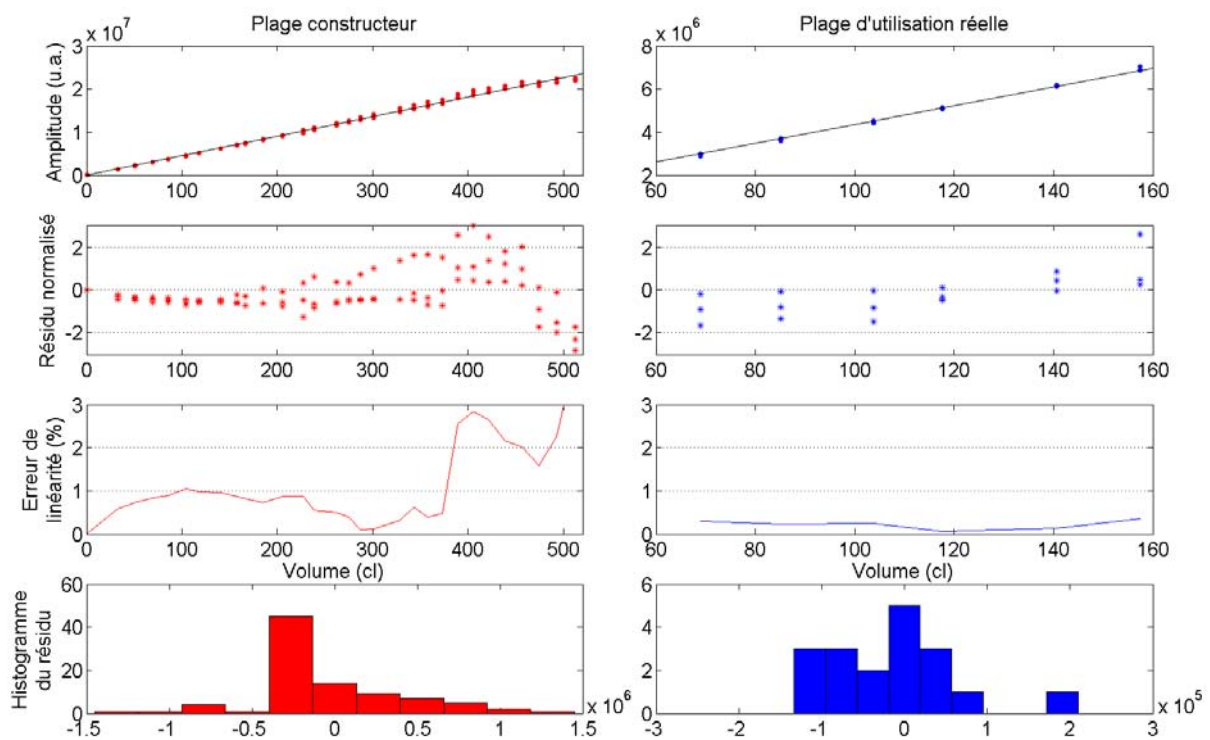


FIG. 4.10. Etude de la linéarité en fonction du volume d'une localisation PRESS

Nous confirmons donc la validité de notre hypothèse de linéarité en volume sur la plage d'utilisation réelle de notre mesure, en gardant toutefois à l'esprit les simplifications sur lesquelles elle repose, notamment que la non-linéarité des gradients et les hétérogénéités en sensibilité de l'antenne CP sont négligeables.

4.3.2 Efficacité du shim

L'augmentation du volume se traduit quasi "mécaniquement" par une augmentation des hétérogénéités magnétiques en son sein, pouvant dégrader d'autant les performances de la quantification par la déformation de la forme de raie et la baisse de la résolution spectrale. Une utilisation en routine clinique repose donc sur l'hypothèse que la procédure de shim reste efficace sur un large volume. L'objectif de cette étude est donc de vérifier que la forme de raie lorentzienne est toujours le modèle le plus adéquat pour décrire l'amortissement, et d'estimer le biais introduit par la composante gaussienne sur notre plage d'utilisation réelle.

L'étude de l'écart-type du résidu en pourcentage de l'amplitude estimée, nous renseigne sur l'aptitude d'une forme de raie à décrire la décroissance du signal, et indirectement sur les hétérogénéités au sein du volume. Plus ce pourcentage décroît, plus la forme de raie est appropriée. Nous avons donc retraité les données issues de notre étude sur la linéarité, et comparé les résultats obtenus pour une forme de raie lorentzienne et gaussienne.

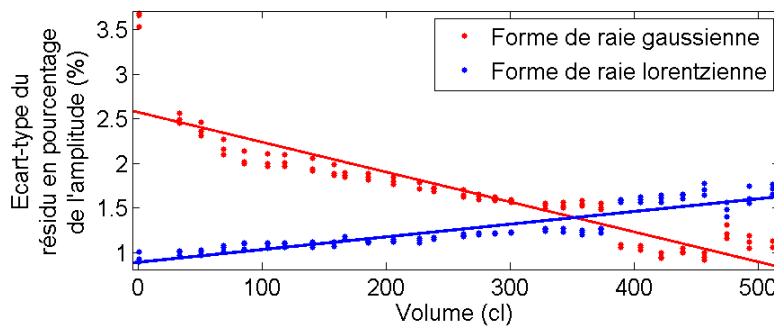


FIG. 4.11. *Ecart-type du résidu en pourcentage de l'amplitude estimée en fonction du volume pour une forme de raie lorentzienne et gaussienne.*

Les résultats (voir FIG.4.11) montrent que la forme de raie lorentzienne reste la plus appropriée pour notre plage de valeurs réelles, comprise entre 60 et 160 cl. La forme de raie gaussienne devient cependant plus appropriée pour un volume d'environ 350 cl, proche de la valeur obtenue lors de l'étude de linéarité (§4.3.1) et confirmant ainsi les limites en volume de notre mesure par SRM localisé. Au delà, la forme de raie devient de plus en plus gaussienne à mesure que décroît la capacité du shim à homogénéiser le champ B_0 .

Une perspective intéressante serait la correction individuelle de la forme de raie d'une acquisition, non pas en adaptant le signal à un modèle de décroissance idéal par une apodisation, mais en adaptant la base à la forme de raie réelle d'après la stratégie d'auto-déconvolution proposée par Popa et al. [Popa et al., 2008]. La forme de raie est dans un premier temps estimée non-paramétriquement par lissage du signal de l'eau non-supprimé, puis multiplié après normalisation à l'information *a priori* simulée sans amortissement, offrant au final une base de métabolites dont la forme de raie se rapproche le plus possible de la forme de raie réelle.

4.3.3 Stabilité temporelle de l'aimant

L'objectif de cette étude est de s'assurer de la stabilité de l'aimant à l'échelle temporelle des acquisitions de spectroscopie localisée (2 minutes) et d'imagerie spectroscopique (12 minutes), et de vérifier l'efficacité des algorithmes de correction temps réel des variations de fréquence et de phase.

Nous avons pour cela répété toutes les 30 minutes pendant 43 heures la même acquisition d'un VOI de 50x50x50mm (125 cl) (TR/TE = 10s/30ms, NA = 176, Tacq = 30 min) au centre de l'antenne en réseau (X0 Y+30 Z0) pour un même réglage initial (ajustement en impédance, fréquence, U_{TRA} , shim, suppression de l'eau). Après quantification de l'amplitude des métabolites, la dérive temporelle de l'aimant en amplitude, phase, amortissement, et r NAA a ensuite été mesurée avec et sans algorithme de correction temps réel. Une régression linéaire a finalement permis d'estimer un taux de dérive par heure en % d'amplitude, en Hz d'amortissement, en ppm de fréquence de résonance, et en degré de phase.

La mesure d'une même acquisition à réglage constant pendant quasiment deux jours a permis de constater une dérive temporelle de l'aimant relativement linéaire en amplitude, amortissement, phase et fréquence (voir FIG.4.12), nous permettant de calculer par régression linéaire des valeurs de dérive de $0.08 \text{ \%.heure}^{-1}$ en amplitude, $0,006 \text{ Hz.heure}^{-1}$ en amortissement, $0,0007 \text{ ppm.heure}^{-1}$ en fréquence, et $0,015 \text{ }^\circ\text{.heure}^{-1}$ en phase. Ramené à l'échelle temporelle des acquisitions, cela correspond à une dérive en amplitude négligeable de $0,00027\%$ pendant les 2 min de la spectroscopie localisée, et de $0,0016\%$ pendant les 12 minutes de l'imagerie spectroscopique, validant ainsi la stabilité temporelle de notre système clinique. Nous avons pu constater par ailleurs l'efficacité de la correction temps réel de la fréquence et de la phase, réduisant significativement la variabilité entre acquisitions consécutives.

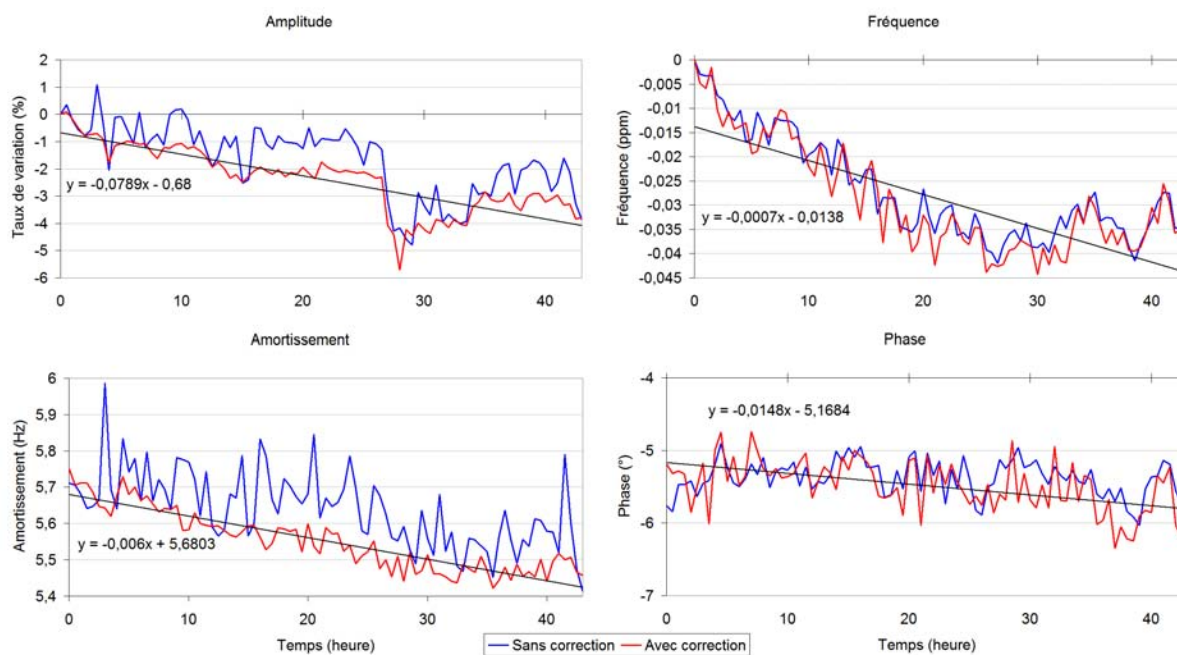


FIG. 4.12. Dérive temporelle de l'amplitude, la phase, l'amortissement et la fréquence de résonance du NAA

4.3.4 Mesure de la variabilité matérielle

La variabilité globale de l'acquisition peut se décomposer selon trois sources de variabilité, caractérisables par leur CV (voir §1.3.2) :

1. Variabilité physiologique ($CV_{\text{physiologique}}$), comprenant les fluctuations cycliques (par exemple journalières) et stochastiques (liées à l'alimentation par exemple) des concentrations, des compartimentalisations et temps de relaxation des métabolites chez un même sujet sain et au sein d'un groupe.
2. Variabilité matérielle ($CV_{\text{matérielle}}$), dont les origines sont très diverses (instabilités B_0 ,

B_1 , de la chaîne d'acquisition, bruit thermique des antennes et des circuits électroniques, erreurs de numérisation, etc.)

3. Variabilité du post-traitement ($CV_{post-traitement}$), comprenant la variabilité de la suppression SVD du signal de l'eau, de l'estimation de la ligne de base, et de la quantification des métabolites par NLLS.

Sous l'hypothèse d'une variabilité de post-traitement constante et d'une variabilité physiologique nulle sur fantôme, la mesure des CV à court terme (74 acquisitions à la suite avec ajustement entre chaque mesure) et long terme (113 acquisitions sur 3 ans) nous permet d'estimer la part de variabilité introduite par les instabilités à long terme du matériel $CV_{matérielle_{long\ terme}}$:

$$CV_{matérielle_{long\ terme}} = \sqrt{CV_{long\ terme}^2 - CV_{court\ terme}^2} \quad (4.5)$$

Cette valeur est indépendante du post-traitement, propre au système matériel utilisé, et permet donc des comparaisons entre différents systèmes cliniques.

	Variable	$CV_{court\ terme}$ (%)	$CV_{long\ terme}$ (%)	$CV_{matérielle_{long\ terme}}$
TE 135 ms	tNA	4,49	4,79	6,56
	tCr	5,17	6,23	3,47
	Cho	3,81	7,59	6,56
	Cho/tNA	1,85	4,81	4,44
	tNA/tCr	1,37	3,53	3,25
	Cho/tCr	2,24	4,56	3,97
TE 30 ms	tNA	4,13	5,28	3,28
	tCr	3,38	5,46	4,28
	Cho	3,35	5,67	4,57
	Ins	3,81	6,35	5,08
	Cho/tNA	1,72	3,01	2,47
	tNA/tCr	1,15	2,20	1,88
	Cho/tCr	1,04	3,32	3,16
	Ins/tCr	2,50	3,34	2,22
	Ins/tNA	2,50	3,67	1,50

TAB. 4.5 CV% À COURT ET LONG TERME SUR FANTÔME MÉTABOLIQUE, ET COMPOSANTE MATÉRIELLE DE LA VARIABILITÉ À LONG TERME

Nous observons ainsi qu'en moyenne $CV_{matérielle_{long\ terme}}$ est égal à 3,45% sur notre système clinique. Cette variabilité correspond à la composante introduite par le système d'acquisition, indépendamment de la variabilité physiologique, du positionnement du volume, et du post-traitement.

Chapitre 5

Etude des biais d'acquisitions et de post-traitement

5.1 Les bandes de saturation

Etant donnée la proximité du large VOI avec les lipides du scalp, des bandes des saturation OVS sont disposées autour du VOI afin de limiter l'effet de contamination spatiale, délétère sur la qualité de quantification des métabolites en particulier. L'objectif de cette étude est d'estimer l'influence des OVS sur la quantification des métabolites, notamment de leur distance de positionnement par rapport aux bords du VOI.

Pour un même VOI ($70 \times 70 \times 40$ mm = 196 cl) positionné au centre de l'antenne en réseau (X0 Y+30 Z0) (TR = 1500 ms, TE = 30 ms, NA = 64), nous avons disposé une bande de saturation de même caractéristique parallèlement à chacune des 6 faces du VOI, puis fait varier la distance entre les bords des OVS et du VOI à 30 mm, et de 10 à 0 mm par pas à 1 mm, en estimant la répétabilité sur 5 mesures. Nous avons ensuite calculé le biais introduit, défini comme le taux de variation par rapport à une distance de 30 mm où l'influence des OVS est supposée négligeable.

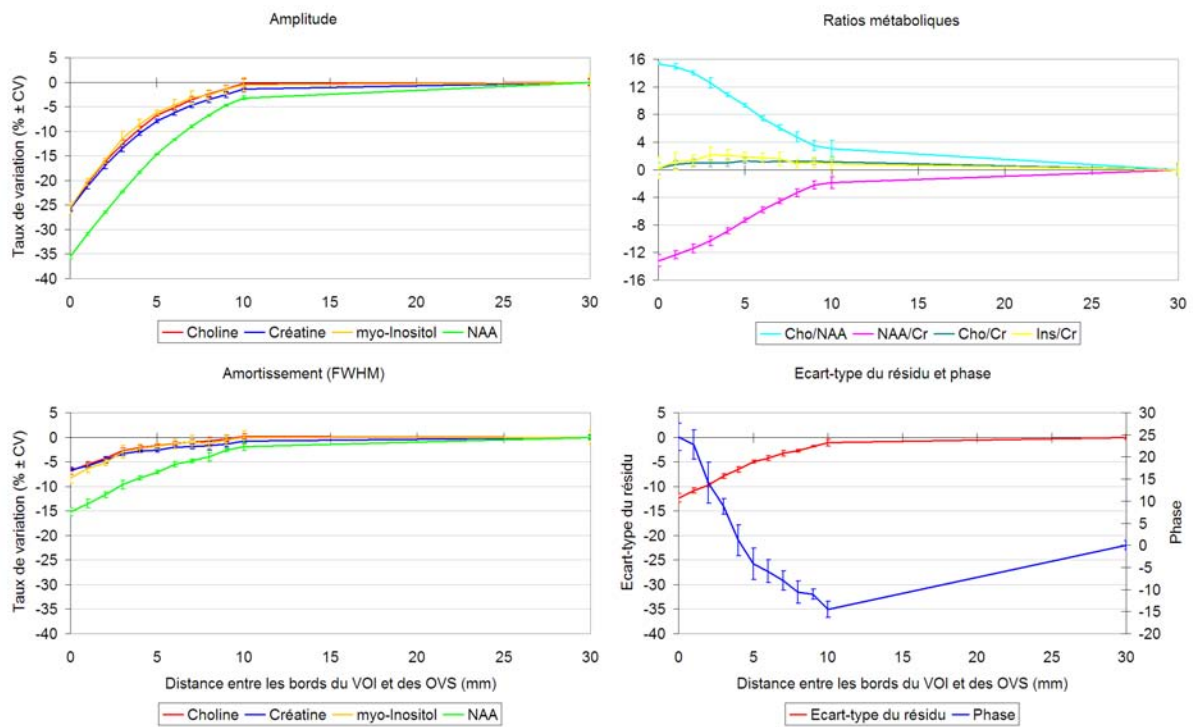


FIG. 5.1. Influence des OVS sur les caractéristiques du signal en fonction de l'éloignement entre les OVS et le VOI

Les résultats de cette étude (voir FIG.5.1) sont contradictoires et difficiles à interpréter. Nous avons tout d'abord observé une forte influence des OVS sur la quantification des métabolites, plus marqué pour le NAA que pour les autres métabolites, et suggérant de définir une distance de sécurité à 1cm offrant un bon compromis entre efficacité de la suppression lipidique et moindre influence (biais inférieur à 3%). Cependant, cette étude ne nous permet pas de distinguer si les variations observées proviennent d'une influence des OVS sur le signal à l'intérieur du VOI, ou d'une réduction, à l'intérieur des bandes de saturation, de la contamination spatiale du VOI. Par ailleurs, nous avons observé une diminution conjointe de l'amortissement et du résidu lorsque la distance entre les bords des OVS et du VOI diminue, suggérant une amélioration de la quantification des métabolites. Nous posons donc l'hypothèse que l'influence des OVS se manifeste principalement par une réduction, aux abords du VOI, de la contamination spatiale et des imperfections de sélectivité spatiale de la séquence de localisation. Une situation idéale serait donc de systématiquement positionner les OVS contre le VOI. Néanmoins, en l'absence de positionnement automatique des OVS et étant donné les conséquences importantes d'une petite erreur de positionnement sur la quantification des métabolites, nous avons opté pour l'approche robuste consistant à définir une distance de sécurité d'au moins 1 cm entre les bords des OVS et du VOI. Une perspective très utiles serait toutefois l'implémentation d'un positionnement automatique des bandes de saturation contre les bords du VOI.

5.2 Suppression du signal de l'eau

La résonance de l'eau résiduelle, malgré l'efficacité des séquences de suppression de l'eau, reste d'une amplitude très importante comparativement aux résonances des métabolites. Ce signal se traduit dans le domaine temporel par une forte modulation des signaux des métabolites empêchant l'estimation de leurs amplitudes. Les filtres SVD utilisés pour supprimer le signal de l'eau comportent cependant de nombreux paramètres dont l'importance sur le résultat est significative : largeur de la fenêtre de suppression, nombre de composantes estimées, et dimension

de la matrice de Hankel. Si aucune théorie ni analyse mathématique ne permet malheureusement de déterminer des valeurs optimales pour ces paramètres, des simulations numériques ont néanmoins été menées afin de les estimer expérimentalement. Une étude [Cabanes *et al.*, 2001] préconise notamment d'utiliser une matrice de Hankel de forme quasi-carrée (512x513 pour un signal de 1024 points) et 25 composantes à partir de deux critères : robustesse numérique et précision. À notre connaissance, aucun travail n'a étudié l'influence de la largeur de la fenêtre au sein de laquelle les composants identifiés sont supprimés, ni l'influence de l'algorithme de moindres carrés utilisé pour estimer l'amplitude des pôles. (*Non-Linear Least Square* (NLLS)) ou total (*Total Least Square* (TLS) [Van Huffel *et al.*, 1994]). L'objectif de l'étude suivante est donc premièrement de déterminer une largeur optimale de la fenêtre de suppression SVD du signal de l'eau, et deuxièmement de comparer les résultats des algorithmes NLLS et TLS.

À partir des valeurs optimales de 25 composantes et d'une matrice de Hankel 512x513 (avec l'algorithme de Lanczos et sans réorthogonalisation partielle HLSVD-PRO), nous avons fait varier la largeur de la fenêtre de suppression en direction des résonances des métabolites par rapport à la fréquence de résonance de l'eau après alignement automatique, puis quantifié les métabolites selon la protocole standard (voir §4.2.2). En l'absence de *gold standard* pour étudier directement le biais, nous avons exprimé un biais relatif défini comme le taux de variation par rapport à une valeur de référence à 30 Hz de la résonance du signal de l'eau (voir FIG.5.2). Nous avons ensuite observé les CV et les biais relatifs moyens des amplitudes et des rapports de métabolites sur 113 signaux acquis toutes les semaines pendant trois ans sur le fantôme métabolique à TE long (135 ms) et court (30 ms).

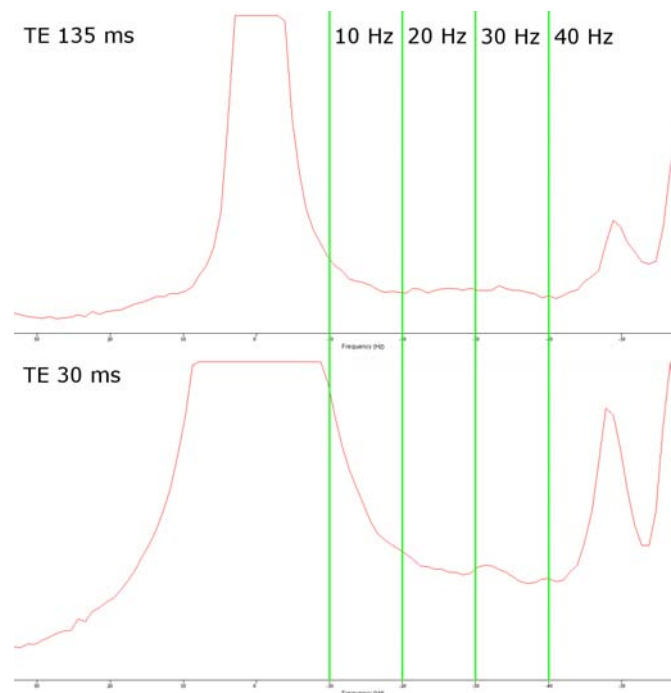


FIG. 5.2. Largeur de la fenêtre de suppression SVD du signal de l'eau, à TE long (135 ms) et court (30 ms).

Les résultats (voir FIG.5.3 et 5.4) nous montrent qu'à TE long (135 ms), les biais relatifs inter-/intra-métabolites et les CV sont faibles et stables quelque soit la distance au pic de l'eau, même si la stabilité se dégrade légèrement vers 40 Hz à proximité des résonances du myo-Inositol. À TE court (30 ms), en revanche, les biais relatifs sont importants et peu stables en fonction de la distance au pic de l'eau pour les amplitudes des métabolites. Le phénomène est cependant moins marqué pour les rapports (inférieur à 1%), et la stabilité améliorée à partir de 30 Hz.

De façon surprenante, les CV des amplitudes augmentent en s'éloignant du pic de l'eau, suggérant peut-être que le signal de l'eau non-supprimé régularise la quantification en réduisant la variabilité mais augmentant le biais. Nous avons par ailleurs constaté (résultats non montrés) que la recherche de 25 composantes sur l'ensemble du signal a pour résultat un résidu ne contenant que du bruit, à TE court (30 ms) comme à TE long (135 ms), et sur référence comme *in vivo*, confirmant ainsi que 25 composantes sont suffisantes pour modéliser complètement le signal.

En conclusion, la suppression SVD du signal de l'eau est fiable et robuste à TE court (135 ms). A TE long (30 ms), la très faible zone sans signal entre les pics de l'eau et les premières résonances des métabolites nécessite de définir précisément sur les spectres de repères reproductibles de positionnement de la fenêtre de suppression SVD du signal de l'eau. Aucune différence n'est cependant observée (résultats non montrés) entre les algorithmes NLLS et TLS pour la résolution du problème des moindres carrés, même si de très légères différences apparaissent pour le myo-Inositol à TE court (30 ms).

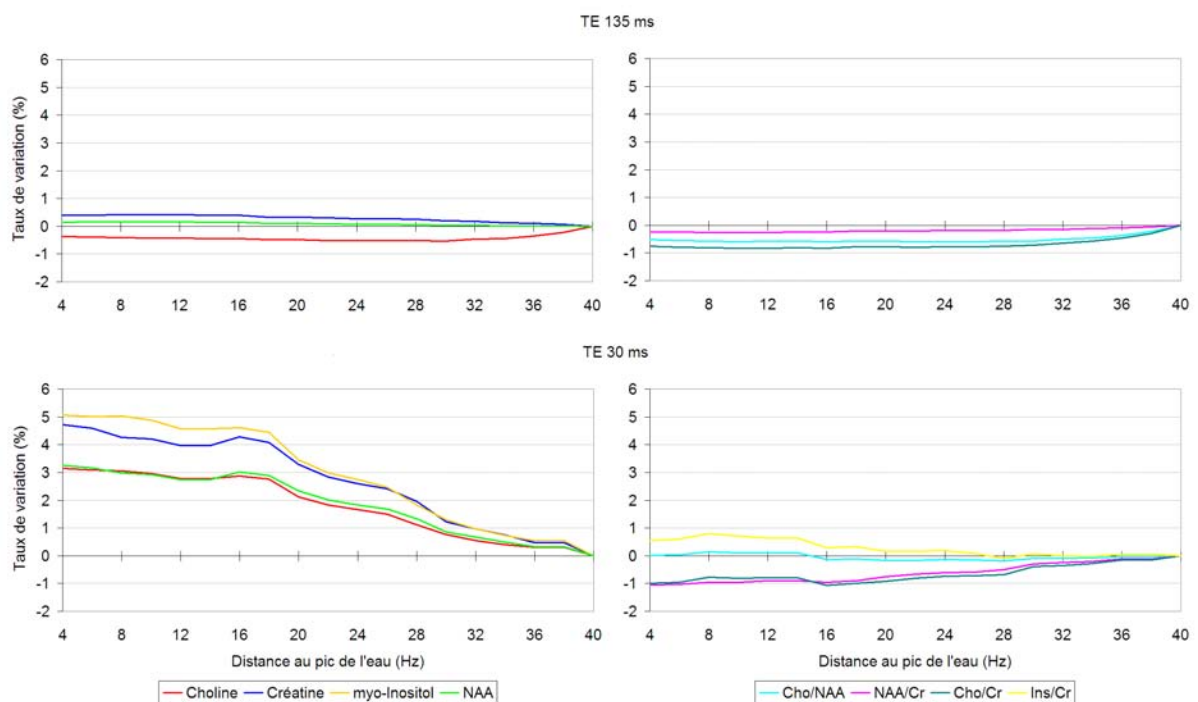


FIG. 5.3. Biases relatif en fonction de la largeur de la fenêtre SVD

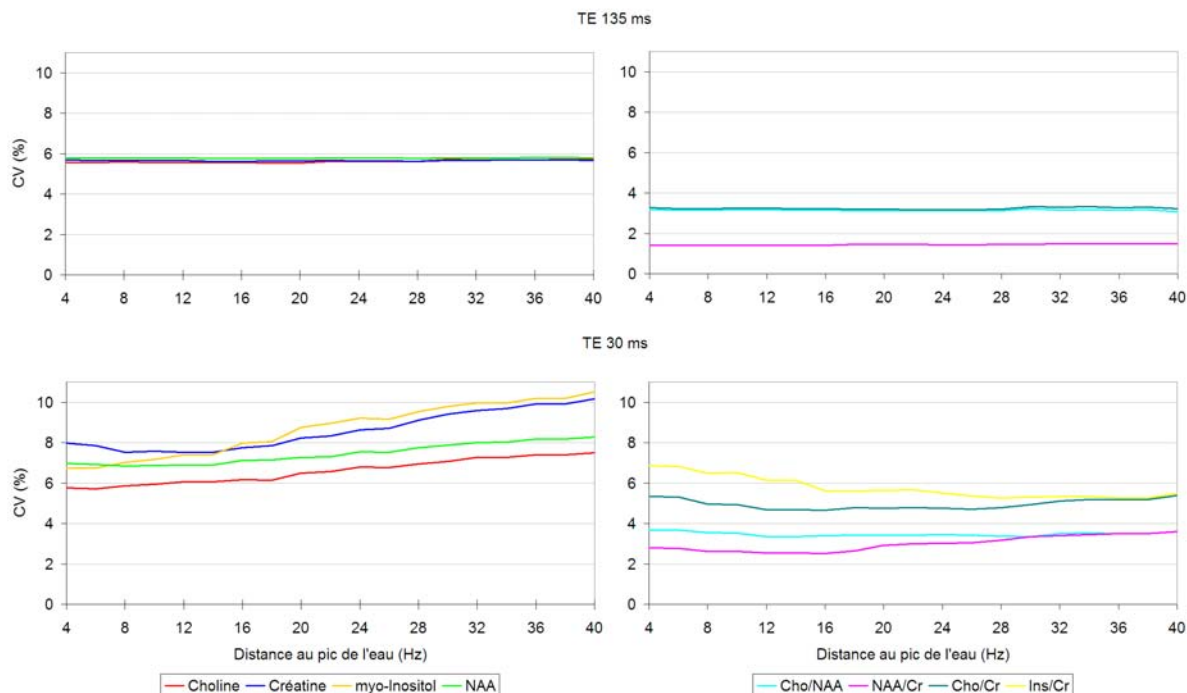


FIG. 5.4. Coefficients de variation en fonction de la largeur de la fenêtre SVD

Cette étude sur la suppression SVD du signal de l'eau nous a permis de proposer une largeur optimale de la largeur de la fenêtre SVD à 30 Hz par rapport à la fréquence de résonance de l'eau, correspondant approximativement à la mi-distance entre les fréquences de résonance de l'eau et du myo-Inositol. Nous avons utilisé l'algorithme NLLS le plus répandu, aucune différence n'ayant été observée avec TLS.

5.3 Estimation de la ligne de base

L'étape d'estimation de la ligne de base est d'une grande importance, tout particulièrement à TE court et en présence de contribution importantes des lipides et des macromolécules dans la SEP [Mader *et al.*, 2001]. Son estimation n'est généralement pas constante selon la fréquence, pouvant générer un biais non-systématique entre métabolites, et repose sur la paramétrisation manuel d'un nombre de point en début de signal (voir §1.3.3). A notre connaissance, il n'existe pas cependant d'étude systématique du biais inter- et intra-métabolites introduit par le réglage de ce paramètre.

Nous avons pris pour vérité terrain 110 mesures à TE court (30 ms) et long (135 ms) effectuées hebdomadairement pendant 3 ans sur notre fantôme de référence, et fait varier pour chaque signal le nombre de point en début de signal utilisé comme paramètre pour la méthode *Subtract*. Le fantôme de référence n'incluant pas de signal de lipides ni de macromolécules et toutes les autres étapes de quantification étant identiques par ailleurs, le taux de variation par rapport à une valeur sans estimation de la ligne de base mesure le biais introduit par la méthode. Par ailleurs, une mesure de l'écart-type du résidu de quantification nous renseigne sur l'efficacité de la méthode d'estimation de la ligne de base, un faible résidu correspondant à une bonne estimation des courants de Foucault et des distortions de forme de raie.

Les résultats (voir FIG.5.5) montrent que pour un même métabolite, le biais introduit est globalement constant entre 4 et 20 ms à TE long (135 ms), et entre 3 et 10 ms à TE court

(30 ms). Nous observons par ailleurs que le biais entre métabolites, estimé par le biais sur les rapports, n'est pas constant au delà de 6 ms à TE long (135 ms) et de 10 ms à TE court (30 ms), suggérant que l'estimation de la ligne de base se fait au détriment de certains métabolites par rapport à d'autres. L'étude de l'écart-type du résidu montre par ailleurs que la méthode d'estimation de la ligne de base semble très efficace jusqu'à environ 5 ms, et plus modérément au delà.

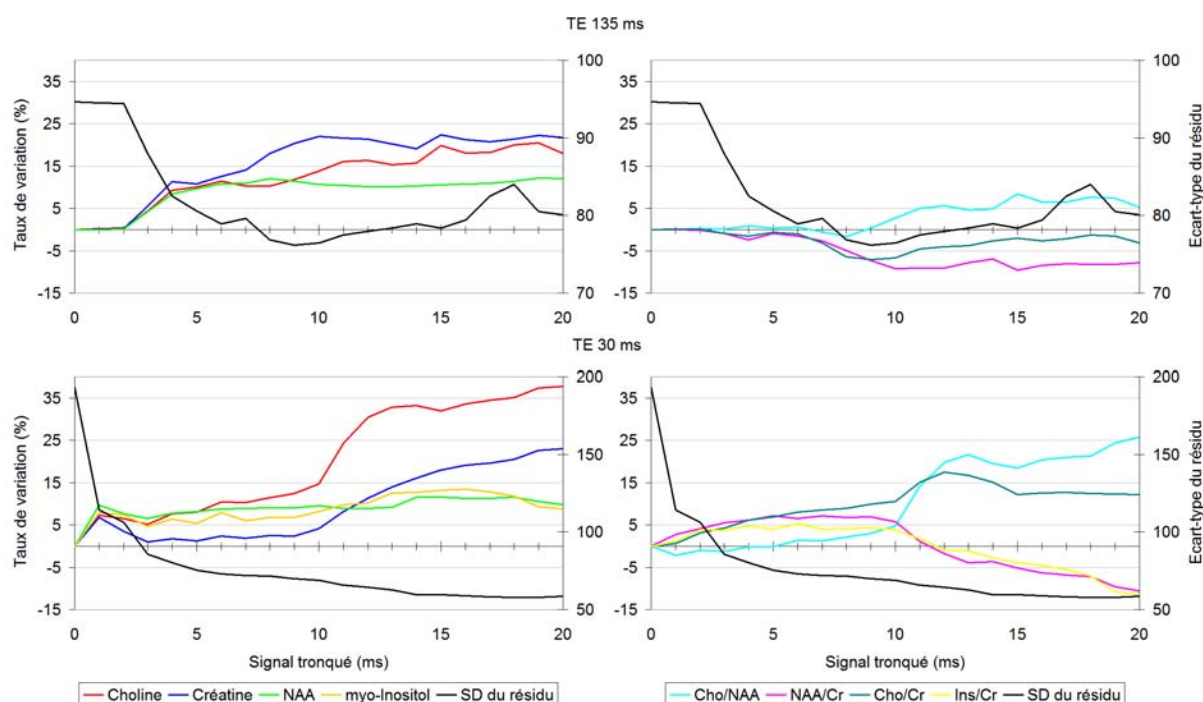


FIG. 5.5. Biais introduit par la méthode Subtract d'estimation de la ligne de base en fonction du paramètre de nombre de points temporels en début du signal.

L'étude des CV (voir FIG.5.6) montre une variabilité globalement constante en fonction du nombre de points, et montre que la méthode d'estimation de la ligne de base n'introduit pas de variabilité supplémentaire. Nous observons toutefois l'existence de maximums locaux pour les rapports de métabolites à 4 ms et 14 ms à TE long (135 ms), et 11 ms à TE court (30 ms), suggérant l'existence de corrélations dans le temps entre les signaux des métabolites, par exemple sous forme d'annulation du signal en certains points.

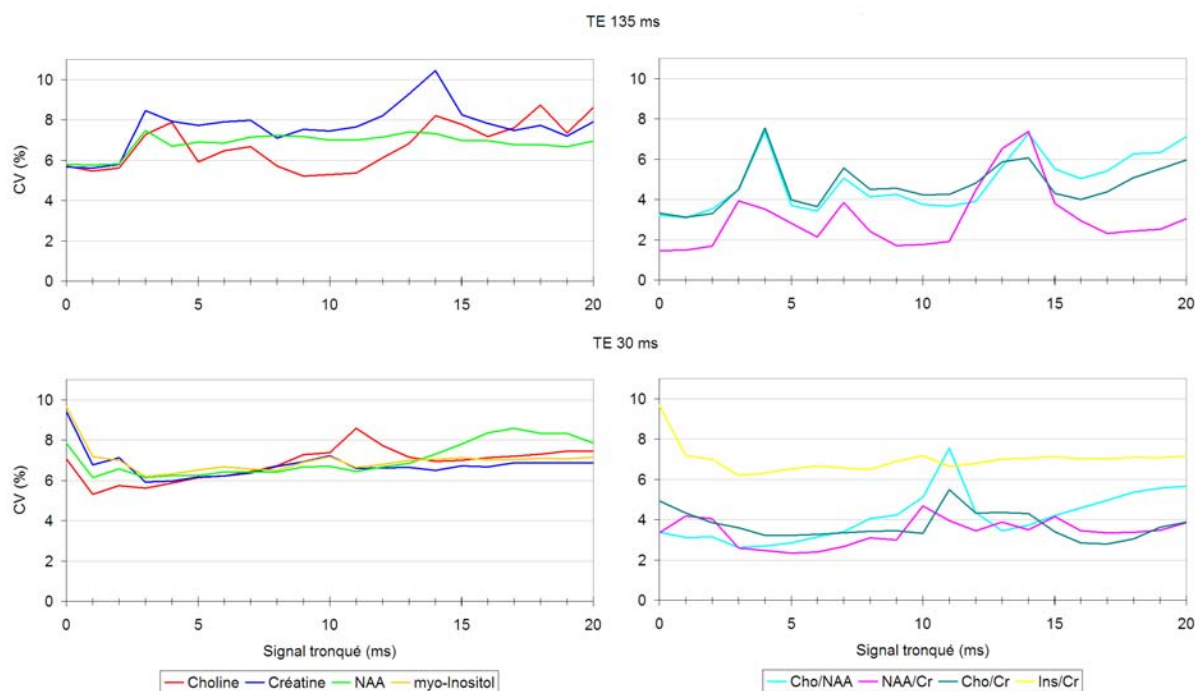


FIG. 5.6. Coefficients de variation des amplitudes des métabolites en fonction du paramètre de nombre de points temporels en début du signal de la méthode Subtract d'estimation de la ligne de base.

Au regard de ces résultats, nous avons utilisé pour la suite une **valeur optimale de 5 ms**, maximisant l'efficacité de la réduction de l'écart-type du résidu tout en minimisant le biais inter-métabolites introduits.

Le principal inconvénient des méthodes *subtract* de jMRUI et par *B-spline* de LCMoDel, est qu'elles n'autorisent la sélection d'une composante qu'en temps ou en fréquence respectivement. Une perspective intéressante serait d'étudier par paquet d'ondelettes la résolution temps/fréquence la plus optimale pour séparer efficacement les signaux des métabolites et des macromolécules et lipides.

5.4 Exhaustivité de l'information *a priori*

Le succès des approches paramétriques de quantification des métabolites tient à la possibilité d'intégrer de l'information *a priori* sur les métabolites, notamment sur le couplage-J et l'influence des séquences de localisation, à travers l'utilisation de bases (*basis-set*) de leurs signaux idéaux simulés ou acquis *in vitro*. Une telle approche a pour avantage majeur d'aider à l'identification de métabolites aux résonances complexes et/ou de faibles amplitudes (glutamate/glutamine, taurine, etc.), ainsi que de réduire la variance de la quantification en "contraignant" la régression. La problématique peut s'exprimer sous la forme d'un compromis entre confiance aux données et confiance au modèle, selon d'une part le nombre de métabolites contenu dans la base (l'exhaustivité de la base), et d'autre part le degré de détail du signal pour chaque métabolite (l'exhaustivité du signal). Ainsi, une base exhaustive comprenant l'ensemble des métabolites existants, quelque soit leur détectabilité, produira un résidu de régression quasiment nul (confiance au modèle), mais ne garantit pas pour autant une quantification exacte des métabolites : une résonance mal décrite par l'information *a priori* d'un métabolite A pouvant être quantifiée comme une résonance d'un métabolite B, sur-estimant ainsi B et sous-estimant A. *A contrario*, une base parcimonieuse n'incluant que les principaux métabolites produira une quantification plus robuste à la détection ou non des autres métabolites, mais avec le risque d'introduire un biais de surquantification en

incluant des contributions extérieures, et de dégrader la performance du NLLS en produisant un résidu non-gaussien contenant toujours de l'information. En pratique, le positionnement optimal en terme d'exhaustivité de la base et du signal est à la fois fonction de l'acquisition (le RSB du signal, et donc le seuil de détectabilité des métabolites), de l'information *a priori* (la qualité de la simulation ou de l'acquisition *in vitro*) mais aussi de la physiologie du sujet (concentrations des métabolites en situation pathologique). L'objectif de cette étude est donc d'essayer de déterminer cet optimum pour notre application, et de répondre notamment aux deux questions essentielles : 1) combien de métabolites introduire dans la base ? 2) quelle exhaustivité choisir pour chaque métabolite ?

Nous avons étudié dans un premier temps l'influence de l'exhaustivité du signal en prenant pour référence une base dans laquelle chaque métabolite (NAA, choline, créatine, myo-Inositol) est quantifié par une résonance singulet (*Methyl Singlet Metabolite* (MSM)). Pour chacun de ces métabolites, nous avons ensuite observé l'influence de la substitution du singulet par un signal simulé ainsi que l'influence globale d'une base où tous les métabolites ont une information simulée (*Whole Metabolite* (WhoM)) (voir FIG.5.7).

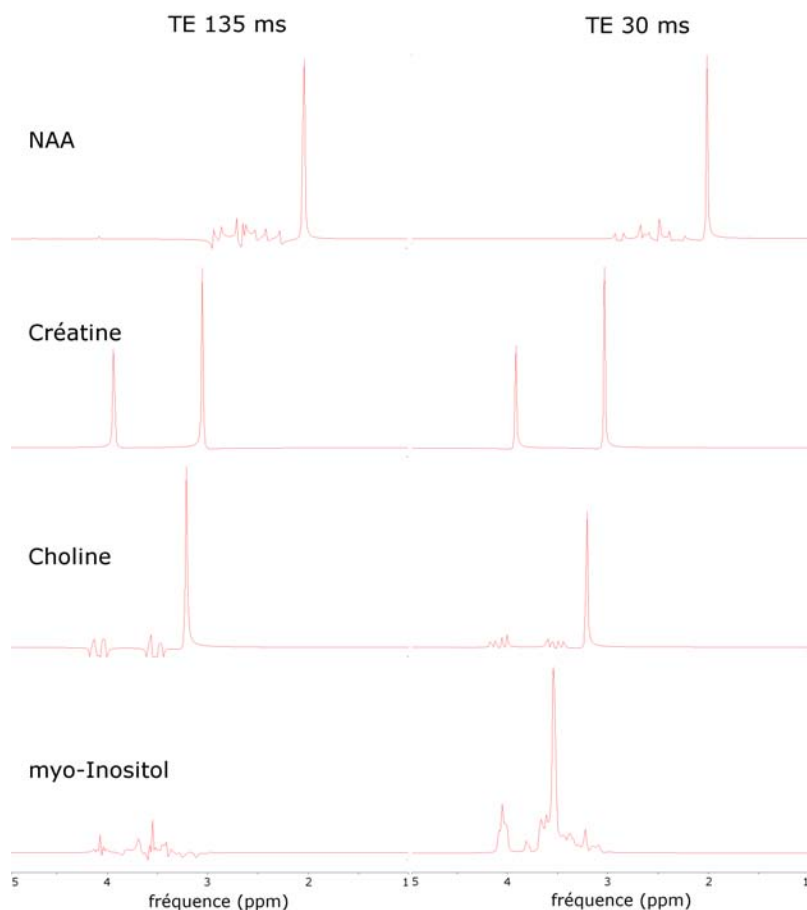


FIG. 5.7. Base de métabolites simulée par NMRScope [Graveron-Demilly et al., 1993] d'après [Govindaraju et al., 2000] pour une séquence PRESS à TE court (30 ms) et long (135 ms) et un amortissement lorentzien de 2Hz.

Les résultats obtenus (voir FIG.5.8) sont difficiles à interpréter. Ils mettent en évidence cependant la grande sensibilité de l'amplitude d'un métabolite, en particulier du NAA, à l'exhaustivité du signal des autres métabolites. Nous démontrons toutefois qu'une base entièrement WhoM (colonne "Tous") permet de réduire de 22.64% la variabilité de mesure du NAA, et justifie ainsi notre choix d'une base WhoM.

		Référence MSM	Moyenne du taux de variation WhoM (%)				
			NAA	Cr	Cho	Ins	Tous
Amplitude (u.a.)	NAA	487.93	-7.82**				-23.12**
	Cr	328.69	+9.38**				+8.58**
	Cho	101.95	+11.62**			-11.27**	-2.04*
	Ins	367.79	+7.30**		-9.67**	+40.19**	+37.30**
σ (amplitude)	NAA	30.20					-22.64•
	Cr	19.65	+17.16•				
	Cho	6.01	+20.24•				
	Ins	29.06				+34.87••	
CV(%)	NAA	6.19	6.39	6.15	6.21	6.24	6.23
	Cr	5.98	6.40	6.09	5.99	6.65	6.09
	Cho	5.90	6.35	5.91	5.95	7.19	6.42
	Ins	7.90	8.35	8.08	7.74	7.62	6.58
	Cho/NAA	2.05	2.41	2.07	2.17	5.32	3.15
	NAA/Cr	2.55	2.65	3.21	2.58	3.81	2.76
	Cho/Cr	3.16	3.09	3.50	3.26	5.78	3.90
	Ins/Cr	4.82	5.48	5.49	4.68	7.51	3.27
σ (résidu)		99.68	-16.87**	+6.39**		+5.39**	-11.91**

FIG. 5.8. Taux de variation en fonction de l'exhaustivité de la base à TE court (30 ms) sur fantôme de référence. Comparaison des variances par *F*-test unilatéral (• = $p < 0,05$, •• = $p < 0,001$), et des moyennes par *T*-test bilatéral (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,001$)

Une perspective intéressante serait d'étudier l'influence de l'exhaustivité de la base (nombre de métabolites) à partir des mesures sur le fantôme métabolique de référence (TR = 1570 ms, TE = 135/30 ms, NA = 64, 125 cl) et du protocole de quantification standard (voir §4.2.2) pour une base WhoM. Connaissant les métabolites présents dans le fantôme (NAA, Cho, Cr et Ins), il serait intéressant de comparer les résultats obtenus entre une base parcimonieuse (NAA, Cho, Cr et Ins) et une base exhaustive à TE long (135 ms) (idem que base parcimonieuse + Ala, Gln, Gly, Lac, NAAG, Scy) et TE court (30 ms) (idem que base exhaustive à TE long (135 ms) + Asp, GABA, Glc, Tau). Déterminer un nombre de métabolites et leur degré de simulation le plus parcimonieux possible (*sparse*), c'est-à-dire optimisant le compromis biais-variance, est une problématique courante en traitement du signal et d'image récemment appliquée avec succès à l'accélération des séquences d'acquisition (*Sparse-MRI* [Lustig et al., 2007]). Des perspectives très intéressantes seraient l'utilisation des nombreux travaux réalisés dans ce domaine, en particulier les algorithmes de *matching pursuit* [Mallat and Zhang, 1993], de *basis pursuit* [Chen et al., 2001], ou plus simplement le critère d'information d'Akaike (*Akaike's information criterion*, AIC).

Correction du volume de liquide cérébro-spinal

Si les petits volumes d'intérêt permettent le plus souvent de négliger la contribution volumique du LCS par un dimensionnement et un positionnement approprié sur des zones ne contenant que du tissu, la grande dimension de notre approche et son positionnement symétriquement au sillon central impliquent une forte contribution volumique du LCS. Les métabolites étant en concentration négligeable dans le LCS, cela induit une sous-estimation lors du calcul de leur concentration, directement proportionnelle au volume de LCS et variant donc en fonction du degré d'atrophie du patient. En l'absence de correction, le suivi longitudinal d'un même patient sera de plus en plus biaisé au fur et à mesure de la progression de l'atrophie, et les comparaisons entre formes de la maladie seront biaisées par les différences de niveau d'atrophie moyen entre groupes. L'objectif de ce chapitre est donc de présenter l'implémentation d'une méthode de correction par segmentation tissulaire, le développement d'une plateforme de simulation pour l'étude des biais de quantification, la réduction du problème de classification erronée des lésions en LCS par une optimisation des paramètres de segmentation, et l'étude de la robustesse aux hétérogénéités d'image des antennes en réseau.

6.1 Problématique

Nos **contraintes** sont similaires à celle de nos travaux précédents (voir §4.1), à savoir l'utilisation du matériel standard en environnement clinique (antenne en réseau notamment) et un impact négligeable sur le temps d'acquisition et/ou la mutualisation des acquisitions avec d'autres objectifs cliniques.

Deux approches sont proposées dans la littérature pour corriger le volume de LCS : par régression bi-exponentielle d'acquisitions multi-écho [Helms, 2001] reposant sur un modèle de compartimentation structurelle de la visibilité RMN [Ernst et al., 1993], et par segmentation tissulaire d'images anatomiques [Hetherington et al., 1996] (voir §1.4.2). Cette dernière approche est la plus largement utilisée, en raison notamment de l'absence d'hypothèses sur le modèle sous-jacent, d'une précision plus facilement évaluable, et de la possibilité de mutualiser l'acquisitions d'images anatomiques avec les besoins cliniques classiques. Nous avons donc choisi cette approche, en posant notamment comme **hypothèse** qu'elle restait précise avec des antennes en réseau fortement hétérogènes en sensibilité.

Plusieurs **verrous technologiques** a cet objectif ont cependant été identifiés :

1. L'absence de solution informatique complètement intégrée
2. L'absence d'étude de la précision d'estimation du LCS à partir d'une vérité terrain, et de l'étude de sa robustesse aux conditions d'acquisitions, notamment des antennes en réseau

fortement hétérogènes.

3. Des dysfonctionnements récurrents des algorithmes de segmentation des images pondérées en T_1 en présence de lésions.

Nos **contributions** à leur résolution que nous allons détailler dans ce chapitre sont donc :

1. l'implémentation d'une routine automatisée à partir de solutions logicielles existantes de correction/segmentation d'image, et du développement d'un algorithme de recalage du volume d'intérêt sur les images anatomiques.
2. le développement d'une plateforme de validation et d'optimisation à partir d'une solution existante de simulateur d'image IRM reproduisant les conditions d'un environnement clinique (contraste, résolution, bruit, hétérogénéités, etc.)
3. le calcul d'une vérité terrain adaptée à notre application pour l'étude de la précision de la correction.
4. l'étude de robustesse des algorithmes de correction et de segmentation aux conditions *in vivo*, notamment des hétérogénéités d'image introduites par l'utilisation des antennes en réseau.
5. l'optimisation du nombre de classes recherchées lors de la segmentation pour limiter les problèmes rencontrés avec les lésions.

6.2 Implémentation d'une solution de correction du volume de LCS par segmentation

6.2.1 Choix d'un algorithme de segmentation tissulaire

La segmentation tissulaire est un vaste domaine de recherche en imagerie médicale, dont les applications comme les difficultés sont nombreuses. L'état de l'art actuel préconise généralement une succession d'étapes, plus ou moins indépendantes, consistant à corriger les bruits et hétérogénéités des images, à extraire le volume du cerveau, et à fournir une segmentation de l'image en différentes classes tissulaires. Plusieurs algorithmes et implémentations correspondantes existent (voir §1.4.2), et notre premier objectif a donc été de les sélectionner et de développer leur automatisation.

Notre problématique étant la correction du volume de LCS avec utilisation d'antenne en réseau, nos deux paramètres critiques de sélection ont été la précision de l'algorithme de segmentation et la performance (efficacité et robustesse) de l'algorithme de correction des hétérogénéités d'intensité. Cependant, notre objectif principal n'étant ni le développement ni la comparaison exhaustive des algorithmes existants, notre démarche de sélection a reposé *a priori* sur la littérature de l'utilisation des logiciels, et *a posteriori* sur les résultats de nos études de précision (voir 6.5) et de robustesse (voir 6.4) :

- Algorithme de segmentation : l'effet de volume partiel ayant une grande influence sur le biais du volume segmenté, nous avons premièrement sélectionné les algorithmes permettant le calcul de masques tissulaires, mais aussi de cartes de probabilité d'appartenance : SPM [Ashburner and Friston, 2005] et FAST [Zhang et al., 2001]. Notre choix s'est finalement porté sur FAST, en raison notamment de l'intégration de la correction du bruit SUSAN [Smith and Brady, 1997] et de l'extraction du volume du cerveau BET dans la librairie logicielle FSL version 4.1 (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/).
- Algorithme de correction des hétérogénéités : si les deux principaux algorithmes de segmentation, SPM et FAST, intègrent une étape de correction des hétérogénéités directement au cours de la segmentation, la seule étude comparative sur le sujet [Arnold et al.,

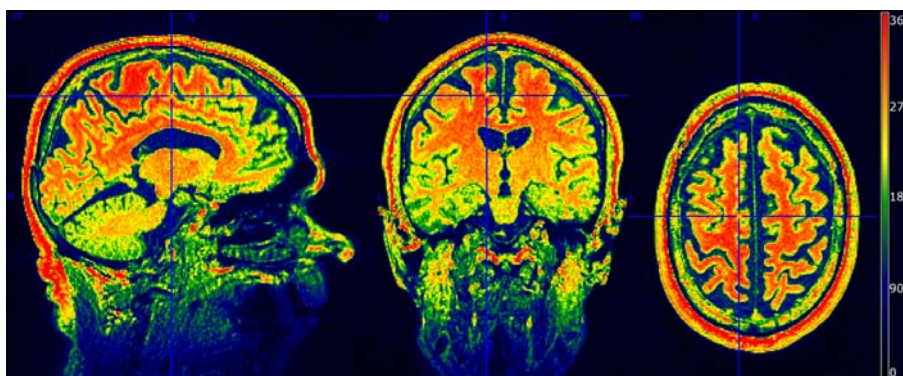
6.2. IMPLÉMENTATION D'UNE SOLUTION DE CORRECTION DU VOLUME DE LCS PAR SEGMENTATION

[Sled et al., 2001] conclut clairement sur la supériorité de l'algorithme de correction adaptatif N3 (*Non-parametric Non-uniform intensity Normalization*) [Sled et al., 1998] que nous avons donc choisi. Les résultats de notre étude de robustesse aux hétérogénéités d'intensité (voir §6.4) ont confirmé par la suite la pertinence de son utilisation.

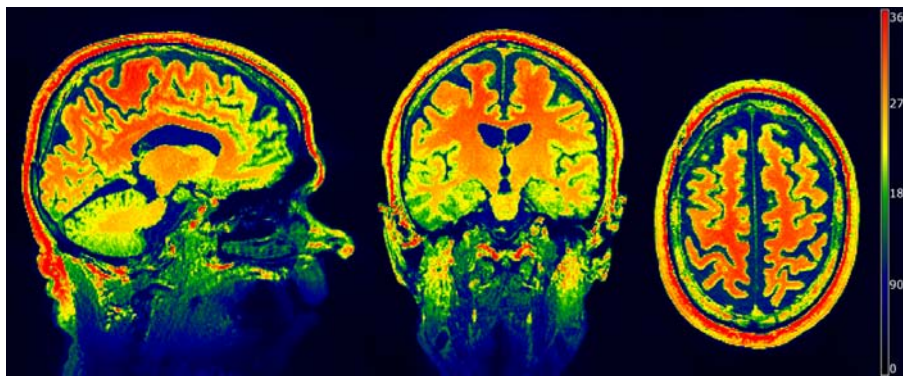
Le niveau de bruit de nos images étant relativement faible (voir §6.3.2) et notre problématique n'étant pas le calcul de l'atrophie cérébrale (les problèmes d'inclusion du nerf optique et du tronc cérébral ayant une influence négligeable sur le volume de LCS estimé) nous avons choisi les algorithmes intégrés à FSL pour la correction du bruit (*SUSAN non-linear noise reduction* [Smith and Brady, 1997]) et l'extraction du volume du cerveau (BET [Smith, 2002]). Nous avons tout de même validé *a posteriori* l'efficacité de SUSAN lors de notre étude de robustesse au bruit (voir §6.4), et nous nous sommes assurés par ailleurs que les paramètres de l'algorithme BET, en particulier son seuil d'intensité fractionnelle (*Fractional intensity threshold*), permettaient bien d'inclure le LCS du sillon central quelque soit le niveau d'atrophie du cerveau.

La procédure que nous avons finalement retenue et automatisée est la suivante, illustrée par les images correspondantes d'un patient SEP :

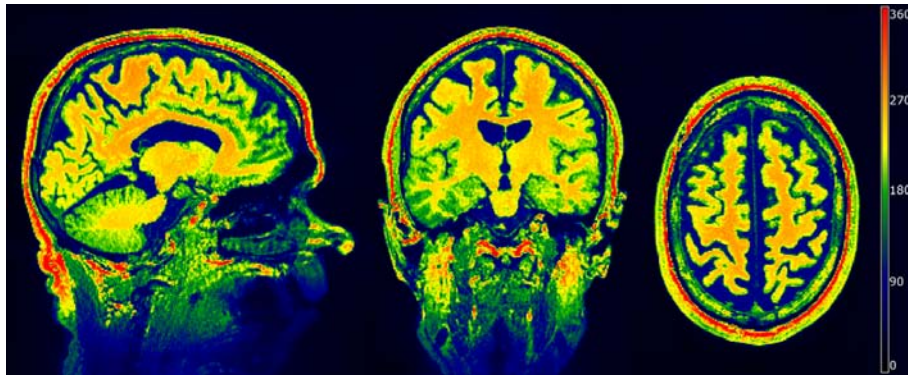
1. Conversion de l'image du format DICOM au format NIfTI :



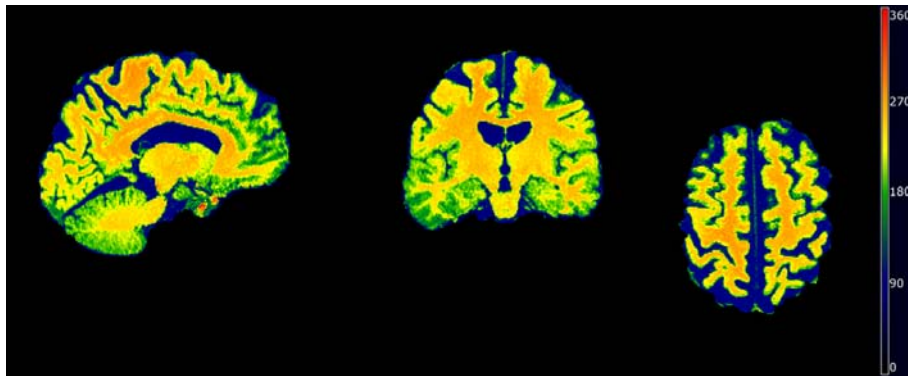
2. Correction du bruit thermique d'acquisition par SUSAN [Smith and Brady, 1997] :



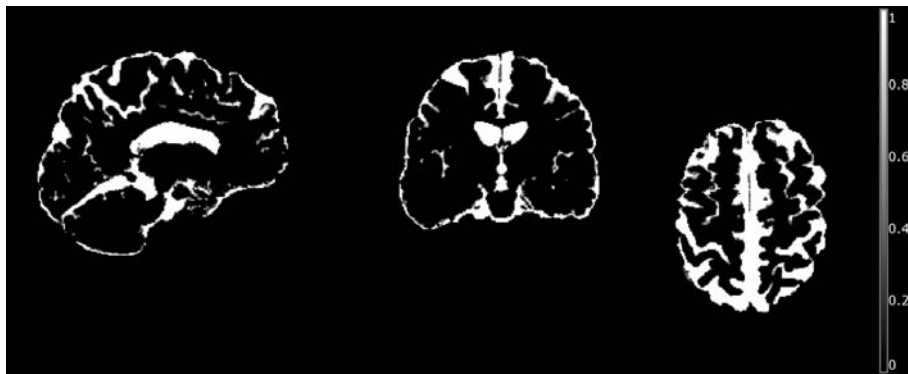
3. Correction des hétérogénéités d'intensité d'image, notamment de la sensibilité de l'antenne en réseau, par l'algorithme N3 [Sled et al., 1998] :



4. Extraction du volume cerveau par l'algorithme BET [Smith, 2002]



5. Segmentation du volume de LCS par l'algorithme FAST [Zhang et al., 2001]



6.2.2 Calcul du facteur de correction

Nous avons défini le facteur de correction du LCS dans un VOI donné k_{LCS}^{VOI} comme la proportion, normalisée par rapport à 1, du volume restant une fois soustrait la contribution du LCS $Volume_{LCS}$:

$$k_{LCS}^{VOI} = 1 - \frac{Volume_{LCS}}{Volume_{VOI}} \quad (6.1)$$

Le volume exact de tissu $Volume_{tissu}$ dans le volume d'intérêt est obtenu au final par multiplication avec le facteur de correction k_{LCS}^{VOI} :

$$Volume_{tissu} = Volume_{VOI} \times k_{LCS}^{VOI} \quad (6.2)$$

L'avantage de cette approche "négative" d'estimation du volume de LCS, par rapport à une approche "positive" d'estimation du volume tissulaire, est d'être moins sensible aux effets

de volume partiel, fonction de la résolution d'image sur les bords du volume d'intérêt lors du recalage (voir §6.2.3).

6.2.3 Développement d'un algorithme de recalage

Le calcul du facteur de correction implique d'estimer le volume des pixels de LCS, issus de la segmentation tissulaire et inclus dans le volume SRM d'intérêt. Il s'agit donc d'une problématique classique de recalage, dans la mesure où les modalités sont acquises dans différents repères d'orientations et résolutions spatiales.

Nous avons donc opté pour l'approche hybride décrite précédemment (voir correction de la sensibilité des antennes en réseau 4.2.6), permettant de coupler la description discrète (numérique) des cartes de probabilité du LCS avec la description continue (analytique) des dimensions, positionnement et orientation de volume SRM.

Algorithme 2 : Recalage et calcul du facteur de correction du volume de LCS

Entrées : carte de probabilité de LCS *carte* de taille $I \times J \times K$ de résolution $res(x, y, z)$ dans un repère de rotation rot_{carte} et de translation $trans_{carte}$ par rapport au repère de l'IRM R_{IRM} ; un volume de spectroscopie localisée *VOI* de centre $0(x, y, z)_{IRM}$ dans R_{IRM} et de dimension $dim(x, y, z)_{VOI}$ dans un repère R_{SRM} de rotation rot_{SRM} par rapport à R_{IRM}

Sorties : Facteur de correction k_{LCS}^{VOI} du volume de LCS dans le VOI

% Parcours de tous les points (i, j, k) de *carte*

pour $i \leftarrow 1$ à I **faire**

pour $j \leftarrow 1$ à J **faire**

pour $k \leftarrow 1$ à K **faire**

 % Calcul de la position $pos(x, y, z)_{IRM}$ de (i, j, k) dans le repère R_{IRM}

$pos(x, y, z)_{IRM} = [(i, j, k) \cdot res(x, y, z)] \times rot_{carte} + trans_{carte}$;

 % Teste si $pos(x, y, z)_{IRM}$ est inclu dans *VOI*

si $\| [pos(x, y, z)_{IRM} - 0(x, y, z)_{IRM}] \times rot_{SRM} \| \leq \| dim(x, y, z)_{SRM} \|$ **alors**

 | Ajoute la valeur *carte*(i, j, k) à la liste $\{valeur\}$;

fin

fin

fin

fin

% Calcul du volume de LCS $volume_{LCS}$ dans *VOI*

$volume_{LCS} = Somme(\{valeur\}) \cdot res(x, y, z)$;

% Calcul du volume du VOI $volume_{VOI}$

$volume_{VOI} = Nombre(\{valeur\}) \cdot res(x, y, z)$;

% Calcul du facteur de correction k_{LCS}^{VOI}

$k_{LCS}^{VOI} = 1 - \frac{volume_{LCS}}{volume_{VOI}}$;

A l'instar du recalage de la correction de sensibilité des antennes en réseau (voir §4.2.6), notre approche hybride permet de cumuler la précision de l'approche analytique face au problème de l'effet de volume partiel, et la trivialité de la solution de l'approche numérique sans devoir recourir aux problématiques de l'interpolation (choix de l'algorithme, charge calculatoire, etc). Contrairement au recalage de la correction de la sensibilité, nous ne partegons pas cependant son problème d'une moyenne sur un volume de dimensions non négligeables devant celles de l'antenne, dans la mesure où nous ne faisons que calculer un volume de LCS. L'influence de l'effet de volume partiel en fonction de la résolution aux bords du volume SRM est en revanche plus importante, mais étant donné premièrement notre résolution spatiale de 1x1x1 mm, et deuxièmement que notre volume est centré par rapport au sillon central où se trouve la majorité du volume de

LCS, nous avons posé l'hypothèse réaliste que ce problème pouvait être négligé. Cette question a toutefois été abordée plus loin lors de l'étude sur la robustesse aux paramètres d'acquisition, plus particulièrement sur l'épaisseur de coupe des images anatomiques (voir §6.4).

6.3 Développement d'une plateforme de validation et d'optimisation par simulation

L'étude de la précision de correction de la contribution volumique du LCS par segmentation implique de pouvoir calculer le biais d'estimation, et nécessite donc la définition d'une vérité terrain (*gold standard*). Nous avons opté pour une approche par simulation, permettant à la fois d'obtenir une vérité terrain à partir du modèle utilisé, et l'étude de la robustesse à partir de la modélisation des bruits d'acquisition et des hétérogénéités d'intensité. Nous nous sommes attaché dans cette étude à sélectionner un simulateur d'image IRM, à déterminer des paramètres de simulation reproduisant les caractéristiques réelles de nos données *in vivo* en validant au préalable la fidélité de nos estimateurs, à proposer une méthodologie de mesure du biais de correction du LCS sur notre large volume d'intérêt, et enfin à étudier sa robustesse aux paramètres d'acquisition.

6.3.1 Simulation d'image IRM : modèle et paramètres

Les deux intérêts majeurs d'une approche par simulation sont la connaissance d'une vérité terrain et la possibilité de contrôler indépendamment les paramètres du modèle. Cela nécessite en revanche de pouvoir modéliser finement les phénomènes physiques et les caractéristiques de l'objet étudié et de pouvoir estimer la fidélité aux conditions réelles. Il s'agit dans notre cas de pouvoir étudier l'effet de volume partiel, les hétérogénéités d'intensité introduites par les antennes en réseau, et le problème de classification des lésions de SEP sur les images pondérées en T_1 .

Notre choix s'est porté sur la seule solution librement disponible répondant à ce cahier des charges, l'interface BrainWeb (www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/) permettant la simulation du contraste de différentes séquences d'acquisition, du bruit thermique, et des hétérogénéités d'intensité [Kwan *et al.*, 1999] à partir d'un modèle flou (*fuzzy*) de cerveau reproduisant les lésions SEP d'un patient [Collins *et al.*, 1998] (voir FIG.6.1).

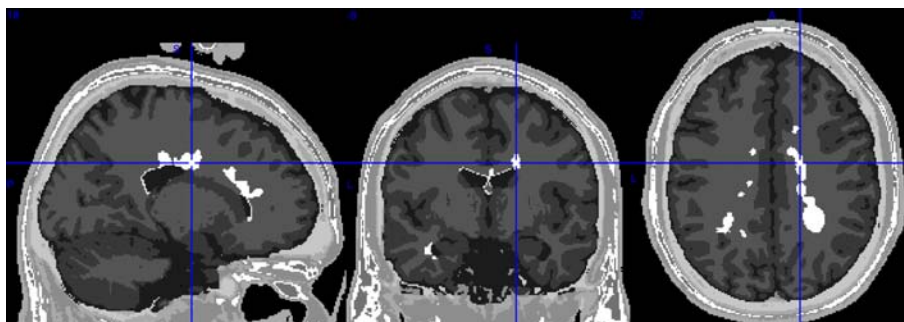


FIG. 6.1. Modèle de cerveau SEP reproduisant la distribution spatiale et les temps de relaxation des différents tissus cérébraux d'un patient SEP présentant beaucoup de lésions [Collins *et al.*, 1998]

Le bruit d'acquisition est simulé par l'ajout d'un bruit gaussien centré en zéro sur les parties réelles et imaginaires avant calcul de l'image de magnitude. L'amplitude du bruit est définie comme le pourcentage de son écart-type par rapport à la valeur de l'intensité maximale dans l'image, de façon analogue au RSB. Les hétérogénéités d'intensité sont simulées par multiplication de l'image initiale avec une image d'un "champ" d'hétérogénéités normalisé de moyenne 1 mesuré

in situ sur des systèmes IRM réels (voir FIG.6.2), et d'amplitude définie par la distance entre les valeurs minimales et maximales du champ autour de 1 (une hétérogénéité de 40% correspond à un champ normalisé ayant 0,8 et 1,2 pour valeurs minimales et maximales respectivement).

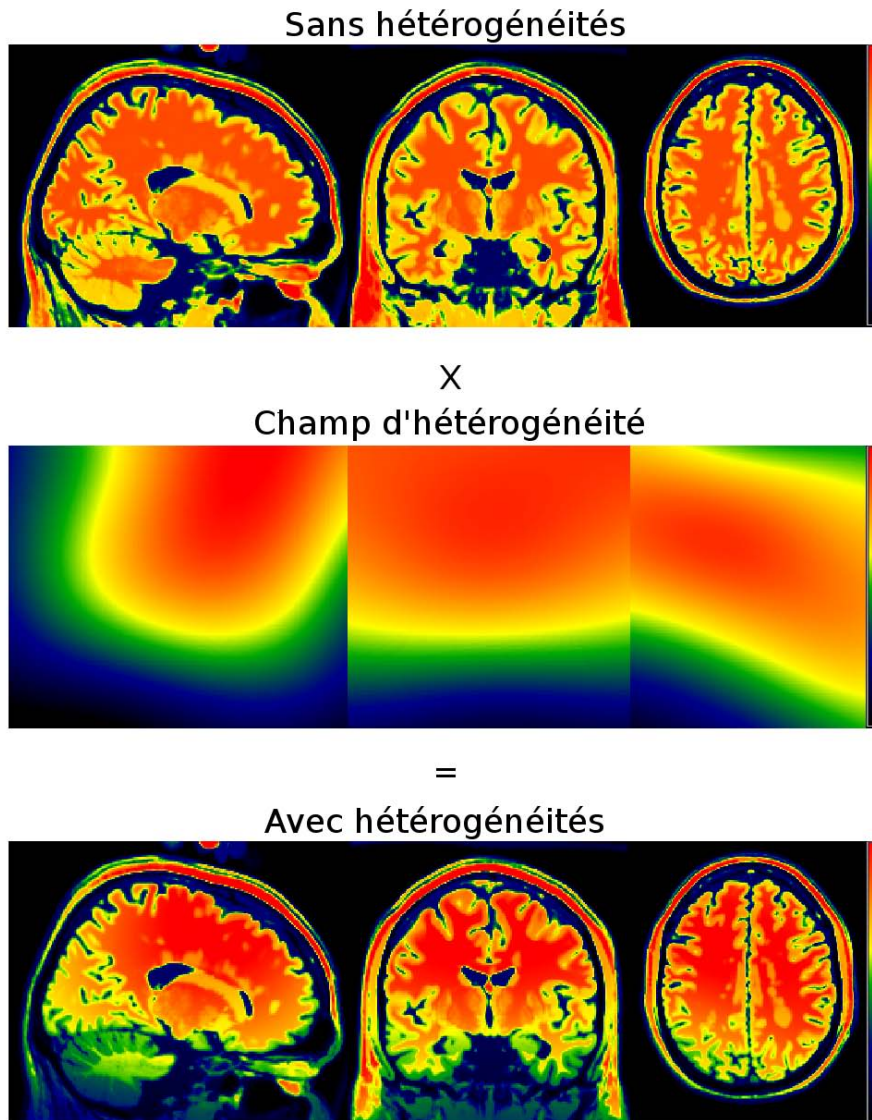


FIG. 6.2. Simulation des hétérogénéités d'intensité par multiplication par un champs d'hétérogénéités normalisé mesuré *in situ*

Nous avons ensuite défini nos paramètres de simulation à partir des caractéristiques de notre séquence ($TR = 2200$ ms, $TI = 1100$ ms, $TE = 4,07$ ms) et de niveaux de bruit (0,5%) et d'hétérogénéité d'intensité (80%) déterminés lors d'une étude ci-après (voir §6.3.2). La figure FIG.6.3 illustre un résultat obtenu après simulation.

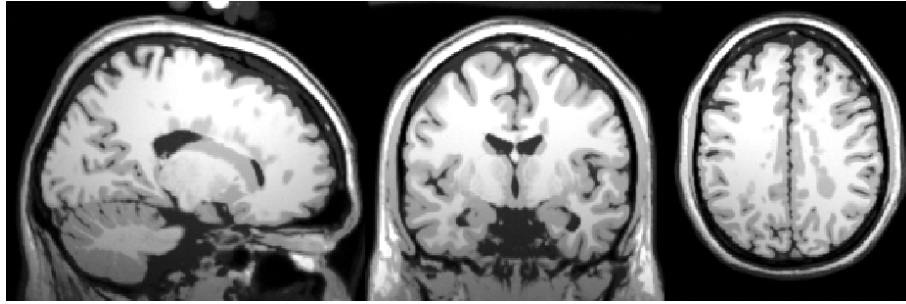


FIG. 6.3. Image simulée à partir d'un modèle de cerveau avec lésion pour 0,5% de bruit et 80% d'hétérogénéité d'intensité ($TR = 2200$ ms, $TI = 1100$ ms, $TE = 4,07$ ms).

Le simulateur utilisé souffre toutefois de certaines limitations de modélisation :

- Des phénomènes physiques tout d'abord, en ne simulant pas les distortions géométriques induites par les hétérogénéités de champs B_0 biaisant la mesure du volume de LCS, ni les pertes de contraste dues aux petits angles d'impulsion des séquences inversion-récupération utilisées, ni les corrélations du bruit entre antenne et la propagation d'erreur lors de la reconstruction en imagerie parallèle.
- Des caractéristiques des lésions ensuite, en modélisant bien leur topologie et leur positionnement mais assez mal la diversité de leurs temps de relaxation, et en particulier de la proximité de leur T_1 avec celui du LCS. Nous n'avons ainsi pas observé de problème de classification des lésions sur nos images simulées, alors qu'il est manifeste sur données réelles (voir §6.5). Une comparaison de différents modèles de sévérité des lésions [Collins et al., 1998] n'a ainsi pas révélé de différence (résultats non montrés). Nos simulations ont donc été menées au pire cas en utilisant un modèle de plus forte sévérité.

Il convient par ailleurs de noter que la simulation des hétérogénéités d'intensité a été faite avec des champs mesurés *in situ* mais fournis par l'interface BrainWeb, et non une estimation directe de notre champ. Nous posons cependant l'hypothèse que l'intensité du champ importe plus que sa distribution spatiale, comme le montre ci-après la bonne répétabilité sur les 3 champs différents (voir FIG.6.4).

6.3.2 Estimation des paramètres de simulation reproduisant les conditions *in vivo*

Une simulation fidèle à la réalité implique une estimation fiable des valeurs réelles des paramètres du modèle. La mesure de ces paramètres étant biaisé pour le bruit et estimé indirectement pour les hétérogénéités, nous avons premièrement étudié la fidélité de nos estimateurs aux valeurs introduites lors des simulations. Nous avons dans un second temps mesuré la distribution des niveaux de bruit et d'hétérogénéité d'intensité dans un ensemble images de patients SEP et de sujets sains pour en déduire des valeurs de moyenne et d'amplitude pour nos simulations d'étude de robustesse.

La fidélité de nos estimateurs de bruit et d'hétérogénéité a été étudiée en comparant les valeurs introduites comme paramètre lors de la simulation, avec leur estimation *post-hoc* sur les images simulées reconstruites en magnitude. Le bruit a été estimé à partir de l'écart-type du signal de l'air σ_{air} dans une zone de référence de 40x40x40 mm et de l'amplitude maximale A_{max} dans l'image, corrigé de la surestimation induite du processus de rectification du bruit de la reconstruction en magnitude [Henkelman, 1985] par un facteur de 1.52 [Kaufman et al., 1989]

$$\text{bruit} (\%) = \frac{1.52 \times \sigma_{air}}{A_{max}} \times 100 \quad (6.3)$$

Les hétérogénéités d'intensité ont été mesurées par la distance entre les valeurs maximales et minimales du champ normalisé d'hétérogénéités (voir 6.3.1) estimé *post-hoc* par l'algorithme N3 [Sled et al., 1998]. Afin d'avoir une estimation de leur reproductibilité, les mesures ont été répétées avec 5 tirages aléatoires pour la mesure du bruit sans présence d'hétérogénéités, et pour 3 champs d'hétérogénéités différents sans présence de bruit. L'estimation de la distribution des valeurs réelles de bruit et d'hétérogénéité a été ensuite déterminée en mesurant, par les estimateurs définis précédemment, les valeurs de bruit et d'hétérogénéités d'intensité sur une cohorte composée de 77 patients SEP (dont 12 CIS, 17 PP, 26 RR et 22 SP) et de 12 témoins.

Les résultats de fidélité des estimateurs de bruit et d'hétérogénéités (voir FIG.6.4) montrent une bonne concordance entre les valeurs introduites lors de la simulation et celles estimées *post-hoc*. Cette concordance est moins forte pour les hétérogénéités d'intensité, où l'on observe un biais diminuant asymptotiquement avec l'amplitude du biais.

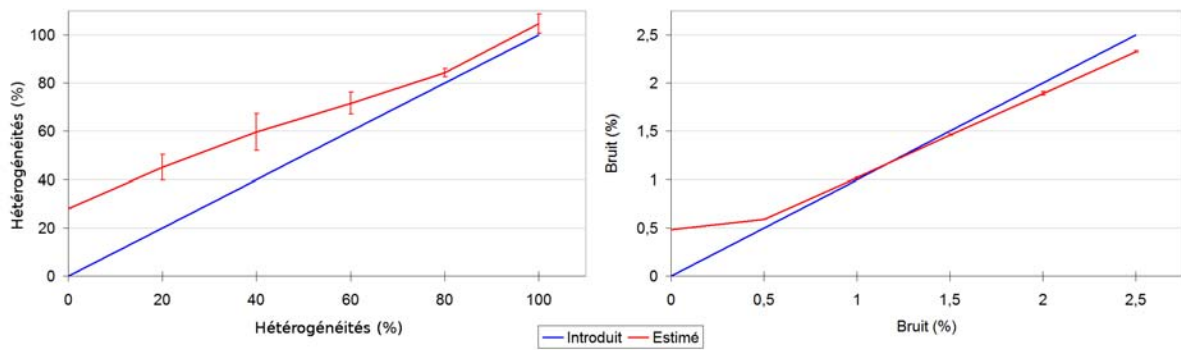


FIG. 6.4. Fidélité des estimateurs de bruit et d'hétérogénéités d'intensité aux valeurs correspondantes introduites comme paramètre lors de la simulation

Ces résultats nous permettent de valider la fiabilité de notre estimation de la distribution du bruit et des hétérogénéités au sein de notre cohorte de patients et témoins (voir FIG.6.5), pour lesquels nous avons observé un bruit moyen de 0,69% ($min = 0,40\%$ et $max = 2,06\%$) et des hétérogénéités moyennes de 84% ($min = 52\%$ et $max = 131\%$). Nous avons ainsi pu définir pour la suite de nos études des valeurs standards de bruit et d'hétérogénéités d'intensité de 0,5% et 80% respectivement. L'histogramme des niveaux d'hétérogénéités d'intensité *in vivo* nous a permis cependant de constater une grande dispersion des valeurs, suggérant une variabilité importante du positionnement du sujet dans l'antenne.

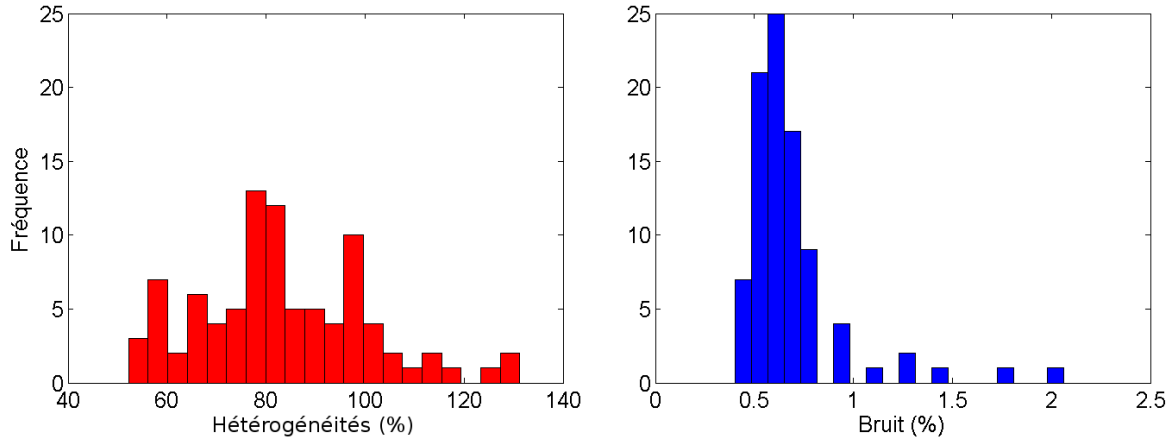


FIG. 6.5. Histogramme de la distribution *in vivo* des niveaux de bruit et d'hétérogénéités d'image dans une cohorte de patients SEP et sujets sains

Notre problématique n'est pas une mesure parfaitement précise des niveaux de bruit et d'hétérogénéités, mais une simple estimation de la distribution de ces paramètres dans un ensemble de données réelles afin d'en extraire une plage de variation pour nos simulations. Nous avons donc favorisé la simplicité de mise en oeuvre, notamment pour la mesure du bruit en écartant des estimateurs du bruit plus précis mais aussi plus lourds à manipuler, et en négligeant les problématiques de distribution statistique du bruit sur les antennes en réseau et après reconstruction d'imagerie parallèle [Dietrich *et al.*, 2007].

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer les différences observées lors de l'étude de fidélité entre valeurs introduites et estimées. Pour le bruit, il peut s'agir d'un biais sur l'estimation de l'amplitude maximale A_{max} : plus le bruit est important, plus la probabilité qu'il surestime le signal est importante. Pour les hétérogénéités, nous atteignons sans doute les limites de l'efficacité de l'algorithme N3, qui semble tendre d'une manière générale à surcorriger les hétérogénéités, et ce d'autant plus qu'elles sont faibles.

Il conviendrait par ailleurs, pour être parfaitement rigoureux, de vérifier la fidélité du contraste SB/SG entre images simulées et réelles. Nous posons cependant l'hypothèse que cette validation peut être négligé pour la problématique de l'effet de volume partiel à l'interface SG/LCS, mais mériterait d'être étudiée pour une meilleure simulation du contraste lésions/LCS. Une perspective serait de mesurer automatiquement des valeurs moyennes à partir des masques binaires par tissu obtenus lors de la segmentation.

6.3.3 Calcul du biais de correction

L'étude de la précision de notre correction du volume de LCS par une plateforme de simulation implique de calculer, pour être représentatif de la mesure finale réelle, l'écart entre une valeur issue d'une vérité terrain (le cerveau modèle) et celles issues des simulations.

Le biais d'effet de volume partiel étant proportionnel à la surface de l'interface entre deux classes de tissu, nous avons défini un volume de référence simulant l'acquisition d'un volume d'intérêt de dimension et positionnement moyen (69x69x25mm, X+22 Y0 Z+44). Nous avons ensuite mesuré notre vérité terrain à partir du recalage de ce volume de référence et du calcul du facteur de correction correspondant (voir §6.2.2) sur l'image de probabilité du LCS de notre cerveau modèle, obtenu par segmentation manuelle d'une acquisition haute résolution [Collins *et al.*, 1998]. Afin d'avoir une estimation de la repartition volumique des différents tissus inclus dans notre volume de référence, nous avons reproduit par ailleurs le calcul d'une vérité terrain sur

20 cerveaux modèles de sujets sains [Collins *et al.*, 1995] et sur le modèle de cerveau contenant des lésions de SEP (voir FIG.6.6).

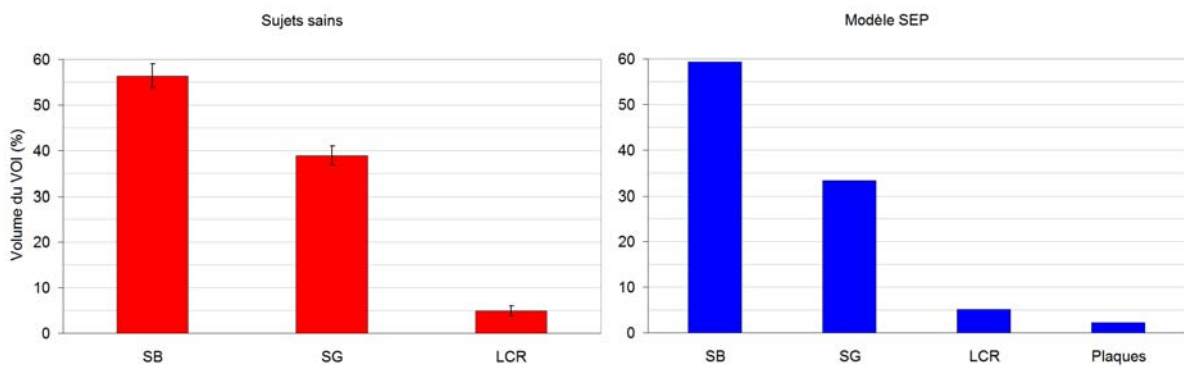


FIG. 6.6. Estimation de la répartition volumique par tissu dans un volume de référence sur 20 cerveaux modèles de sujets sains et un cerveau modèle de SEP.

Nous avons ensuite pu étudier l'influence de nos différents paramètres de simulation en répétant la même mesure mais cette fois-ci sur les images après simulation, et en calculant le biais comme le taux de variation entre valeur de la vérité terrain et valeur après simulation (voir FIG.6.7).

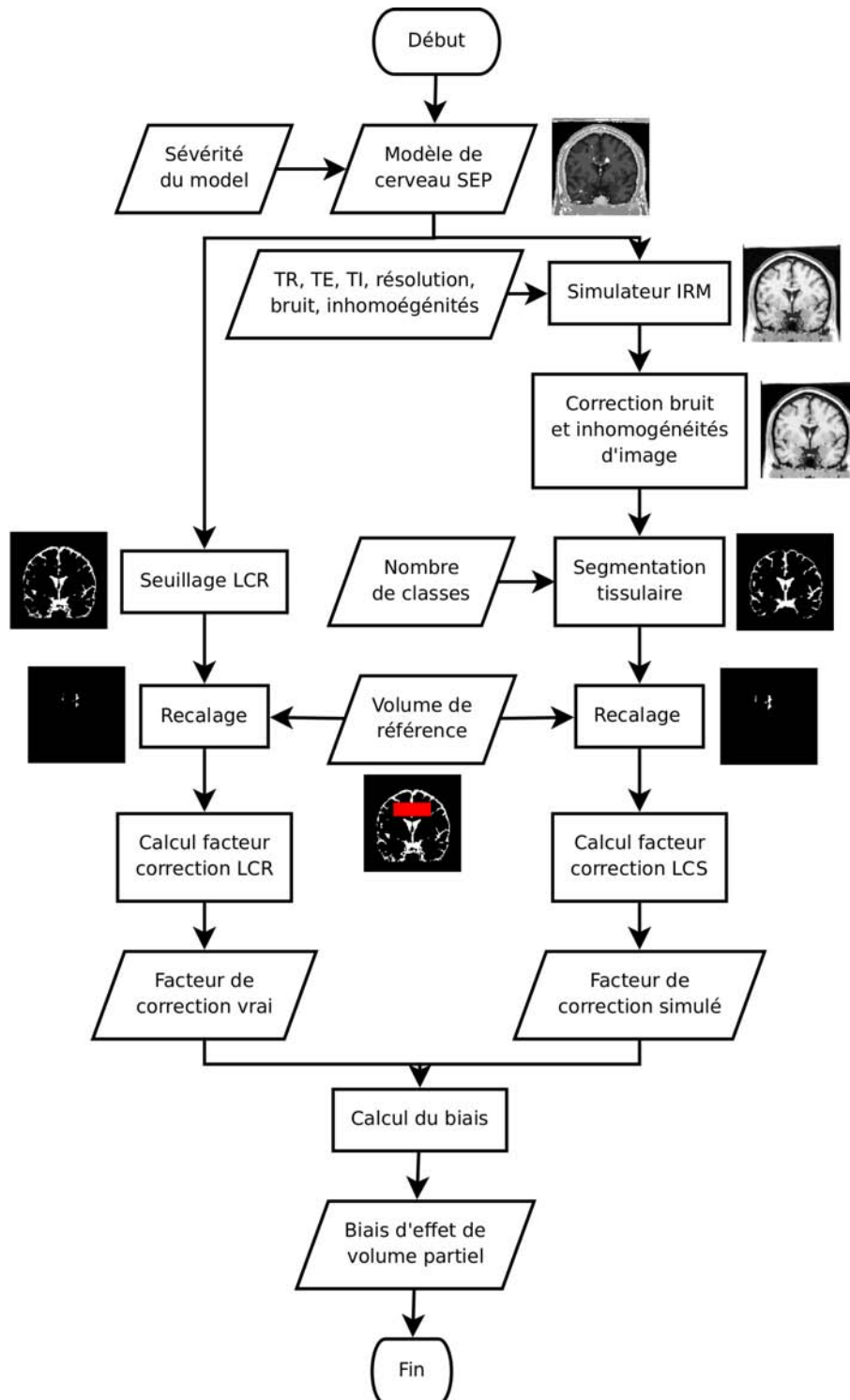


FIG. 6.7. Diagramme du protocole de validation et d'optimisation de la correction du volume de LCS

Nous avons calculé ici le biais sur la valeur finale du facteur de correction du volume de LCS. Il ne s'agit donc pas du biais sur le volume de LCS estimé, nécessairement beaucoup plus important, ni du biais sur la concentration finale dans le volume, légèrement plus faible car calculé à partir de l'inverse du volume et donc du facteur de correction. Le biais n'est qu'un ordre de grandeur permettant des comparaisons pertinentes, et des ordres de grandeur du biais sur la concentration d'un métabolite de référence de concentration 10 mM seront donnés tout au long de nos études. Cette approche par simulation de la précision d'une mesure a pour avantage

majeur sa généricité, puisqu'elle est aisément transférable pour tout nouveau volume de référence, et pourrait notamment être utilisé pour l'étude des problématiques d'extraction du cerveau et de segmentation dans la mesure de l'atrophie cérébrale.

6.4 Etude de robustesse aux paramètres et qualité d'acquisitions

Les contraintes d'une utilisation en environnement clinique impliquent de s'assurer de la robustesse de notre correction du volume de LCS aux paramètres et qualité d'acquisition. Notre objectif est d'étudier dans un premier temps la robustesse du facteur de correction au bruit et aux hétérogénéités d'intensité d'image, dans des amplitudes conformes à celles rencontrées sur notre système clinique et estimé précédemment (voir §6.3.2). Il s'agit notamment de valider notre correction lorsque les images sont acquises sur des antennes en réseau, fortement hétérogènes en intensité. Dans un second temps, nous avons étudié la robustesse du facteur de correction à l'épaisseur de coupe des images anatomiques, dont l'augmentation est le levier le plus fréquemment utilisé pour réduire le temps d'acquisition, ce paramètre ayant cependant une grande influence sur l'effet de volume partiel.

Différents niveaux de bruit et d'hétérogénéités ont été simulés à partir de l'amplitude, estimée précédemment (voir §6.3.2), de la distribution *in vivo* de ces paramètres : de 0.5 à 2.5% de bruit par pas de 0.5, et de 20 à 100% de bruit par pas de 20%. Nous avons dans le même temps étudié l'influence des algorithmes de correction du bruit SUSAN [Smith and Brady, 1997] et des hétérogénéités d'intensité N3 [Sled et al., 1998] en comparant le biais avec et sans leur application. Afin d'avoir une estimation de leur reproductibilité, les mesures ont été répétées avec 5 tirages aléatoires pour la mesure du bruit sans présence de champs d'hétérogénéités, et pour 3 champs d'hétérogénéités différents sans présence de bruit. La robustesse a été définie comme la stabilité du biais en fonction du paramètre étudié. L'influence de l'épaisseur de coupe a été étudiée en faisant varier, à résolution planaire constante, l'épaisseur des images lors de la simulation pour un même modèle sous-jacent de cerveau. Des vérités terrains ont été calculées pour chaque épaisseur de coupe à partir de volume adapté, afin de pouvoir effectuer le recalage sur le cerveau modèle sans avoir à rééchantillonner.

Nous avons observé une très bonne efficacité, et conjointement à une bonne robustesse, de la correction des hétérogénéités par l'algorithme N3 [Sled et al., 1998] (voir FIG.6.8). Le biais augmente beaucoup plus lentement avec que sans correction, et devient stable à un peu moins de 0,5% à partir de 80% d'hétérogénéités. Cela correspond à une sous-estimation de 0,04mM, contre 0,24mM sans correction, pour un métabolite de concentration 10mM. Nous observons de plus le peu d'influence du bruit sur le biais du facteur de correction, la stabilité étant toutefois meilleure avec l'algorithme de correction SUSAN [Smith and Brady, 1997].

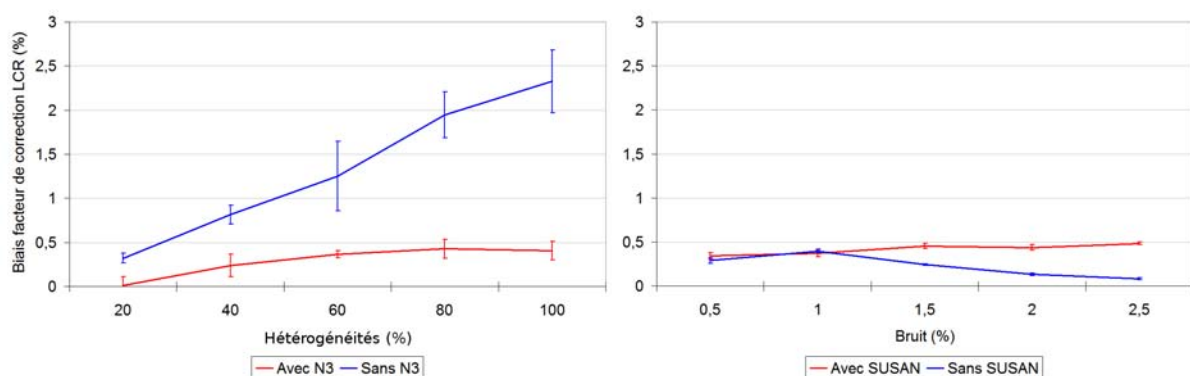


FIG. 6.8. Biais sur le facteur de correction du volume de LCS en fonction des hétérogénéités et du bruit d'image.

L'étude de l'influence de l'épaisseur de coupe (voir FIG.6.9) a mis en évidence la très forte augmentation du biais d'effet de volume partiel avec la baisse de la résolution spatiale, correspondant à une sous-estimation de de $0,54mM$ pour $3mm$ et de $1,89mM$ pour $5mm$.

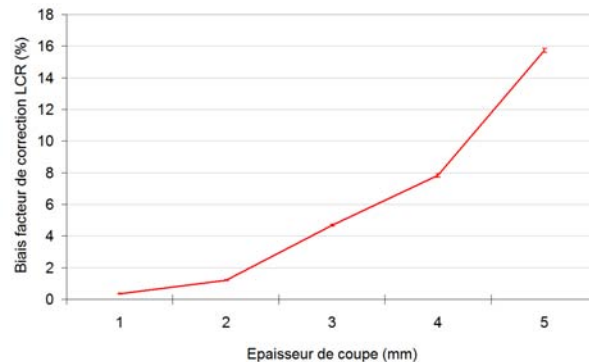


FIG. 6.9. Biais sur le facteur de correction du volume de LCS en fonction de l'épaisseur de coupe

Bien que l'interface BrainWeb du simulateur ne nous a pas permis de simuler des hétérogénéités supérieures à 100%, les résultats présents et ceux de l'étude de fidélité de l'estimation du champ d'hétérogénéité (voir FIG.6.4) suggèrent une amélioration asymptotique des performances de l'algorithme N3 [Sled et al., 1998], et donc de sa robustesse, avec l'augmentation du niveau d'hétérogénéités. Ces résultats nous permettent donc de valider la précision de notre correction du volume de LCS en environnement clinique utilisant des antennes en réseau hétérogènes si une correction est appliquée au préalable, et rappelent par ailleurs qu'il est nécessaire de disposer, en vertu du principe GIGO (*Garbage In, Garbage Out*), d'images anatomiques de résolution suffisante. L'approche par simulation ouvre cependant la porte à une optimisation plus fine des paramètres d'acquisition par l'identification de leur criticité sur le biais d'effet de volume partiel.

6.5 Optimisation du nombre de classes de segmentation

Un problème récurrent lors de l'utilisation des méthodes de segmentation d'image pour l'étude de la SEP est celui de l'identification et de la classification des lésions. Ceci est du à leur grande variété de topologie (taille, forme) et de contraste (temps de relaxations), compliquant singulièrement les approches par atlas comme par seuillage. Pour notre application de correction du volume de LCS, le problème principal porte sur les larges lésions hypo-intenses des images pondérées en T_1 , dont le contraste proche de celui du LCS induit fréquemment une mauvaise classification, et donc au final une surestimation des concentrations dans le volume. Cette problématique est d'autant plus importante que les formes de la maladie peuvent présenter différents degrés de charge lésionnelle, introduisant un biais lors de leur comparaison. Une approche possible de résolution de ce problème est la segmentation multi-spectrale à partir d'images de contrastes différents, au prix cependant d'un temps d'acquisition prohibitif en routine clinique et/ou d'une dégradation de la résolution spatiale générant un biais important d'effet de volume partiel. Une autre approche consiste à forcer au maximum le contraste T_1 , notamment en augmentant l'angle de bascule des séquences rapides à écho de gradient, mais est rapidement limitée cependant par les problématiques de SAR et de dépôt d'énergie. Nous proposons ici une approche originale, consistant à augmenter le nombre de classes recherchées lors de la segmentation, avec pour objectif de mieux distinguer le LCS des lésions en labélisant ces dernières par des nouvelles classes intermédiaires entre SG et LCS.

Nous nous attacherons dans l'étude suivante à valider qualitativement la pertinence de notre approche sur des patients présentant de nombreuses et larges lésions. Dans un second temps, nous avons estimé à partir de simulations le biais de volume partiel que cela pourrait introduire.

Nous avons pour cela simulé 10 images à partir d'un modèle de cerveau SEP et de niveau d'hétérogénéités (80%) et de bruit (0.5%) moyen (voir §6.3.2), en calculant le biais sur le facteur de correction du volume de LCS (voir §6.3.3) en fonction du nombre de classes de segmentation, avec et sans correction N3 et SUSAN (voir §6.2.1). Dans un troisième temps, nous avons validé cette approche sur les données *in vivo* de 12 sujets sains et de 10 patients au pire cas présentant des lésions de volume très important.

Comme attendu, nous observons bien que l'introduction de classes de segmentation supplémentaire se traduit par une segmentation de classes intermédiaires aux interfaces (voir FIG.6.10).

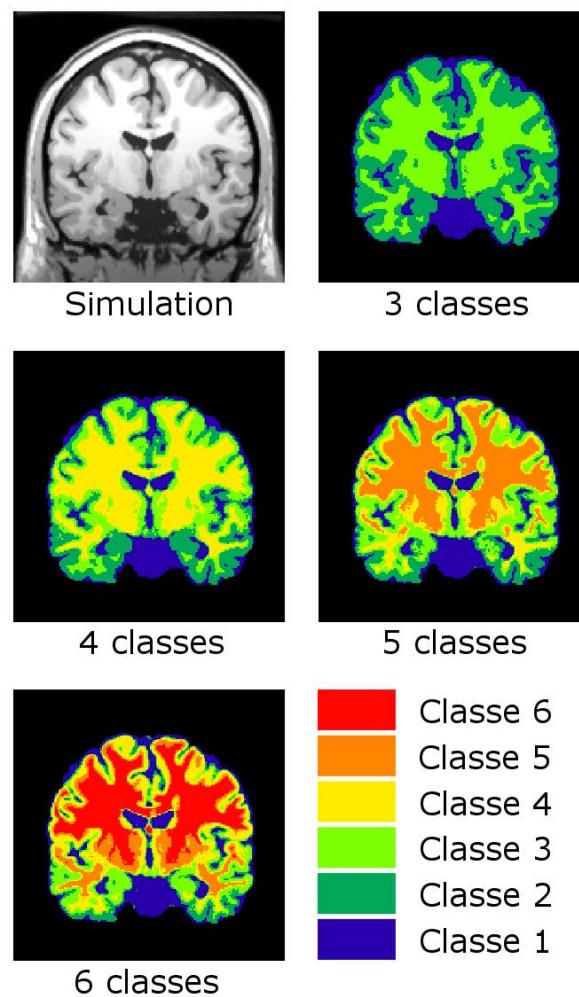


FIG. 6.10. Répartition des classes tissulaires de segmentation en fonction de leur nombre sur une image simulée

Sur des images *in vivo*, cette répartition se traduit aussi par une réduction du problème de classification en LCS des lésions, comme illustré ici sur le patient SEP présentant le plus de lésions dans notre cohorte (voir FIG.6.11).

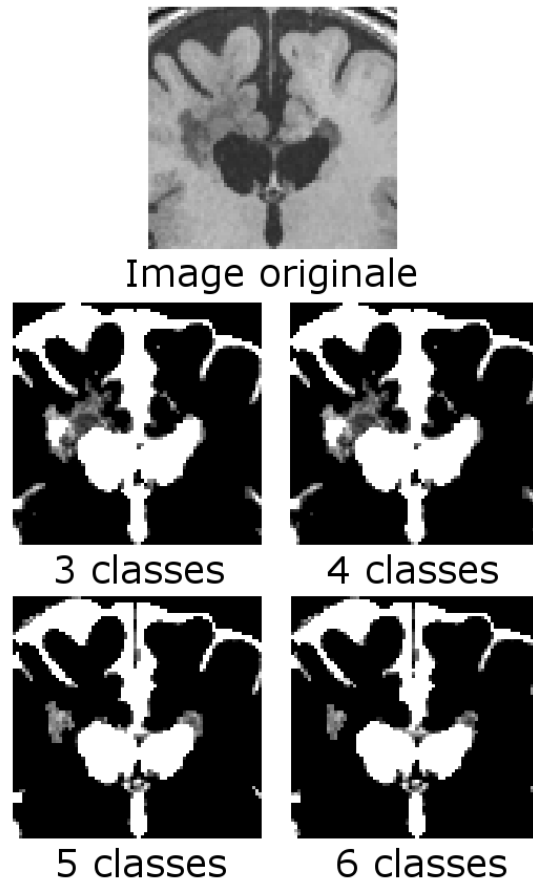


FIG. 6.11. Images de probabilité tissulaire du LCS en fonction du nombre de classes de segmentation chez un patient SEP présentant beaucoup de lésions

L'étude du biais que cette approche introduit sur le facteur de correction du LCS (voir FIG.6.12) a révélé une augmentation quasi-linéaire de celui-ci en fonction du nombre de classes de segmentation, une annulation du biais entre 4 et 5 classes recherchées (avec correction), ainsi qu'une influence significative des algorithmes de correction de bruit et des hétérogénéités d'intensité. Etant donné cependant les ordres de grandeur du biais, ces résultats montrent une influence négligeable jusqu'à 5 classes de segmentation, un biais de 0,7% correspondant à une surestimation de 0,07 mM pour un métabolite de concentration 10 mM. Cette valeur nous semble donc être un bon compromis entre efficacité de la réduction du problème de classification des lésions (voir FIG.6.11) et absence de biais sur le facteur de correction.

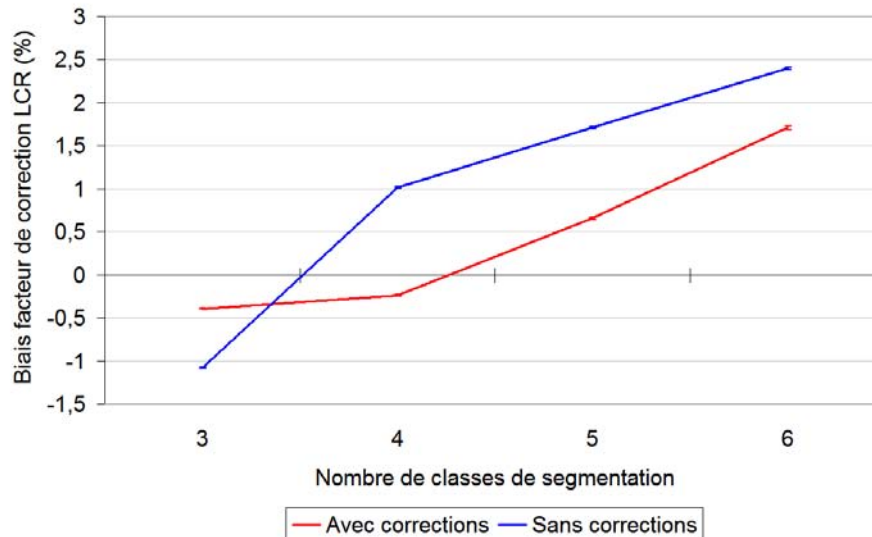


FIG. 6.12. Biais sur le facteur de correction du LCS en fonction du nombre de classes de segmentation.

Si les résultats sur données *in vivo* ne nous permettent pas d'étudier le biais en l'absence de vérité terrain, nous observons toutefois que le volume de LCS estimé diminue bien avec le nombre de classes de segmentation (voir FIG.6.13), dans des proportions similaires avec nos simulations pour les sujets sains, validant ainsi que le biais est similaire, et dans des proportions légèrement plus marquées pour les patients SEP présentant de nombreuses lésions, confortant ainsi l'efficacité de notre approche.

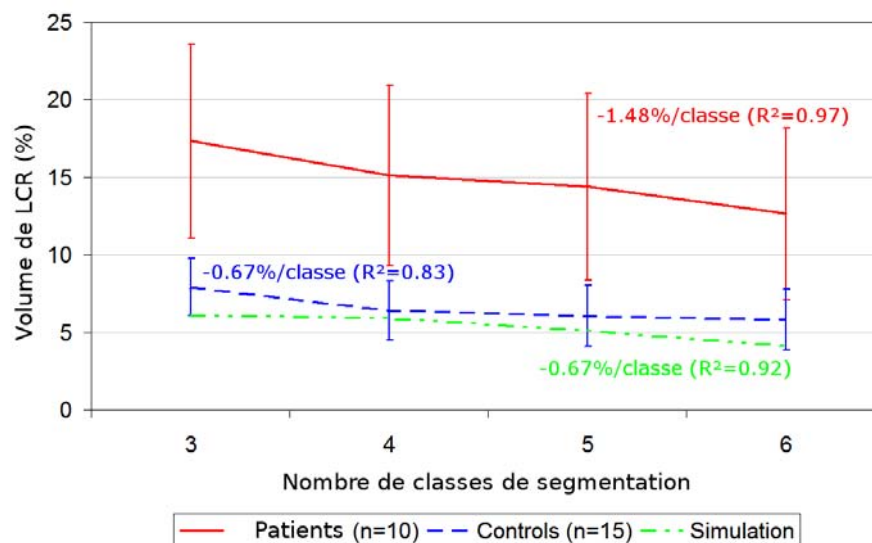


FIG. 6.13. Pourcentage volumique de LCS dans le volume d'intérêt en fonction du nombre de classes de segmentation pour des patients SEP, des témoins, et des simulations

L'approche originale proposée ici apporte une solution pragmatique et facile à mettre en oeuvre au problème de classification des lésions sur des images pondérées en T_1 , sans rallonger le temps d'acquisition par une approche multi-spectrale (citation) ni la complexité du post-traitement par une segmentation manuelle des lésions. Cependant, si son innocuité sur le biais d'effet de volume partiel a été démontrée par simulation, une meilleure modélisation des lésions et une étude correspondante de fidélité entre contrastes des données simulées et *in vivo* permettrait une démonstration rigoureuse de son efficacité, et d'ainsi tester l'hypothèse de la correction

du problème au delà de sa diminution. Il convient toutefois de rappeler que l'efficacité de cette approche dépendant très fortement du contraste obtenu et de l'algorithme de segmentation employé, nécessitant une nouvelle étude de validation pour tout changement. Une optimisation des séquences d'acquisition serait par ailleurs souhaitable, car il s'agit plus d'un traitement symptomatique que curatif du faible contraste entre lésions et LCS. Cette approche ne permet plus en outre de distinguer SB et SG, la répartition entre les deux classes devenant hasardeuse.

Troisième partie

Résultats cliniques

Description du projet clinique

Il s'agit d'une étude prospective, par suivi longitudinal tous les 6 mois pendant 3 ans de multiples modalités et contrastes IRM (imagerie conventionnelle pondérée en T_1 et T_2 avec sans injection de gadolinium, tenseur de diffusion, transfert d'aimantation, spectroscopie du proton). **Son objectif est de proposer des marqueurs précoces pronostiques du handicap clinique.** Le projet est financé par un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC) français dont l'objectif est le suivi longitudinal de la mesure de l'atrophie cérébrale. La logistique du projet (collecte, stockage et extraction des données, etc.) est assurée par le projet Européen EDMUS (*European Database for Multiple Sclerosis*).

7.1 Constitution de la cohorte

La cohorte est constituée de 100 patients répartis également en fonction de leur forme clinique au moment de l'inclusion (25 de chaque) entre les 3 formes principales de la maladie (RR, SP et PP, voir §2.1.1) et la forme des CIS suggestif d'une SEP. L'appartenance d'un patient à un groupe peut bien entendu évoluer par la suite conjointement à l'évolution individuelle de la maladie, notamment de lors du passage à la phase progressive. Nous avons par ailleurs constitué un groupe contrôle de sujet sains afin de disposer d'une référence. Les caractéristiques principales de la cohorte (Age, EDSS, durée de la maladie) sont détaillées dans la FIG.8.5.

7.2 Calcul de la puissance statistique

L'objectif du calcul de la puissance statistique est de déterminer *a priori*, pour un taux de variation et une dispersion de mesure donnée, quelle sera la probabilité de faux positif (erreur de type I), la probabilité de ne pas détecter une différence si elle existe.

Ce calcul repose sur des hypothèses *a priori* sur l'amplitude de la différence attendue et sa variabilité de mesure. Nous nous sommes basés pour cela sur les amplitudes de variation rencontrées *in vivo* dans des études similaires précédentes, en simulant plusieurs valeurs de taux de variation : 5%, 10%, 15%, 20% et 25%, ainsi que sur nos mesures de reproductibilité matérielle sur fantôme de référence (voir §4.3.4), en simulant plusieurs valeurs de CV : 3%, 6%, 9% et 12%. La probabilité de faux positif β est alors calculée, pour une erreur de type II standard $\alpha = 0,05$, à partir du taux de variation attendu, du coefficient de variation de la mesure, et de la taille de l'échantillon.

La cohorte ayant été dimensionnée préalablement au début de notre étude, nous avons ensuite calculé la valeur de β pour une cohorte idéale de 25 patients (voir TAB.7.1) mais aussi pour une cohorte de 12 patients (voir TAB.7.2), cas plus fréquemment rencontré en raison des difficultés d'acquisition (mouvement, problèmes matériels, sortie du patient, etc.) et des effets de cohorte (changement de forme au cours du temps).

		Taux de variation (%)				
CV (%)		5	10	15	20	25
3		0,01	0	0	0	0
6		18,05	0,01	0	0	0
9		51,76	3,78	0,02	0	0
12		69,92	19,97	1,61	0,04	0

TAB. 7.1 PROBABILITÉ DE FAUX POSITIFS EN POURCENTAGE, POUR UN α STANDARD DE 5%, ENTRE 2 GROUPES DE 25 PATIENTS EN FONCTION DU TAUX DE VARIATION ATTENDU ET DU COEFFICIENT DE VARIATION (CV) DE LA MESURE.

		Taux de variation (%)				
CV (%)		5	10	15	20	25
3		2,16	0	0	0	0
6		4,76	2,72	0,01	0	0
9		73,60	26,46	3,37	0,15	0,01
12		83,10	50,72	18,91	4,13	0,54

TAB. 7.2 PROBABILITÉ DE FAUX POSITIF EN POURCENTAGE, POUR UN α STANDARD DE 5%, ENTRE 2 GROUPE DE 12 PATIENTS EN FONCTION DU TAUX DE VARIATION ATTENDU ET DU COEFFICIENT DE VARIATION (CV) DE LA MESURE.

Ces probabilités sont à interpréter en fonction de la variabilité de notre mesure telle qu'estimée précédemment (voir §4.3.4), et correspondant approximativement à un CV de 6% pour les rapports métaboliques à TE long (135 ms), de 9% pour les concentrations métaboliques à TE long (135 ms) et les rapports métaboliques à TE court (30 ms), et de 12% pour les concentrations métabolique à TE court (30 ms).

A titre informatif, nous avons aussi effectué le calcul inverse, à savoir le dimensionnement nécessaire pour une variabilité donnée et une sensibilité souhaitée avec une erreur de type I standard $\beta = 0,1$ (puissance = 0,9).

		Taux de variation (%)				
CV (%)		5	10	15	20	25
3		8	3	1	1	1
6		32	9	4	3	2
9		72	19	9	6	4
12		128	34	16	10	7

TAB. 7.3 DIMENSION DES 2 GROUPES À COMPARER, POUR UN β STANDARD DE 10%, EN FONCTION DU TAUX DE VARIATION ATTENDU ET DU COEFFICIENT DE VARIATION (CV) DE LA MESURE.

7.3 Protocole d'acquisition

Chaque examen d'un patient comprend l'évaluation par un neurologue de tests (AI, NHPT et PASAT) nécessaires au calcul des index cliniques (DSS, EDSS et MSFC (voir §2.1.2)), ainsi qu'une acquisition IRM incluant plusieurs modalités et contrastes (voir FIG.7.1) : imagerie anatomique 3D haute résolution (1x1x1 mm) pondérée en T_1 , imagerie pondérée en T_2 avec atténuation des fluides par inversion-récupération (*fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR)), imagerie pondérée en densité de proton (voir FIG.7.4), imagerie de tenseur de diffusion (DTI),

imagerie de transfert d'aimantation (MTI), spectroscopie localisée (voir FIG.7.2) et imagerie spectroscopique (IS) (voir FIG.7.3).

	Paramètres d'acquisition	Séquence		
		Spectroscopie localisée	Imagerie spectroscopique	Imagerie anatomique pondérée T ₁
Contraste	Type séquence	Echo de spin	Echo de spin	MPRAGE
	TR	1570 ms	1690 ms	2200 ms
	TE	30 et 135 ms	135 ms	4.07 ms
	TI			1100 ms
	Angle	90°	90°	? °
Dimensions	Volume PRESS	70x70x25 mm	100x100x15 mm	
	FOV		240x240x15 mm	?
Résolution	Nombre d'accumulations	64	1	1
	Bande passante d'excitation	1000 Hz	1000 Hz	?
	Résolution temporelle	1 ms	1 ms	
	Durée ADC	1024 ms	1024 ms	
	Résolution spatiale native		10x10x15 mm	1x1x1 mm
	Résolution spatiale interpolée		7.5x7.5x15 mm	
Divers	Imagerie parallèle			GRAPPA facteur 2
	Suppression eau	WET	WET	
	OVS	?	?	
	Encodage espace-k		Elliptique	?
	Filtre espace-k		Hamming 100 Hz	?
Temps d'acquisition		1 min 47 sec	?	?

FIG. 7.1. Tableau descriptif des séquences utilisées et de leur paramètres. Les dimensions sont données dans l'ordre des 3 axes : Gauche-Droite, Antéro-postérieur, Tête-pieds. TI = Temps d'inversion, FOV = champ de vue

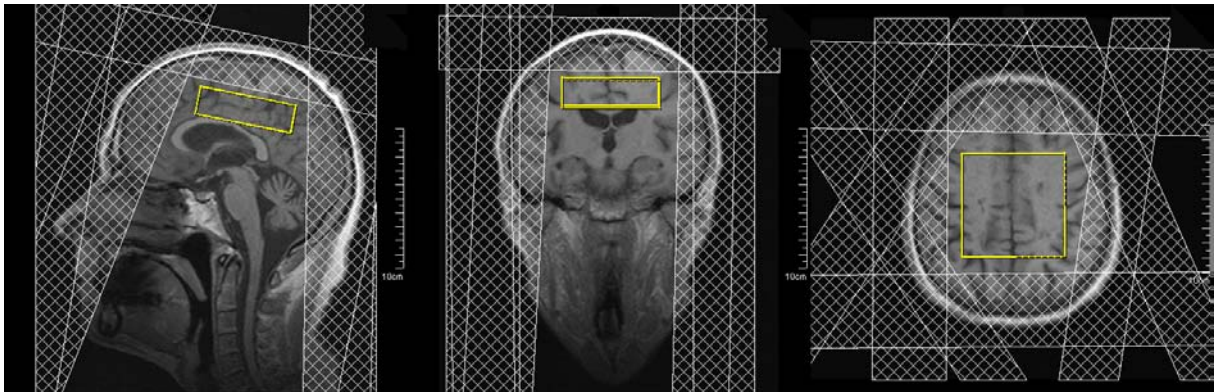


FIG. 7.2. Positionnement du volume de mesure multi-tissulaire par localisation PRESS (en jaune) et des bandes de saturation OVS (en blanc).

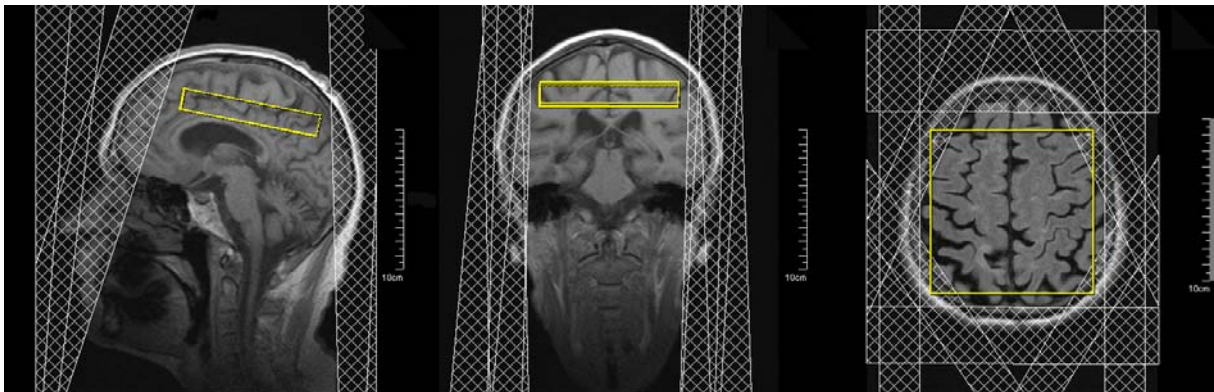


FIG. 7.3. Positionnement du volume d'imagerie spectroscopique par localisation PRESS (en jaune) et des bandes de saturation OVS (en blanc)

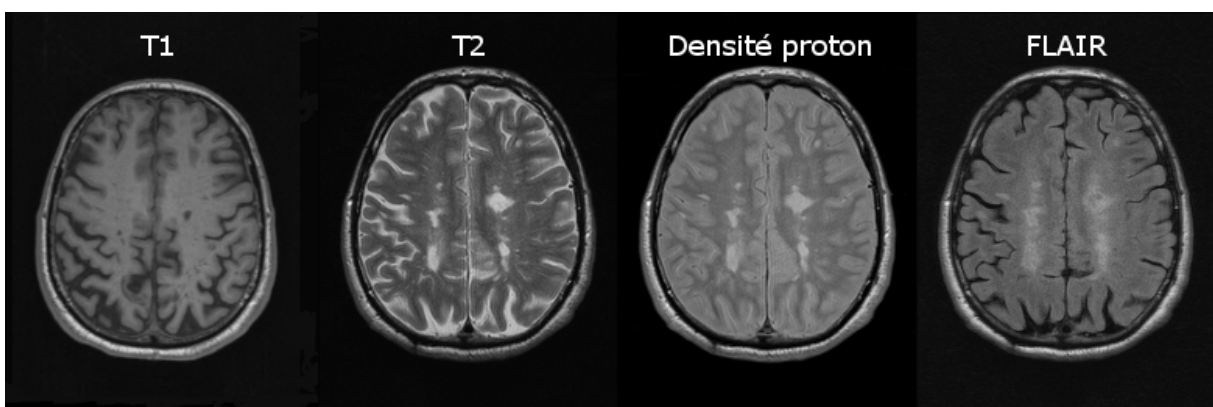


FIG. 7.4. Contrastes d'imagerie anatomique acquis lors de l'examen IRM. FLAIR = inversion récupération avec atténuation des liquides (FLuid Attenuated Inversion Recovery)

Mesure multi-tissulaire par SRM

8.1 Problématique

L'objectif de ce chapitre est d'évaluer l'intérêt clinique d'une approche multi-tissulaire, reposant sur l'hypothèse que le handicap clinique est mieux corrélé à une intégration spatiale d'altérations métaboliques sur un large volume comprenant différents tissus et lésions. Il s'agit notamment d'estimer à travers une analyse transversale de notre cohorte, la sensibilité de détection des altérations notamment chez les formes précoces de la maladie (CIS et RR) afin d'identifier des marqueurs prédictifs potentiels, ainsi que la spécificité à distinguer les formes cliniques, notamment précocement entre les formes progressive (PP) et récurrentes (RR).

8.2 Comparaison des différentes approches multi-tissulaires

Trois approches différentes de mesure multi-tissulaire sur un large volume ont été proposées dans la littérature :

- Whole-brain NAA (WBNA) : par spectroscopie non-localisée et intégration manuelle de la résonance de tNA [Gonen *et al.*, 2000] (voir FIG.8.1). La séquence d'acquisition (2.5 min) comprend la suppression du signal de l'eau par CHESS, ainsi que la suppression des lipides par inversion-récupération ($TI = 940$ ms) et soustraction des signaux en jouant sur la différence de T_1 des lipides (≈ 220 ms) et du tNA (≈ 1.4 s) [Rigotti *et al.*, 2007]. Les concentrations sont ensuite calculées après calibration sur une référence externe (sphère de 3L), correction de la charge de l'antenne corps par le gain en transmission, et normalisation par le volume cérébral estimé par un algorithme d'extraction du cerveau (logiciel 3D-Viewnix) sur une image anatomique de résolution 0,86x0,86x3 mm pondérée en T_2 et densité de proton. Cette approche a pour avantage majeur d'être vraiment globale, non-pondérée en T_1 ($TR = 10$ s) et T_2 ($TE = 0$), et d'être rapide. Ses principaux inconvénients sont d'être peu exhaustif en information, d'avoir un post-traitement potentiellement biaisé (forme de raie complexe), et de reposer crucialement sur la précision de l'estimation du volume cérébral (voir [Gonen *et al.*, 2007] pour des études de reproductibilité, et [Pulizzi *et al.*, 2007, Filippi *et al.*, 2003, Bonneville *et al.*, 2002, Gonen *et al.*, 2002, Gonen *et al.*, 2000] pour des applications sur patients SEP).

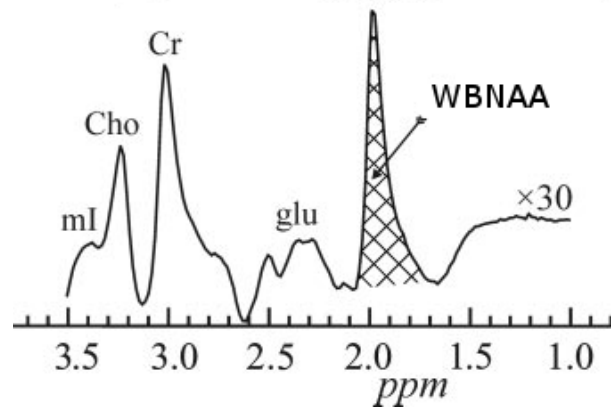


FIG. 8.1. Intégration manuelle de la résonance de *tNA* sur un spectre acquis par spectroscopie non-localisée (WBNA) [Rigotti et al., 2007].

- Somme de voxels d'IS : un volume multi-tissulaire est déterminé par l'intégration spatiale de voxels d'IS d'une acquisition dont le FOV est le plus large possible (voir FIG.8.2). Cette approche offre une grande flexibilité de sélection de volume, une moindre influence des hétérogénéités B_0 sur la forme de raie et les pertes de signal, ainsi qu'une meilleure résolution de correction des effets B_1 . Ses deux inconvénients sont le phénomène de contamination spatiale (voir §1.4.2), biaisant le calcul du volume d'acquisition et entraînant une contamination par des contributions extérieures (notamment lipidiques), et la longueur d'acquisition due à l'étape séquentielle de l'encodage de phase. Des séquences d'IS rapides existent certes, mais leur faible implémentation et diffusion sur systèmes commerciaux ainsi que la complexité actuelle des post-traitements les rendent peu exploitables en routine clinique.

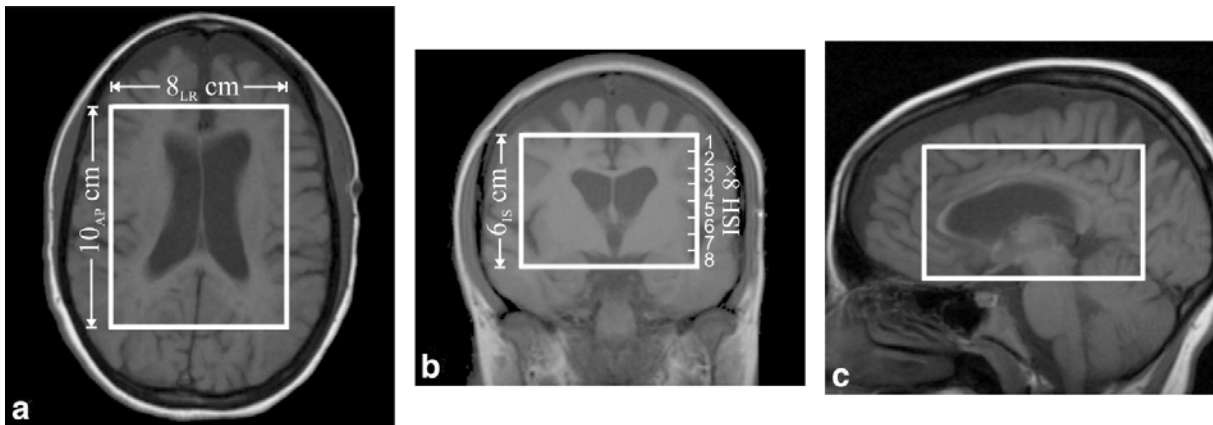


FIG. 8.2. Localisation du volume de mesure de l'approche somme de voxels par imagerie spectroscopique dans les études de [Kirov et al., 2009, He et al., 2005, Inglese et al., 2003]

- Spectroscopie localisée : un volume multi-tissulaire (voir FIG.8.3) est défini par une séquence de localisation spatiale. Cette approche est rapide, simple à acquérir et analyser, et offre une implémentation facile sur les systèmes cliniques commerciaux actuels. Ses inconvénients sont la dégradation de la résolution spectrale et les problèmes de forme de raie induits par les hétérogénéités B_0 avec l'augmentation de la dimension du volume d'intérêt.

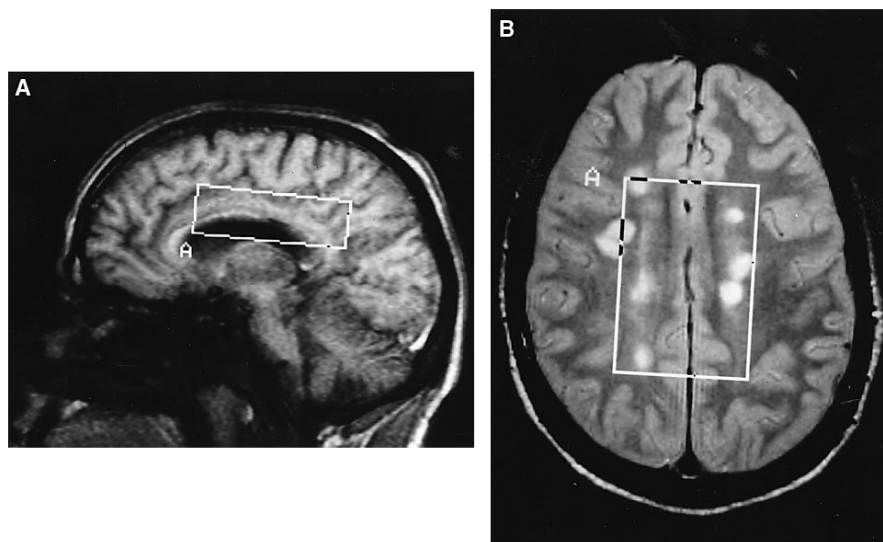


FIG. 8.3. Localisation du volume de mesure multi-tissulaire par spectroscopie localisée dans les études de [De Stefano et al., 1997, De Stefano et al., 1998]

Si toutes ces approches partagent des problématiques en commun, telles que la suppression du signal de l'eau ou de la contamination lipidique, elles se distinguent cependant par un positionnement différent selon au moins 3 axes (voir TAB.8.4) :

- Globalité du volume : une mesure multi-tissulaire a pour principe une intégration spatiale la plus complète possible, et donc un volume de mesure le plus large possible. Le principal verrou technologique est ici l'homogénéité du champ magnétique B_0 , imposant un compromis dimension/résolution spectrale. L'approche WBNA se révèle être la plus globale (volume du cerveau, environ 1000 cl), suivie par la somme de voxels d'imagerie spectroscopique (volume de 340 [Kirov et al., 2009] à 480 cl [He et al., 2005, Inglese et al., 2003]), puis la SRM localisée (volume de 70 [De Stefano et al., 1998] à environ 125 cl pour notre mesure).
- Rapidité d'acquisition : si le temps d'acquisition n'a d'influence que sur le confort du patient lors de petites études sur des hypothèses précises de recherche fondamentale, il devient un facteur clé de succès de l'adhérence du patient et de la communauté médicale lors d'études prospectives à large échelle impliquant une utilisation en routine clinique. Le principal verrou technologique est ici le RSB, déterminé à temps constant par l'intensité nominale du champ B_0 , les performances de l'antenne de réception, et les contraintes conceptuelles de la séquence. Les approches par WBNA et SRM localisée partagent un faible temps d'acquisition (moins de 2 minutes pour notre mesure), tandis que la somme de voxels d'imagerie spectroscopique est rallongée par la séquentialité du codage de phase (moins de 80 minutes pour [He et al., 2005, Inglese et al., 2003]).
- Exhaustivité de l'information : Si le signal SRM contient en principe les contributions d'un grand nombre de métabolites cérébraux, seuls les principaux peuvent en pratique être mesurés avec fiabilité. Les principaux verrous technologiques sont premièrement la résolution spectrale, déterminée par l'intensité nominale du champ B_0 et son homogénéité sur le volume d'intérêt, et deuxièmement le RSB pour les métabolites de faible concentration. Les fortes hétérogénéités B_0 de l'approche WBNA ne lui permettent ainsi que de quantifier la résonance principale du tNA, tandis que les approches par somme de voxels d'IS et SRM offrent une mesure beaucoup plus riche en information (Cho, tCr, Ins).

Nous avons par ailleurs volontairement exclus de cette analyse l'approche de "quantification tissulaire", consistant à estimer des concentrations moyennes par tissu à partir d'une régression

linéaire des valeurs de chaque voxel d'acquisition d'IS par rapport à sa composition tissulaire estimée par segmentation. Une telle approche ne repose pas en effet sur le principe d'une intégration spatiale d'altérations diffuses, mais sur l'hypothèse simplificatrice que les altérations métaboliques sont homogènes dans un tissu donné.

	WBNA	Somme de voxels d'IS	SRM localisée
Globalité	+	+	-
Rapidité	+	-	+
Exhaustivité	-	+	+

FIG. 8.4. *Tableau comparatif des approches multi-tissulaire selon les critères de globalité du volume, rapidité d'acquisition et exhaustivité de l'information.*

Au regard de ces avantages/inconvénients respectifs et de notre problématique, nous avons retenu pour notre étude la **mesure multi-tissulaire par SRM localisée**. Cette approche satisfait d'une part la contrainte de temps de l'environnement clinique, tout en offrant d'autre part une exhaustivité d'information souhaitable pour une approche exploratoire.

8.3 Constitution d'une cohorte pour l'analyse transversale

Nous avons sélectionné pour chaque patient, à partir de l'ensemble des examens cliniques de son suivi longitudinal, une mesure présentant une bonne qualité d'acquisition afin de constituer des groupes par forme clinique pour une analyse transversale.

Cette sélection a été opérée dans un premier temps en identifiant les examens effectués autour d'une date repère, afin de minimiser les inévitables changements matériels (mise à jour, maintenance, pannes, etc.), et dans un second temps en sélectionnant l'examen précédant ou suivant si la qualité du premier était insuffisante. Nous avons pour cela défini un critère de qualité excluant les signaux dont l'amortissement moyen, tel qu'estimé par la régression de l'algorithme QUEST, était supérieur à 15 Hz (correspondant à une largeur de raie à mi-hauteur de $4.77Hz$ et à un T_2 de $66.7ms$).

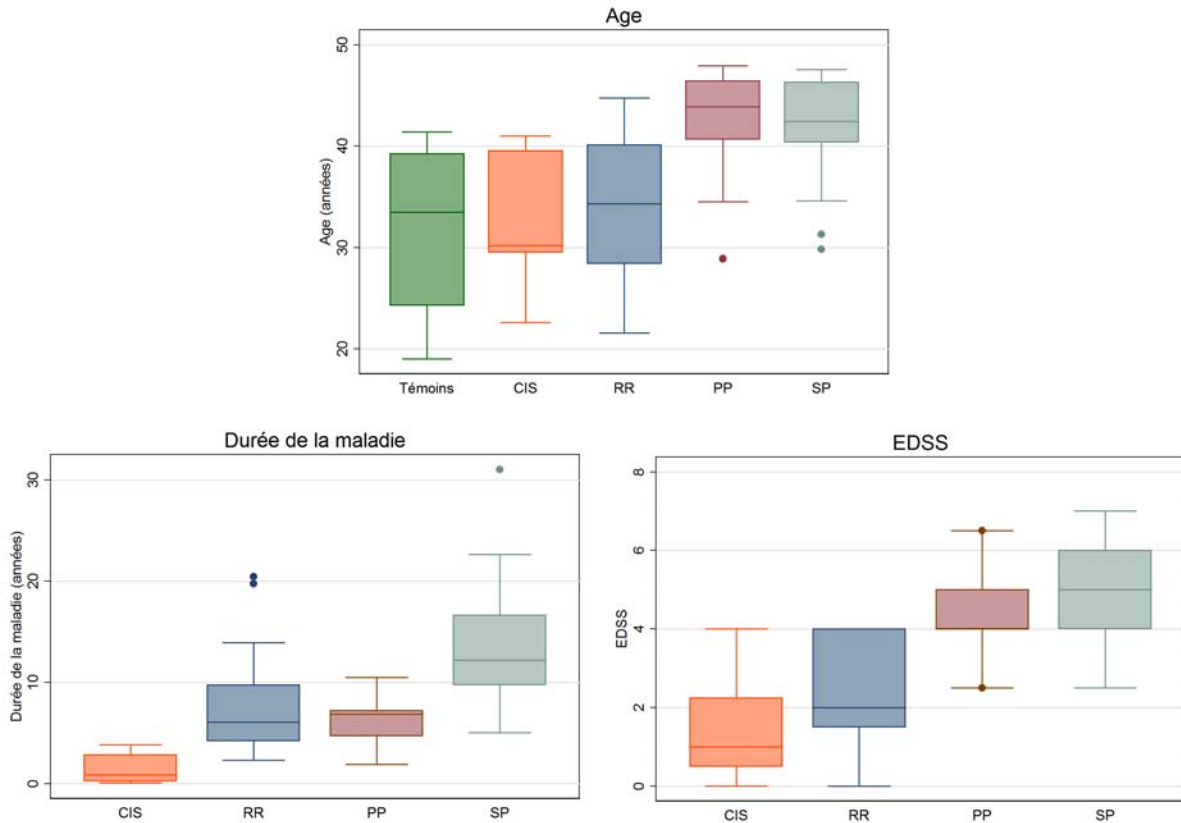


FIG. 8.5. Boite à moustache de l'âge, la durée de la maladie et l'EDSS de la cohorte transversale

8.4 Mesure par spectroscopie localisée

Nous avons calculé pour chaque acquisition les concentrations des principaux métabolites à partir de la méthodologie de quantification absolue proposée précédemment (voir §1.3.2). Cette mesure inclut notamment la correction de la contribution du volume du LCS, de la charge de l'antenne corps en émission, et des hétérogénéités B_1^- de l'antenne tête en réseau de réception. L'hypothèse de normalité des distributions a été vérifiée par groupe pour chaque variable par le test de Shapiro-Wilk, en rejetant l'hypothèse de normalité si $p < 0,05$ pour $\alpha = 0,05$.

Les valeurs moyennes entre groupe ont été ensuite comparées par le test de Student (t-test) avec un intervalle de confiance à 95% et une même variance pour les distributions respectant l'hypothèse de normalité, et avec le test non-paramétrique de Mann-Whitney pour les distributions ne la respectant pas. Les deux seuils standards de probabilité de vrai négatif (p value) inférieure à 5% ($p < 0,05$) et 0,1% ($p < 0,001$) ont été retenus comme limite de significativité.

8.4.1 Normalité des variables de la cohorte

Les résultats du test de normalité de Shapiro-Wilk nous a permis de valider au préalable la normalité de distribution des groupes pour les rapports métaboliques et les concentrations absolues des métabolites, excepté ($p < 0,05$) pour les concentrations de tNA et de Ins du groupe CIS, la concentration de Ins du groupe RR, et le rapport métabolique Ins/tCr du groupe CIS. Cependant, l'emploi ou non d'un test non-paramétrique n'ayant pas d'influence sur la significativité des comparaisons impliquant ces groupes non-normaux (données non montrées), nous avons par la suite utilisé le t-test de Student pour toutes les variables. Nous avons observé en revanche une forte non-normalité de la distribution du % volumique de LCS dans les groupes

témoin ($p < 0,05$) et PP ($p < 0,001$), et avons utilisé par la suite le test non-paramétrique de Mann-Whitney pour cette variable.

8.4.2 Pertinence de la correction du volume de LCS

Les résultats du calcul des facteurs de correction du LCS à partir du pourcentage volumique estimé dans chaque volume (voir FIG.8.6) montrent des différences significatives entre le groupe SP et tous les autres groupes excepté le groupe PP, et entre le groupe PP et les témoins. Ces résultats mettent en évidence indirectement les différences de niveau d'atrophie entre les groupes, le % volumique de LCS dans notre VOI reflétant l'atrophie du sillon central, et valident *a posteriori* la nécessité de le corriger pour ne pas introduire de biais entre groupes. L'amplitude de ces différences pose toutefois deux questions très importantes : premièrement sur la justesse de la correction dont dépendent directement le sens de variation des altérations observées. Cet enjeu a été précédemment traité lors d'une étude par simulation du biais d'effet de volume partiel (voir §6.3.1). Deuxièmement sur les conséquences de ces différences d'atrophie sur l'interprétation de concentrations volumiques en terme de processus physiopathologiques sous-jacents. A titre d'exemple, une diminution de l'espace interstitiel due à l'atrophie augmenterait mécaniquement la concentration volumique sans pour autant changer le nombre de cellules où sont localisés les métabolites, faussant l'interprétation classique de prolifération cellulaire. La diminution relative d'une population cellulaire par rapport à une autre, par exemple des neurones par rapport à la glie, aurait aussi une conséquence similaire. Cette problématique dépasse cependant le cadre de nos travaux, et demanderait une étude approfondie des causes de l'atrophie cérébrale. Elle met simplement en lumière la grande difficulté d'interprétation d'une concentration volumique des métabolites au regard du peu de certitudes actuelles sur leurs spécificités cellulaires et fonctionnelles. Ces considérations de recherche fondamentale ne remettent heureusement pas en cause l'intérêt que peuvent offrir ces marqueurs pour le clinicien dans une problématique de prédiction du handicap.

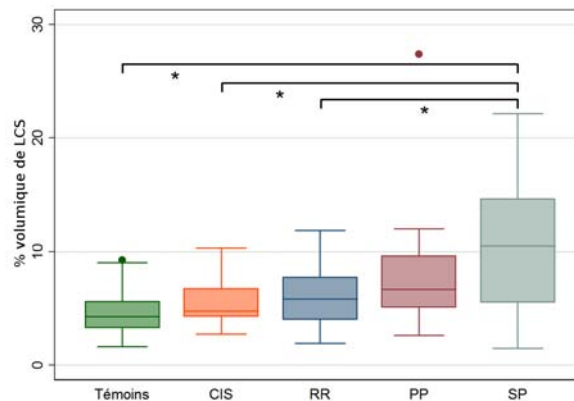


FIG. 8.6. Boîte à moustache du % volumique de LCS estimé dans le volume de SRM localisée

8.4.3 Concentrations et rapports métaboliques à TE 135 et 30 ms

Les résultats de notre mesure multi-tissulaire par SRM localisée sont présentés à TE 135 ms (voir FIG.8.7) pour les principaux métabolites, et à TE 30 ms (voir FIG.8.8) pour le myo-Inositol.

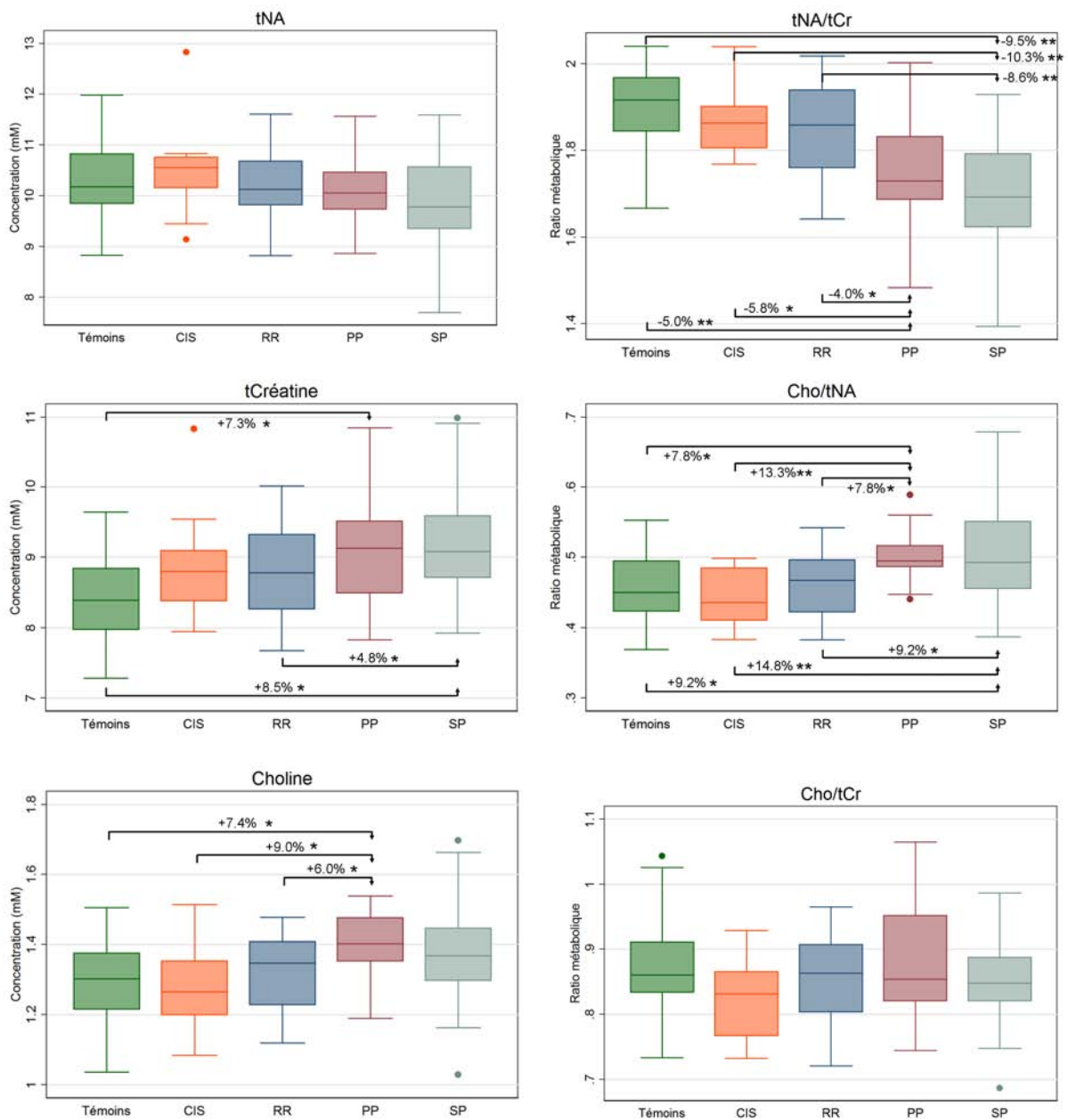


FIG. 8.7. Boîte à moustache des métabolites détectables à TE long (135 ms) après mesure multi-tissulaire par SRM localisée

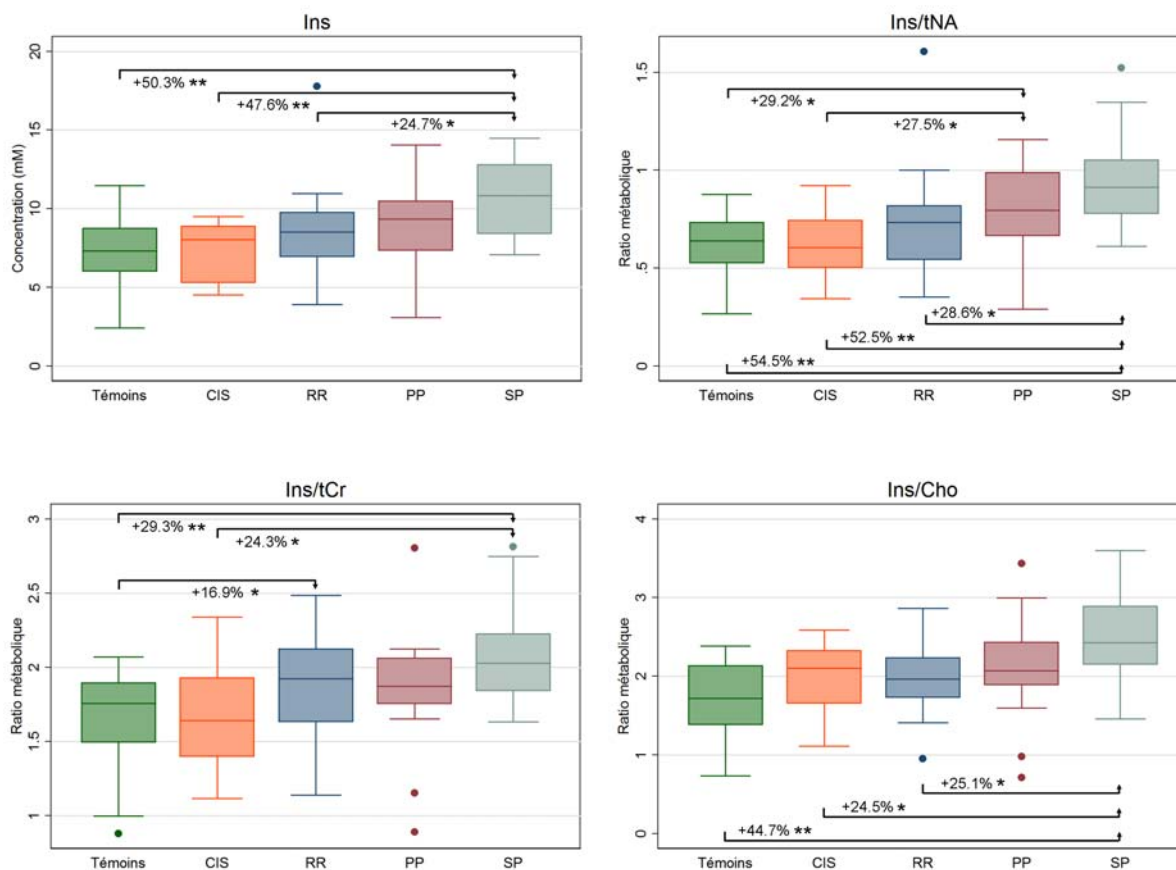


FIG. 8.8. Boite à moustache du myo-Inositol détectable à TE court (30 ms) après mesure multi-tissulaire par SRM localisée

Ces résultats mettent en évidence des altérations significatives des rapports tNA/tCr et Cho/tNA en fonction de la sévérité de la maladie, essentiellement due à une augmentation significative des concentrations de Cho et de tCr en absence d'une diminution de la concentration de tNAA.

Bien que l'augmentation de la concentration en tCr chez les patients SEP reste controversée, cette observation est confirmée par de nombreuses études [Rooney *et al.*, 1997, Suhy *et al.*, 2000, Schubert *et al.*, 2002, Pan *et al.*, 2002, Inglese *et al.*, 2003, Vrenken *et al.*, 2005]. Une méta-analyse de [Caramanos *et al.*, 2005] conclut notamment en faveur d'une faible augmentation moyenne générale (*overall medium-size effect*) de la concentration en tCr de 4.9% dans la SBAN. Si la tCr n'est pas spécifique d'un type cellulaire en particulier, une étude de [Urenjak *et al.*, 1993] rapporte que sa concentration massique (en mg de protéine) est supérieure d'un facteur 4 dans les oligodendrocytes et d'un facteur 2 dans les astrocytes par rapport aux neurones (voir §1.2.2). En se basant sur l'hypothèse que l'équilibre au sein d'une cellule entre Cr et PCr est supposé être constant et insensible aux processus pathologiques, la concentration en tCr est un marqueur putatif de la prolifération des cellules gliales. Son augmentation est ainsi interprétée comme un effet combiné de la remyélinisation oligodendrocytaire et de la glie astrocytaire dans les lésions [Mader *et al.*, 2001], en accord avec la notion de mécanismes réparatoires précoces dans la SEP [Inglese *et al.*, 2003].

Ce processus de prolifération cellulaire peut aussi expliquer l'augmentation significative de Cho et a été rapportée par plusieurs autres études [Tartaglia *et al.*, 2002, Inglese *et al.*, 2003, Vrenken *et al.*, 2005], les composés de choline étant impliqués dans le métabolisme des membranes

cellulaires (voir §1.2.3), bien qu'il soit ici impossible de distinguer les produits issus de la démyélinisation des précurseurs utilisés lors de la rémyélinisation [Bitsch et al., 1999].

Bien que nos résultats ne montrent pas de diminution significative de la concentration en tNA, nous observons toutefois une légère tendance à la diminution avec l'avancement de la maladie, et notamment pour la forme SP. Cette absence de sensibilité aux altérations de tNA est cohérent avec le fait que notre large volume inclut peu de lésions et principalement de la SBAN et de la SGAN. Or les baisses de NAA ont principalement été rapportées dans les lésions et restent controversées dans la SBAN non-lésionnelle et la SGAN. La méta-analyse de [Caramanos et al., 2005] rapporte ainsi que 58.3% de 36 études dans la SBAN non-lésionnelle et 57.1% de 14 études dans la SGAN n'observent pas de baisse significative, et conclut sur une absence de diminution moyenne générale. Une comparaison avec des résultats par type tissulaire est toutefois compliquée par le caractère multi-tissulaire de notre mesure. Une perspective intéressante serait d'étudier la répartition tissulaire et lésionnelle pour chaque mesure et de regarder s'il existe des corrélations, afin d'inférer sur la participation de chaque tissu aux altérations observées.

En outre, la forte hétérogénéité individuelle au sein des formes cliniques peut biaiser significativement la comparaison transversale entre groupe. Cet effet a notamment été observé par [Gonen et al., 2002] sur la mesure du WBNA, trois groupes d'atteinte variable (faible, moyen et sévère) pouvant être distingués au sein d'un même groupe de patients RR.

8.4.4 Analyse de la spécificité et sensibilité de la mesure

Nous avons vu précédemment que l'intérêt principal de notre mesure par SRM localisée est d'offrir une mesure certes moins "globale" que d'autres alternatives, mais plus facilement implémentable en routine clinique grâce à un temps d'acquisition minimal et un traitement simplifié. Les deux objectifs de notre étude, à savoir la problématique clinique de la prédiction du handicap et la problématique plus fondamentale de la spécificité aux processus inflammatoires et neurodégénératifs, se traduit ici par deux analyses différentes. La prédiction du handicap requiert d'étudier la sensibilité de notre mesure en fonction de la durée de la maladie, afin d'identifier des métabolites dont les altérations sont détectables précocement. La différenciation des processus pathologiques sous-jacents requiert au contraire d'étudier la spécificité de notre mesure à distinguer les formes cliniques récurrentes des formes progressives. Il est utile de noter ici que ces deux objectifs reposent sur des hypothèses potentiellement contradictoires. Le premier repose sur l'hypothèse que la progression du handicap à long terme est constante quelque soit le patient, et qu'il s'agit donc d'identifier un marqueur indifférent à la forme progressive ou récurrente du patient. Le deuxième repose au contraire sur l'hypothèse qu'inflammation et neurodégénéscence sont différenciables indépendamment de l'état de progression de la maladie.

Spécificité à différencier les formes cliniques

Nous nous sommes attachés à étudier le potentiel de notre mesure multi-tissulaire à distinguer les formes cliniques entre elles. L'objectif clinique n'est pas ici de confirmer *post-hoc* le diagnostic d'une forme déjà effectué sur la base d'un examen clinique, mais d'identifier des marqueurs potentiellement prédictifs précocement des conversions entre formes et/ou d'une meilleure classification avec un bénéfice substantiel pour la prise en charge thérapeutique de la maladie. Il s'agit notamment de différencier :

- les formes CIS et RR, afin de prédire la conversion d'un signe clinique isolé en diagnostic définitif de SEP. Cela pourrait ainsi permettre de prescrire plus précocement des traitements anti-inflammatoires dont l'indication est strictement réservée au diagnostics définitifs, car

présentant des effets secondaires et/ou un coût important comme le natalizumab (Tysabri®), voir §2.3.3).

- les formes RR et SP, afin de prédire la conversion d’une forme clinique récurrente en une forme progressive et/ou de mieux classifier des patients et d’optimiser ainsi la prescription des traitements anti-inflammatoires, ceux-ci n’ayant pas d’effet bénéfique démontré en phase progressive (voir §2.3.3).
- les formes RR et PP, afin de distinguer la phase récurrente de la phase progressive, et ainsi identifier des marqueurs potentiellement spécifiques de l’inflammation ou de la neurodégénérescence.

Le TAB.8.9 présente les marqueurs, rapports ou concentrations métaboliques, dont une différence significative entre groupes a été observée. Nous observons tout d’abord, qu’en dépit d’une absence de différenciation entre formes CIS et RR, de nombreux marqueurs permettent de différencier les formes RR des formes SP et PP. La concentration de Cho est notamment un marqueur discriminant de formes PP avec toutes les autres formes. La concentration de tCr permet par ailleurs de différencier les formes RR et SP.

	CIS	RR	PP	SP
Témoins		Ins/tCr	Cho/tNA * tNA/tCr ** Ins/tNA * tCréatine * Choline *	Cho/tNA * tNA/tCr ** Ins/tNA ** Ins/tCr ** Ins/Cho ** tCréatine * myo-Inositol **
CIS			Cho/tNA ** tNA/tCr * Ins/tNA * Choline *	Cho/tNA ** tNA/tCr ** Ins/tNA ** Ins/tCr * Ins/Cho * Ins **
RR			Cho/tNA * tNA/tCr * Choline *	Cho/tNA * tNA/tCr ** Ins/tNA * Ins/Cho * tCréatine * Ins *
PP				

FIG. 8.9. Pouvoir discriminant des concentrations et rapports métaboliques à distinguer les formes cliniques entre elles. (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,001$)

Ces résultats ont ensuite été comparés à la littérature des études incluant une mesure multi-tissulaire par SRM localisée [De Stefano et al., 1998] WBNA [Gonen et al., 2000, Filippi et al., 2003, Pulizzi et al., 2007] ou somme de voxels d’imagerie spectroscopique [Inglese et al., 2003, He et al., 2005, Kirov et al., 2009], ainsi qu’à des études dont l’objectif est la différenciation des formes cliniques par mesure globale de la SBAN (imagerie spectroscopique puis regression après segmentation tissulaire) [Suhy et al., 2000, Pan et al., 2002, Adalsteinsson et al., 2003] (voir TAB.8.10).

	CIS	RR	PP	SP
Témoins	- [Pulizzi et al., 2007] WBNA - [Filippi et al., 2003] WBNA	- [Kirov et al., 2009] Cho/tNA, tNA/tCr, Ins/tCr, tCr, Cho, Ins - [Destefano et al., 1998] tNA/tCr - [Pulizzi et al., 2007] WBNA - [He et al., 2004] tNA, tCr, Cho - [Inglese et al., 2003] tNA, tCr, Cho - [Gonen et al., 2000] WBNA		- [Pulizzi et al., 2007] WBNA - [Destefano et al., 1998] tNA/tCr
CIS		- [Pulizzi et al., 2007]WBNA		
RR			- [Pan et al., 2002] Cho/tNA, tNA/tCr - [Suhy et al., 2000] tNA, tCr	- [Adalsteinsson et al., 2003] tNA
PP				

FIG. 8.10. Revue des différences significatives entre formes cliniques de la littérature incluant des mesures multi-tissulaire.

Ces résultats mettent en évidence deux phénomènes : tout d'abord que la mesure la plus globale (le WBNA) semble aussi être la plus sensible précocement en détectant une baisse significative chez les patients CIS. D'autre part que la localisation et l'extension du volume de mesure à probablement une influence sur la sensibilité individuelle des métabolites, une baisse significative de la concentration tNA étant observée lors des approches par somme de voxels d'imagerie spectroscopique dont le volume est centré sur les ventricules (voir FIG.8.2), et incluant à ce titre beaucoup plus de lésions, les noyaux gris centraux, ainsi que le corps calleux.

Notre hypothèse initiale que le handicap est la conséquence d'une intégration spatiale et tissulaire d'altérations diffuses se heurte ici à la définition du terme "diffus", incluant à la fois le concept "d'homogène" par opposition à focal, et de "caché" en précisant souvent le caractère "d'apparence normale" du tissu. Or l'hétérogénéité des résultats de la littérature en fonction de la localisation semble suggérer une forte homogénéité des altérations métaboliques. Cette problématique sera étudiée ci-après par imagerie spectroscopique (voir chapitre 9).

Toutefois, ces différences entre méthodologies de mesure "globale" ne doivent pas faire oublier l'objectif clinique initial qui en est à l'origine, à savoir une meilleure corrélation avec le handicap clinique, plus que le caractère exact et/ou global des concentrations moyennes mesurées. Et en l'absence de certitudes sur la chaîne causale allant de l'altération métabolique (qu'elles soit focale ou diffuse) au handicap clinique, la démarche à adopter nous semble plus exploratoire que comparative.

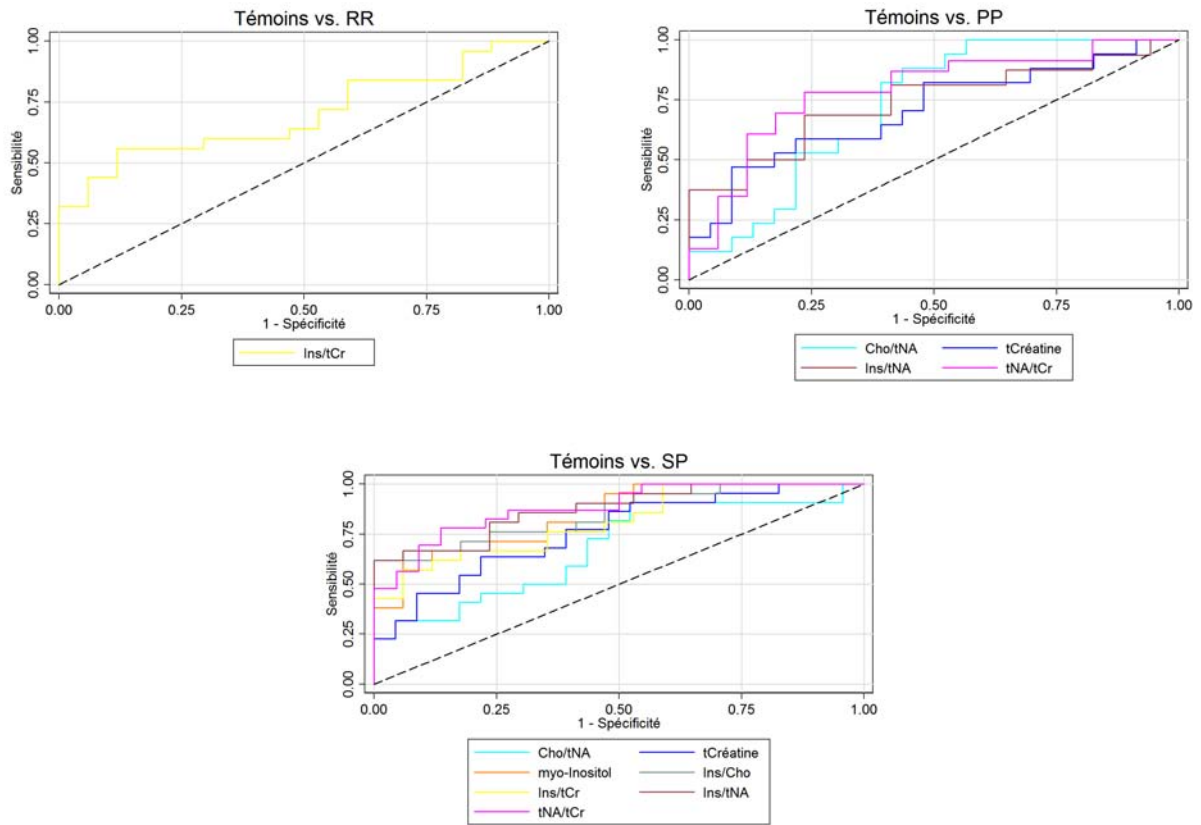


FIG. 8.11. Courbe ROC des rapports et concentrations métaboliques des témoins avec les formes cliniques.

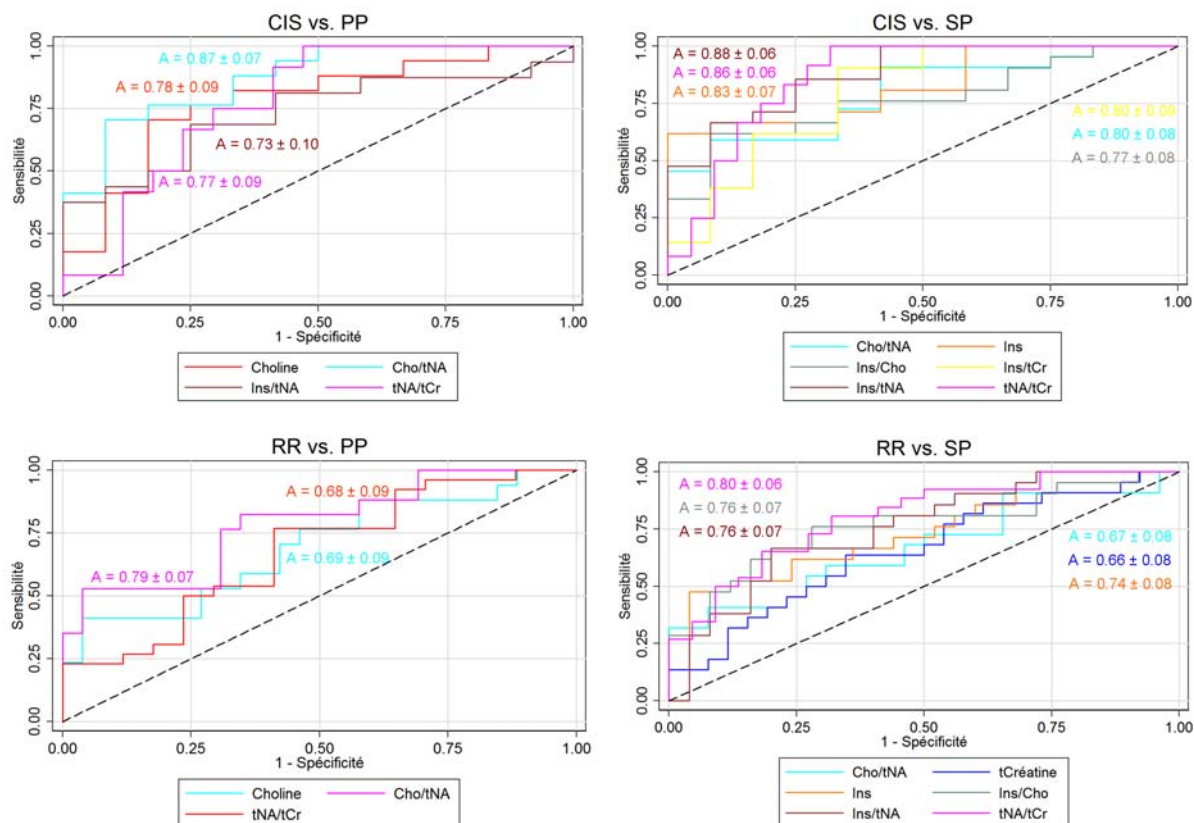


FIG. 8.12. Courbe ROC des rapports et concentrations métaboliques entre les formes cliniques.

Sensibilité de détection en fonction de la durée de la maladie

L'étude de la précocité de détection de notre mesure a été faite à travers deux approches. Tout d'abord en étudiant les corrélations existantes, globalement et par formes, entre marqueurs métaboliques et durée de la maladie (*Disease Duration* (DM)). Deuxièmement en stratifiant notre cohorte non plus par forme mais par durée de maladie, et en définissant pour cela 5 groupes de patients dont la durée de maladie est respectivement inférieure à 3 ans, à 6 ans, à 9 ans et à 12 ans.

Nos calculs ont montré que pour l'ensemble des patients, il n'existe aucune corrélation de Pearson significative entre marqueurs métaboliques et durée de la maladie, mais une faible corrélation non-paramétrique significative de Spearman du rapport tNA/tCr ($\rho = -0,30$, $p = 0,009$) et de la concentration en Ins ($\rho = 0,23$, $p = 0,046$) avec la durée de la maladie. En revanche, lorsque les corrélations sont étudiées par formes, nous avons observé une corrélation du rapport Cho/tNA avec la durée de la maladie ($r = -0,51$ ($p = 0,036$), $\rho = -0,53$ ($p = 0,028$), voir FIG.8.13).

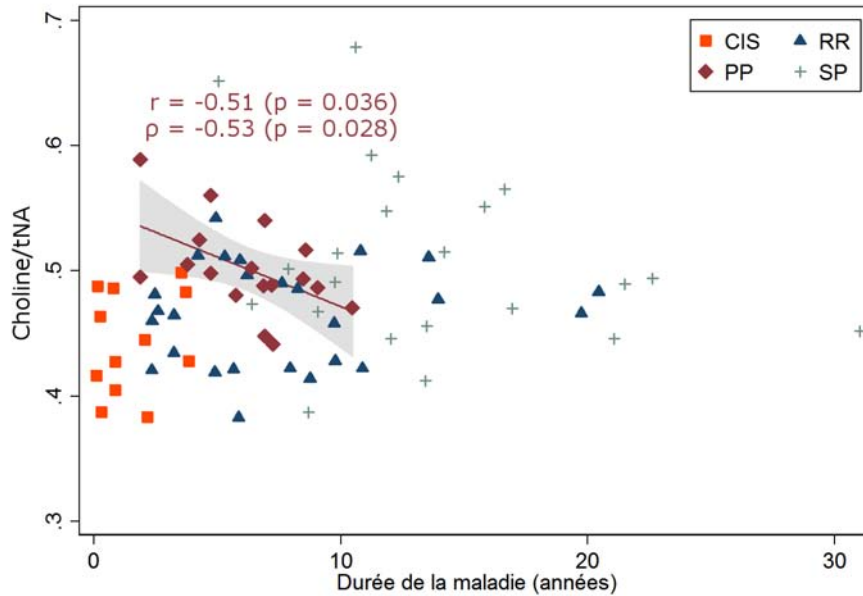


FIG. 8.13. Corrélation de Pearson (r) et corrélation de rang de Spearman (ρ) entre le rapport Cho/tNA et la durée de la maladie par forme clinique

Ces résultats nous indiquent que chez les formes PP, le rapport Cho/tNA diminue avec la durée de la maladie, sans pour autant que cette tendance soit observée par la suite chez les formes SP. Nous avons par ailleurs pu observer précédemment que les formes PP ont une concentration de Cho et un rapport Cho/tNA plus élevés que les témoins, les formes CIS et les formes RR (voir FIG.8.7). Une observation plus spécifique des corrélations entre concentrations de tNA et Cho et durée de la maladie chez les formes PP, bien que non significative, nous suggère toutefois que cette diminution du rapport Cho/tNA trouverait son origine dans une augmentation de la concentration de tNA ($p = 0,073$) plus qu'une baisse de celle de Cho (voir FIG.8.14).

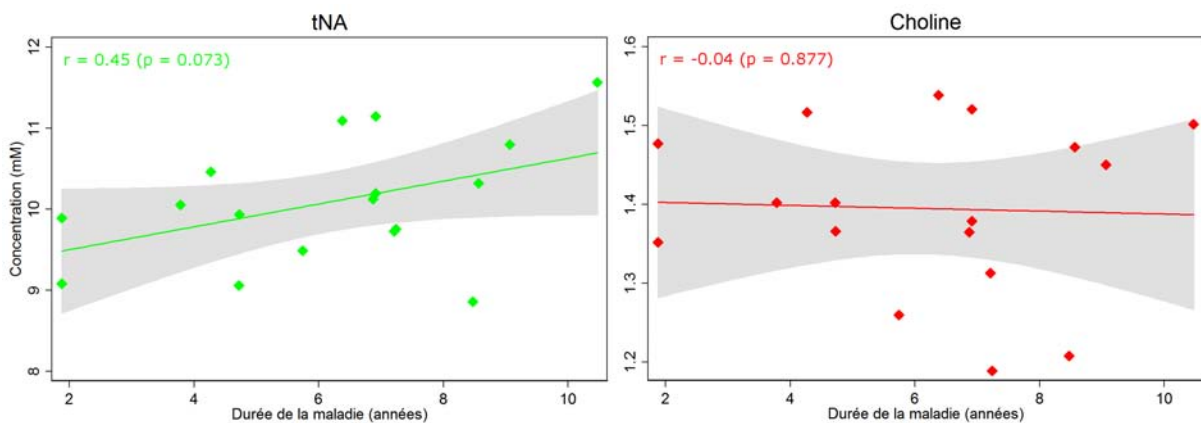


FIG. 8.14. Concentrations de tNA et Cho en fonction de la durée de la maladie pour les formes PP

Au regard de ces résultats préliminaires suggérant des différences entre formes progressives et récurrentes de la maladie, nous avons effectué une stratification de notre cohorte selon le double critère de la phase (progressive vs. récurrente) et de la durée de la maladie (voir TAB.8.15).

	Formes récurrentes	Formes progressives
DD < 3 ans	9 CIS, 3 RR	2 PP
DD < 6 ans	3 CIS, 9 RR	5 PP, 1 SP
DD < 9 ans	5 RR	8 PP, 3 SP
DD > 9 ans	8 RR	2 PP, 18 SP

FIG. 8.15. Répartition des formes cliniques après stratification de la cohorte par type de forme et durée de la maladie.

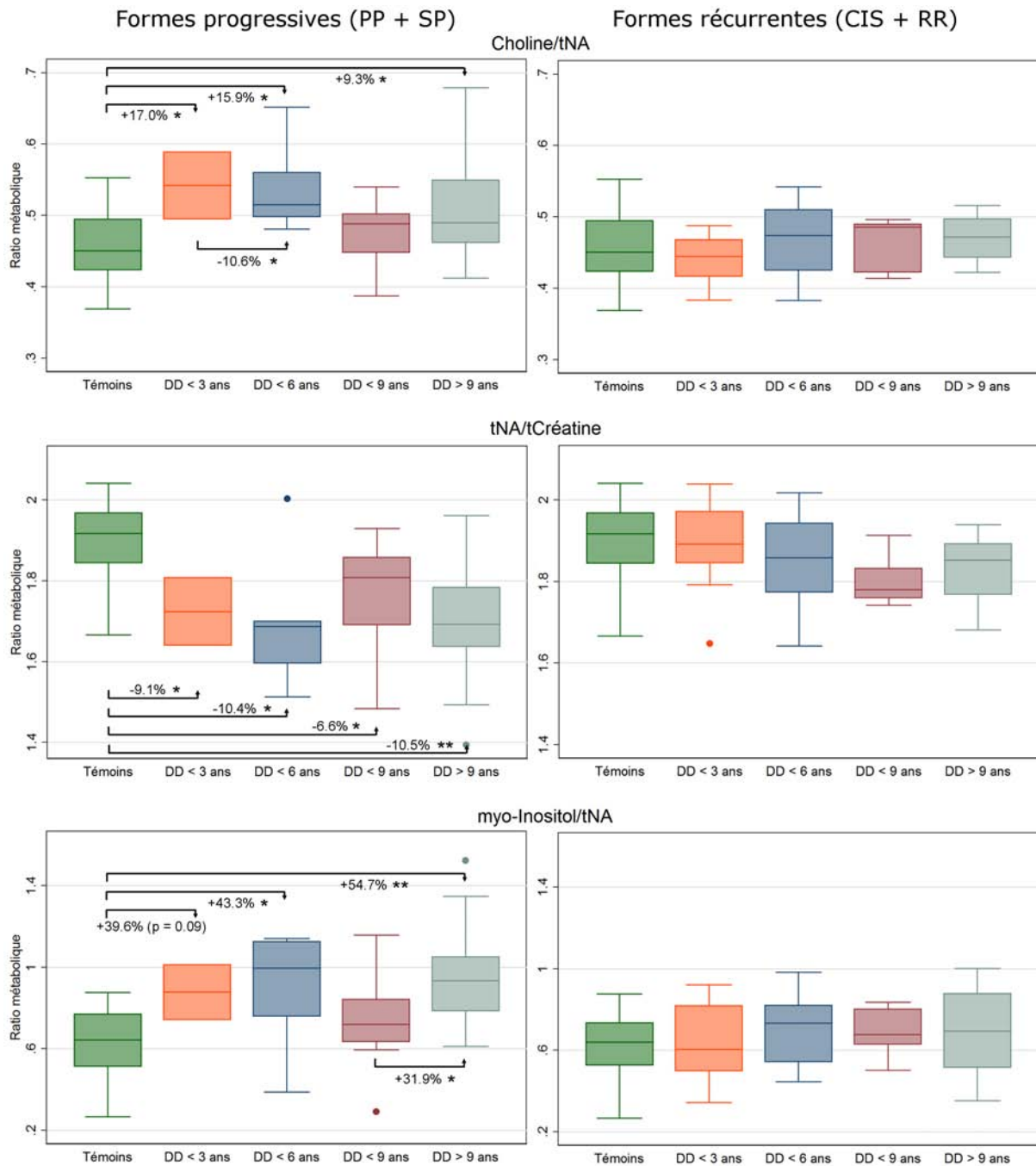


FIG. 8.16. Rapports métaboliques en fonction de la phase et de la durée de la maladie. * = $p < 0,05$ et ** = $p < 0,001$ (t-test)

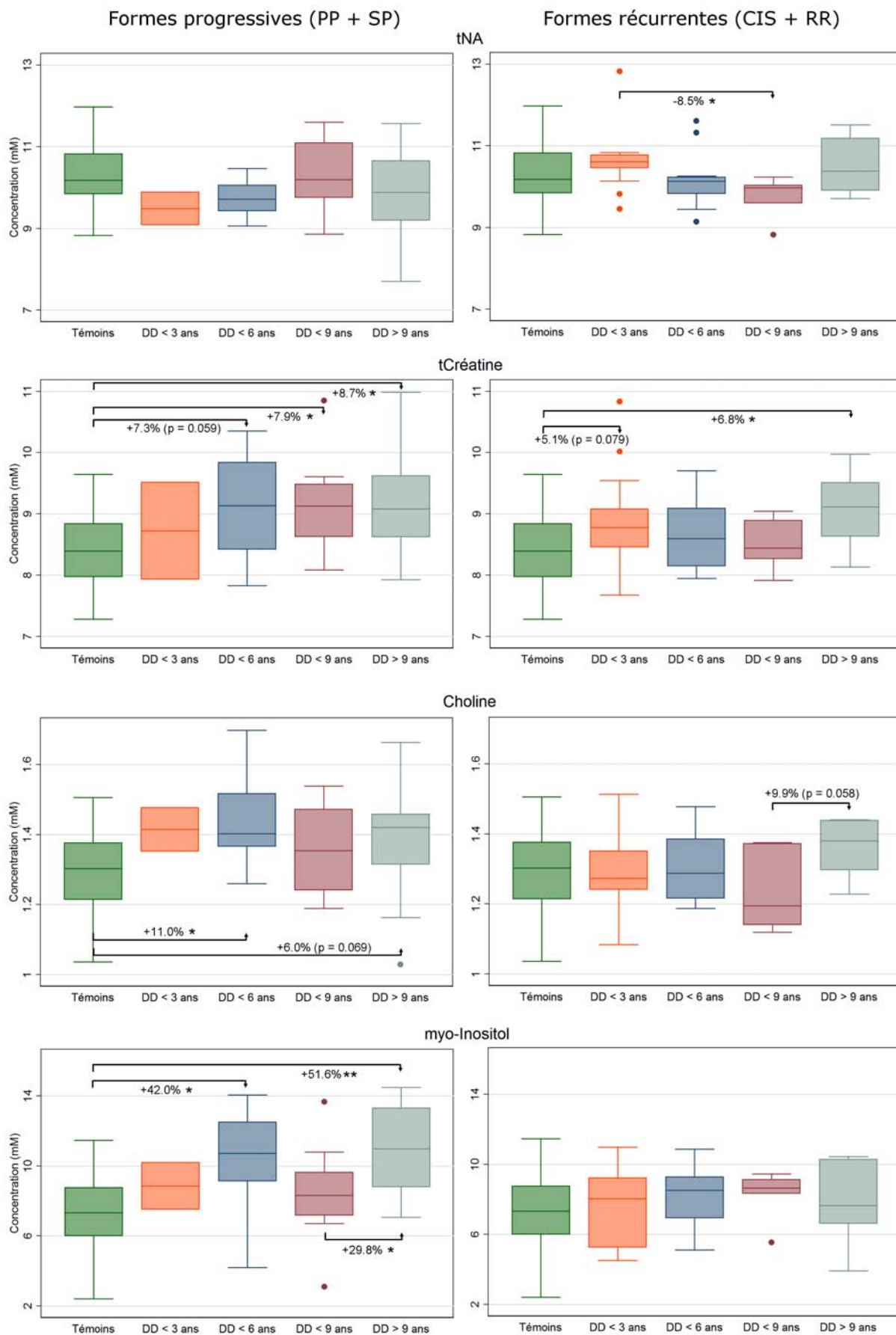


FIG. 8.17. Concentrations des métabolites en fonction de la phase et de la durée de la maladie. * = $p < 0,05$ et ** = $p < 0,001$ (t-test)

	Corrélation de Pearson (r)	Corrélation de rang de Spearman (ρ)
tNA/tCr	-0,40 **	-0,43 **
Cho/tNA	0,29 *	0,35 *
Ins/tNA	0,27 *	0,36 *
Ins/tCr	0,25 *	0,24 *
Ins	0,24 *	0,30 *
tNA	-0,23 *	

FIG. 8.18. Coefficients de corrélation de Pearson et de rang de Spearman des rapports et concentrations métaboliques avec l'EDSS. * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,001$

Les résultats de cette stratification (voir FIG.8.16 et 8.17) démontrent que des altérations métaboliques sont détectables précocement, moins de 3 ans après le début de la maladie pour les rapports métaboliques Cho/tNA, tNA/tCr et Ins/tNA. Ces altérations semblent par ailleurs être spécifiques de la phase progressive et continue de la maladie, et donc potentiellement des processus neurodégénératifs, puisqu'aucune altération de ces rapports n'est observée chez les formes récurrentes quelque soit la durée de la maladie. L'observation des concentrations des métabolites (voir FIG.8.17) nous confirme en outre que ces altérations proviennent essentiellement d'une augmentation des concentrations de Cho, tCr et Ins tandis que celles de tNA reste stables. Il est à noter par ailleurs que la concentration en tCr semble augmenter précocement chez les formes récurrentes (+5.1%), bien cette différence ne soit pas significative ($p = 0,079$).

Si cette précocité de détection chez les formes progressives pourrait permettre la prédiction du handicap clinique, l'absence de progression linéaire des altérations au fur et à mesure de la maladie, voir une tendance à un retour vers l'état basal pour certains marqueurs, semble contredire notre hypothèse d'une corrélation entre taux de progression du handicap et taux de progression des altérations métaboliques. De plus, l'absence d'altérations détectables chez les formes récurrentes même pour des longues durées de maladie, semble contredire notre hypothèse qu'il existe des processus progressifs sous-jacents dès le début des formes RR mais dont les conséquences sur le handicap clinique ne s'expriment pas en deçà d'un seuil clinique (voir FIG.2.8), mais sont plutôt en faveur d'une maladie en deux phases distinctes. Toutefois, la tendance observée précocement sur la concentration en tCr semble potentiellement spécifique de la phase récurrente, bien que notre mesure manque encore de sensibilité.

8.4.5 Corrélations avec le handicap clinique

Notre objectif clinique étant la prédiction du handicap, nous avons ensuite étudié les corrélations existantes dans notre cohorte entre EDSS et mesures métaboliques. Les résultats ne montrent aucune corrélation observable par formes de maladie (CIS, RR, SP et PP), ni par phase (progressive et récurrente). En revanche, des corrélations significatives sont observées pour l'ensemble des patients entre EDSS et les rapports tNA/tCr, Cho/tNA, Ins/tNA et Ins/tCr ainsi qu'avec les concentrations de Ins et tNA (voir TAB.8.18).

La plus forte corrélation observée ($r = -0,40$) est celle entre le rapport tNA/tCr et l'EDSS (voir FIG.8.19), bien qu'elle n'explique cependant que 16% de la variance totale (coefficient de détermination $R^2 = 0,16$).

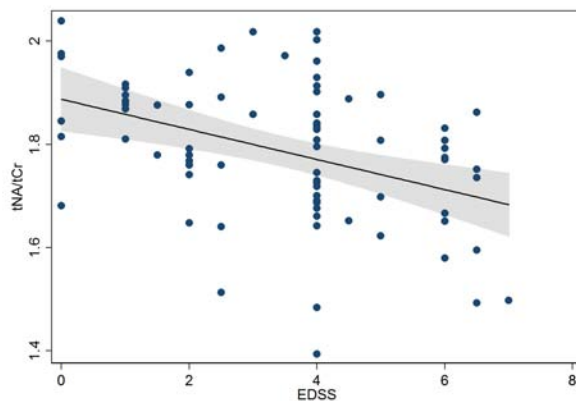


FIG. 8.19. Rapport tNA/tCr en fonction de l'EDSS et coefficients de corrélation pour l'ensemble des patients SEP

Ces résultats confirment des observations précédentes dans la littérature d'une corrélation entre tNA/tCr et EDSS par [De Stefano et al., 1998] dans un large volume central de patients RR (coefficient de corrélation inconnu), par [De Stefano et al., 1995] dans des larges plaques démyélinisantes aiguës ($r = -0,73$, $p < 0,0001$), et par [De Stefano et al., 1997] lors du suivi longitudinal sur 6 ans d'un patient RR par un large volume central ($\rho = -0,73$, $p < 0,001$).

Etude des phénomènes de plasticité cérébrale par simulation de Monte-Carlo

La problématique de la prédiction du handicap clinique a été essentiellement étudiée jusqu'à présent par les calculs de corrélation, à un instant donné, entre les valeurs d'un marqueur potentiellement prédictif et celle du handicap mesuré par un index clinique (voir §2.1.2), et dont les résultats peu probants ont été qualifiés de "paradoxe clinico-radiologique" [Barkhof, 2002]. Plusieurs aspects de la maladie, communément regroupés sous le terme de "plasticité cérébrale", viennent en effet compliquer l'analyse par corrélation d'une relation entre ces deux mesures :

- L'existence d'une latence (τ) entre elles, causé par exemple par le temps physiologique nécessaire à une cascade causale entre deux événements
- L'existence d'un gain (G) entre elles, causée par exemple par des mécanismes réparatoires ou amplificateur. La variabilité (matérielle et physiologique) peut être indirectement considéré comme un gain variable entre les sujets.
- Le caractère linéaire ou non de l'évolution des mesures, causée par exemple par l'existence de phénomène cyclique de compensations ou encore des effets de seuil de déclenchement ou de plateaux de réponse.

Enfin, la distribution statistique des précédentes caractéristiques, par exemple normale et centrée autour d'une valeur moyenne ou au contraire très hétérogène, détermine aussi la robustesse du calcul à la variabilité physiologique et matérielle.

Dans l'hypothèse d'une évolution linéaire mais de vitesse aléatoire du handicap, le cas idéal d'une corrélation parfaite ($r = 1$) est celui d'une évolution linéaire du handicap sans latence et de gain constant. Nous avons donc cherché à estimer, à partir d'une étude Monte-Carlo, la robustesse du calcul de corrélation à des latences et gains variables du marqueur prédictif. Pour cela, nous avons proposé un modèle d'évolution linéaire du handicap H et d'un marqueur M (voir Eq.8.1) sur une population de 1000 patients, de vitesse v de progression aléatoire entre 0 et 0,5 EDSS/an (la valeur maximal correspondant à un EDSS égale à 10 en 20 ans), et de durée de

maladie DD d'après une statistique normale ($\mu 8 \pm 6$ années) tronquée à 3 ans afin de reproduire la distribution observée dans notre cohorte (voir FIG.8.20).

$$H = v \times DD \quad (8.1)$$

$$M = v \times (DD - \tau) \times G \quad (8.2)$$

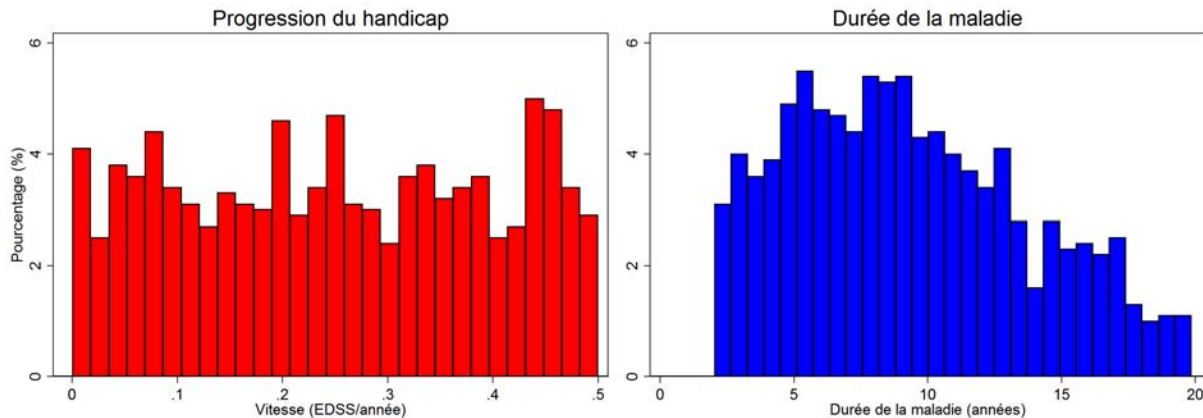


FIG. 8.20. Histogramme de distribution des valeurs de durée de maladie dans la cohorte et simulées

Afin de reproduire différentes situations dans lesquelles le calcul de la corrélation est affecté, nous avons reproduit différents niveaux de latence à gain constant (de 0 à 12 ans par pas de 3 ans), et différentes dispersions du gain (CV de 0 à 30% par pas de 5%) à latence nulle (la valeur moyenne du gain n'affecte pas la corrélation). Les résultats nous montrent que dans ces situations, la corrélation conserve une bonne robustesse au variation de latence et de dispersion du gain (voir FIG.8.21).

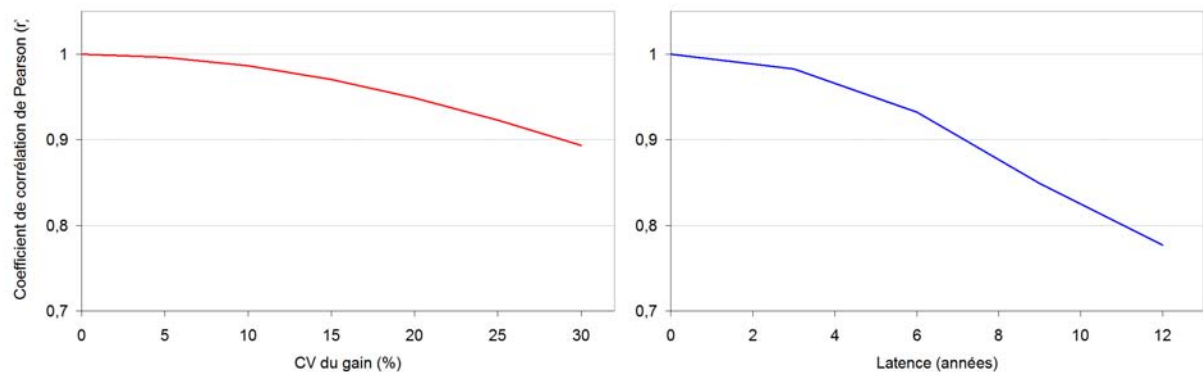


FIG. 8.21. Coefficient de corrélation de Pearson (r) en fonction de la latence et de la dispersion du gain

Par ailleurs, un exemple de combinaison réaliste des deux effets, à savoir une latence aléatoirement distribuée entre 0 et 10 ans ajoutée à une dispersion de gain de 12%, nous donne un coefficient de corrélation de Pearson $r = 0,832$ ($p < 0,001$). Cette valeur est bien supérieure aux corrélations rapportées dans la littérature, et il nous semble donc peu probable que le paradoxe clinico-radiologique ait sa seule origine dans des phénomènes de gain ou de latence, mais plus dans des évolutions non-linéaires d'au moins une des deux mesures. Notre hypothèse étant que la progression du handicap clinique acquis à long terme est linéaire mais de vitesse variable, il est donc probable que les marqueurs étudiés jusqu'à présent n'ont pas de comportement linéaire. Cette hypothèse s'appliquerait notamment aux altérations métaboliques mesurées précédemment,

pour lesquelles sont observés une augmentation précoce suivie d'un plateau voir d'une tendance de retour à l'état basal, et non une progression constante de la mesure au cours du temps.

8.5 Discussion

8.5.1 Correction individuelle des temps de relaxation

Les différences de pondération en T_1 et T_2 de l'amplitude des métabolites en fonction des conditions pathologiques sont une source importante de biais entre groupes. La pondération en T_1 pourrait être aisément négligée en augmentant le TR, à temps d'acquisition constant en réduisant le nombre d'accumulations et en profitant du RSB important du large volume. La pondération en T_2 , cependant, est au centre du compromis entre réduction de la pondération par diminution du TE, et réduction du problème de la ligne de base par augmentation du TE. De nombreuses inconnues subsistent toutefois sur la précision de l'estimation individuelle du T_2 des métabolites, et une perspective intéressante serait d'estimer celui de l'eau à partir d'acquisitions multi-échos, et de poser l'hypothèse que les T_2 des métabolites varient dans un sens et des proportions similaires.

8.5.2 Mesure par SRM localisée

La principale limitation d'une mesure sur un large volume par SRM localisée provient de l'utilisation d'antennes en réseau, et du non-respect de l'hypothèse de source ponctuelle lors de la recombinaison des canaux (voir §1.1.3), sur- ou sous-estimant ainsi le signal selon sa provenance spatiale au sein du volume. En l'absence de nouveaux algorithmes de recombinaison, l'approche par somme de voxels en imagerie spectroscopique offre une solution efficace pour réduire le problème. Le verrou technologique principal est ici le temps des séquences, et nécessite des stratégies d'accélération rarement implémentées sur systèmes cliniques.

A court terme, une perspective intéressante serait de scinder notre volume localisé en plusieurs voxels d'imagerie spectroscopique, de FOV et de volume PRESS identique au volume de SRM localisée, l'utilisation de bandes de saturation contre les bords du VOI pour éviter le repliement, puis la sommation des signaux après rephasage. A titre d'exemple, un volume initial de 80x80x20 mm scindé en 8x8x2 voxels d'imagerie spectroscopique de résolution nominale 10x10x10 mm (1 cl) comporte 128 étapes de codage de phase, soit 3 minutes 12 secondes pour un TR de 1500 ms et 6 minutes 24 secondes pour un TR de 3000 ms. Le RSB du signal ainsi obtenu est équivalent à celui de 128 accumulations, en limitant cependant le problème de la source ponctuelle à un volume de 1 cl et non plus de 128 cl. L'inconvénient principal de cette approche est bien évidemment le biais de contamination spatiale sur le volume, mais il peut être contourné par l'utilisation d'un volume fixe et d'une calibration à acquisition identique, ou par sa correction théorique (voir §1.4.2) ou empirique à partir de la mesure du signal en fonction du nombre de voxels sommés et de leur dimension. A plus long terme, les stratégies d'imagerie spectroscopique rapide semblent incontournables, ne serait-ce que pour augmenter le volume de mesure.

8.5.3 Influence des variables confondantes (âge et traitement)

A l'instar de toute étude portant sur des cohortes dont certaines caractéristiques sont hétérogènes, il conviendrait de vérifier la présence de variables confondantes, et le cas échéant de quantifier leur influence sur les résultats obtenus. Les variables confondantes (ou facteurs de confusion) sont les erreurs systématiques induites dans une étude par des variables ayant un lien tant avec les facteurs d'exposition étudiés qu'avec la maladie observée, sans cependant faire

partie de la chaîne causale liant ces deux éléments.

Deux variables confondantes potentielles sont évidentes dans notre étude : l'âge et le traitement du patient. Les études sur l'histoire naturelle de la maladie ont en effet mis en lumière un lien étroit entre âge du patient et progression de la maladie [*Confavreux and Vukusic, 2006*], tandis que les études par SRM sur le vieillissement du cerveau ont observé des altérations métaboliques significatives avec l'âge. De plus, les traitements anti-inflammatoires actuellement prescrits (voir §2.3.3) ont des effets significatifs sur les altérations métaboliques (voir §2.4.3), notamment en augmentant le rapport tNA/tCr, mais sont majoritairement indiqués pour les formes RR seulement.

Un premier élément de réponse sur l'influence de l'âge est l'absence de corrélation significative observée entre âge et rapports et concentrations métaboliques chez les sujets sains, montrant que l'effet de l'âge est non détectable dans notre étude, et suggérant qu'il peut être négligé devant l'amplitude des variations observées chez les patients. Toutefois, une étude plus rigoureuse de ces variables confondantes nécessiterait un cadre statistique approprié, afin notamment de pouvoir quantifier et comparer entre elles ces influences. Une perspective intéressante serait leur modélisation par les équations d'estimation généralisées (*generalized estimating equations (GEE)*)..

Etude par imagerie spectroscopique de la distribution des métabolites

9.1 Problématique

Nos résultats précédents à partir d'une mesure multi-tissulaire "globale" vont dans le sens de ce que la littérature a mis en évidence, à savoir une divergence significative des altérations métaboliques focales et globales en SEP. Alors que les lésions semblent être le siège d'une baisse de la concentration en tNA et une augmentation de la concentration de Cho, à concentration en tCr constante, la SBAN et la SG semblent se différencier par une augmentation des concentrations de Cho, tCr et Ins à concentration de tNA constante. Ces tendances contraires ont deux conséquences importantes :

- L'apparente et trompeuse homogénéité des rapports, notamment du tNA/tCr dont la baisse est observée tant dans les lésions que dans la SBAN mais probablement pour deux raisons différentes : la baisse de la concentration en tNA dans les lésions, et l'augmentation de celle en tCr dans la SBAN. Cela complique singulièrement la spécificité métabolique des variations observées, mais offre par la même occasion la définition de marqueurs composites conjuguant plusieurs aspects de la maladie à l'instar de l'index d'intégrité du tissu cérébral (CTI, *cerebral tissue integrity*) proposé par [Caramanos *et al.*, 2005] pour le rapport tNA/tCr et combinant dysfonctionnement neuronal, dysfonctionnements oligodendrocytaires, et prolifération astrocytaire.
- La définition problématique de zones de mesures multi-tissulaire pertinentes et reproductibles, tant la contribution relative des différents tissus influence la sensibilité/spécificité des résultats et rend difficile les comparaisons entre mesures provenant de localisation différentes [Inglese *et al.*, 2003].

L'objectif de ce chapitre est donc d'utiliser l'information spatiale qu'apporte l'imagerie spectroscopique afin d'explorer qualitativement dans un premier temps l'homogénéité des altérations métaboliques au sein du volume de SRM localisée à partir d'une étude de différent cas cliniques. Nous avons dans un second temps comparé quantitativement pour chaque patient la différence de résultat entre une mesure focale par somme de voxels d'IS sur la substance blanche semi-ovale (SBSO), siège de nombreuses lésions, et la mesure multi-tissulaire précédemment effectuée.

L'imagerie spectroscopique connaît actuellement un fort développement pour au moins deux raisons :

- En réduisant l'échelle spatiale de l'origine du signal, elle réduit d'autant les problèmes qui

y sont liés (effets B_0 sur la forme de raie, effets B_1 sur la phase, composition tissulaire, etc) et offre une grande flexibilité en permettant la sélection rétrospective de volumes d'intérêts multiples et de formes complexe. Ces sur cette idée que repose les mesures multi-tissulaires par somme de voxel ainsi que les "quantification tissulaire" après segmentation. Le principal verrou technologique est ici la "quantification absolue", autrement dit la connaissance, la mesure et la correction la plus précise possible des phénomènes physiques régissant l'amplitude du signal.

- En laissant entrevoir une multitude de nouveaux contrastes, potentiellement autant que le produit du nombre de métabolites observées par le nombre de contrastes conventionnels (densité, T_1 , T_2 , diffusion, transfert d'aimantation, etc.). Cette opportunité n'en est toutefois qu'à ses premiers pas, car elle se heurte à deux verrous technologiques majeurs : la résolution spatiale (gouvernée par le RSB par unité de temps), et la capacité conceptuelle des séquences à "pondérer" (autrement dit à maximiser un seul contraste en maintenant négligeable l'influence des autres).

Il s'agit de deux réponses radicalement différentes à la question "qu'elle est mon information en SRM clinique ?", correspondant à deux approches que l'on appelle communément "quantitative" et "de contraste", la première pouvant également être considérée comme une restriction de la seconde au contraste en densité.

9.2 Comparaison entre mesure globale et focale

Les résultats de notre mesure multi-tissulaire par SRM localisée sur un large volume (125 cl en moyenne) constitué principalement de SBAN et de SG corticale (voir §6.3.3) ont montré que la baisse du rapport tNA/tCr est causée principalement par une augmentation de la concentration en tCr pour une absence d'altérations détectable de la concentration en tNA. Or ces résultats sont potentiellement en porte-à-faux avec certaines études de la littérature qui d'une part montrent une baisse importante de la concentration en tNA dans les lésions, et d'autre part une baisse réduite dans un large volume multi-tissulaire (environ 480 cl) centré sur le corps calleux [Inglese *et al.*, 2003] (voir FIG.8.2) et par WBNA sur l'ensemble du cerveau [Gonen *et al.*, 2000]. Notre hypothèse est que cette moindre sensibilité de détection s'explique principalement par la composition tissulaire de notre volume d'intérêt, n'incluant qu'une faible proportion volumique de lésions.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons mis à profit la possibilité qu'offre l'IS de sélectionner *a posteriori* un volume d'intérêt à partir d'une somme de voxels. Deux volumes ont été définis (voir FIG.9.1) :

- un volume multi-tissulaire de 8x8 voxels (96 cl), représentant approximativement la moitié inférieure du volume de SRM localisée précédent.
- un volume de substance blanche semi-ovale (SBSO) de 2 fois 2x6 voxels (36 cl), dont la proportion volumique en lésions péri-ventriculaires est supposée supérieure au volume multi-tissulaire ci-dessus.

Ces deux volumes ont ensuite été quantifiés selon un post-traitement comprenant un alignement de la fréquence et une correction individuelle de la phase des voxels à partir du signal restant de l'eau, la sommation temporelle des signaux, puis une quantification selon le post-traitement standard (voir §4.2.2). Les rapports métaboliques (tNA/tCr, Cho/tNA et Cho/tCr) ont ensuite été calculés après correction du nombre de proton contribuant au signal estimé, et l'hypothèse d'une différence de résultats pour chaque patient entre les deux volumes a été évaluée par un t-test apparié sur les rapports métaboliques en posant l'hypothèse qu'ils sont insensibles aux biais systématiques de chaque voxel (effets de volume partiel, dilution, œdème, hétérogénéités B_1 , charge de l'antenne, etc.).

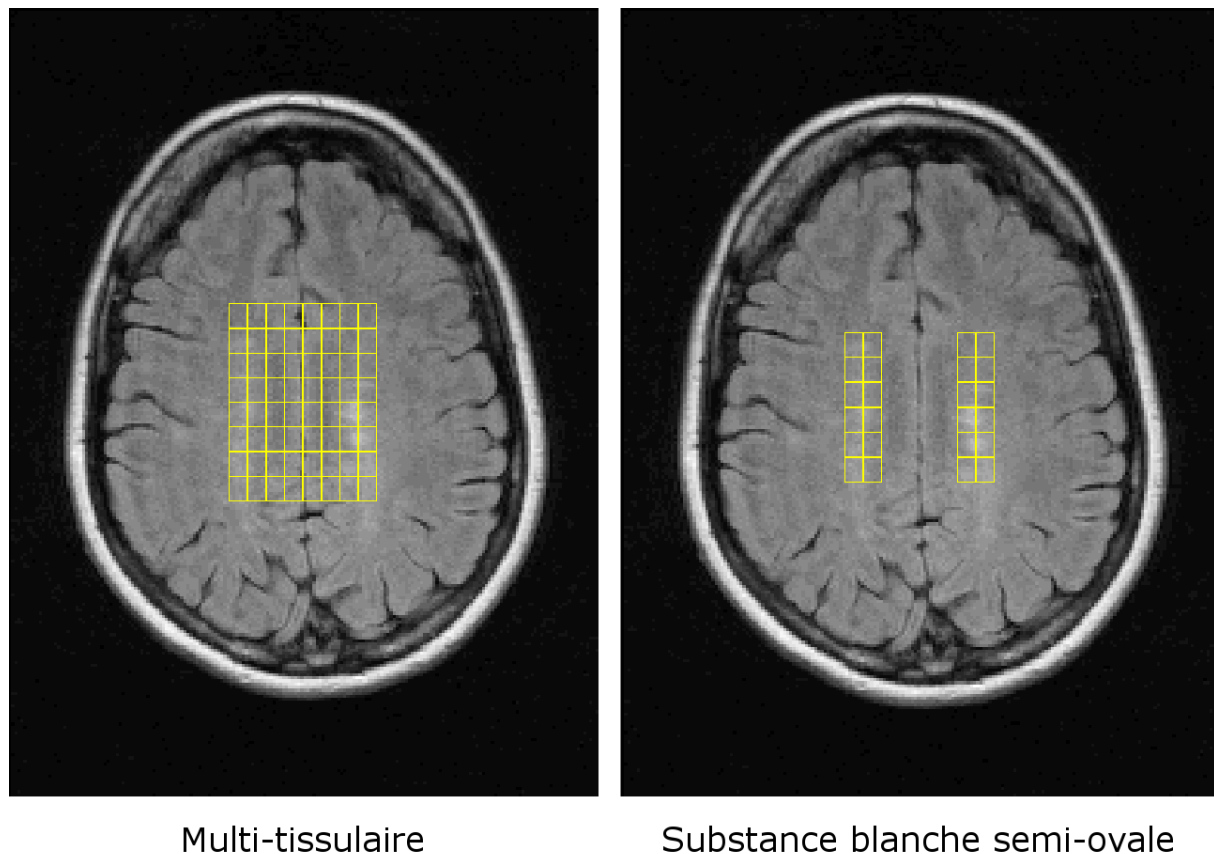


FIG. 9.1. Sélection des deux volumes d'intérêt sur la coupe d'imagerie spectroscopique.

Afin d'étudier plus en détail l'origine des altérations sur les rapports métaboliques, nous avons calculé les concentrations absolues de tNA, Cho et tCr sur le volume de SBSO à partir d'une calibration sur un volume égal d'une acquisition identique d'imagerie spectroscopique sur le fantôme de référence, et une d'une correction des temps de relaxation d'après §4.2.4. Ce calcul n'a pu être appliqué qu'au volume de SBSO car il repose sur l'hypothèse d'une absence de contribution volumique du LCS et néglige les effets B^1 .

Les résultats du t-test apparié (voir TAB.9.2) montrent qu'il existe une différence significative entre les rapports métaboliques sur les deux volumes, et que ceux-ci annulant les biais systématiques de chaque voxels, cette différence a probablement pour origine une différence de distribution spatiale. De façon très intéressante, cette différence n'est plus significative pour le rapport Cho/tNA chez les formes PP et SP, suggérant que l'atteinte est homogène spatialement dans les deux formes progressives et expliquant potentiellement leur détectabilité sur les mesures multi-tissulaire par SRM localisée.

Plus spécifiquement, le résultat des rapports et concentrations dans la SBSO (voir FIG.9.3) permet d'observer un comportement des rapports assez similaire à la mesure multi-tissulaire (voir FIG.8.7), à savoir une baisse du rapport tNA/tCr, une augmentation du rapport Cho/tNA, et l'absence d'altérations détectables sur le rapport Cho/tCr. En revanche, la baisse du rapport tNA/tCr est ici accentuée par une baisse de la concentration en tNA en accord avec la littérature dans les tissus lésionnels [Caramanos *et al.*, 2005].

Cette observation semble confirmer notre hypothèse que le positionnement et l'étendue de notre mesure multi-tissulaire contient peu de lésions, où sont observées l'essentiel des baisses de concentration en tNA, expliquant ainsi sa faible sensibilité à ce métabolite et sa comparaison

	Cho/tNA	tNA/tCr	Cho/tCr
Témoins	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Patients SEP	0,043	< 0,001	< 0,001
RR	0,002	< 0,001	< 0,001
PP	0,922	< 0,001	< 0,001
SP	0,522	< 0,001	< 0,001

FIG. 9.2. Valeur p par forme clinique du t -test apparié pour chaque sujet entre les rapports métaboliques mesuré sur un volume multi-tissulaire et la SBSO

délicate avec des mesures multi-tissulaires de charges lésionnelles différentes rapports [*Gonen et al., 2000, Inglese et al., 2003*].

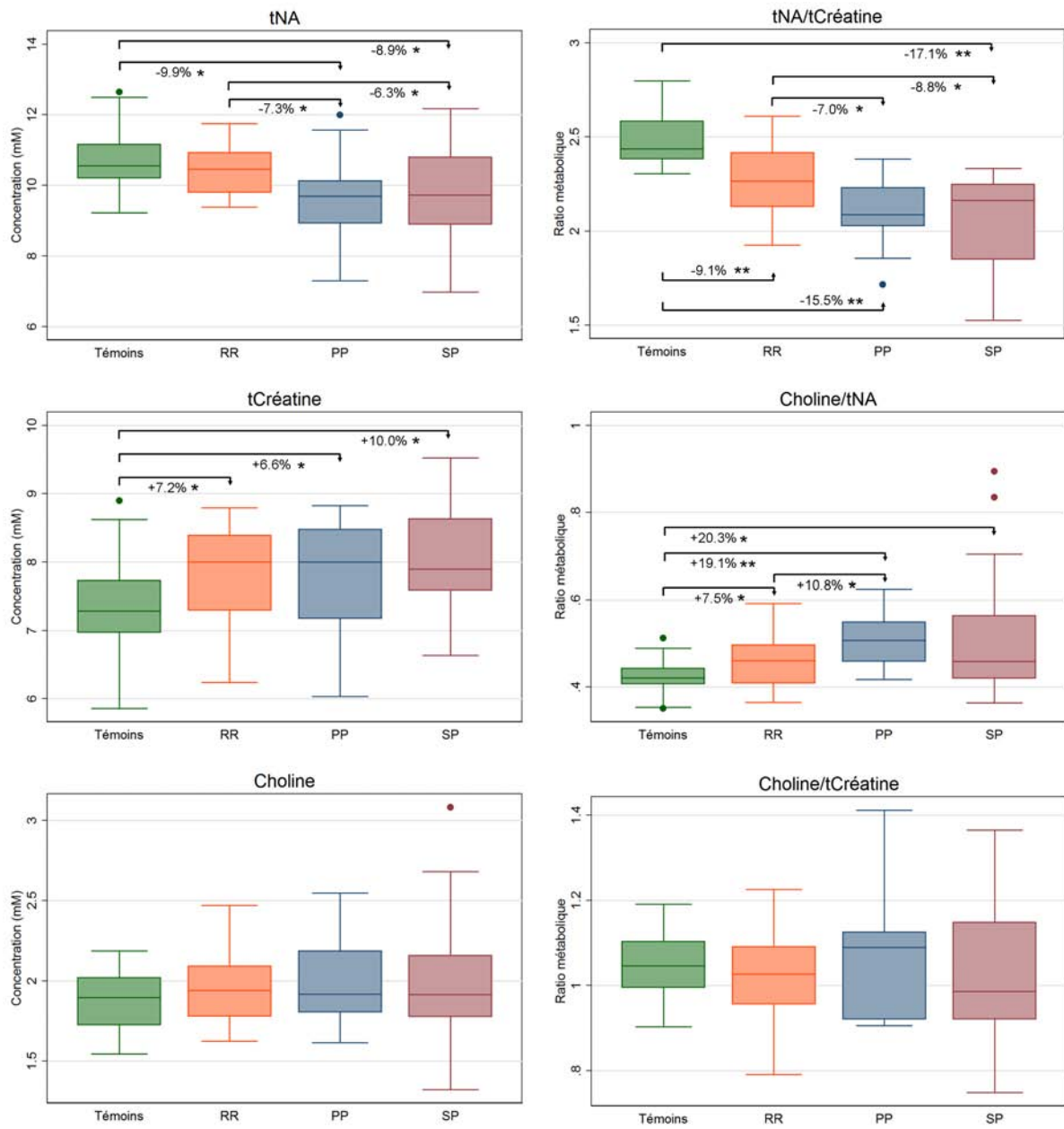


FIG. 9.3. Rapports et concentration métaboliques dans le volume de SBSO. t-test : * = $p < 0,05$ et ** = $p < 0,001$

Conclusion

Nous avons proposé dans ce travail de doctorat l'implémentation d'une méthode de quantification absolue par SRM localisée sur un large volume cérébral, dans le but d'obtenir les concentrations des principaux métabolites cérébraux (tNA, tCr, Cho et Ins) dans un temps d'acquisition réduit compatible avec les contraintes d'une utilisation en routine clinique. La calibration a été effectuée sur une référence externe, avec pour avantage d'éviter des hypothèses sur le contenu en eau, possiblement biaisé en cas d'œdème. Cependant, notre approche suppose plusieurs hypothèses matérielles et physiologiques, telles que l'homogénéité du champ B_1^+ de l'antenne corps, la robustesse aux variations de charge de l'antenne en réseau de réception, et des variations négligeables des temps de relaxation en conditions pathologiques, la correction individuelle des temps de relaxation restant malheureusement limitée en routine clinique par le temps d'acquisition et la variabilité des méthodes de correction.

L'utilisation d'antennes en réseau pour réduire les temps d'acquisition en IRM conventionnelle implique la correction des hétérogénéités du champ B_1^- pour la quantification de la concentration des métabolites par SRM. Nous avons choisi dans ce travail d'appliquer une approche corrective sur fantôme d'eau dont l'implémentation est aisée et ne rallonge pas le temps d'acquisition. Si notre procédure de validation selon les 3 axes cartésiens du système a démontré l'efficacité de la correction, des travaux futurs devront étendre les mesures sur l'acquisition d'un volume 3D complet et la comparaison avec une antenne volumique conventionnelle. Parmi les autres méthodes de correction B_1^- proposées dans la littérature, le calcul analytique des équations de Biot-Savart reste infaisable étant donné la géométrie complexe des antennes réseau, tandis que l'optimisation locale de la tension en transmission offre la possibilité de corriger la charge de l'antenne tête. Par ailleurs, une correction à partir d'un post-traitement des images anatomiques offrirait des perspectives intéressantes qui seront étudiées dans le futur.

La correction de la contribution volumique du liquide cérébro-spinal est un point critique dans la précision de la quantification absolue, en particulier pour des patients présentant des atrophies cérébrales sévères comme nous avons pu l'observer chez les patients SP de notre cohorte. Nous avons implémenté une méthode de correction par segmentation tissulaire que nous avons validée par simulation d'un modèle de cerveau avec lésion. La mesure du biais de correction du volume nous a permis d'optimiser le nombre de classes de segmentation et de tester sa robustesse aux hétérogénéités d'image dont l'étude est essentielle pour les antennes réseau. Cependant, si l'introduction de classes de segmentation entre le liquide cérébro-spinal et la substance grise a permis de réduire les problèmes de classification erronée des lésions, son intrication avec l'effet de volume partiel ne permet pas sa quantification exacte. De plus, notre validation est limitée par les inconvénients typiques des approches par simulation, à savoir l'incomplétude du modèle de cerveau au niveau des lésions, et l'insuffisance du simulateur d'image à prendre en compte les distortions géométriques introduites par les hétérogénéités B_0 .

Le principal résultat clinique de cette étude est l'observation d'une augmentation significative des concentrations de tCr, Cho et Ins chez les patients PP et SP par rapport aux témoins, à l'exception du Ins pour les patients PP. Bien que notre volume de mesure inclut moins de volume cérébral que d'autres approches globales, ces résultats sont en accord avec des études précédentes sur un large volume.

Bien que l'augmentation de la concentration en tCr dans la sclérose en plaques reste controversée, nos résultats sont concordants avec une méta-revue concluant en faveur d'une augmentation globale de 4.9% dans la substance blanche d'apparence normale. La concentration en tCr est un marqueur putatif de la prolifération de cellules gliales, et son augmentation a été interprétée comme un effet combiné de la remyélinisation oligodendrocytaire et de la gliose astrocytaire dans les lésions, cohérent avec la notion de mécanisme réparatoire dans la sclérose en plaques. Ces processus sont aussi probablement responsables de l'augmentation de la concentration en Cho, reflétant la démyélinisation comme produit de dégradation ou la remyélinisation comme précurseur.

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer l'absence de changement significatif observé sur la concentration de tNA, bien qu'une tendance soit notifiable chez les patients SP. Premièrement, les baisses de concentration en tNA ont été majoritairement rapportées dans les lésions chroniques et restent controversées dans la substance blanche d'apparence normale. Leur contribution à notre mesure pourrait ainsi être négligeable, notre volume étant positionné au dessus des ventricules et pouvant exclure la majorité des lésions périventriculaires. Deuxièmement, plusieurs études ont montré une influence significative des traitements chez les patients RR, rapportant un retour à la valeur basale du rapport tNA/tCr avec le glatiramère et les interférons, et une augmentation des concentrations de Cho et de tCr tandis que la concentration de tNA reste constante dans la substance blanche d'apparence normale chez des patients RR. Cet effet pourrait expliquer nos résultats, dans la mesure où une grande partie des patients RR mais seulement quelques patients PP et SP sont sous traitement. Troisièmement, l'hétérogénéité individuelle de la maladie peut avoir entravé la comparaison transversale entre groupes, comme cela a déjà été observé chez des patients RR.

Notre observation d'une augmentation importante de la concentration en Ins chez les patients SP (+54%) est en accord avec des études précédentes. Bien que son rôle exact soit encore incertain, le Ins est un osmolyte cellulaire et un précurseur des phospholipides présent dans les astocytes et les neurones, et son augmentation a été interprétée comme un marqueur putatif de la gliose astrocytaire. Cependant, sa réactivité à l'évolution de la maladie, et ainsi son potentiel comme marqueur précoce, est toujours limité par la variabilité de sa mesure due à la complexité de son multiplet et à son T_2 court.

Par ailleurs, le vieillissement est un effet confondant qui aurait pu contribuer séparément ou conjointement aux anomalies métaboliques observées. Cependant, dans la mesure où aucune corrélation significative n'a été observée entre l'âge et les rapports et concentrations métaboliques chez les témoins, nous avons supposé que ces effets sont négligeables par rapport à ceux de la maladie.

Lors de la comparaison des formes cliniques entre elles, la principale découverte de notre étude est l'observation que la concentration de Cho et le rapport de Cho/tNA permet de différencier les patients PP et RR. Ces résultats sont en accord avec une étude précédente pour le rapport Cho/tNA, tandis qu'il s'agit de la première description, à notre connaissance, pour la concentration de Cho. Ces résultats ont potentiellement un intérêt clinique, dans la mesure où les formes PP et RR sont deux phases primaires de la sclérose en plaques dont la durée de maladie est similaire mais le début différent. Le rapport Cho/tNA et la concentration de Cho pourraient

ainsi constituer des marqueurs putatifs précoces des processus neurodégénératifs dans la maladie. Pour finir, notre observation d'une corrélation modeste entre EDSS et le rapport tNA/tCr est en accord avec des études précédentes, et confirme que le rapport pourrait constituer un index de l'intégrité tissulaire cérébrale.

Ce travail de doctorat confirme que des concentrations absolues peuvent être obtenues fiablement dans un large volume cérébral sur un système IRM actuellement disponible en environnement clinique, à travers les corrections des hétérogénéités de sensibilité des antennes en réseau et de la contribution volumique du liquide cérébro-spinal. De plus, son application à la caractérisation et à la différenciation métabolique des patients a montré que les concentrations métaboliques apportent plus de spécificité sur les processus pathologiques, tandis que les rapports métaboliques restent plus sensibles aux altérations dans la maladie. Notre étude confirme l'augmentation diffuse des concentrations de Cho, tCr et Ins alors que celle de tNA reste constante, et met en lumière l'identification de la concentration en Cho et du rapport Cho/tNA comme marqueur putatif du début progressif de la maladie, suggérant des perspectives intéressantes dans la détection et le suivi des processus neurodégénératifs.

Perspectives

Ce chapitre est le fruit du retour d'expérience de ce travail de thèse, et a pour objectif de présenter des perspectives de recherche. Il est structuré selon un double axe de progression : du plus spécifique à notre sujet de recherche au plus général d'une part, et du plus pragmatique au plus prospectif d'autre part. Nous discuterons ainsi dans une première partie des perspectives spécifiques à l'étude de la SEP par SRM, et notamment en mesure multi-tissulaire, puis dans une seconde partie des perspectives plus générales de la SRM en routine clinique.

Perspectives de la recherche sur la SEP par SRM

Ce travail de doctorat nous a permis par ailleurs de mettre en lumière quatre grandes questions fondamentales et cliniques de la SEP, pour lesquelles nous pensons que la SRM peut apporter des éléments de réponses.

1. les phénomènes physiopathologiques sous-jacents sont-ils focaux ou globaux ? Si la SRM et l'imagerie de diffusion ont mis en évidence l'existence d'altérations diffuses non-visibles en imagerie conventionnelle pondérée en T_1 et T_2 de l'eau, nous disposons toutefois de peu d'information sur le caractère focal ou global de ces phénomènes "diffus". A notre connaissance, aucune étude n'a ainsi permis de bien répondre à cette question pour les principaux métabolites cérébraux, pour au moins deux raisons :
 - (a) la faible résolution spatiale de l'imagerie spectroscopique, due à sa faible résolution et à l'impossibilité d'utiliser certaines stratégies d'accélération classiques pour acquérir l'information de déplacement chimique. Des perspectives très intéressantes seraient ainsi le développement de séquences rapides maximisant le RSB par unité de temps, même si cela se fait au détriment de l'univocité de la pondération comme pour l'imagerie spectroscopique SSFP [*Dreher et al., 2003*].
 - (b) le faible rapport contraste-à-bruit (RCB) des séquences d'imagerie spectroscopique actuelles, et les difficultés d'interprétation de contrastes combinés équivoquement (densité et T_2). Quatre approches au moins sont envisageables :
 - i. **Réduire le bruit** : ce levier est cependant limité par le compromis entre bruit et résolution spatiale, déterminé par le RSB par unité de temps de chaque séquence.
 - ii. **Supprimer un contraste confondant** : la densité étant impondérable, cela revient à minimiser la pondération en T_1 et T_2 des séquences d'acquisition, par exemple en favorisant les séquences à TE court et TR long.
 - iii. **Maximiser un contraste d'intérêt** : nous disposons de peu d'information, à notre connaissance, sur la distribution spatiale des temps de relaxation des

métabolites. Caramanos et al. [*Caramanos et al., 2005*] remarquent ainsi que les baisses de la concentration en tNA sont en majorité observées dans les études à TE long, suggérant de fortes altérations du T_2 du tNA. Une perspective intéressante serait donc le développement de séquence d'imagerie spectroscopique amplifiant le contraste T_2 du signal.

- iv. **Utiliser un nouveau contraste** à travers l'imagerie d'un autre noyau (^{31}P , ^{23}Na , etc.) ou d'une autre propriété physique (diffusion [*Posse et al., 1993*], transfert d'aimantation [*Leibfritz and Dreher, 2001*], etc.).

2. Modèle *inside-out* ou *outside-in* ? Est-ce la démyélinisation qui entraîne la mort axonale, ou une transection axonale qui entraîne une dégénérescence wallérienne ? Répondre à cette question nécessite de pouvoir suivre conjointement des marqueurs spécifiques de la démyélinisation et de la perte axonale avec une très bonne résolution temporelle. Or, nos marqueurs métabolites en ^1H -SRM ne sont pour l'instant que (approximativement) spécifiques de la myéline (choline) et de la viabilité neuronale (tNA). Il est donc nécessaire d'ajouter une dimension supplémentaire permettant de distinguer la démyélinisation de la remyélinisation, et le dysfonctionnement de la perte axonale. Plusieurs perspectives nous semblent intéressantes :

- (a) La SRM du ^{31}P permet de distinguer dans le signal de choline les PME précurseurs des phospholipides, des PDE produits par leur catabolisme, et ainsi la remyélinisation de la démyélinisation respectivement [*Boulanger et al., 2000*].
- (b) La SRM 2D du ^1H .
- (c) Une approche "signature", en essayant de détecter sur un signal SRM *in vivo* un motif préalablement caractérisé *in vitro* par RMN haute résolution sur culture cellulaire, de façon analogue à l'approche de Maganas et al. sur les cellules souches [*Manganas et al., 2007*].

Ces deux modèles peuvent par ailleurs cohabiter. Nous pouvons très bien imaginer une atteinte myélinique locale (*outside-in*) causant une transection axonale, mais observée distalement à travers une dégénérescence wallérienne (*inside-out*).

3. la pathogénèse est-elle inflammatoire ou neurodégénérative ? Cette question est intriquée avec la précédente, et y répondre nécessite aussi au préalable d'identifier des marqueurs spécifiques de ces processus physiopathologiques, puis de les suivre le plus en amont possible au début de la maladie à une résolution temporelle suffisante. A notre connaissance, aucun marqueur ne permet cependant à l'heure actuelle de distinguer univoquement inflammation et neurodégénérescence. Toutefois, au moins trois caractéristiques générales vont dans ce sens :

- (a) **Infiltration vs. perte cellulaire**, avec des conséquences macroscopiques directes sur le volume et la concentration en eau, l'inflammation étant caractérisée par des phénomènes d'œdème et de prolifération cellulaire (activation de la microglie et infiltration de macrophages à travers la barrière hémato-encéphalique), tandis que la neurodégénérescence est caractérisée par une atrophie des tissus. En dehors de la concentration en tCr, sensible mais peu spécifique (voir §1.2.2), deux approches nous semblent offrir des perspectives intéressantes :

- i. La mesure de la concentration en eau, corrigée notamment des effets T_1 et T_2^* et B_1 [*Neeb et al., 2008*].

- ii. La mesure des variations locales du volume des structures, utilisée notamment en mesure de l'atrophie cérébrale, par intégration des déterminants du jacobien [Boyes *et al.*, 2006] à partir d'une technique de déformation de formes libres [Rueckert *et al.*, 1999].
- (b) **Glie vs. neurone**, sur laquelle de nombreux travaux immunohistochimiques ont essayé de démontrer la spécificité neuronale du tNA (voir §1.2.1) et gliale du Ins (voir §1.2.4), sans pour autant lever les incertitudes sur la présence de tNA dans les oligodendrocytes et de Ins dans les neurones. Des perspectives intéressantes à poursuivre seraient d'étudier par SRM des neurotransmetteurs, tels le GABA et le glutathione (GSH), en veillant toutefois à s'assurer que leur voies métaboliques de synthèse et de captage ne soient pas gliales. Des perspectives très intéressantes existent par ailleurs en tomographie par émission de positons (TEP), comme la mesure de marqueurs de la myéline [Stankoff *et al.*, 2006], des neurones par un ligand aux récepteurs lysophospholipidiques [Stankoff *et al.*, 2008], de la microglie [Venneti *et al.*, 2006], et plus généralement de l'inflammation [Chauveau *et al.*, 2008].
 - (c) **Structure granulaire vs. filaire**, l'inflammation est associée à une infiltration de cellules immunitaires, tandis que la neurodégénérescence est associée à une déstructuration des fibres (axone et gaine de myéline). Cet aspect à d'ors et déjà été exploré par imagerie de tenseur de diffusion, mais des inconnues subsistent toujours sur les probables effets d'échelle et l'interprétation des résultats [Wheeler-Kingshott and Cercignani, 2009].

Aussi spécifiques qu'ils puissent être, tous ces marqueurs n'ont d'intérêt que s'ils sont observables conjointement et avec une bonne reproductibilité inter-examens. Le temps est en effet essentiel pour inférer un lien de causalité [Whitwell, 2008], et seule une observation dynamique, concomitante, et si possible spatiale des 2 phénomènes permettrait de répondre à la question de la pathogénèse.

Le caractère focal ou global est fréquemment invoqué pour différencier inflammation et neurodégénérescence respectivement. Nous pensons cependant que cela peut être trompeur, dans la mesure où ne voyons pas directement un processus physiopathologique mais son reflet sur un paramètre physique, ou encore le reflet de sa cause ou de sa conséquence. Nous pouvons ainsi très bien imaginer une inflammation initiée globalement dans le cerveau, mais ayant pour unique conséquence visible des lésions focales, tout comme nous pouvons imaginer une neurodégénérescence initiée localement dans certaines structures du cerveau, mais visible uniquement globalement au bout d'un certain temps et après sa diffusion à l'ensemble du cerveau.

4. Comment prédire le handicap définitif à long terme ?. Répondre à cette question implique l'identification d'un marqueur présentant au moins deux caractéristiques fondamentales :

- (a) **Prédictif** : dans l'hypothèse d'une évolution linéaire, il s'agit donc de trouver un métabolite dont l'antériorité temporelle de détection est inversement proportionnelle à sa sensibilité de détection (voir FIG.9.4). En d'autres termes, plus un métabolite sera impliqué dans une cause en amont du métabolite, moins sa mesure nécessitera d'être sensible.

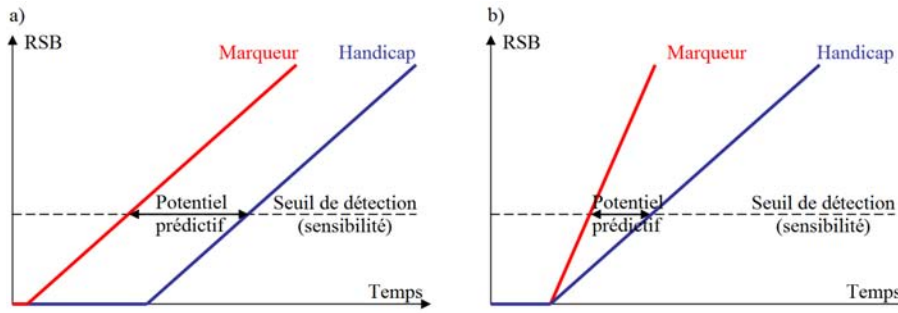


FIG. 9.4. Schéma des 2 sources possibles de potentiel prédictif du handicap d'un marqueur linéaire : a) l'antériorité dans la chaîne causale b) la meilleure sensibilité de détection.

(b) **Corrélé avec le degré de handicap** : il s'agit d'identifier un marqueur qui soit non seulement impliqué dans la chaîne causale du handicap, mais aussi dont la valeur lui soit proportionnelle. Le handicap peut être considéré comme un processus d'intégration selon au moins 3 dimensions : l'intensité d'un phénomène physiopathologique sous-jacent (handicap proportionnel par exemple à l'intensité de la réponse inflammatoire), sa durée dans le temps (handicap proportionnel par exemple à la durée dans le temps d'une réponse inflammatoire), et son étendu spatiale dans le cerveau (handicap proportionnel par exemple au volume des lésions inflammatoires du cerveau). L'importance relative au cours du temps de ces 3 dimensions pour chaque patient pourrait ainsi expliquer l'existence de plusieurs phases et la grande hétérogénéité observée dans les taux de progression de la maladie. Cette importance relative a par ailleurs des conséquences directe sur le type d'information la plus appropriée (voir FIG.9.5).

	Temps	Espace	Intensité
Temps	?	Taux de progression d'un volume lésionnel	Taux de progression d'une concentration
Espace		Volume lésionnel	?
Intensité			Concentration

FIG. 9.5. Information la plus appropriée en fonction des dimensions selon lesquelles le handicap est intégré. ? = aucune information ne semble a priori la plus appropriée. A noter que ce tableau ne présente pas le cas où les 3 dimensions sont également prépondérantes, et où aucune information ne semble a priori la plus pertinente.

Plusieurs éléments nous permettent d'y répondre en partie. Tout d'abord, l'observation que la progression du handicap définitif est continue implique nécessairement un phénomène d'intégration temporelle. En revanche, rien ne permet de distinguer une intégration spatiale d'une intégration en intensité, mais des premiers éléments de réponse se trouveraient dans une étude sur le caractère focal ou global des altérations des métabolites.

Une perspective très intéressante à ce titre serait de mesurer le volume de "lésion" d'un métabolite en imagerie spectroscopique à haute résolution spatiale. Il n'est pas impossible en effet que des lésions focales non-visibles en IRM conventionnelle dans la SBAN le deviennent en imagerie spectroscopique, et permettraient le calcul d'une charge (*lesion load* (LL)) ou volume (*lesion volume* (LV)) lésionnel de NAA (NAA-LV ou NAA-LL) ou de Cho (Cho-LV ou Cho-LL) à l'instar des T_2 -LL et T_2 -LV.

Par ailleurs, si nous posons l'hypothèse d'une progression continue du handicap sur une échelle temporelle longue, l'existence de cycles non-linéaires à des échelles temporelles plus courtes n'est pas à exclure, et pourrait expliquer en partie le paradoxe clinico-radiologique. Une perspective intéressante sur des mesures longitudinales serait ainsi le calcul de l'auto-corrélation entre marqueurs potentiels et index de handicap, afin de détecter des "motifs" d'évolution corrélés entre eux.

Perspectives de la SRM en routine clinique

La SRM se trouve actuellement dans une situation analogue à celle de la domotique depuis 20 ans : une technologie d'avenir qui semble le rester éternellement, sans savoir si cela vient d'un défaut d'offre ou de demande. Son développement pérenne en routine clinique doit au préalable apporter des réponses à trois questions essentielles sur sa fiabilité, son sens, et enfin son rôle.

1. **Fiabilité** : Si la qualité du signal a longtemps été un problème récurrent, les progrès significatifs apportés dans la conception de la chaîne de réception RF ont quasiment éliminé les problèmes d'artéfacts (voir §1.3.3). Toutefois, la variabilité matérielle d'une mesure reste relativement élevée (entre 6 et 12 %), et trouve son origine principale dans les performances des antennes, notamment la robustesse de leur facteur de qualité face à des conditions géométriques et diélectriques variables. Ce problème est en partie la conséquence de compromis de conception en faveur de l'imagerie conventionnelle, et il y a peu de chances de voir cette tendance s'inverser. Si de nombreuses méthodes de correction des hétérogénéités de champ ont été proposées, seule la calibration ERETIC (voir §1.4.1) permet à l'heure actuelle une mesure indirecte du facteur de qualité de l'antenne. Son brevet [[Barantin et al., 1995](#)] étant récemment tombé dans le domaine public, nous pouvons nous attendre à un regain d'intérêt des constructeurs pour le sujet. Toutefois, le frein que présente le coût d'implémentation d'un système RF supplémentaire est important, et une perspective très intéressante, non testée à ce jour à notre connaissance, serait l'utilisation de l'antenne corps existante pour l'émission du signal de calibration. Celle-ci n'offre sans doute pas la même robustesse de facteur de qualité qu'une antenne à large bande ERETIC dédiée, mais elle s'en rapproche d'une part, et offre tout de même des possibilités d'ajustement assez poussées d'autre part, notamment à travers le réglage de la tension en transmission. Nous pouvons ainsi imaginer l'émission d'un signal RF de très faible puissance, à une fréquence supérieure à celle de résonance de l'eau afin de se situer approximativement dans le même profil de bande passante que les métabolites.

2. **Sens** : Un tissu en condition pathologique, comme ici pour la SEP, pose la question fondamentale de ce que veut dire une concentration (ou densité volumique de molécule). Nous avons ainsi observé dans nos mesures une augmentation des concentrations de tCr et de Cho, et des baisses de tNA, sans pour autant savoir si cela était dû à une augmentation/réduction de la densité de molécules dans un même volume initiale (prolifération/perte cellulaire), ou à une réduction/augmentation du volume initiale faisant entrer/sortir des molécules dans le volume de mesure à densité initiale constante (atrophie/œdème). Cela est d'autant plus problématique que notre interprétation des métabolites se fait toujours à l'échelle structurelle et fonctionnelle de la cellule. Il existe au moins trois nouvelles approches possibles :
 - (a) **Monter d'une échelle** notre interprétation des métabolites, au niveau macroscopique, en étudiant par exemple sur des cultures cellulaires l'évolution des concentra-

tions des métabolites lors de l'inflammation, de l'œdème vasogénique, de l'atrophie cellulaire, etc.

- (b) **Descendre d'une échelle** notre interprétation des métabolites, en intégrant une mesure de la densité cellulaire. Une perspective très intéressante serait ainsi de s'exprimer dans une autre unité de densité, non plus volumique, mais massique, structurelle, ou cellulaire. La diffusion et le transfert d'aimantation par exemple, sont des mesures indirectes de la structure d'un tissu. L'objectif devrait être de déterminer sur culture cellulaire la relation existante entre le nombre de cellules et des valeurs de paramètres de diffusion, et ce pour différents types cellulaires. Une autre perspective serait la mesure indirecte de la densité cellulaire à travers celle du compartiment "matière structurelle" invisible en RMN (voir §1.4.2). Une telle mesure peut être faite par régression bi-exponentielle d'acquisitions multi-écho, puis en mesurant le signal de l'eau pure dans une fiole ou dans le LCS des ventricules, ou encore par différents gradients de diffusion [Assaf and Cohen, 2000]. Idéalement, une concentration ne devrait plus être volumique mais par masse de matière sèche, édulant ainsi les problèmes d'œdème, de pertes d'eau (*shrinkage*) cellulaire, d'atrophie, de LCS, etc.
- (c) **Trouver une information indépendante** de l'échelle de la cellule. Car à nombre de cellules initiales (pas de prolifération) et volume interstitiel (pas d'œdème) constants, une concentration s'inscrit dans une voie métabolique dynamique, et ne nous permet pas de distinguer la mesure du flux d'une synthèse ou dégradation, de l'accumulation d'un produit en fin de cycle. Des perspectives intéressantes serait la mesure de paramètres nous renseignant sur l'environnement structurel de la molécule, comme sa relaxation, sa diffusion [Posse et al., 1993], ou son transfert d'aimantation [Leibfritz and Dreher, 2001].

Cela ne résout pas pour autant le problème de la spécificité cellulaire des métabolites. Une solution pourrait provenir de la distinction entre précurseurs et produits de dégradation. La SRM ^1H 1D ne permet pas d'y répondre, car elle regroupe sous une même résonance créatine et phosphocréatine, et choline des PME et des PDE. Deux solutions au moins existent pour les différencier, changer de noyaux, et le ^{31}P offre des perspectives très intéressantes, ou introduire une dimensions supplémentaire par ^1H 2D.

La spécificité cellulaire du tNA et du Ins reste à ce titre problématique : nous ne savons pas notamment si le premier est observable lors de la rémyélinisation oligodendrocytaire, ni si le deuxième est observable dans les neurones. De la même façon, s'il y a de la tCr et de la Cho dans toutes les cellules, comment différencier une prolifération astrocytaire, d'une rémyélinisation oligodendrocytaire, ou encore d'une démyélinisation ? Cela provient principalement de la production de nos connaissances sur les spécificités cellulaires, essentiellement statiques et homéostatiques. Or, si un métabolite peut-être en concentration massique quatre fois plus importante dans un type cellulaire A que dans un autre B, rien ne nous renseigne sur la proportion de A par rapport à B dans un tissu sain et pathologique, ni sur l'amplitude des variations de concentration dans A et B en condition pathologique. Des perspectives intéressantes seraient de modéliser et caractériser dynamiquement ces informations sur cultures cellulaire : observer par exemple l'amplitude des variations du NAA dans un neurone au cours de l'atteinte axonale ou de la rémyélinisation, ainsi que la proportion de chaque type cellulaire en conditions pathologiques.

3. Rôle : Au delà de l'interprétation pertinente d'une mesure, se pose la question essentielle de sa valeur ajoutée, de son apport d'information dans un contexte donné, qu'il soit de recherche fondamentale ou clinique. Il existe typiquement trois types d'information en

imagerie médicale :

- (a) Une information intrinsèque (ou quantitative), par exemple une concentration ou la valeur du T_1 de l'eau dans un tissu.
- (b) Une information différentielle (ou de contraste), par exemple le contraste d'une image pondérée T_1 entre un tissu sain et pathologique.
- (c) Une information distributionnelle (ou spatiale), par exemple le volume d'une région de T_1 homogène (lésion, etc.).

Le choix de l'information la plus utile dépend bien entendu de nos connaissances *a priori*, et conditionne fortement les RSB et RCB acceptables, ainsi que l'échelle visuelle utilisée pour représenter l'information : un niveau de gris sera plus approprié pour une information distributionnelle et un faible RSB, tandis qu'une échelle de couleurs sera plus appropriée pour une information différentielle et un faible RCB. Le choix de l'information implique donc des arbitrages et des positionnements différents sur les compromis et choix technologiques habituels.

Jusqu'à présent, l'étude de la SEP par SRM s'est ainsi faite essentiellement par une information intrinsèque, la concentration, dans le prolongement naturel des techniques importées de la biochimie *in vitro*. Si nous pensons que cette information apporte des réponses pertinentes, le plus souvent qualitatives, catégorielles, ou binaires, aux hypothèses de la recherche fondamentale (pathogénèse neurodégénérative ou inflammatoire, modèle *inside-out* ou *outside-in* d'atteinte du neurone, etc), les questions posées par la routine clinique (prédiction du handicap définitif, diagnostique des CIS se transformant en RR et du passage à la phase progressive, etc.) attendent d'abord des réponses qualitatives potentiellement mieux fournies par une information différentielle ou distributionnelle. Nous plaçons ainsi pour un changement de paradigme de l'imagerie spectroscopie, afin de la considérer non plus comme une biopsie *in vivo* quantitative, mais comme une vraie imagerie de contraste à l'instar des nombreux autres modalités (T_1 , T_2 , densité de proton, diffusion, transfert d'aimantation) dont la versatilité a contribué au succès de l'IRM.

« La nature ne fournit aucun critère »

Thomas Samuel Kuhn, *La Structure des révolutions scientifiques*

Bibliographie

- [*Abildgaard et al.*, 1988] Abildgaard, F., Gesmar, H., Led, J., Quantitative analysis of complicated nonideal Fourier transform NMR spectra, *Journal of magnetic resonance*, volume 79, no. 1, (1988), pp. 78–89.
- [*Ackerman et al.*, 1980] Ackerman, J., Grove, T., Wong, G., *et al.*, Mapping of metabolites in whole animals by ^{31}P NMR using surface coils, *Nature*, volume 283, (1980), pp. 167–170.
- [*Adalsteinsson et al.*, 2003] Adalsteinsson, E., Langer-Gould, A., Homer, R., *et al.*, Gray matter N-acetyl aspartate deficits in secondary progressive but not relapsing-remitting multiple sclerosis, *American Journal of Neuroradiology*, volume 24, no. 10, (2003), pp. 1941–1945.
- [*Akoka et al.*, 1993] Akoka, S., Franconi, F., Seguin, F., *et al.*, Radiofrequency map of an NMR coil by imaging, *Magnetic resonance imaging*, volume 11, no. 3, (1993), pp. 437–441.
- [*Alger et al.*, 1993] Alger, J., Symko, S., Bizzi, A., *et al.*, Absolute quantitation of short TE brain ^1H -MR spectra and spectroscopic imaging data, *Journal of computer assisted tomography*, volume 17, no. 2, (1993), pp. 191–199.
- [*Alter et al.*, 1962] Alter, M., Halpern, L., Kurland, L., *et al.*, Multiple sclerosis in Israel : prevalence among immigrants and native inhabitants, *Archives of Neurology*, volume 7, no. 4, (1962), pp. 253–263.
- [*Arnold et al.*, 1990] Arnold, D., Matthews, P., Francis, G., *et al.*, Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis : assessment of the load of disease, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 14, no. 1, (1990), pp. 154–159.
- [*Arnold et al.*, 2001] Arnold, J., Liow, J.-S., Schaper, K., *et al.*, Qualitative and quantitative evaluation of six algorithms for correcting intensity nonuniformity effects, *NeuroImage*, volume 13, (2001), pp. 931–943.
- [*Arun et al.*, 2006] Arun, P., Madhavarao, C., Moffett, J., *et al.*, Regulation of N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate biosynthesis by protein kinase activators, *Journal of neurochemistry*, volume 98, no. 6, (2006), pp. 2034–2042.
- [*Ascherio et al.*, 2001] Ascherio, A., Zhang, S., Hernan, M., *et al.*, Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis, *New England Journal of Medicine*, volume 344, no. 5, (2001), pp. 327–332.
- [*Ashburner and Friston*, 2005] Ashburner, J., Friston, K., Unified segmentation, *Neuroimage*, volume 26, no. 3, (2005), pp. 839–851.
- [*Assaf and Cohen*, 2000] Assaf, Y., Cohen, Y., Assignment of the water slow-diffusing component in the central nervous system using q-space diffusion MRS : implications for fiber tract imaging, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 43, no. 2, (2000), pp. 191–199.
- [*Axel et al.*, 1987] Axel, L., Costantini, J., Listerud, J., Intensity correction in surface-coil MR imaging, *American Journal of Roentgenology*, volume 148, no. 2, (1987), pp. 418–420.

- [*Barantin et al.*, 1995] Barantin, L., Akoka, S., Le Pape, A., Dispositif d'Analyse Quantitative par Résonance Magnétique Nucléaire, French Patent CNRS, volume 95, (1995), p. 07651.
- [*Barantin et al.*, 1997] Barantin, L., Pape, A., Akoka, S., A new method for absolute quantitation MRS metabolites, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 38, no. 2, (1997), pp. 179–182.
- [*Barker et al.*, 1993] Barker, P., Soher, B., Blackband, S., *et al.*, Quantitation of proton NMR spectra of the human brain using tissue water as an internal concentration reference, *NMR in Biomedicine*, volume 6, no. 1, (1993), pp. 89–94.
- [*Barkhof*, 2002] Barkhof, F., The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited, *Current opinion in neurology*, volume 15, no. 3, (2002), pp. 239–245.
- [*Barkhuijsen et al.*, 1985] Barkhuijsen, H., De Beer, R., Bovee, W., *et al.*, Retrieval of frequencies, amplitudes, damping factors, and phases from time-domain signals using a linear least-squares procedure, *Journal of magnetic resonance*, volume 61, no. 3, (1985), pp. 465–481.
- [*Barkhuijsen et al.*, 1987] Barkhuijsen, H., De Beer, R., Van Ormondt, D., Improved algorithm for noniterative time-domain model fitting to exponentially damped magnetic resonance signals, *Journal of magnetic resonance*, volume 73, no. 3, (1987), pp. 553–557.
- [*Bartha et al.*, 2000] Bartha, R., Drost, D., Menon, R., *et al.*, Spectroscopic lineshape correction by QUECC : combined QUALITY deconvolution and eddy current correction, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 44, no. 4, (2000), pp. 641–645.
- [*Bartha et al.*, 1999] Bartha, R., Drost, D., Williamson, P., Factors affecting the quantification of short echo in-vivo ¹H MR spectra : prior knowledge, peak elimination, and filtering, *NMR in Biomedicine*, volume 12, no. 4, (1999), pp. 205–216.
- [*Baslow*, 2000] Baslow, M., Canavan's spongiform leukodystrophy, *Journal of Molecular Neuroscience*, volume 15, no. 2, (2000), pp. 61–69.
- [*Baslow*, 2002] Baslow, M., Evidence supporting a role for N-acetyl-l-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system An analytical review, *Neurochemistry international*, volume 40, no. 4, (2002), pp. 295–300.
- [*Baslow*, 2003] Baslow, M., N-acetylaspartate in the vertebrate brain : metabolism and function, *Neurochemical research*, volume 28, no. 6, (2003), pp. 941–953.
- [*Bazin et al.*, 2007] Bazin, P., Cuzzocreo, J., Yassa, M., *et al.*, Volumetric neuroimage analysis extensions for the MIPAV software package, *Journal of neuroscience methods*, volume 165, no. 1, (2007), pp. 111–121.
- [*Behar et al.*, 1994] Behar, K., Rothman, D., Spencer, D., *et al.*, Analysis of macromolecule resonances in ¹H NMR spectra of human brain, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 32, no. 3, (1994), pp. 294–302.
- [*Belaroussi et al.*, 2006] Belaroussi, B., Milles, J., Carme, S., *et al.*, Intensity non-uniformity correction in MRI : Existing methods and their validation, *Medical Image Analysis*, volume 10, no. 2, (2006), pp. 234–246.
- [*Bhakoo and Pearce*, 2000] Bhakoo, K., Pearce, D., In vitro expression of N-acetyl aspartate by oligodendrocytes : implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo., *Journal of neurochemistry*, volume 74, no. 1, (2000), pp. 254–262.
- [*Bitsch et al.*, 1999] Bitsch, A., Bruhn, H., Vougioukas, V., *et al.*, Inflammatory CNS demyelination : histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy, *American Journal of Neuroradiology*, volume 20, no. 9, (1999), pp. 1619–1627.
- [*Bjartmar et al.*, 2002] Bjartmar, C., Battistuta, J., Terada, N., *et al.*, N-acetylaspartate is an axon-specific marker of mature white matter in vivo : a biochemical and immunohistochemical study on the rat optic nerve, *Annals of neurology*, volume 51, no. 1, (2002), pp. 51–58.

- [*Bjartmar et al.*, 2001] Bjartmar, C., Kinkel, R., Kidd, G., *et al.*, Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS, *Neurology*, volume 57, no. 7, (2001), pp. 1248–1252.
- [*Bo et al.*, 1994] Bo, L., Dawson, T., Wesselingh, S., *et al.*, Induction of nitric oxide synthase in demyelinating regions of multiple sclerosis brains, *Annals of neurology*, volume 36, no. 5, (1994), pp. 778–86.
- [*Boesen et al.*, 2004] Boesen, K., Rehm, K., Schaper, K., *et al.*, Quantitative comparison of four brain extraction algorithms, *Neuroimage*, volume 22, no. 3, (2004), pp. 1255–1261.
- [*Bonneville et al.*, 2002] Bonneville, F., Moriarty, D., Li, B., *et al.*, Whole-brain N-acetylaspartate concentration : correlation with T2-weighted lesion volume and expanded disability status scale score in cases of relapsing-remitting multiple sclerosis, *American Journal of Neuroradiology*, volume 23, no. 3, (2002), pp. 371–375.
- [*Bottomley*, 1984] Bottomley, P., Selective volume method for performing localized NMR spectroscopy, 1984, US Patent 4,480,228.
- [*Boulanger et al.*, 2000] Boulanger, Y., Labelle, M., Khiat, A., Role of phospholipase A2 on the variations of the choline signal intensity observed by 1H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases, *Brain Research Reviews*, volume 33, no. 2-3, (2000), pp. 380–389.
- [*Boyes et al.*, 2006] Boyes, R., Rueckert, D., Aljabar, P., *et al.*, Cerebral atrophy measurements using Jacobian integration : comparison with the boundary shift integral, *Neuroimage*, volume 32, no. 1, (2006), pp. 159–169.
- [*Brand et al.*, 1993] Brand, A., Richter-Landsberg, C., Leibfritz, D., Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells, *Developmental neuroscience*, volume 15, no. 3-5, (1993), pp. 289–298.
- [*Brenner et al.*, 1993] Brenner, R., Munro, P., Williams, S., *et al.*, The proton NMR spectrum in acute EAE : the significance of the change in the Cho :Cr ratio, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 29, no. 6, (1993), pp. 737–745.
- [*Bretthorst*, 1990] Bretthorst, G., Bayesian analysis. I. Parameter estimation using quadrature NMR models, *J. Magn. Reson.*, volume 88, no. 3, (1990), pp. 533–551.
- [*Bretthorst et al.*, 2005] Bretthorst, G., Hutton, W., Garbow, J., *et al.*, Exponential parameter estimation (in NMR) using Bayesian probability theory, *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, volume 27, no. 2, (2005), pp. 55–63.
- [*Brey and Narayana*, 1988] Brey, W., Narayana, P., Correction for intensity falloff in surface coil magnetic resonance imaging, *Medical Physics*, volume 15, (1988), pp. 241–245.
- [*Brinkmann et al.*, 1998] Brinkmann, B., Manduca, A., Robb, R., *et al.*, Optimized homomorphic unsharp masking for MR grayscaleinhomogeneity correction, *IEEE transactions on Medical Imaging*, volume 17, no. 2, (1998), pp. 161–171.
- [*Brown*, 2004] Brown, M., Time-domain combination of MR spectroscopy data acquired using phased-array coils, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 52, no. 5, (2004), pp. 1207–1213.
- [*Brunner et al.*, 2009] Brunner, D., De Zanche, N., Frohlich, J., *et al.*, Travelling-wave nuclear magnetic resonance, *Nature*, volume 457, no. 7232, (2009), pp. 994–998.
- [*Buchli and Boesiger*, 1993] Buchli, R., Boesiger, P., Comparison of methods for the determination of absolute metabolite concentrations in human muscles by 31P MRS, *Magnetic resonance in medicine*, volume 30, no. 5, (1993), pp. 552–558.
- [*Bydder et al.*, 2008] Bydder, M., Hamilton, G., Yokoo, T., *et al.*, Optimal phased-array combination for spectroscopy, *Magnetic Resonance Imaging*, volume 26, no. 6, (2008), pp. 847–850.

- [Cabanes *et al.*, 2001] Cabanes, E., Confort-Gouny, S., Le Fur, Y., *et al.*, Optimization of residual water signal removal by HLSVD on simulated short echo time proton MR spectra of the human brain, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 150, no. 2, (2001), pp. 116–125.
- [Caramanos *et al.*, 2005] Caramanos, Z., Narayanan, S., Arnold, D., H-MRS quantification of tNA and tCr in patients with multiple sclerosis : a meta-analytic review, *Brain*, volume 128, no. pt 11, (2005), pp. 2483–2506.
- [Carlson and Kramer, 1990] Carlson, J., Kramer, D., Rapid radiofrequency calibration in MRI, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 15, no. 3, (1990), pp. 438–445.
- [Cavassila *et al.*, 2000] Cavassila, S., Deval, S., Huegen, C., *et al.*, Cramer-Rao bound expressions for parametric estimation of overlapping peaks : influence of prior knowledge, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 143, no. 2, (2000), pp. 311–320.
- [Chakraborty *et al.*, 2001] Chakraborty, G., Mekala, P., Yahya, D., *et al.*, Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis : evidence for myelin-associated aspartoacylase, *Journal of neurochemistry*, volume 78, no. 4, (2001), pp. 736–745.
- [Chard *et al.*, 2002] Chard, D., Griffin, C., McLean, M., *et al.*, Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis, *Brain*, volume 125, no. 10, (2002), pp. 2342–2352.
- [Chauveau *et al.*, 2008] Chauveau, F., Boutin, H., Van Camp, N., *et al.*, Nuclear imaging of neuroinflammation : a comprehensive review of [11 C] PK11195 challengers, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, volume 35, no. 12, (2008), pp. 2304–2319.
- [Chen *et al.*, 2001] Chen, S., Donoho, D., Saunders, M., Atomic decomposition by basis pursuit, *SIAM review*, volume 43, no. 1, (2001), pp. 129–159.
- [Christiansen *et al.*, 1993] Christiansen, P., Henriksen, O., Stubgaard, M., *et al.*, In vivo quantification of brain metabolites by 1H-MRS using water as an internal standard., *Magnetic resonance imaging*, volume 11, no. 1, (1993), pp. 107–118.
- [Cifelli *et al.*, 2002] Cifelli, A., Arridge, M., Jezzard, P., *et al.*, Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis, *Annals of neurology*, volume 52, no. 5, (2002), pp. 650–653.
- [Clare, 2009] Clare, S., Dynamic shimming, in : *ISMRM weekend educationnal syllabus*, 2009.
- [Clark, 1998] Clark, J., N-acetyl aspartate : a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction, *Developmental neuroscience*, volume 20, (1998), pp. 271–276.
- [Cohen *et al.*, 2000] Cohen, M., DuBois, R., Zeineh, M., Rapid and effective correction of RF inhomogeneity for high field magnetic resonance imaging, *Human Brain Mapping*, volume 10, no. 4, (2000), pp. 204–211.
- [Collins *et al.*, 1995] Collins, D., Holmes, C., Peters, T., *et al.*, Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation, *Human Brain Mapping*, volume 3, no. 3, (1995), pp. 190–208.
- [Collins *et al.*, 1998] Collins, D., Zijdenbos, A., Kollokian, V., *et al.*, Design and construction of a realistic digital brain phantom, *IEEE transactions on Medical Imaging*, volume 17, no. 3, (1998), pp. 463–468.
- [Compston and Coles, 2008] Compston, A., Coles, A., Multiple sclerosis, *The Lancet*, volume 343, no. 13, (2008), pp. 938–952.
- [Compston *et al.*, 2005] Compston, A., McAlpine, D., McDonald, I., *et al.*, *McAlpine's multiple sclerosis*, Churchill Livingstone, 2005.
- [Confavreux *et al.*, 2001] Confavreux, C., Suissa, S., Saddinger, P., *et al.*, Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis, *New England Journal of Medicine*, volume 344, no. 5, (2001), pp. 319–326.

- [*Confavreux and Vukusic*, 2006] Confavreux, C., Vukusic, S., Natural history of multiple sclerosis : a unifying concept, *Brain*, volume 129, no. 3, (2006), pp. 606–616.
- [*Confavreux et al.*, 2000] Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., *et al.*, Relapses and progression of disability in multiple sclerosis, *New England Journal of Medicine*, volume 343, no. 20, (2000), pp. 1430–1438.
- [*Coron et al.*, 2001] Coron, A., Vanhamme, L., Antoine, J., *et al.*, The filtering approach to solvent peak suppression in MRS : a critical review, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 152, no. 1, (2001), pp. 26–40.
- [*Coyle*, 2006] Coyle, J., A brief overview of N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate, *Advances in experimental medicine and biology*, volume 576, (2006), pp. 1–6.
- [*Cucurella et al.*, 2000] Cucurella, M., Rovira, A., Rio, J., *et al.*, Proton magnetic resonance spectroscopy in primary and secondary progressive multiple sclerosis, *NMR in Biomedicine*, volume 13, no. 2, (2000), pp. 57–63.
- [*Cudalbu et al.*, 2008] Cudalbu, C., Cavassila, S., Rabeson, H., *et al.*, Influence of measured and simulated basis sets on metabolite concentration estimates, *NMR in Biomedicine*, volume 21, no. 6, (2008), pp. 627–636.
- [*Cunningham et al.*, 2006] Cunningham, C., Pauly, J., Nayak, K., Saturated Double-Angle Method for Rapid B, *Aging*, volume 55, (2006), pp. 1326–1333.
- [*Cutter et al.*, 1999] Cutter, G., Baier, M., Rudick, R., *et al.*, Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure, *Brain*, volume 122, no. 5, (1999), pp. 871–882.
- [*Danielsen et al.*, 1995] Danielsen, E., Michaelis, T., Ross, B., Three methods of calibration in quantitative proton MR spectroscopy, *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, volume 106, no. 3, (1995), pp. 287–291.
- [*Davie et al.*, 1994] Davie, C., Hawkins, C., Barker, G., *et al.*, Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions, *Brain*, volume 117, no. 1, (1994), pp. 49–58.
- [*Davies et al.*, 1995] Davies, S., Newcombe, J., Williams, S., *et al.*, High resolution proton NMR spectroscopy of multiple sclerosis lesions, *Journal of neurochemistry*, volume 64, no. 2, (1995), pp. 742–748.
- [*De Graaf et al.*, 1990] De Graaf, A., Van Dijk, J., BoeE, W., QUALITY : quantification improvement by converting lineshapes to the Lorentzian type, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 13, no. 3, (1990), pp. 343–357.
- [*De Stefano et al.*, 1995] De Stefano, N., Matthews, P., Antel, J., *et al.*, Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability, *Annals of neurology*, volume 38, no. 6, (1995), pp. 901–909.
- [*De Stefano et al.*, 1998] De Stefano, N., Matthews, P., Fu, L., *et al.*, Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study, *Brain*, volume 121, no. 8, (1998), pp. 1469–1477.
- [*De Stefano et al.*, 1997] De Stefano, N., Matthews, P., Narayanan, S., *et al.*, Axonal dysfunction and disability in a relapse of multiple sclerosis : longitudinal study of a patient, *Neurology*, volume 49, no. 4, (1997), pp. 1138–1141.
- [*De Stefano et al.*, 2001] De Stefano, N., Narayanan, S., Francis, G., *et al.*, Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability, *Archives of Neurology*, volume 58, no. 1, (2001), pp. 65–70.
- [*Dean and Kurtzke*, 1971] Dean, G., Kurtzke, J., On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa, *British Medical Journal*, volume 3, no. 5777, (1971), pp. 725–729.

- [*Detels et al.*, 1977] Detels, R., Visscher, B., Malmgren, R., *et al.*, Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosis in Japanese-American, 1977.
- [*Dietrich et al.*, 2007] Dietrich, O., Raya, J., Reeder, S., *et al.*, Measurement of signal-to-noise ratios in MR images : influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, volume 26, no. 2, (2007), pp. 375–385.
- [*Dong et al.*, 2006] Dong, Z., Dreher, W., Leibfritz, D., Toward quantitative short-echo-time in vivo proton MR spectroscopy without water suppression., *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine/Society of Magnetic Resonance in Medicine*, volume 55, no. 6, (2006), p. 1441.
- [*Doyle et al.*, 1995] Doyle, T., Pathak, R., Wolinsky, J., *et al.*, Automated proton spectroscopic image processing, *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, volume 106, no. 1, (1995), pp. 58–63.
- [*Dreher et al.*, 2003] Dreher, W., Geppert, C., Althaus, M., *et al.*, Fast proton spectroscopic imaging using steady-state free precession methods, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 50, no. 3, (2003), pp. 453–460.
- [*Duc et al.*, 1998] Duc, C., Trabesinger, A., Weber, O., *et al.*, Quantitative ^1H MRS in the evaluation of mesial temporal lobe epilepsy in vivo, *Magnetic resonance imaging*, volume 16, no. 8, (1998), pp. 969–979.
- [*Dutta et al.*, 2006] Dutta, R., McDonough, J., Yin, X., *et al.*, Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients, *Annals of neurology*, volume 59, no. 3, (2006), pp. 478–489.
- [*Dydak et al.*, 2001] Dydak, U., Weiger, M., Pruessmann, K., *et al.*, Sensitivity-encoded spectroscopic imaging, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 46, no. 4, (2001), pp. 713–722.
- [*Dyment et al.*, 2004] Dyment, D., Ebers, G., Dessa Sadovnick, A., Genetics of multiple sclerosis, *Lancet neurology*, volume 3, no. 2, (2004), pp. 104–110.
- [*Elian and Dean*, 1993] Elian, M., Dean, G., Motor neuron disease and multiple sclerosis among immigrants to England from the Indian subcontinent, the Caribbean, and east and west Africa, *British Medical Journal*, volume 56, no. 5, (1993), pp. 454–457.
- [*Elster et al.*, 2005] Elster, C., Schubert, F., Link, A., *et al.*, Quantitative magnetic resonance spectroscopy : Semi-parametric modeling and determination of uncertainties, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 53, no. 6, (2005), pp. 1288–1296.
- [*Ernst et al.*, 1993] Ernst, T., Kreis, R., Ross, B., Absolute quantitation of water and metabolites in the human brain. I : compartments and water, *Journal of magnetic resonance. Series B*, volume 102, no. 1, (1993), pp. 1–8.
- [*Ethofer et al.*, 2003] Ethofer, T., Mader, I., Seeger, U., *et al.*, Comparison of longitudinal metabolite relaxation times in different regions of the human brain at 1.5 and 3 Tesla, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 50, no. 6, (2003), pp. 1296–1301.
- [*Fennema-Notestine et al.*, 2006] Fennema-Notestine, C., Ozyurt, I., Clark, C., *et al.*, Quantitative evaluation of automated skull-stripping methods applied to contemporary and legacy images : Effects of diagnosis, bias correction, and slice location, *Human brain mapping*, volume 27, no. 2, (2006), pp. 99–113.
- [*Fernando et al.*, 2004] Fernando, K., McLean, M., Chard, D., *et al.*, Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, *Brain*, volume 127, no. 6, (2004), pp. 1361–1369.
- [*Filippi et al.*, 2003] Filippi, M., Bozzali, M., Rovaris, M., *et al.*, Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis, *Brain*, volume 126, no. 2, (2003), pp. 433–437.

- [Filippini *et al.*, 2003] Filippini, G., Munari, L., Incorvaia, B., *et al.*, Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis : a systematic review, *The Lancet*, volume 361, (2003), pp. 545–552.
- [Fisher *et al.*, 2002] Fisher, S., Novak, J., Agranoff, B., Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues : homeostasis, metabolism and functional significance, *Journal of neurochemistry*, volume 82, no. 4, (2002), pp. 736–754.
- [Frahm *et al.*, 1987] Frahm, J., Merboldt, K., Hanicke, W., Localized proton spectroscopy using stimulated echoes, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 72, no. 3, (1987), pp. 502–508.
- [Freeborough *et al.*, 1997] Freeborough, P., Fox, N., Kitney, R., Interactive algorithms for the segmentation and quantitation of 3-D MRI brain scans, *Computer methods and programs in biomedicine*, volume 53, no. 1, (1997), pp. 15–25.
- [Freeman and Jenden, 1976] Freeman, J., Jenden, D., The source of choline for acetylcholine synthesis in brain, *Life sciences*, volume 19, no. 7, (1976), pp. 949–961.
- [Gabr *et al.*, 2006] Gabr, R., Ouwkerk, R., Bottomley, P., Quantifying in vivo MR spectra with circles, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 179, no. 1, (2006), pp. 152–163.
- [Garwood and DelaBarre, 2001] Garwood, M., DelaBarre, L., The return of the frequency sweep : designing adiabatic pulses for contemporary NMR, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 153, no. 2, (2001), pp. 155–177.
- [Gayou *et al.*, 1997] Gayou, A., Brochet, B., Dousset, V., Transitional progressive multiple sclerosis : a clinical and imaging study, 1997.
- [Geurts *et al.*, 2006] Geurts, J., Reuling, I., Vrenken, H., *et al.*, MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 55, no. 3, (2006), pp. 478–483.
- [Geurts *et al.*, 2009] Geurts, J., Stys, P., Minagar, A., *et al.*, Gray matter pathology in (chronic) MS : Modern views on an early observation, *Journal of the Neurological Sciences*, volume 282, no. 1-2, (2009), pp. 12–20.
- [Gillies *et al.*, 2006] Gillies, P., Marshall, I., Asplund, M., *et al.*, Quantification of MRS data in the frequency domain using a wavelet filter, an approximated Voigt lineshape model and prior knowledge, *NMR in Biomedicine*, volume 19, no. 5, (2006), pp. 617–626.
- [Glanville *et al.*, 1989] Glanville, N., Byers, D., Cook, H., *et al.*, Differences in the metabolism of inositol and phosphoinositides by cultured cells of neuronal and glial origin, *Biochimica et Biophysica Acta*, volume 1004, no. 2, (1989), pp. 169–179.
- [Gonen *et al.*, 2000] Gonen, O., Catalaa, I., Babb, J., *et al.*, Total brain N-acetylaspartate A new measure of disease load in MS, *Neurology*, volume 54, no. 1, (2000), pp. 15–19.
- [Gonen *et al.*, 2002] Gonen, O., Moriarty, D., Li, B., *et al.*, Relapsing-remitting Multiple Sclerosis and Whole-Brain N-Acetylaspartate Measurement : Evidence for Different Clinical Cohorts—Initial Observations 1, *Radiology*, volume 225, no. 1, (2002), pp. 261–268.
- [Gonen *et al.*, 2007] Gonen, O., Oberndorfer, T., Inglese, M., *et al.*, Reproducibility of three whole-brain N-acetylaspartate decline cohorts in relapsing-remitting multiple sclerosis, *American Journal of Neuroradiology*, volume 28, no. 2, (2007), pp. 267–271.
- [Gonsette, 2008] Gonsette, R., Review : Oxidative stress and excitotoxicity : a therapeutic issue in multiple sclerosis ?, *Multiple Sclerosis*, volume 14, no. 1, (2008), pp. 22–34.
- [Govindaraju *et al.*, 2000] Govindaraju, V., Young, K., Maudsley, A., Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites, *NMR in Biomedicine*, volume 13, no. 3, (2000), pp. 129–153.
- [Graveron-Demilly *et al.*, 1993] Graveron-Demilly, D., Diop, A., Briguet, A., *et al.*, Product-operator algebra for strongly coupled spin systems, *Journal of magnetic resonance. Series A*, volume 101, no. 3, (1993), pp. 233–239.

- [Griswold *et al.*, 2002] Griswold, M., Jakob, P., Heidemann, R., *et al.*, Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA), *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 47, no. 6, (2002), pp. 1202–1210.
- [Grivet, 1997] Grivet, J., Accurate numerical approximation to the Gauss–Lorentz lineshape, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 125, no. 1, (1997), pp. 102–106.
- [Gruetter, 1993] Gruetter, R., Automatic, localized in vivo adjustment of all first-and second-order shim coils, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 29, no. 6, (1993), pp. 804–811.
- [Haase *et al.*, 1985] Haase, A., Frahm, J., Hanicke, W., *et al.*, 1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging, *Physics in Medicine and Biology*, volume 30, (1985), pp. 341–344.
- [Hardy *et al.*, 1992] Hardy, C., Bottomley, P., Rohling, K., *et al.*, An NMR Phased Array for Human Cardiac 31P Spectroscopy, *Magnetic Resonance In Medicine*, volume 28, (1992), pp. 54–54.
- [Hayes *et al.*, 1991] Hayes, C., Hattes, N., Roemer, P., Volume imaging with MR phased arrays, *Magnetic resonance in medicine*, volume 18, no. 2, (1991), pp. 309–319.
- [He *et al.*, 2005] He, J., Inglese, M., Li, B., *et al.*, Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis : Metabolic Abnormality in Nonenhancing Lesions and Normal-appearing White Matter at MR Imaging : Initial Experience 1, *Radiology*, volume 234, no. 1, (2005), pp. 211–217.
- [Helms, 2000] Helms, G., A precise and user-independent quantification technique for regional comparison of single volume proton MR spectroscopy of the human brain, *NMR in Biomedicine*, volume 13, no. 7, (2000), pp. 398–406.
- [Helms, 2001] Helms, G., Volume correction for edema in single-volume proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis lesions, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 46, no. 2, (2001), pp. 256–263.
- [Helms *et al.*, 2000] Helms, G., Stawiarz, L., Kivisakk, P., *et al.*, Regression analysis of metabolite concentrations estimated from localized proton MR spectra of active and chronic multiple sclerosis lesions, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 43, no. 1, (2000), pp. 102–110.
- [Henkelman, 1985] Henkelman, R., Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images, *Medical Physics*, volume 12, (1985), pp. 232–233.
- [Hetherington *et al.*, 1994] Hetherington, H., Mason, G., Pan, J., *et al.*, Evaluation of cerebral gray and white matter metabolite differences by spectroscopic imaging at 4.1 T, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 32, no. 5, (1994), pp. 565–571.
- [Hetherington *et al.*, 1996] Hetherington, H., Pan, J., Mason, G., *et al.*, Quantitative 1H spectroscopic imaging of human brain at 4.1 T using image segmentation, *Magnetic resonance in medicine*, volume 36, no. 1, (1996), pp. 21–29.
- [Hobart *et al.*, 1996] Hobart, J., Lamping, D., Thompson, A., Evaluating neurological outcome measures : the bare essentials, *British Medical Journal*, volume 60, no. 2, (1996), pp. 127–130.
- [Hofmann *et al.*, 2001] Hofmann, L., Slotboom, J., Boesch, C., *et al.*, Characterization of the macromolecule baseline in localized 1H-MR spectra of human brain, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 46, no. 5, (2001), pp. 855–863.
- [Hou, 2006] Hou, Z., A review on MR image intensity inhomogeneity correction, *International Journal of Biomedical Imaging*, volume 2006, (2006), pp. 1–11.
- [Hoult and Lee, 1985] Hoult, D., Lee, D., Shimming a superconducting nuclear-magnetic-resonance imaging magnet with steel, *Review of Scientific Instruments*, volume 56, (1985), pp. 131–135.

- [*Husted et al.*, 1994] Husted, C., Goodin, D., Hugg, J., *et al.*, Biochemical alterations in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter detected by in vivo ³¹P and ¹H spectroscopic imaging, *Annals of neurology*, volume 36, no. 2, (1994), pp. 157–165.
- [*Inglese et al.*, 2003] Inglese, M., Li, B., Rusinek, H., *et al.*, Diffusely elevated cerebral choline and creatine in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 50, no. 1, (2003), pp. 190–195.
- [*Inglese et al.*, 2004] Inglese, M., Liu, S., Babb, J., *et al.*, Three-dimensional proton spectroscopy of deep gray matter nuclei in relapsing-remitting MS, *Neurology*, volume 63, no. 1, (2004), pp. 170–172.
- [*Insko and Bolinger*, 1993] Insko, E., Bolinger, L., Mapping of the radiofrequency field, *Journal of magnetic resonance. Series A*, volume 103, no. 1, (1993), pp. 82–85.
- [*Jansen et al.*, 2006] Jansen, J., Backes, W., Nicolay, K., *et al.*, ¹H MR spectroscopy of the brain : absolute quantification of metabolites, *Radiology*, volume 240, no. 2, (2006), pp. 318–332.
- [*Jost et al.*, 2005] Jost, G., Harting, I., Heiland, S., Quantitative single-voxel spectroscopy : the reciprocity principle for receive-only head coils, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, volume 21, no. 1, (2005), pp. 66–71.
- [*Kapeller et al.*, 2002] Kapeller, P., Brex, P., Chard, D., *et al.*, Quantitative ¹H MRS imaging 14 years after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis*, volume 8, no. 3, (2002), pp. 207–210.
- [*Kapeller et al.*, 2001] Kapeller, P., McLean, M., Griffin, C., *et al.*, Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis : a quantitative MR spectroscopic imaging study, *Journal of neurology*, volume 248, no. 2, (2001), pp. 131–138.
- [*Kappos et al.*, 2007] Kappos, L., Freedman, M., Polman, C., *et al.*, Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study, *The Lancet*, volume 370, (2007), pp. 389–397.
- [*Kaufman et al.*, 1989] Kaufman, L., Kramer, D., Crooks, L., *et al.*, Measuring signal-to-noise ratios in MR imaging, *Radiology*, volume 173, no. 1, (1989), pp. 265–267.
- [*Khan et al.*, 2008] Khan, O., Shen, Y., Bao, F., *et al.*, Long-Term Study of Brain ¹H-MRS Study in Multiple Sclerosis : Effect of Glatiramer Acetate Therapy on Axonal Metabolic Function and Feasibility of Long-Term ¹H-MRS Monitoring in Multiple Sclerosis, *Journal of Neuroimaging*, volume 18, no. 3, (2008), pp. 314–319.
- [*Khan et al.*, 2005] Khan, O., Shen, Y., Caon, C., *et al.*, Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis*, volume 11, no. 6, (2005), pp. 646–651.
- [*Kirov et al.*, 2009] Kirov, I., Patil, V., Babb, J., *et al.*, MR Spectroscopy Indicates Diffuse Multiple Sclerosis Activity During Remission, *British Medical Journal*, volume 80, no. 12, (2009), pp. 1330–1336.
- [*Klose*, 1990] Klose, U., In vivo proton spectroscopy in presence of eddy currents, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 14, no. 1, (1990), pp. 26–30.
- [*Knijn et al.*, 1992] Knijn, A., De Beer, R., Van Ormondt, D., Frequency-selective quantification in the time domain, *Journal of magnetic resonance*, volume 97, no. 2, (1992), pp. 444–450.
- [*Koch et al.*, 1999] Koch, S., Chen, G., Santalucia Jr, J., *et al.*, Abundant levels of myo-inositol in cells of human neuronal origin, in : *Abstracts of the Society of Neuroscience*, volume 25, 1999, (pp. 2207–2207).

- [Koch *et al.*, 1994] Koch, T., Brix, G., Lorenz, W., Theoretical description, measurement, and correction of localization errors in ^{31}P chemical-shift imaging, *Journal of magnetic resonance. Series B(Print)*, volume 104, no. 3, (1994), pp. 199–211.
- [Kreis, 1997] Kreis, R., Quantitative localized ^1H MR spectroscopy for clinical use, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, volume 31, no. 2-3, (1997), pp. 155–195.
- [Kreis, 2004] Kreis, R., Issues of spectral quality in clinical ^1H -magnetic resonance spectroscopy and a gallery of artifacts, *NMR in Biomedicine*, volume 17, no. 6, (2004), pp. 361–381.
- [Kreis *et al.*, 1993] Kreis, R., Ernst, T., Ross, B., Absolute quantitation of water and metabolites in the human brain. II : metabolite concentrations, *Journal of magnetic resonance. Series B*, volume 102, no. 1, (1993), pp. 9–19.
- [Kreis *et al.*, 2001] Kreis, R., Slotboom, J., Pietz, J., *et al.*, Quantitation of localized ^{31}P magnetic resonance spectra based on the reciprocity principle, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 149, no. 2, (2001), pp. 245–250.
- [Kurtzke, 1961] Kurtzke, J., On the evaluation of disability in multiple sclerosis, *Neurology*, volume 11, (1961), pp. 686–694.
- [Kurtzke, 1983] Kurtzke, J., Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS), *Neurology*, volume 33, no. 11, (1983), pp. 1444–1452.
- [Kurtzke, 1989] Kurtzke, J., The Disability Status Scale for multiple sclerosis : apologia pro DSS sua, *Neurology*, volume 39, no. 2, (1989), pp. 291–302.
- [Kurtzke, 1993] Kurtzke, J., Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection, *Clinical microbiology reviews*, volume 6, no. 4, (1993), pp. 382–427.
- [Kwan *et al.*, 1999] Kwan, R., Evans, A., Pike, G., MRI simulation-based evaluation of image-processing and classification methods, *IEEE transactions on Medical Imaging*, volume 18, no. 11, (1999), pp. 1085–1097.
- [Labadie *et al.*, 1994] Labadie, C., Gounot, D., Mauss, Y., *et al.*, Data sampling in MR relaxation, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, volume 2, no. 3, (1994), pp. 383–385.
- [Laudadio *et al.*, 2002] Laudadio, T., Mastronardi, N., Vanhamme, L., *et al.*, Improved Lanczos algorithms for blackbox MRS data quantitation, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 157, no. 2, (2002), pp. 292–297.
- [Laudadio *et al.*, 2004] Laudadio, T., Selen, Y., Vanhamme, L., *et al.*, Subspace-based MRS data quantitation of multiplets using prior knowledge, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 168, no. 1, (2004), pp. 53–65.
- [Lauer, 1997] Lauer, K., Diet and multiple sclerosis, *Neurology*, volume 49, no. 2, (1997), pp. 55–55.
- [Laule *et al.*, 2004] Laule, C., Vavasour, I., Moore, G., *et al.*, Water content and myelin water fraction in multiple sclerosis, *Journal of neurology*, volume 251, no. 3, (2004), pp. 284–293.
- [Lauterbur, 1973] Lauterbur, P., Image formation by induced local interactions : examples employing nuclear magnetic resonance, *Nature*, volume 242, no. 5394, (1973), pp. 190–191.
- [Le Roux *et al.*, 1998] Le Roux, P., Gilles, R., McKinnon, G., *et al.*, Optimized outer volume suppression for single-shot fast spin-echo cardiac imaging, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, volume 8, no. 5, (1998), pp. 1022–1032.
- [Lee *et al.*, 2000] Lee, M., Blamire, A., Pendlebury, S., *et al.*, Axonal injury or loss in the internal capsule and motor impairment in multiple sclerosis, *Archives of Neurology*, volume 57, no. 1, (2000), pp. 65–70.
- [Leibfritz and Dreher, 2001] Leibfritz, D., Dreher, W., Magnetization transfer MRS, *NMR in Biomedicine*, volume 14, no. 2, (2001), pp. 65–76.

- [Levin *et al.*, 2003] Levin, L., Munger, K., Rubertone, M., *et al.*, Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus, 2003.
- [Lien *et al.*, 1990] Lien, Y., Shapiro, J., Chan, L., Effects of hypernatremia on organic brain osmoles, *Journal of Clinical Investigation*, volume 85, no. 5, (1990), pp. 1427–1435.
- [Lin *et al.*, 2007] Lin, F., Tsai, S., Otazo, R., *et al.*, Sensitivity-encoded (SENSE) proton echo-planar spectroscopic imaging (PEPSI) in the human brain, *Measurements*, volume 57, (2007), pp. 249–257.
- [Liu and Blumhardt, 2000] Liu, C., Blumhardt, L., Disability outcome measures in therapeutic trials of relapsing-remitting multiple sclerosis : effects of heterogeneity of disease course in placebo cohorts, *British Medical Journal*, volume 68, no. 4, (2000), pp. 450–457.
- [Lublin and Reingold, 1996] Lublin, F., Reingold, S., Defining the clinical course of multiple sclerosis : results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis, *Neurology*, volume 46, no. 4, (1996), pp. 907–911.
- [Lucchinetti *et al.*, 2000] Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., *et al.*, Heterogeneity of multiple sclerosis lesions : implications for the pathogenesis of demyelination, *Annals of Neurology*, volume 47, no. 6, (2000), pp. 707–717.
- [Luo *et al.*, 2001] Luo, Y., De Graaf, R., DelaBarre, L., *et al.*, BISTRO : an outer-volume suppression method that tolerates RF field inhomogeneity, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 45, no. 6, (2001), pp. 1095–1102.
- [Lustig *et al.*, 2007] Lustig, M., Donoho, D., Pauly, J., Sparse MRI : The application of compressed sensing for rapid MR imaging, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 58, no. 6, (2007), pp. 1182–1195.
- [Mader *et al.*, 2000] Mader, I., Roser, W., Kappos, L., *et al.*, Serial proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis plaques : absolute metabolic values over 2 years during a clinical pharmacological study, *American Journal of Neuroradiology*, volume 21, no. 7, (2000), pp. 1220–1227.
- [Mader *et al.*, 2001] Mader, I., Seeger, U., Weissert, R., *et al.*, Proton MR spectroscopy with metabolite-nulling reveals elevated macromolecules in acute multiple sclerosis, *Brain*, volume 124, no. 5, (2001), pp. 953–961.
- [Mallat and Zhang, 1993] Mallat, S., Zhang, Z., Matching pursuits with time-frequency dictionaries, *IEEE Transactions on signal processing*, volume 41, no. 12, (1993), pp. 3397–3415.
- [Mandelsham, 2000] Mandelsham, V., The multidimensional filter diagonalization method, *J. Magn. Reson*, volume 144, no. 2, (2000), pp. 343–356.
- [Manganas *et al.*, 2007] Manganas, L., Zhang, X., Li, Y., *et al.*, Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain, *Science*, volume 318, no. 5852, (2007), pp. 980–985.
- [Maril and Lenkinski, 2005] Maril, N., Lenkinski, R., An automated algorithm for combining multivoxel MRS data acquired with phased-array coils, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, volume 21, no. 3, (2005), pp. 317–322.
- [Marrie, 2004] Marrie, R., Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology, *Lancet Neurology*, volume 3, no. 12, (2004), pp. 709–718.
- [Marro *et al.*, 2008] Marro, K., Lee, D., Shankland, E., *et al.*, Synthetic signal injection using inductive coupling, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 194, no. 1, (2008), pp. 67–75.
- [Marshall *et al.*, 1997] Marshall, I., Higinbotham, J., Bruce, S., *et al.*, Use of Voigt lineshape for quantification of in vivo ¹H spectra, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 37, no. 5, (1997), pp. 651–657.

- [*Matthews et al.*, 1998] Matthews, P., De Stefano, N., Narayanan, S., *et al.*, Putting magnetic resonance spectroscopy studies in context : axonal damage and disability in multiple sclerosis, in : *Seminars in neurology*, volume 18, [New York] : Thieme-Stratton Inc., [c1981-, 1998, (pp. 327–336).
- [*Maudsley*, 1986] Maudsley, A., Sensitivity in Fourier imaging, *Journal of magnetic resonance*, volume 68, no. 2, (1986), pp. 363–366.
- [*Maudsley*, 1995] Maudsley, A., Spectral lineshape determination by self-deconvolution, *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, volume 106, no. 1, (1995), pp. 47–57.
- [*McAlpine and Compston*, 1952] McAlpine, D., Compston, N., Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis, *The Quarterly journal of medicine*, volume 21, no. 82, (1952), pp. 135–167.
- [*McDonald et al.*, 2001] McDonald, W., Compston, A., Edan, G., *et al.*, Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis, *Annals of Neurology*, volume 50, no. 1, (2001), pp. 121–127.
- [*Metzger et al.*, 1996] Metzger, G., Patel, M., Hu, X., Application of genetic algorithms to spectral quantification, *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, volume 110, no. 3, (1996), pp. 316–320.
- [*Meyer et al.*, 1988] Meyer, R., Fisher, M., Nelson, S., *et al.*, Evaluation of manual methods for integration of in vivo phosphorus NMR spectra, *NMR in Biomedicine*, volume 1, no. 3, (1988), pp. 131–135.
- [*Michaelis et al.*, 1993] Michaelis, T., Merboldt, K., Bruhn, H., *et al.*, Absolute concentration of metabolites in the adult human brain in vivo : quantification of localized proton MR spectra, *Radiology*, volume 187, no. 1, (1993), pp. 219–227.
- [*Mikaeloff et al.*, 2007] Mikaeloff, Y., Caridade, G., Tardieu, M., *et al.*, Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children, *Brain*, volume 130, no. 10, (2007), pp. 2589–2595.
- [*Miller*, 1991] Miller, B., A review of chemical issues in ^1H NMR spectroscopy : N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline, *NMR in Biomedicine*, volume 4, no. 2, (1991), pp. 47–52.
- [*Miller et al.*, 1996] Miller, B., Changl, L., Booth, R., *et al.*, In vivo ^1H MRS choline : Correlation with in vitro chemistry/histology, *Life sciences*, volume 58, no. 22, (1996), pp. 1929–1935.
- [*Millhauser et al.*, 1989] Millhauser, G., Carter, A., Schneider, D., *et al.*, Rapid singular value decomposition for time-domain analysis of magnetic resonance signals by use of the Lanczos algorithm, *Journal of magnetic resonance*, volume 82, (1989), pp. 150–155.
- [*Moffett and Namboodiri*, 1995] Moffett, J., Namboodiri, M., Differential distribution of N-acetylaspartylglutamate and N-acetylaspartate immunoreactivities in rat forebrain, *Journal of neurocytology*, volume 24, no. 6, (1995), pp. 409–433.
- [*Moffett et al.*, 1991] Moffett, J., Namboodiri, M., Cangro, C., *et al.*, Immunohistochemical localization of N-acetylaspartate in rat brain, *Neuroreport*, volume 2, no. 3, (1991), pp. 131–134.
- [*Moffett et al.*, 2007] Moffett, J., Ross, B., Arun, P., *et al.*, N-Acetylaspartate in the CNS : from neurodiagnostics to neurobiology, *Progress in neurobiology*, volume 81, no. 2, (2007), pp. 89–131.
- [*Moreno et al.*, 2001] Moreno, A., Ross, B., Bluml, S., Direct determination of the N-acetyl-L-aspartate synthesis rate in the human brain by ^{13}C MRS and $[1-^{13}\text{C}]$ glucose infusion, *Journal of neurochemistry*, volume 77, no. 1, (2001), pp. 347–350.
- [*Moretti et al.*, 2000] Moretti, B., Fadili, J., Ruan, S., *et al.*, Phantom-based performance evaluation : Application to brain segmentation from magnetic resonance images, *Medical image analysis*, volume 4, no. 4, (2000), pp. 303–316.

- [Moskau, 2002] Moskau, D., Application of real time digital filters in NMR spectroscopy, Concepts in Magnetic Resonance, volume 15, no. 2, (2002), pp. 164–176.
- [Moyher *et al.*, 1995] Moyher, S., Vigneron, D., Nelson, S., Surface coil MR imaging of the human brain with an analytic reception profile correction, Journal of Magnetic Resonance Imaging, volume 5, no. 2, (1995), pp. 139–144.
- [Muller, 1949] Muller, R., Studies on disseminated sclerosis : with special reference to symptomatology, course and prognosis, Acta Medica Scandinavica, volume 133, (1949), pp. 1–214.
- [Munger *et al.*, 2004] Munger, K., Zhang, S., O'Reilly, E., *et al.*, Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis, Neurology, volume 62, no. 1, (2004), pp. 60–65.
- [Murakami *et al.*, 1996] Murakami, J., Hayes, C., Weinberger, E., Intensity correction of phased-array surface coil images, Magnetic resonance in medicine, volume 35, no. 4, (1996), pp. 585–590.
- [Murphy *et al.*, 1998] Murphy, J., Jiang, H., Stoyanova, R., *et al.*, Quantification of phosphorus metabolites from chemical shift imaging spectra with corrections for point spread effects and B1 inhomogeneity, Magnetic Resonance in Medicine, volume 39, no. 3, (1998), pp. 429–438.
- [Narayana *et al.*, 1988] Narayana, P., Brey, W., Kulkarni, M., *et al.*, Compensation for surface coil sensitivity variation in magnetic resonance imaging, Magnetic resonance imaging, volume 6, no. 3, (1988), pp. 271–274.
- [Narayana *et al.*, 1998] Narayana, P., Doyle, T., Lai, D., *et al.*, Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis, Annals of neurology, volume 43, no. 1, (1998), pp. 56–71.
- [Narayanan *et al.*, 2001] Narayanan, S., De Stefano, N., Francis, G., *et al.*, Axonal metabolic recovery in multiple sclerosis patients treated with interferon β -1b, Journal of neurology, volume 248, no. 11, (2001), pp. 979–986.
- [Naressi *et al.*, 2001] Naressi, A., Couturier, C., Devos, J., *et al.*, Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package, Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, volume 12, no. 2, (2001), pp. 141–152.
- [Natt *et al.*, 2005] Natt, O., Bezkorovaynyy, V., Michaelis, T., *et al.*, Use of phased array coils for a determination of absolute metabolite concentrations, Magnetic Resonance in Medicine, volume 53, no. 1, (2005), pp. 3–8.
- [Nave and Trapp, 2008] Nave, K., Trapp, B., Axon-glia signaling and the glial support of axon function, volume 31, (2008), pp. 535–561.
- [Neale *et al.*, 2000] Neale, J., Bzdega, T., Wroblewska, B., N-Acetylaspartylglutamate : the most abundant peptide neurotransmitter in the mammalian central nervous system, Journal of neurochemistry, volume 75, no. 2, (2000), pp. 443–452.
- [Neale *et al.*, 2005] Neale, J., Olszewski, R., Gehl, L., *et al.*, The neurotransmitter N-acetylaspartylglutamate in models of pain, ALS, diabetic neuropathy, CNS injury and schizophrenia, Trends in pharmacological sciences, volume 26, no. 9, (2005), pp. 477–484.
- [Neeb *et al.*, 2008] Neeb, H., Ermer, V., Stocker, T., *et al.*, Fast quantitative mapping of absolute water content with full brain coverage, Neuroimage, volume 42, no. 3, (2008), pp. 1094–1109.
- [Novak *et al.*, 2000] Novak, J., Agranoff, B., Fisher, S., Regulation of myo-inositol homeostasis in differentiated human NT2-N neurons, Neurochemical research, volume 25, no. 5, (2000), pp. 561–566.
- [Novak *et al.*, 1999] Novak, J., Turner, R., Agranoff, B., *et al.*, Differentiated human NT2-N neurons possess a high intracellular content of myo-inositol, Journal of neurochemistry, volume 72, no. 4, (1999), pp. 1431–1440.

- [Ogg *et al.*, 1994] Ogg, R., Kingsley, P., Taylor, J., WET, a T1-and B1-insensitive water-suppression method for in vivo localized ^1H NMR spectroscopy, *Journal of magnetic resonance. Series B*, volume 104, no. 1, (1994), pp. 1–10.
- [Ordidge *et al.*, 1986] Ordidge, R., Connelly, A., Lohman, J., Image-selected in vivo spectroscopy (ISIS). A new technique for spatially selective NMR spectroscopy, *Journal of Magnetic Resonance* (1969), volume 66, no. 2, (1986), pp. 283–294.
- [Ordidge and Cresshull, 1986] Ordidge, R., Cresshull, I., The correction of transient B_0 field shifts following the application of pulsed gradients by phase correction in the time domain, *Journal of magnetic resonance*, volume 69, no. 1, (1986), pp. 151–155.
- [Ouardouz *et al.*, 2003] Ouardouz, M., Nikolaeva, M., Coderre, E., *et al.*, Depolarization-induced Ca^{2+} release in ischemic spinal cord white matter involves L-type Ca^{2+} channel activation of ryanodine receptors, *Neuron*, volume 40, no. 1, (2003), pp. 53–63.
- [Overweg, 2009] Overweg, J., Design of mri main field magnets, in : *ISMRM weekend educationnal syllabus*, 2009.
- [Pan *et al.*, 2002] Pan, J., Coyle, P., Bashir, K., *et al.*, Metabolic differences between multiple sclerosis subtypes measured by quantitative MR spectroscopy, *Multiple Sclerosis*, volume 8, no. 3, (2002), pp. 200–206.
- [Pan *et al.*, 1996] Pan, J., Hetherington, H., Vaughan, J., *et al.*, Evaluation of multiple sclerosis by ^1H spectroscopic imaging at 4.1 T, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 36, no. 1, (1996), pp. 72–77.
- [Pan *et al.*, 1998] Pan, J., Twieg, D., Hetherington, H., Quantitative spectroscopic imaging of the human brain, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 40, no. 3, (1998), pp. 363–369.
- [Parry *et al.*, 2003] Parry, A., Corkill, R., Blamire, A., *et al.*, Beta-interferon treatment does not always slow the progression of axonal injury in multiple sclerosis, *Journal of neurology*, volume 250, no. 2, (2003), pp. 171–178.
- [Pauly *et al.*, 1991] Pauly, J., Le Roux, P., Nishimura, D., *et al.*, Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm [NMR imaging], *IEEE transactions on Medical Imaging*, volume 10, no. 1, (1991), pp. 53–65.
- [Pijnappel *et al.*, 1992] Pijnappel, W., Van den Boogaart, A., De Beer, R., *et al.*, SVD-based quantification of magnetic resonance signals, *Journal of magnetic resonance*, volume 97, no. 1, (1992), pp. 122–134.
- [Polman *et al.*, 2005] Polman, C., Reingold, S., Edan, G., *et al.*, Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the McDonald Criteria, *Annals of neurology*, volume 58, no. 6, (2005), pp. 840–846.
- [Popa *et al.*, 2008] Popa, E., Rabeson, H., van Ormondt, D., *et al.*, Lineshape accommodation in quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals, *Proceedings of the ISMRM 16th Annual Meeting*, Toronto.
- [Poser, 1978] Poser, S., Multiple sclerosis : an analysis of 812 cases by means of electronic data processing, *Schriftenreihe Neurologie*, volume 20, (1978), pp. 1–93.
- [Posse *et al.*, 1993] Posse, S., Cuenod, C., Le Bihan, D., Human brain : proton diffusion MR spectroscopy, *Radiology*, volume 188, no. 3, (1993), pp. 719–725.
- [Posse *et al.*, 1994] Posse, S., DeCarli, C., Le Bihan, D., Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain, *Radiology*, volume 192, no. 3, (1994), pp. 733–738.
- [Pouillet *et al.*, 2007a] Pouillet, J., Sima, D., Simonetti, A., *et al.*, An automated quantitation of short echo time MRS spectra in an open source software environment : AQSES, *NMR in Biomedicine*, volume 20, no. 5, (2007a), pp. 493–504.

- [Pouillet *et al.*, 2008] Pouillet, J., Sima, D., Van Huffel, S., MRS signal quantitation : a review of time-and frequency-domain methods, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 195, no. 2, (2008), pp. 134–144.
- [Pouillet *et al.*, 2007b] Pouillet, J., Sima, D., Van Huffel, S., *et al.*, Frequency-selective quantitation of short-echo time 1H magnetic resonance spectra, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 186, no. 2, (2007b), pp. 293–304.
- [Pouwels and Frahm, 1997] Pouwels, P., Frahm, J., Differential distribution of NAA and NAAG in human brain as determined by quantitative localized proton MRS, *NMR in Biomedicine*, volume 10, no. 2, (1997), pp. 73–78.
- [Pouwels and Frahm, 1998] Pouwels, P., Frahm, J., Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 39, no. 1, (1998), pp. 53–60.
- [Prineas *et al.*, 1993] Prineas, J., Barnard, R., Kwon, E., *et al.*, Multiple sclerosis : Remyelination of nascent lesions : Remyelination of nascent lesions, *Annals of neurology*, volume 33, no. 2, (1993), pp. 137–151.
- [Prock *et al.*, 2002] Prock, T., Collins, D., Dzik-Jurasz, A., *et al.*, An algorithm for the optimum combination of data from arbitrary magnetic resonance phased array probes, *Physics in Medicine and Biology*, volume 47, no. 2, (2002), pp. N39–N46.
- [Provencher, 1982] Provencher, S., A constrained regularization method for inverting data represented by linear algebraic or integral equations, *Computer Physics Communications*, volume 27, no. 3, (1982), pp. 213–227.
- [Provencher, 1993] Provencher, S., Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 30, no. 6, (1993), pp. 672–679.
- [Provencher, 2000] Provencher, S., *LCModel and LCMgui user's manual*, 2000.
- [Pruessmann *et al.*, 1998] Pruessmann, K., Weiger, M., Scheidegger, M., *et al.*, Coil sensitivity maps for sensitivity encoding and intensity correction, in : *Proceedings of the ISMRM 6th Annual Meeting, Sydney, 1998*.
- [Pruessmann *et al.*, 1999] Pruessmann, K., Weiger, M., Scheidegger, M., *et al.*, SENSE : sensitivity encoding for fast MRI, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 42, no. 5, (1999), pp. 952–962.
- [Pulizzi *et al.*, 2007] Pulizzi, A., Rovaris, M., Judica, E., *et al.*, Determinants of disability in multiple sclerosis at various disease stages : a multiparametric magnetic resonance study, *Archives of neurology*, volume 64, no. 8, (2007), pp. 1163–1168.
- [Ratiney *et al.*, 2007] Ratiney, H., Chung, S., Henry, R., *et al.*, Bootstrap in MRSI : a non-parametric way to assess quantification standard error, *Proceedings of the 15th Annual ISMRM, Berlin*.
- [Ratiney *et al.*, 2004] Ratiney, H., Coenradie, Y., Cavassila, S., *et al.*, Time-domain quantitation of 1H short echo-time signals : background accommodation, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, volume 16, no. 6, (2004), pp. 284–296.
- [Ratiney *et al.*, 2005] Ratiney, H., Sdika, M., Coenradie, Y., *et al.*, Time-domain semi-parametric estimation based on a metabolite basis set, *NMR in Biomedicine*, volume 18, no. 1, (2005), pp. 1–13.
- [Rehm *et al.*, 2004] Rehm, K., Schaper, K., Anderson, J., *et al.*, Putting our heads together : a consensus approach to brain/non-brain segmentation in T1-weighted MR volumes, *Neuroimage*, volume 22, no. 3, (2004), pp. 1262–1270.
- [Rex *et al.*, 2004] Rex, D., Shattuck, D., Woods, R., *et al.*, A meta-algorithm for brain extraction in MRI, *NeuroImage*, volume 23, no. 2, (2004), pp. 625–637.

- [Rigotti *et al.*, 2007] Rigotti, D., Inglese, M., Gonen, O., Whole-brain N-acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders, *American Journal of Neuroradiology*, volume 28, no. 10, (2007), pp. 1843–1849.
- [Roemer *et al.*, 1990] Roemer, P., Edelstein, W., Hayes, C., *et al.*, The NMR phased array, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 16, no. 2, (1990), pp. 192–225.
- [Romano *et al.*, 2002] Romano, R., Motta, A., Camassa, S., *et al.*, A new time-domain frequency-selective quantification algorithm, *Journal of magnetic resonance*, volume 155, no. 2, (2002), pp. 226–235.
- [Rooney *et al.*, 1997] Rooney, W., Goodkin, D., Schuff, N., *et al.*, 1H MRSI of normal appearing white matter in multiple sclerosis, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, volume 3, no. 4, (1997), pp. 231–237.
- [Ross and Bluml, 2001] Ross, B., Bluml, S., Magnetic resonance spectroscopy of the human brain, *The Anatomical Record (New Anatomy)*, volume 265, no. 2, (2001), pp. 54–84.
- [Rovaris *et al.*, 2005] Rovaris, M., Gambini, A., Gallo, A., *et al.*, Axonal injury in early multiple sclerosis is irreversible and independent of the short-term disease evolution, *Neurology*, volume 65, no. 10, (2005), pp. 1626–1630.
- [Rudick *et al.*, 1996] Rudick, R., Fischer, J., Antel, J., *et al.*, Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis, *Annals of neurology*, volume 40, no. 3, (1996), pp. 469–479.
- [Rueckert *et al.*, 1999] Rueckert, D., Sonoda, L., Hayes, C., *et al.*, Nonrigid registration using free-form deformations : application to breast MR images, *IEEE Transactions on medical imaging*, volume 18, no. 8, (1999), pp. 712–721.
- [Rutgers *et al.*, 2003] Rutgers, D., Kingsley, P., Van Der Grond, J., Saturation-corrected T1 and T2 relaxation times of choline, creatine and N-acetyl aspartate in human cerebral white matter at 1.5 T, *NMR in Biomedicine*, volume 16, no. 5, (2003), pp. 286–288.
- [Ryner *et al.*, 1998] Ryner, L., Ke, Y., Thomas, M., Flip angle effects in STEAM and PRESS—optimized versus Sinc RF pulses, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 131, no. 1, (1998), pp. 118–125.
- [Sajja *et al.*, 2008] Sajja, B., Narayana, P., Wolinsky, J., *et al.*, Longitudinal magnetic resonance spectroscopic imaging of primary progressive multiple sclerosis patients treated with glatiramer acetate : multicenter study, *Multiple Sclerosis*, volume 14, no. 1, (2008), pp. 73–80.
- [Sandgren *et al.*, 2004] Sandgren, N., Selen, Y., Stoica, P., *et al.*, Parametric methods for frequency-selective MR spectroscopy—a review, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 168, no. 2, (2004), pp. 259–272.
- [Sandgren *et al.*, 2005] Sandgren, N., Stoica, P., Frigo, F., *et al.*, Spectral analysis of multichannel MRS data, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 175, no. 1, (2005), pp. 79–91.
- [Sarchielli *et al.*, 1999] Sarchielli, P., Presciutti, O., Pelliccioli, G., *et al.*, Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients, *Brain*, volume 122, no. 3, (1999), pp. 513–521.
- [Sarchielli *et al.*, 1998] Sarchielli, P., Presciutti, O., Tarducci, R., *et al.*, 1H-MRS in patients with multiple sclerosis undergoing treatment with interferon β -1a : results of a preliminary study, *British Medical Journal*, volume 64, no. 2, (1998), pp. 204–212.
- [Sarchielli *et al.*, 2002] Sarchielli, P., Presciutti, O., Tarducci, R., *et al.*, Localized 1 H magnetic resonance spectroscopy in mainly cortical gray matter of patients with multiple sclerosis, *Journal of neurology*, volume 249, no. 7, (2002), pp. 902–910.
- [Sastre-Garriga *et al.*, 2005] Sastre-Garriga, J., Ingle, G., Chard, D., *et al.*, Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis, *Archives of Neurology*, volume 62, no. 4, (2005), pp. 569–573.

- [Schaffter *et al.*, 1998] Schaffter, T., Bornert, P., Leussler, C., *et al.*, Fast 1H Spectroscopic Imaging Using a Multi-Element Head-Coil Array, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 40, no. 2, (1998), pp. 185–193.
- [Schiepers *et al.*, 1997] Schiepers, C., Van Hecke, P., Vandenberghe, R., *et al.*, Positron emission tomography, magnetic resonance imaging and proton NMR spectroscopy of white matter in multiple sclerosis, *Multiple sclerosis*, volume 3, no. 1, (1997), pp. 8–17.
- [Schirmer and Auer, 2000] Schirmer, T., Auer, D., On the reliability of quantitative clinical magnetic resonance spectroscopy of the human brain, *NMR in Biomedicine*, volume 13, no. 1, (2000), pp. 28–36.
- [Schmitt, 2009] Schmitt, F., The gradient system, in : *ISMRM weekend educationnal syllabus*, 2009.
- [Schubert *et al.*, 2002] Schubert, F., Seifert, F., Elster, C., *et al.*, Serial 1H-MRS in relapsing-remitting multiple sclerosis : effects of interferon- β therapy on absolute metabolite concentrations, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, volume 14, no. 3, (2002), pp. 213–222.
- [Seaquist and Gruetter, 1998] Seaquist, E., Gruetter, R., Identification of a high concentration of scyllo-inositol in the brain of a healthy human subject using ^1H - and ^{13}C -NMR, *Magnetic resonance in medicine*, volume 39, no. 2, (1998), pp. 313–316.
- [Segonne *et al.*, 2004] Segonne, F., Dale, A., Busa, E., *et al.*, A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI, *NeuroImage*, volume 22, no. 3, (2004), pp. 1060–1075.
- [Serrai *et al.*, 1997] Serrai, H., Senhadji, L., de Certaines, J., *et al.*, Time-domain quantification of amplitude, chemical shift, apparent relaxation time T_2^* , and phase by wavelet-transform analysis : application to biomedical magnetic resonance spectroscopy, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 124, no. 1, (1997), pp. 20–34.
- [Sharma *et al.*, 2001] Sharma, R., Narayana, P., Wolinsky, J., Grey matter abnormalities in multiple sclerosis : proton magnetic resonance spectroscopic imaging, *Multiple Sclerosis*, volume 7, no. 4, (2001), pp. 221–226.
- [Sharrack *et al.*, 1999] Sharrack, B., Hughes, R., Soudain, S., *et al.*, The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis, *Brain*, volume 122, no. 1, (1999), pp. 141–159.
- [Shattuck *et al.*, 2001] Shattuck, D., Sandor-Leahy, S., Schaper, K., *et al.*, Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model, *NeuroImage*, volume 13, no. 5, (2001), pp. 856–876.
- [Simmons *et al.*, 1991] Simmons, M., Frondoza, C., Coyle, J., Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies, *Neuroscience*, volume 45, no. 1, (1991), pp. 37–45.
- [Sled *et al.*, 1998] Sled, J., Zijdenbos, A., Evans, A., A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data, *IEEE transactions on Medical Imaging*, volume 17, no. 1, (1998), pp. 87–97.
- [Slotboom *et al.*, 1998] Slotboom, J., Boesch, C., Kreis, R., Versatile frequency domain fitting using time domain models and prior knowledge, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 39, no. 6, (1998), pp. 899–911.
- [Smith, 2002] Smith, S., Fast robust automated brain extraction, *Human Brain Mapping*, volume 17, no. 3, (2002), pp. 143–155.
- [Smith and Brady, 1997] Smith, S., Brady, J., SUSAN : A New Approach to Low Level Image Processing, *International journal of computer vision*, volume 23, no. 1, (1997), pp. 45–78.
- [Smith *et al.*, 1994] Smith, S., Levante, T., Meier, B., *et al.*, Computer simulations in magnetic resonance. An object-oriented programming approach, *Journal of magnetic resonance. Series A*, volume 106, no. 1, (1994), pp. 75–105.

- [Soher *et al.*, 1996] Soher, B., Van Zijl, P., Duyn, J., *et al.*, Quantitative proton MR spectroscopic imaging of the human brain, *Magnetic resonance in medicine*, volume 35, no. 3, (1996), pp. 356–363.
- [Soher *et al.*, 1998] Soher, B., Young, K., Govindaraju, V., *et al.*, Automated spectral analysis III : application to in vivo proton MR spectroscopy and spectroscopic imaging, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 40, no. 6, (1998), pp. 822–831.
- [Soher *et al.*, 2001] Soher, B., Young, K., Maudsley, A., Representation of strong baseline contributions in ¹H MR spectra, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 45, no. 6, (2001), pp. 966–972.
- [Srinivasan *et al.*, 2005] Srinivasan, R., Sailasuta, N., Hurd, R., *et al.*, Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T, *Brain*, volume 128, no. 5, (2005), pp. 1016–1025.
- [Stankoff *et al.*, 2008] Stankoff, B., Leroy, C., Sureau, F., *et al.*, Quantification of neuronal loss in progressive multiple sclerosis : a positron emission tomography study with with [¹¹C]-flumazenil, in : *Montreal 2008 : World congress on treatment and research in multiple sclerosis*, 2008.
- [Stankoff *et al.*, 2006] Stankoff, B., Wang, Y., Bottlaender, M., *et al.*, Imaging of CNS myelin by positron-emission tomography, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, volume 103, no. 24, (2006), pp. 9304–9309.
- [Star-Lack *et al.*, 1997] Star-Lack, J., Nelson, S., Kurhanewicz, J., *et al.*, Improved water and lipid suppression for 3D PRESS CSI using RF band selective inversion with gradient dephasing (BASING), *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 38, no. 2, (1997), pp. 311–321.
- [Stefano *et al.*, 1995] Stefano, N., Matthews, P., Arnold, D., Reversible decreases in N-acetylaspartate after acute brain injury, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 34, no. 5, (1995), pp. 721–727.
- [Stevenson *et al.*, 2000] Stevenson, V., Miller, D., Leary, S., *et al.*, One year follow up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis, *British Medical Journal*, volume 68, no. 6, (2000), pp. 713–718.
- [Stohlman and Hinton, 2001] Stohlman, S., Hinton, D., Viral induced demyelination, *Brain Pathology*, volume 11, no. 1, (2001), pp. 92–106.
- [Stoica *et al.*, 2003] Stoica, P., Sandgren, N., Selen, Y., *et al.*, Frequency-domain method based on the singular value decomposition for frequency-selective NMR spectroscopy, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 165, no. 1, (2003), pp. 80–88.
- [Stokes *et al.*, 1983] Stokes, C., Gillon, K., Hawthorne, J., Free and total lipid myo-inositol concentrations decrease with age in human brain, *Biochimica et Biophysica Acta*, volume 753, no. 1, (1983), pp. 136–138.
- [Stollberger and Wach, 1996] Stollberger, R., Wach, P., Imaging of the active B1 field in vivo, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 35, no. 2, (1996), pp. 246–251.
- [Stoyanova and Brown, 2001] Stoyanova, R., Brown, T., NMR spectral quantitation by principal component analysis, *NMR in Biomedicine*, volume 14, no. 4, (2001), pp. 163–175.
- [Stubbs and Agranoff, 1993] Stubbs, E., Agranoff, B., Lithium enhances muscarinic receptor-stimulated CDP-diacylglycerol formation in inositol-depleted SK-N-SH neuroblastoma cells, *Journal of neurochemistry*, volume 60, no. 4, (1993), pp. 1292–1299.
- [Styner *et al.*, 2000] Styner, M., Brechbuhler, C., Szekeley, G., *et al.*, Parametric estimate of intensity inhomogeneities applied to MRI, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, volume 19, no. 3, (2000), pp. 153–165.
- [Suhy *et al.*, 2000] Suhy, J., Rooney, W., Goodkin, D., *et al.*, ¹H MRSI comparison of white matter and lesions in primary progressive and relapsing-remitting MS, *Multiple sclerosis*, volume 6, no. 3, (2000), pp. 148–155.

- [*Sundin et al.*, 1999] Sundin, T., Vanhamme, L., Van Hecke, P., *et al.*, Accurate quantification of ^1H spectra : from finite impulse response filter design for solvent suppression to parameter estimation, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 139, no. 2, (1999), pp. 189–204.
- [*Sundkvist et al.*, 2000] Sundkvist, G., Dahlin, L., Nilsson, H., *et al.*, Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance, *Diabetic Medicine*, volume 17, no. 4, (2000), pp. 259–268.
- [*Suri et al.*, 2002] Suri, J., Singh, S., Reden, L., Computer vision and pattern recognition techniques for 2-D and 3-D MR cerebral cortical segmentation (Part I) : a state-of-the-art review, *Pattern Analysis & Applications*, volume 5, no. 1, (2002), pp. 46–76.
- [*Tallan et al.*, 1956] Tallan, H., Moore, S., Stein, W., N-Acetyl-L-aspartic acid in brain, *Journal of Biological Chemistry*, volume 219, no. 1, (1956), pp. 257–264.
- [*Tang*, 1994] Tang, C., An analysis of baseline distortion and offset in NMR spectra, *Journal of magnetic resonance. Series A*, volume 109, no. 2, (1994), pp. 232–240.
- [*Tartaglia et al.*, 2002] Tartaglia, M., Narayanan, S., De Stefano, N., *et al.*, Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis, *Journal of neurology*, volume 249, no. 10, (2002), pp. 1382–1390.
- [*Thompson and Hobart*, 1998] Thompson, A., Hobart, J., Multiple sclerosis : assessment of disability and disability scales, *Journal of neurology*, volume 245, no. 4, (1998), pp. 189–196.
- [*Thulborn and Ackerman*, 1983] Thulborn, K., Ackerman, J., Absolute molar concentrations by NMR in inhomogeneous B1. A scheme for analysis of in vivo metabolites, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 55, (1983), pp. 357–371.
- [*Tomczak and Djermoune*, 2002] Tomczak, M., Djermoune, E., A subband ARMA modeling approach to high-resolution NMR spectroscopy, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 158, no. 1-2, (2002), pp. 86–98.
- [*Torack et al.*, 1976] Torack, R., Alcalá, H., Gado, M., *et al.*, Correlative assay of computerized cranial tomography CCT, water content and specific gravity in normal and pathological postmortem brain, *Journal of neuropathology and experimental neurology*, volume 35, no. 4, (1976), pp. 385–392.
- [*Trapp et al.*, 1998] Trapp, B., Peterson, J., Ransohoff, R., *et al.*, Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis, *New England Journal of Medicine*, volume 338, no. 5, (1998), pp. 278–285.
- [*Tunggal et al.*, 1990] Tunggal, B., Hofmann, K., Stoffel, W., In vivo ^{13}C nuclear magnetic resonance investigations of choline metabolism in rabbit brain, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 13, no. 1, (1990), pp. 90–102.
- [*Uldry et al.*, 2001] Uldry, M., Ibberson, M., Horisberger, J., *et al.*, Identification of a mammalian H⁺-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain, *The EMBO Journal*, volume 20, no. 16, (2001), pp. 4467–4477.
- [*Urenjak et al.*, 1993] Urenjak, J., Williams, S., Gadian, D., *et al.*, Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types, *Journal of Neuroscience*, volume 13, no. 3, (1993), pp. 981–989.
- [*Usenius et al.*, 1996] Usenius, J., Tuohimetsa, S., Vainio, P., *et al.*, Automated classification of human brain tumours by neural network analysis using in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopic metabolite phenotypes, *Neuroreport*, volume 7, no. 10, (1996), pp. 1597–1600.
- [*Van der Mei et al.*, 2003] Van der Mei, I., Ponsonby, A., Dwyer, T., *et al.*, Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis : case-control study, *British Medical Journal*, volume 327, no. 7410, (2003), pp. 316–321.

- [*Van der Veen et al.*, 1988] Van der Veen, J., De Beer, R., Luyten, P., *et al.*, Accurate quantification of in vivo ³¹P NMR signals using the variable projection method and prior knowledge, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 6, no. 1, (1988), pp. 92–98.
- [*Van Huffel et al.*, 1994] Van Huffel, S., Chen, H., Decanniere, C., *et al.*, Algorithm for time-domain NMR data fitting based on total least squares, *Journal of magnetic resonance. Series A*, volume 110, no. 2, (1994), pp. 228–237.
- [*Van Leemput et al.*, 1999a] Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., *et al.*, Automated model-based bias field correction of MR images of the brain, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, volume 18, no. 10, (1999a), pp. 885–896.
- [*Van Leemput et al.*, 1999b] Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., *et al.*, Automated model-based tissue classification of MR images of the brain, *IEEE transactions on medical imaging*, volume 18, no. 10, (1999b), pp. 897–908.
- [*Van Walderveen et al.*, 1999] Van Walderveen, M., Barkhof, F., Pouwels, P., *et al.*, Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy, *Annals of neurology*, volume 46, no. 1, (1999), pp. 79–87.
- [*Vanhamme et al.*, 2000] Vanhamme, L., Sundin, T., Van Hecke, P., *et al.*, Frequency-selective quantification of biomedical magnetic resonance spectroscopy data, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 143, no. 1, (2000), pp. 1–16.
- [*Venneti et al.*, 2006] Venneti, S., Lopresti, B., Wiley, C., The peripheral benzodiazepine receptor (translocator protein 18 kDa) in microglia : from pathology to imaging, *Progress in neurobiology*, volume 80, no. 6, (2006), pp. 308–322.
- [*Vrenken et al.*, 2005] Vrenken, H., Barkhof, F., Uitdehaag, B., *et al.*, MR spectroscopic evidence for glial increase but not for neuro-axonal damage in MS normal-appearing white matter, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 53, no. 2, (2005), pp. 256–266.
- [*Vukusic and Confavreux*, 2003] Vukusic, S., Confavreux, C., Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis, *Journal of the neurological sciences*, volume 206, no. 2, (2003), pp. 135–137.
- [*Wald et al.*, 1995a] Wald, L., Carvajal, L., Moyher, S., *et al.*, Phased array detectors and an automated intensity-correction algorithm for high-resolution MR imaging of the human brain, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 34, no. 3, (1995a), pp. 433–439.
- [*Wald et al.*, 1995b] Wald, L., Moyher, S., Day, M., *et al.*, Proton spectroscopic imaging of the human brain using phased array detectors, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 34, no. 3, (1995b), pp. 440–445.
- [*Wang et al.*, 2005] Wang, J., Qiu, M., Constable, R., In vivo method for correcting transmit/receive nonuniformities with phased array coils, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 53, no. 3, (2005), pp. 666–674.
- [*Wang et al.*, 1991] Wang, Z., Bolinger, L., Harihara Subramanian, V., *et al.*, Errors of Fourier chemical-shift imaging and their corrections, *Journal of magnetic resonance*, volume 92, no. 1, (1991), pp. 64–72.
- [*Ward*, 1999] Ward, B., *Intracranial segmentation*, Technical report, Biophysics Research Institute, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, 1999.
- [*Wattjes et al.*, 2007] Wattjes, M., Harzheim, M., Lutterbey, G., *et al.*, Axonal damage but no increased glial cell activity in the normal-appearing white matter of patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy, *American Journal of Neuroradiology*, volume 28, no. 8, (2007), pp. 1517–1522.

- [Wattjes *et al.*, 2008] Wattjes, M., Harzheim, M., Lutterbey, G., *et al.*, Prognostic value of high-field proton magnetic resonance spectroscopy in patients presenting with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, *Neuroradiology*, volume 50, no. 2, (2008), pp. 123–129.
- [Weber *et al.*, 1998] Weber, O., Duc, C., Meier, D., *et al.*, Heuristic optimization algorithms applied to the quantification of spectroscopic data, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 39, no. 5, (1998), pp. 723–730.
- [Werner *et al.*, 2001] Werner, P., Pitt, D., Raine, C., Multiple sclerosis : altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage, *Annals of neurology*, volume 50, no. 2, (2001), pp. 169–180.
- [Wheeler-Kingshott and Cercignani, 2009] Wheeler-Kingshott, C., Cercignani, M., About axial and radial diffusivities, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 61, no. 5, (2009), pp. 1255–1260.
- [Whitwell, 2008] Whitwell, J., Longitudinal imaging : change and causality, *Current opinion in neurology*, volume 21, no. 4, (2008), pp. 410–416.
- [Williamson *et al.*, 2006] Williamson, D., Hawesa, H., Thacker, N., *et al.*, Robust quantification of short echo time 1H magnetic resonance spectra using the Pade approximant, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 55, no. 4, (2006), pp. 762–771.
- [Wolinsky *et al.*, 1990] Wolinsky, J., Narayana, P., Fenstermacher, M., *et al.*, Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis, *Neurology*, volume 40, no. 11, (1990), pp. 1764–1769.
- [Wright and Wald, 1997] Wright, S., Wald, L., Theory and application of array coils in MR spectroscopy, *NMR in Biomedicine*, volume 10, no. 8, (1997), pp. 394–410.
- [Wylezinska *et al.*, 2003] Wylezinska, M., Cifelli, A., Jezard, P., *et al.*, Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Neurology*, volume 60, no. 12, (2003), pp. 1949–1954.
- [Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000] Wyss, M., Kaddurah-Daouk, R., Creatine and creatinine metabolism, *Physiological Reviews*, volume 80, no. 3, (2000), pp. 1107–1213.
- [Yarnykh, 2007] Yarnykh, V., Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state : a method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 57, no. 1, (2007), pp. 192–200.
- [Yoshimura *et al.*, 2003] Yoshimura, K., Kato, H., Kuroda, M., *et al.*, Development of a tissue-equivalent MRI phantom using carrageenan gel, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 50, no. 5, (2003), pp. 1011–1017.
- [Young *et al.*, 1998] Young, K., Soher, B., Maudsley, A., Automated spectral analysis II : application of wavelet shrinkage for characterization of non-parameterized signals, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 40, no. 6, (1998), pp. 816–821.
- [Zhang *et al.*, 2001] Zhang, Y., Brady, M., Smith, S., Segmentation of brain MR images through a hidden Markov randomfield model and the expectation-maximization algorithm, *IEEE transactions on Medical Imaging*, volume 20, no. 1, (2001), pp. 45–57.
- [Zhu *et al.*, 1998] Zhu, G., Choy, W., Sanctuary, B., Spectral parameter estimation by an iterative quadratic maximum likelihood method, *Journal of Magnetic Resonance*, volume 135, no. 1, (1998), pp. 37–43.
- [Zhu *et al.*, 2006] Zhu, X., Young, K., Ebel, A., *et al.*, Robust analysis of short echo time 1H MRSI of human brain, *Magnetic Resonance in Medicine*, volume 55, no. 3, (2006), pp. 706–711.

FOLIO ADMINISTRATIF
THÈSE SOUTENUE DEVANT
L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

NOM : BAGORY PRÉNOM : Matthieu	DATE DE SOUTENANCE : 31 mai 2009
TITRE : Développements méthodologiques d'une mesure multi-tissulaire en spectroscopie par résonance magnétique en environnement clinique pour l'évaluation des altérations métaboliques dans la sclérose en plaques	
NATURE : Doctorat FORMATION DOCTORALE : Interdisciplinaire Science Santé FILIÈRE : Ingénierie Pour la Santé	NUMÉRO D'ORDRE : 74-2010
COTE B.I.U. LYON :	CLASSE :
<p>RÉSUMÉ : Ce travail de thèse s'inscrit dans le contexte difficile de compréhension des mécanismes physiopathologiques complexes et des manifestations cliniques très variées qui caractérisent la Sclérose en Plaques (SEP). Si la SEP est reconnue comme une maladie inflammatoire chronique et démyélinisante du système nerveux central, l'histoire naturelle de la maladie sur de larges cohortes de patients ainsi que des études anatomopathologiques ont récemment mis en évidence l'importance d'une composante neurodégénérative. Par ailleurs si l'IRM anatomique constitue le meilleur examen radiologique pour la détection et le suivi des lésions inflammatoires, la faible corrélation observée entre la charge lésionnelle et l'état clinique nous oriente vers le développement de modalités spécifiques aux processus neurodégénératifs et sensibles précocement.</p> <p>Par conséquent, l'objectif de ce travail est l'identification de marqueurs métaboliques, en spectroscopie par résonance magnétique (SRM), permettant de détecter précocement des altérations diffuses afin de mieux prédire la progression de la maladie. A cette fin, nous avons proposé une méthode de quantification des principaux métabolites cérébraux à TE longs (135 ms) et courts (30 ms) par SRM sur un large volume cérébral multi-tissulaire. La transférabilité en routine clinique de la mesure requiert qu'elle soit simple, rapide, robuste et disponible sur des systèmes cliniques. Ces contraintes ont nécessité des développements méthodologiques pour le calcul des concentrations métaboliques, plus spécifiques que les ratios, tels que 1) l'implémentation d'une calibration par référence externe, la correction de la charge de l'antenne corps, l'étude systématique des biais d'acquisition et de traitement du signal, l'optimisation de l'estimation de la ligne de base, 2) le développement d'une correction de la sensibilité en réception de l'antenne réseau, et 3) le développement d'une plateforme de validation par simulation de l'estimation du volume de liquide cérébro-spinal, dont les résultats ont démontrés l'influence sur les concentrations des différence d'atrophie entre formes cliniques.</p> <p>Ces développements ont ensuite été appliqués à l'étude de la sensibilité et de la spécificité de notre mesure multi-tissulaire sur une cohorte transectionnelle de patients présentant les quatre formes cliniques. Nos résultats ont mis en évidence que l'observation reconnue d'une baisse du rapport de N-Acéthyl-aspartate (NAA) sur créatine dans le tissu d'apparence normal est plus imputable à une hausse de la concentration en créatine qu'à une baisse de celle en NAA. Des augmentations des concentrations en créatine, choline et myo-Inositol sont observées par ailleurs, principalement pour les formes progressives d'emblée et secondaires. Enfin, nous avons identifié des altérations précoces et spécifiques aux formes progressives, notamment l'élévation du rapport de choline sur NAA dont une étude par imagerie spectroscopique a révélé l'homogénéité de la distribution spatiale. Ces travaux ouvrent des perspectives intéressantes sur les rôles possibles de la concentration en créatine comme marqueur putatif de la prolifération cellulaire, et du rapport Choline/NAA comme marqueur putatif de l'initialisation de la neurodégénérescence. Leur potentiel prédictif sera notamment étudié dans le cadre d'un suivi longitudinal de cette cohorte de patients.</p>	
MOTS-CLÉS :	
LABORATOIRE DE RECHERCHES : CREATIS-LRMN, UMR 5520 CNRS & U630 Inserm	
DIRECTEUR DE THÈSE : Dominique SAPPEY-MARINIER	
PRÉSIDENT DU JURY : COMPOSITION DU JURY : Jean-François LE BAS (Rapporteur), Isabelle BERRY (Rapporteur), Dirk VAN ORMONDT (Rapporteur), François COTTON (Examinateur), Danielle GRAVERON-DEMILLY (Examinateur), Françoise DURAND-DUBIEF (Examinateur invité), Dominique SAPPEY-MARINIER (Directeur de Thèse)	